



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

**Nuevas series de compuestos
con actividad bloqueadora adrenérgica-B:
modificaciones moleculares de la estructura
de ariloxipropanolamina**

M^a Dolors Pujol Dilmé



Aquesta tesi doctoral està subjecta a la llicència Reconeixement- NoComercial – SenseObraDerivada 4.0. Espanya de Creative Commons.

Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia Reconocimiento - NoComercial – SinObraDerivada 4.0. España de Creative Commons.

This doctoral thesis is licensed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs 4.0. Spain License.



NUEVAS SERIES DE COMPUESTOS CON
ACTIVIDAD BLOQUEADORA ADRENERGICA- β .
MODIFICACIONES MOLECULARES DE LA
ESTRUCTURA DE ARILOXIPROSPANOLAMINA.

Memoria presentada por Dña M^a Dolors Fujol Dilme
para aspirar al grado de Doctor en Farmacia.

Dirigida por

Dr. D. Ricardo Granados Jarque

Dr. D. David Mauleón Casellas

Barcelona, Julio de 1987

BIBLIOTECA DE LA UNIVERSITAT DE BARCELONA



0700084074

Al finalizar este trabajo y realizar una reflexión retrospectiva sobre el mismo, esta página de agradecimientos tan tradicional adquiere un peso específico cuyo verdadero valor resulta muy difícil de reflejar en líneas escritas.

En primer lugar, mi más profunda gratitud al Dr. Don Ricardo Granados Jarque, director de este trabajo, por su constante ayuda y por haberme brindado la oportunidad de iniciarme en los estudios de la Química Farmacéutica. Asimismo, y de un modo muy especial, mi más sincero agradecimiento al Dr. Don David Mauleón Casellas, también director del mismo, por sus acertadas sugerencias, su constante apoyo y, en particular, por su juicio crítico aportados a todas y cada una de las etapas de este trabajo facilitando efizcamente su desarrollo.

Agradezco vivamente el entusiasmo y la paciencia que la Dra. Gloria Rosell ha demostrado al enseñarme y guiarme en todo momento durante la realización de los ensayos farmacológicos.

Recuerdo el apoyo y la amistad sincera que me han ofrecido mis compañeros de laboratorio Dra. Cristina Minguillón y Dr. Antonio Delgado con quienes he compartido los momentos agradables y los no tan agradables.

A todos y cada uno de los compañeros de trabajo y en especial a Don Jaume Miquel por su inestimable colaboración a nivel experimental.

Finalmente mi agradecimiento al Fondo de Investigaciones Sanitarias por la ayuda prestada en la primera etapa de este trabajo.

*¡Que pena! ¡Siempre la misma historia!
Cuando hemos acabado de construirnos una
casa, nos damos cuenta de que, mientras
la edificábamos, hemos aprendido algo
insospechado, algo que habríamos tenido
que saber necesariamente antes de empezar
la obra. ¡Ese eterno y fastidioso "demasiado
tarde"! ¡Esa melancolía de todo lo acabado!*

F. W. Nietzsche

INDICE

1. Introducción y objetivos.....	1
2. Parte sintética.....	47
2.1. Síntesis de N-alkil-(arilalcoxi)propanolaminas... 48	
2.1.1. Formación de los oxiranos (126-136).....	51
2.1.1.1. Alquilación de fenoles (126-129)....	51
2.1.1.2. Síntesis de los arilalcoximetil-	
oxiranos 130-136.....	54
2.1.2. Obtención de las arilalcoxipropanol-	
aminas (55-70).....	56
2.2. Síntesis de N-(2-amidoetil)arilalcoxipropa-	
nolaminas.....	61
2.2.1. Apertura de epóxidos con etilendiamina y	
posterior acilación. Síntesis de los	
compuestos 88 y 102.....	62
2.2.2. Apertura de los epóxidos con las	
N-(2-aminoetil)amidas 144 y 145.....	65
2.3. Síntesis de los isómeros <i>eritro</i> y <i>treo</i> de	
ariloxi y arilalcoxi 1-(2-piperidil)etanolos.....	76
2.3.1. Formación de la 2-(2-oxiranil)piridina.....	80
2.3.2. Apertura del oxirano (155).....	81
2.3.2.1. Síntesis de 2-ariloxi-1-(2-piri-	
dil)etanolos (148 y 152).....	81
2.3.2.2. Síntesis de los 2-(arilalcoxi)-	
1-(2-piridil)etanolos 153 y 154.....	87
2.3.3. Hidrogenación catalítica del anillo de	
piridina de los compuestos 148-154.....	90
2.3.4. Separación de los estereoisómeros <i>eritro</i>	
y <i>treo</i>	91
2.3.5. Hidrólisis de los derivados N-acetilados	
(159-165).....	108
2.3.6. Isomerizaciones entre los compuestos N-ace-	
tilados (<i>eritro</i> / <i>treo</i>).....	116
2.4. Síntesis del análogo N-metilado 123- <i>eritro</i> y	
123- <i>treo</i>	120

3. Valoración farmacológica y discusión de los resultados..	126
3.1. Actividad β -bloqueadora de aril(alcoxi)	
propanolaminas.....	132
3.1.1. Compuestos con sustituyentes	
N-isopropilo y N-terc-butilo.....	132
3.1.2. Relaciones estructura-actividad	
en las N-amidoetil(arilalcoxi)propanolaminas.....	143
3.2. Relaciones estructura-actividad en	
2-ariloxi- y 2-(arilalcoxi)-1-(2-piperidil)etanolos.....	155
4. Experimental de química.....	169
4.2. Síntesis de N-isopropilo y	
N-terc-butilo(arilalcoxi)propanolaminas.	
Compuestos <u>55-70</u>	172
-Formación de 2-(ariloximetil)oxiranos a partir de	
fenoles. Método general 1.....	175
-Formación de 2-(arilalcoximetil)oxiranos a	
partir de alcoholes. Método general 2.....	175
-Apertura de epóxidos con isopropilamina.	
Método general 3.....	180
-Apertura de epóxidos con terc-butilamina.....	181
4.3. Síntesis de N-(2-amidoetil)arilalcoxipropanolaminas y ariloxipropanolaminas.....	190
-Síntesis de los compuestos <u>140</u> y <u>141</u>	190
-Síntesis de los compuestos <u>88</u> y <u>102</u>	191
-N-(2-fenilacetamidoetil)propanolaminas.	
Método general 5.....	194
-N-(2-isobutiramidoetil)propanolaminas.	
Método general 6.....	198
4.4. Síntesis de <i>eritro</i> y <i>treo</i> 2-ariloxi-1-(2-piperidil)etanolos (compuestos <u>148</u> y <u>154</u>).....	203
-Reducción de 1-(2-piridil)etanolos a 1-(2-piperidil)etanolos.	
Método general 7.....	210

determinación del pKa.....	350
7. Conclusiones.....	369
8. Bibliografía.....	377
9. Apéndice.....	385

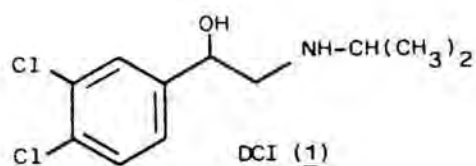
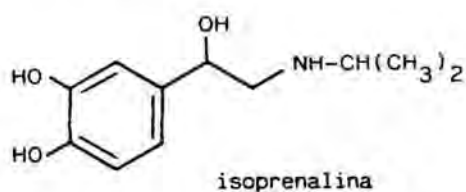
-Carbonato de fenilo y de (2-fenoxi)	
-1-(N-fenoxi-carbonil-2-piperidil)etilo (158)....	213
-Acetilación de la mezcla de estereoisómeros de los 1-(2-piperidil)etanoles. Procedimiento general 8. Compuestos 159-165.....	213
-Hidrólisis del carbonato-carbamato 158. <i>eritro</i>	
-2-Fenoxi-1-(2-piperidil)etanol 116.....	220
-Hidrólisis de 1-(N-acetil-2-piperidil)etanoles. Método general 9. Compuestos 116-122.....	221
-1-Fenoximetil-3,5,6,7,8,8a-hexahidro-1H-oxazolo (3,4-alpiridina (172).....	228
- <i>eritro</i> -2-Fenoxi-1-(N-metil-2-piperidil)eta- nol (123).....	230
- <i>treo</i> -2-Fenoxi-1-(N-metil-2-piperidil)eta- nol (123).....	231
4.5. Espectros.....	235
5. Experimental de farmacología.....	276
5.2.1. Material.....	277
5.2.2. Métodos.....	278
5.2.2.1. Preparación de aurícula aislada de cobaya.....	278
5.2.2.2. Preparación de cadena traqueal de cobaya.....	281
5.2.3. Expresión gráfica de los resultados. Cálculo del pA_2	284
5.3. Representación gráfica de las curvas concen- tración-respuesta para la determinación del pA_2	287
6. Determinación de coeficientes de reparto y valores de pK_a	341
6.1. Determinación del coeficiente de reparto.....	345
6.1.1. Material y métodos.....	345
6.2. Determinación del pK_a	347
6.2.1. Material y métodos.....	347
6.2.2. Expresión de los resultados.....	348
6.3. Resultados experimentales obtenidos en la	

1. INTRODUCCION Y OBJETIVOS

A principios de siglo, Langley postuló la existencia, en distintos tejidos del cuerpo humano, de estructuras capaces de reconocer a los neurotransmisores y manifestó que su correcta ocupación, según el esquema propuesto por Ehrlich en 1909, daría lugar a la aparición de las respuestas fisiológicas en los órganos determinados. Estas enigmáticas "estructuras", la mayoría de naturaleza lipoproteica, denominadas receptores, son y han sido objeto de múltiples y diversos temas de investigación.

El tipo de acción de un neurotransmisor o fármaco es función de la naturaleza del receptor con el cual interacciona, mientras que el nivel de la respuesta depende de la intensidad e idoneidad con que se produce dicha interacción.

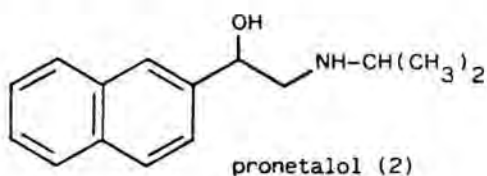
Concretamente, dentro del sistema adrenérgico y por comparación de las actividades de distintas ariletanolaminas, Ahlquist estableció en 1948 la existencia de dos tipos de receptores, que designó como α y β . Hipótesis que fue confirmada diez años más tarde con la aparición' del DCI (dicloroisoproterenol, 1), primer bloqueador específico de los receptores β .



El DCI procede de la modificación molecular de la isoprenalina (agonista β -adrenérgico), en la que se sustituyen

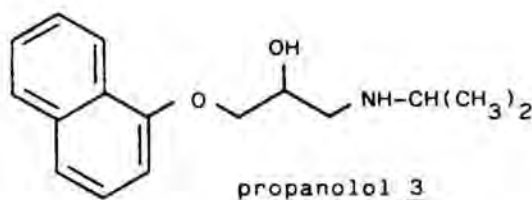
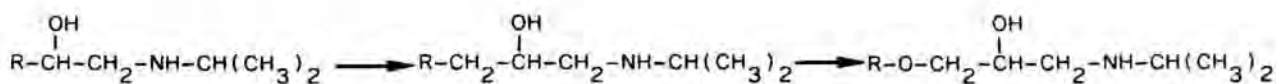
los grupos hidroxilo del catecol por átomos de cloro. Sin embargo, no resulta un β -bloqueador excelente, debido a que el caracter agonista no desaparece por completo con esta farmacomodulación.

Smith y Howe publicaron en 1968 un trabajo², basado en un estudio sistemático de diversas ariletanolaminas diseñadas por modificación molecular de la propia isoprenalina, del cual surgió el pronetalol (2), que rápidamente se impuso como un nuevo prototipo de fármacos bloqueadores β .



Poco tiempo después, en una serie sistemática de ensayos farmacológicos, se descubrió que el pronetalol provocaba tumores a los animales de experimentación, lo cual hizo imposible su utilización clínica.

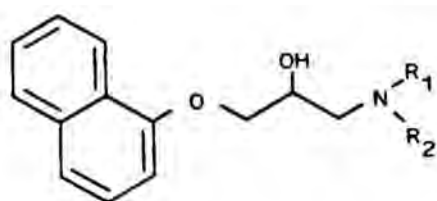
Este primer resultado decepcionante y la necesidad de disponer de un β -bloqueador útil en terapéutica fomentaron la investigación en este campo, de modo que el mismo equipo de trabajo que había diseñado el pronetalol, pocos años más tarde patentó una nueva familia estructural de fármacos bloqueadores β , denominada genéricamente ariloxipropanolaminas. Dichas estructuras proceden de la modificación molecular del prototipo pronetalol por adición de una agrupación "oximetileno" (-O-CH₂-) entre el anillo aromático y la cadena lateral³.



La actividad de los β -bloqueadores con estructura de ariloxipropanolamina fue superior a la de sus análogos derivados de las ariletanolaminas. Surgió así el propranolol (3)⁴ el cual, con una potencia de 10 a 20 veces superior a la del pronetalol, pasaba a ocupar el primer puesto dentro de los β -bloqueadores y no sólo como prototipo para el diseño de otros fármacos, sino que además resultaba efectivo clínicamente. Aún hoy, veinte años después, continúa su uso terapéutico con pleno éxito para el tratamiento de la angina de pecho, arritmias cardíacas e incluso como coadyuvante en el tratamiento de la hipertensión junto a fármacos diuréticos.

Sorprendentemente, el isómero 2-naftoxi resultó mucho menos activo que el propio propranolol, a pesar de su mayor semejanza estructural con el pronetalol del que proceden.

En vista de los resultados anteriores, Crowther y Smith⁵ prepararon una serie de 69 análogos del propranolol, en la que se variaba la sustitución sobre el átomo de nitrógeno; los ensayos farmacológicos se llevaron a cabo en el gato anestesiado, a dosis única por vía intravenosa. Los resultados obtenidos permitieron deducir algunas relaciones estructura-actividad; así, para una fórmula general como la siguiente:



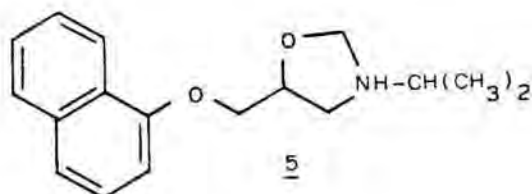
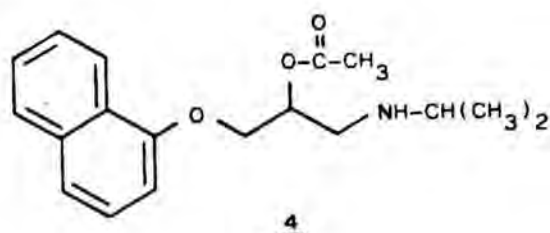
$R_1, R_2 = H, \text{alquilo, fenilo}$

la actividad óptima se halla en las aminas secundarias ($R_2=H$), cuyo sustituyente R_1 presenta ramificación en el carbono α (isopropilo, *terc*-butilo, etc.). La potencia disminuye para el radical isobutilo, que presenta dicha ramificación en el carbono β . Sorprendentemente, la amina primaria ($R_1=R_2=H$) posee cierta actividad β -bloqueadora. La pérdida de potencia se acentúa para las aminas secundarias cuyo sustituyente sea

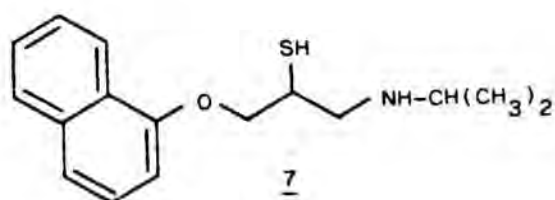
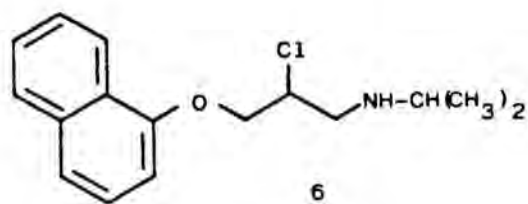
un grupo fenilo, aunque la presencia de un grupo fenetilo o 3-fenilpropilo suele comunicar una elevada potencia bloqueadora β .

Vemos pues que los requisitos estructurales alrededor del átomo de nitrógeno de las ariloxipropanolaminas son muy parecidos a los que se hallaban para las ariletanolaminas, tanto agonistas como antagonistas, lo que sugiere un lugar de unión común en el receptor β -adrenérgico, al menos en parte, para la fracción de la molécula que contiene la agrupación aminoalcohol.

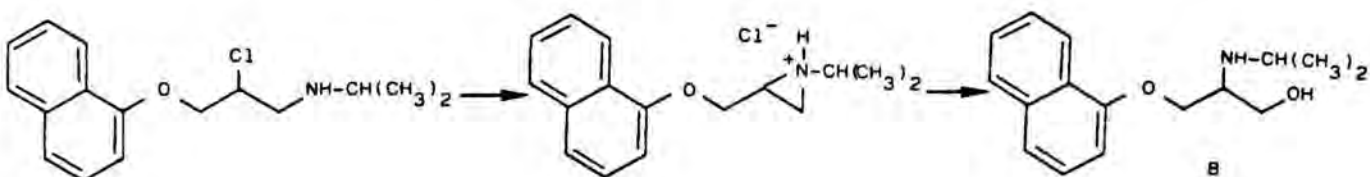
Cambios en la cadena del propanolol, tales como la esterificación del alcohol (por ejemplo en 4) o bien la inclusión del hidroxilo en un ciclo de oxazolidina (en 5), a pesar de ser modificaciones que pueden revertir metabólicamente al propanolol, resultaron ser menos activas que el propio patrón.



Las modificaciones moleculares que indicarían la necesidad de la presencia de un grupo hidroxilo en la cadena principal se fueron sucediendo. Se sintetizaron estructuras⁵ en las que el grupo -OH se substituyó por Cl (compuesto 6), por SH (compuesto 7) o incluso por SC(=NH)-NH₂.



El compuesto 7 presentó cierta actividad (24% de inhibición de la taquicardia inducida en el gato, con una dosis de 100 µg/Kg); sin embargo, el compuesto 6 resultó ser totalmente inactivo. La pérdida total de actividad se atribuyó a que la hidrólisis de la sal de aziridinio intermedia no conduce al propranolol, sino a su isómero inactivo 8.



Asimismo, Zaagsma⁶ estudió la importancia del grupo hidroxilo en derivados del *meta*-doberol (9), a través de su sustitución por otros grupos, como se indica en la Tabla siguiente, en la que los datos farmacológicos se expresan en pA₂.

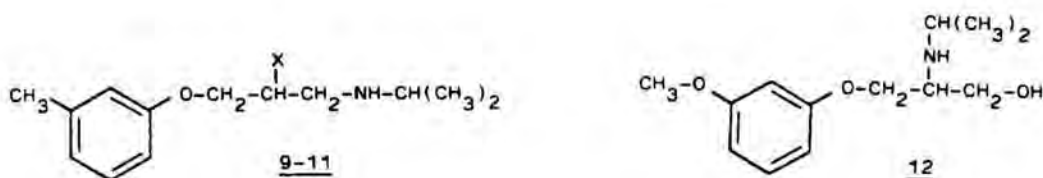


Tabla 1. Potencia β-bloqueadora de los compuestos 9-12

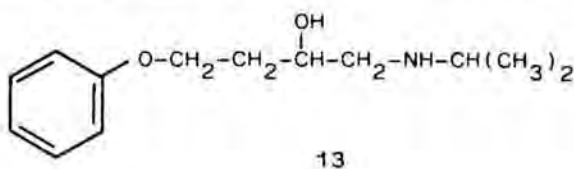
Compuesto	X	pA ₂ (aurícula)	pA ₂ (tráquea)
<u>9</u>	-OH	8,76	7,97
<u>10</u>	-OCH ₃	5,41	Inactivo
<u>11</u>	-Cl	Inactivo	Inactivo
<u>12</u>	—	5,08	5,21

Los resultados demuestran que la sustitución del -OH tiene un efecto negativo sobre la potencia β-bloqueadora. Por otro

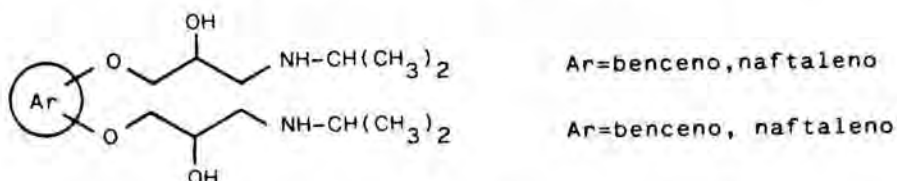
lado el intercambio de las funciones alcohol e isopropilamina de la misma molécula, provoca en el *meta*-doberol (9) una gran reducción de la actividad bloqueadora β .

Se pone de manifiesto así la vital importancia del grupo hidroxilo en las ariloxipropanolaminas, dato que apoya la hipótesis de que dicho grupo funcional interviene en la unión con el receptor, por formación de enlaces de hidrógeno o dipolo-dipolo.

En cuanto a la longitud de la cadena principal, los resultados experimentales indican la necesidad de tres unidades de carbono, dispuestas linealmente entre el oxígeno etéreo y el grupo amino. El alargamiento en un carbono conduce a la pérdida total de actividad³ (compuesto 13).



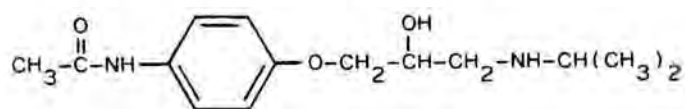
Puesto que se atribuye a la cadena lateral de propanolamina una importancia capital, se procedió al estudio de compuestos⁷ aril-diéteres, que presentan dos cadenas de propanolamina sobre un mismo núcleo aromático (Ar).



Todos los diéteres aromáticos resultaron ser antagonistas competitivos de la isoprenalina en los ensayos llevados a cabo tanto en aurícula como en tráquea; sin embargo, mostraron una actividad notablemente inferior a la del correspondiente monoéter. La disminución de la actividad podría atribuirse a la gran variación de volumen (impedimiento estereo) creada al introducir la segunda cadena, al exceso de hidrofilia que ha ganado la molécula, o bien a ambas.

Quizás la parte de la molécula de las ariloxipropanolaminas que más atrae el interés de los investigadores, de aquí que sea la más estudiada, es la zona aromática. Se han realizado miles de modificaciones que van desde la introducción de los más variados sustituyentes hasta el intercambio del grupo aromático clásico, naftilo o fenilo, por heterociclos.

El grupo de trabajo de Crowther y Smith^o prepararon diversos análogos del propanolol, en los cuales el núcleo aromático presentaba un sustituyente "acilamino" (R-CO-NH-). En general resultaron ser potentes bloqueadores β-adrenérgicos, de entre los que cabe destacar el practolol (14) que, a diferencia del propanolol, inhibe la respuesta de la isoprenalina selectivamente, es decir, inhibe la taquicardia inducida por la isoprenalina, pero antagoniza muy débilmente el efecto de la isoprenalina sobre los bronquios.



practolol 14

La observación de estos efectos llevaría a elegir el practolol como modelo para la síntesis de compuestos cardioselectivos, al mismo tiempo que confirmaba la existencia de dos tipos de receptores β. Así, experimentos con análogos sintéticos de la norepinefrina (agonistas) sugirieron la existencia de dos subtipos de receptores β, distribuidos en distintos tejidos. Los receptores que se hallan bajo el dominio del tejido cardíaco se denominaron β₁ y los presentes en la tráquea y los bronquios, β₂. Actualmente existe evidencia de la presencia de receptores β₁ y β₂ en ambos tejidos, aunque en distinta proporción. Además, teniendo en cuenta la naturaleza proteica de los receptores, tanto la distribución como la proporción entre ambos subtipos varía de una especie animal a otra.

En un principio no se disponía de datos farmacológicos indicativos de la actividad β_1 y β_2 , puesto que los ensayos se llevaban a cabo en animal vivo a dosis única, valorando la inhibición de la taquicardia o el efecto presor en general. Una vez establecida por Lands⁹ en 1967 la existencia de dos subtipos de receptores, β_1 y β_2 , los ensayos farmacológicos se llevaron a cabo de un modo más específico y, concretamente, los bloqueadores β pasaron a ensayarse en órgano aislado: tráquea (β_2) y aurícula (β_1) de cobaya, lo cual permitió indicar la selectividad además de la propia potencia bloqueadora del compuesto.

La introducción del grupo acilamino en las posiciones 2 y 3 del núcleo aromático, para dar isómeros del practolol, origina una pérdida de actividad¹⁰, siendo por tanto la posición 4 la más favorecida. Cabe mencionar que, aunque el practolol (14) sea cardiosselectivo, es tres veces menos activo que el propio propanolol, lo que indicaría que se gana selectividad por una pérdida de actividad β_2 , más que por un aumento de potencia β_1 .

Trabajos relacionados¹¹ indican que la sustitución en el anillo con grupos lipófilos (Cl-, CH₃-, CH₃-CH₂-) o hidrófilos (NO₂-, CH₃O-) resulta más favorable en las posiciones 2 y 3 que en la 4. La siguiente relación de potencias bloqueadoras¹², expresadas en DE₅₀ (μ g/Kg) para inhibir la taquicardia inducida por la isoprenalina en la rata anestesiada, pone de manifiesto lo que se acaba de indicar (Tabla 2).

Puede apreciarse que el carácter atrayente o dador del sustituyente no influye en cuanto a la potencia del isómero *orto*. Sin embargo, sí que tiene importancia para el isómero *para*, como refleja el compuesto que presenta en su estructura un grupo nitro, y que resultó ser el más activo de la serie.

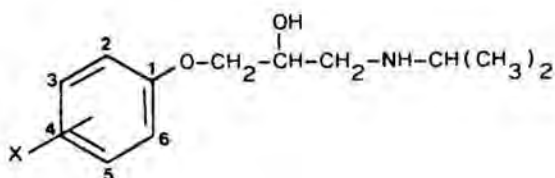
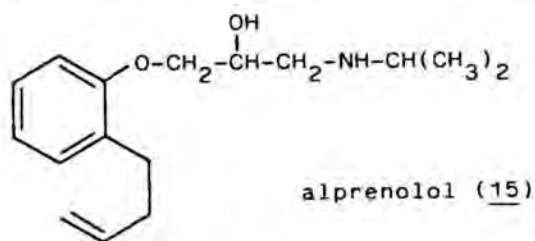
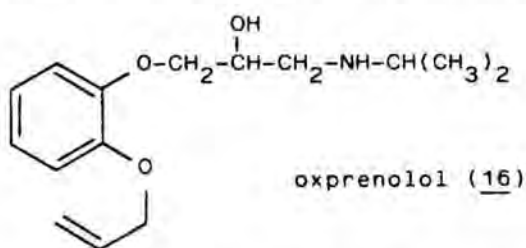


Tabla 2. Potencias bloqueadoras de compuestos sustituidos en el anillo aromático, expresada en DE_{50} ($\mu\text{g/Kg}$).

X en posición	Sustituyente X			
	CH_3-	$\text{Cl}-$	$\text{CH}_3-\text{O}-$	NO_2
2	33	14	40	32
3	106	50	30	186
4	666	706	112	2,36

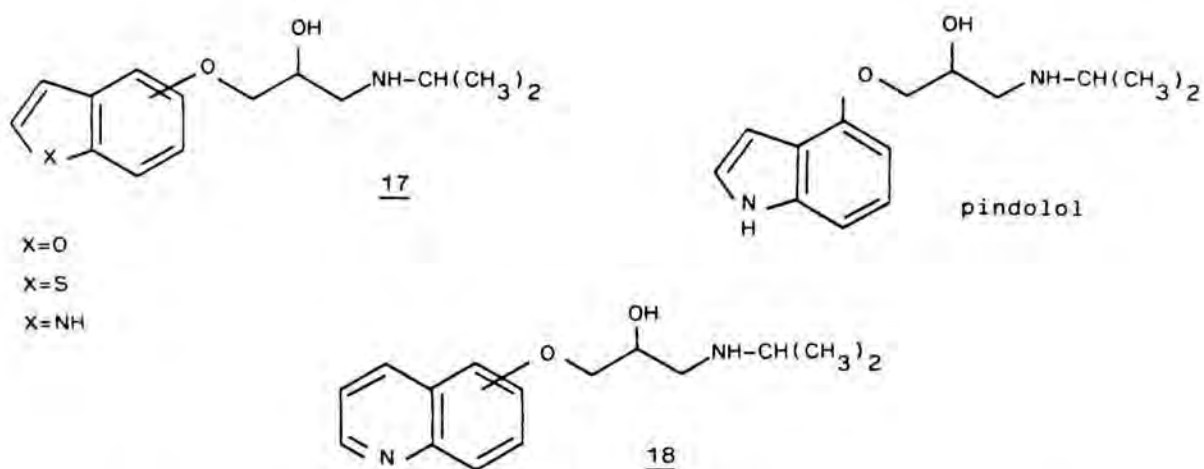
El propio propanolol (3) puede considerarse como un derivado sustituido en la posición 2. Asimismo los grupos alquenoilo y aliloxilo en posición *orto* proporcionan un aumento de actividad. Ambos compuestos, denominados alprenolol (15) y oxprenolol (16), pueden considerarse análogos del propanolol en los que se ha efectuado una apertura de anillo; los ensayos farmacológicos indican que son compuestos de elevada potencia, aunque carentes de selectividad.



Al trasladar el sustituyente a la posición 4 se observa un considerable aumento de la actividad β_1 frente a una disminución de la potencia β_2 . Esto indicaría que la sustitución en posición 4 es la idónea para obtener fármacos cardioselectivos. En cuanto a los patrones de sustitución sobre el anillo aromático, ariletanolaminas y ariloxipropanolaminas siguen caminos totalmente

independientes, tanto en lo referente a las posiciones a ocupar como en el tipo de sustituyente. Dicho comportamiento induce a pensar que ambas estructuras tengan el anillo aromático orientado hacia posiciones distintas en su unión con el receptor adrenérgico, coincidiendo en la disposición de la cadena de aminoalcohol.

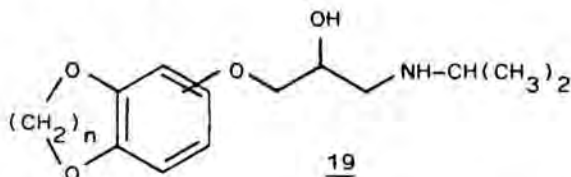
Howe y Smith¹³ prepararon también una serie de compuestos con el fin de estudiar la variación de la potencia bloqueadora al sustituir el núcleo aromático por un sistema heterocíclico.



Los compuestos que poseen un núcleo aromático benzocondensado (benzofurano, benzotiofeno, indol, quinoleína, isoquinoleína, etc.) pueden considerarse análogos del propanolol, en los que parte del anillo de naftaleno ha sido reemplazado por un núcleo heterocíclico. Por analogía con los fenil derivados sustituidos, tratados anteriormente, los compuestos que presentan la cadena de oxipropanolamina en posición equivalente a la posición α del propanolol resultaron ser tanto o más activos que el propio patrón (3). Tal es el caso del pindolol (17, X=NH, cadena en 4), que posee en su estructura un anillo de indol sustituido en la posición 4 y que es un bloqueador β potente utilizado en terapéutica y también en ensayos farmacológicos con radioligandos.

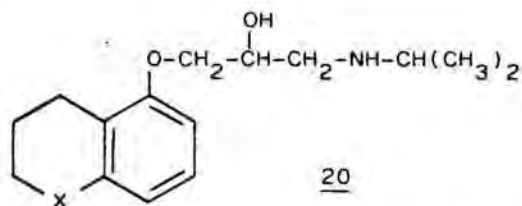
Las quinoleínas (18) que presentan mayor potencia bloqueadora son las que ostentan la cadena principal en la posición 5, mientras que el isómero 8-sustituido tiene menor actividad, indicando con ello que la orientación del heterociclo no carece de importancia.

Referente a los diéteres cíclicos cuya estructura general 19 puede esquematizarse como sigue:



las mayores potencias se hallan en aquellos compuestos con $n=2$ y $n=3$, mientras que la disposición de la cadena principal será óptima en α respecto del heterociclo.

Debido a la semejanza estructural y a la analogía de las respuestas farmacológicas, los datos bibliográficos de que se dispone son suficientes para describir una estructura general 20 para los bloqueadores β de tipo heterocíclico, Así, los requisitos estructurales para este grupo de fármacos podrían esquematizarse como se indica a continuación.



Para la actividad óptima, X debe ser un heteroátomo tal como N, O, o S, mientras que en la posición 4 puede introducirse otro heteroátomo o bien puede suprimirse incluso el propio carbono. Esta estructura engloba a los compuestos 21 y 22 derivados del bencimidazol^{14,16}, que pueden considerarse bioisómeros del pindolol (19) o incluso del propio propanolol (3); en la Tabla 3 se recogen sus valores de pA_2 .

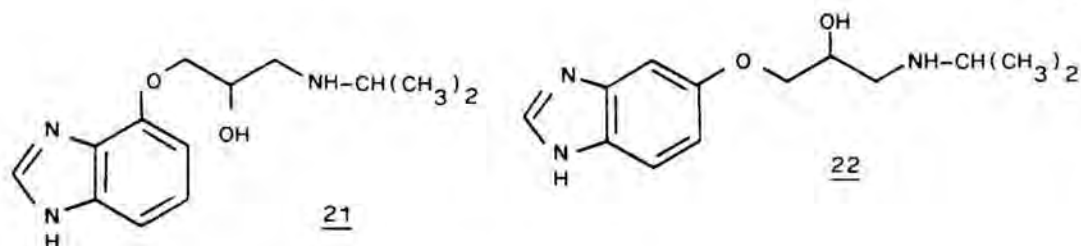
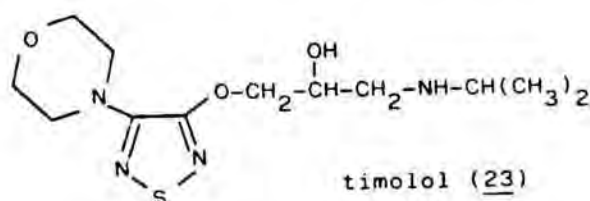


Tabla 3. Actividades expresadas en pA_2 para los isómeros 21 y 22.

Compuesto	pA_2 (aurícula)	pA_2 (tráquea)	Selec. β_1/β_2
<u>22</u>	6,00	6,42	2,6
<u>21</u>	7,40	8,64	17
Propranolol	8,02	7,83	0,6

La actividad relativa de los bencimidazoles 21 y 22 no contradice lo discutido anteriormente en cuanto a la posición de la cadena principal, ya que el compuesto 21, sustituido en α , presenta un potencia bloqueadora superior a la de su isómero 22, tanto en aurícula como en tráquea.

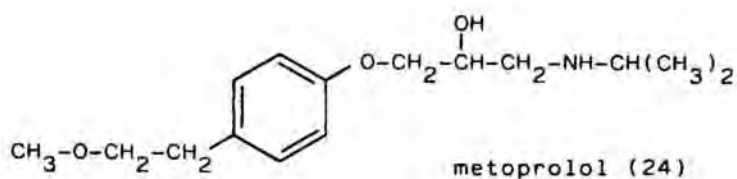
En general, los análogos que contienen un núcleo heterocíclico y presentan una potencia bloqueadora β similar o superior a la del propranolol (3) pueden considerarse como ariloxipropanolaminas en las cuales el núcleo aromático estuviese "sustituido" (condensado) con el heterociclo; apoya esta afirmación el hecho de que las posiciones más favorables para la sustitución coincidan en ambas series de compuestos. No obstante, se conocen también algunas heteroariloxipropanolaminas carentes del propio anillo bencénico, como ocurre en el compuesto 23, denominado timolol¹⁶ el cual presenta una actividad comparable a dosis única a la del propio propranolol en la rata anestesiada.



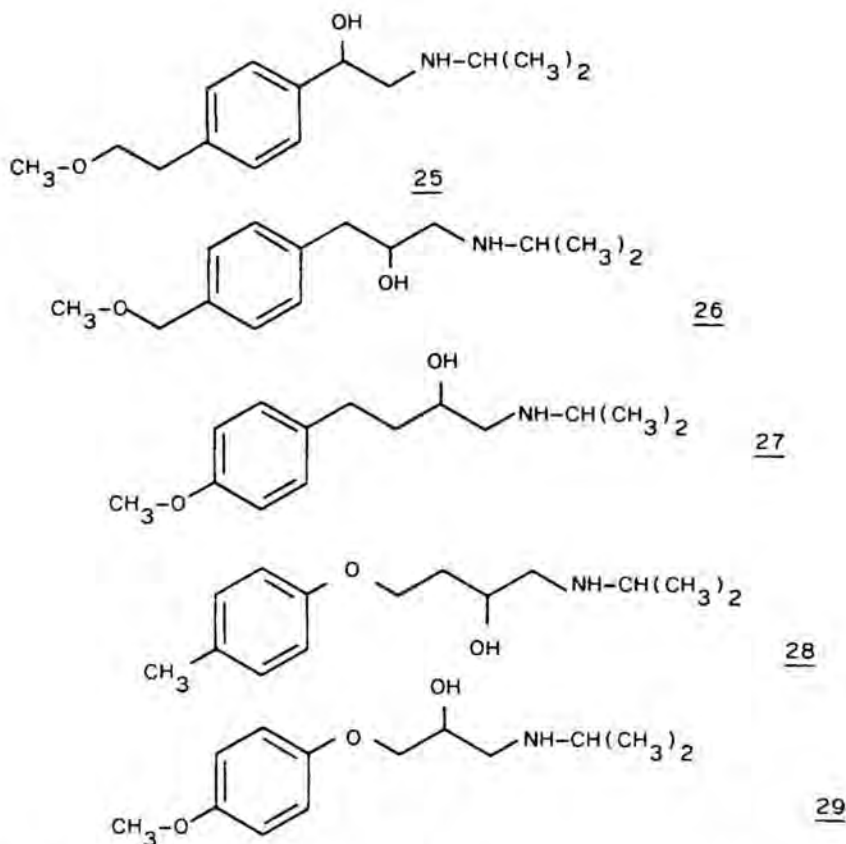
El sustituyente de la posición 4 no puede suprimirse, aunque se describe el cambio por un fenilo, cloro, etilo, etc. sin pérdida acusada de actividad. En un trabajo relacionado con el anterior se sintetizaron varios isómeros del anillo de tiadiazol, variando la posición de los heteroátomos del anillo. Con los resultados farmacológicos obtenidos se llega a la conclusión de que la disposición óptima es la que ostenta el anillo heterocíclico del compuesto 23, ya que el resto de isómeros presentaron escasa o nula actividad.

Las ariloxipropanolaminas son consideradas bloqueadores β más potentes que las ariletanolaminas, de las que proceden por introducción de un fragmento $-O-CH_2-$ entre el anillo aromático y la cadena lateral. Surge por tanto la cuestión de si es necesaria esta agrupación para la correcta interacción con el receptor. A fin de aclarar este punto, se sintetizaron un gran número de estructuras, diseñadas por modificaciones moleculares que se creían oportunas en aquel momento (bioisosterismo, ampliación o reducción de los elementos presentes y otras).

Nilsson y Lövgren¹⁸ modificaron la distancia relativa existente entre el núcleo aromático y el grupo amino, concretamente basándose en el metoprolol (24), bloqueador selectivo β_1 .



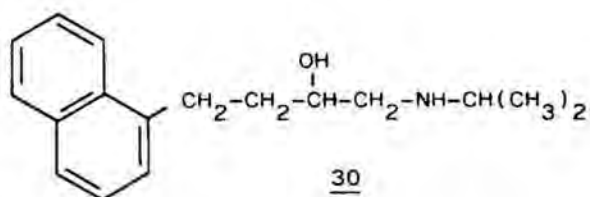
Las modificaciones que realizaron pueden describirse como una traslación del anillo bencénico a lo largo de las dos cadenas, de modo que si la una crece por adición de algún átomo o agrupación de átomos, la otra disminuye de forma equivalente. De esta manera se logra que las fluctuaciones de los parámetros físicos, como la lipofilia, sean lo más pequeñas posible.



Se trata de un conjunto de isómeros estructurales con una lipofilia similar, en los que de uno a otro varía la distancia entre el átomo de nitrógeno y el anillo aromático. los ensayos farmacológicos expresados en K_0 (valores para el efecto antagonista en corazón de rata), indican que el compuesto 25 con estructura de ariletanolamina (supresión del $-O-CH_2-$ del compuesto 24) resultó ser unas 30 veces menos activo que el propio metoprolol, conclusión que viene a apoyar la hipótesis de que las ariloxipropanolaminas son más potentes que sus precedentes con estructura de ariletanolamina. El resto de los compuestos 26, 27 y 28 presentaron todos ellos menor potencia que el compuesto patrón 29, lo cual sugiere que es necesaria la presencia del oxígeno etéreo y una cadena de propanolamina (3 unidades de carbono) para conseguir una actividad óptima.

Howe¹⁹, en un trabajo relacionado con el anterior, observó que la sustitución del oxígeno etéreo del propanolol por un grupo metileno conduce a una notable reducción de la potencia; así el compuesto 30 muestra una actividad 100 veces inferior a la del propanolol. Este resultado sugirió la posibilidad de que el oxígeno etéreo esté involucrado en la unión con el

receptor, mediante los electrones no compartidos de que dispone. La contribución a la unión puede también atribuirse al efecto inductivo electroatrayente del átomo de oxígeno.



Apoyaba la anterior sugerencia un estudio llevado a cabo por Leclerc²⁰, quien obtuvo compuestos inactivos al sustituir el mencionado átomo de oxígeno por uno de nitrógeno. Sin embargo, cabe indicar que además se trataba de compuestos carentes del núcleo aromático.

Los trabajos hasta aquí comentados parecen indicar que el oxígeno etéreo es importante para la afinidad, pero no indican explícitamente si siempre debe estar presente como tal o si existe una mayor libertad estructural. Según este razonamiento, se llevaron a cabo estudios en los que se modificó la estructura de ariloxipropanolamina para dar nuevas series con características funcionales distintas.

Por una parte se sintetizaron una serie de éteres de oxima, que en realidad pueden considerarse ariloxipropanolaminas en las que se ha incorporado un grupo -C=N- entre el anillo aromático y el oxígeno etéreo de la cadena principal. El primer trabajo de este tipo, realizado por Martini²¹, no tuvo éxito, debido a la escasa actividad de los compuestos estudiados. En 1977, tres años más tarde, Leclerc²² publicó una serie más amplia de 60 compuestos, también con estructura de éteres de oxima, que incluía algunos de los pertenecientes al trabajo anterior. La valoración biológica, realizada en aurícula (β_1) y tráquea (β_2) de cobaya, indica que ninguno supera claramente la actividad del propanolol (3). Sin embargo, cabe mencionar ciertos derivados de la fluorenona como 31 y 32, cuya actividad, muy a tener en cuenta, se resume en la Tabla 4 siguiente.

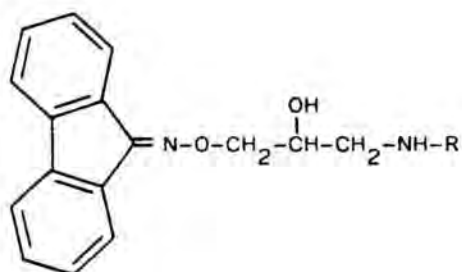


Tabla 4. Actividad bloqueadora adrenérgica para éteres de oxima fluorénicos.

Compuesto	R	pA ₂		Selec.
		Aurícula	Tráquea	β ₂ /β ₁
<u>31</u>	i-Pr	7,39	6,78	0,2
<u>32</u>	t-Bu	7,04	9,23	155
<u>3</u>		8,62	8,47	1,5

El compuesto 32, conocido como IPS-339, según los datos aquí tabulados resulta ser un potente bloqueador muy selectivo β₂, 155 veces más activo en tráquea que en aurícula. Sin embargo Baldwin²³, en el año 1982, describió la síntesis y valoración farmacológica del mismo fármaco IPS-339, junto a la de sus dos enantiómeros por separado, haciendo hincapié en que sus resultados no concordaban con los publicados por Leclerc anteriormente, como puede observarse en la Tabla 5.

Tabla 5. Potencia bloqueadora adrenérgica para los enantiómeros S y R del compuesto 32.

Compuesto	pA ₂ (aurícula)	pA ₂ (tráquea)
S- <u>32</u>	7,43	7,77
R- <u>32</u>	7,88	7,74
(R,S)- <u>32</u>	7,47	7,81

La gran selectividad β₂ del compuesto 32 en el primer trabajo, no manifestada en el segundo, Baldwin y col. la atribuyen a la pendiente de la recta de regresión obtenida con los datos biológicos experimentales. Tratándose de bloqueos competitivos, se acepta una pendiente lo más próxima posible a

la unidad, mientras que las pendientes halladas para el compuesto 32 en el trabajo desarrollado por Leclerc habían sido de 1,32 en aurícula y 0,66 en tráquea. Teniendo en cuenta que el pA_2 final se expresa como el cociente entre la ordenada en el origen y la pendiente, esto explicaría la diferencia de actividades observada, quedando exaltada la potencia β_2 y reducida la β_1 hasta el punto de sugerir una falsa selectividad.

A fin de ampliar el conocimiento sobre el comportamiento de estas estructuras β -bloqueadoras no clásicas, Leclerc²⁴ preparó otra serie sistemática de éteres de oxima alifáticos, que le permitió estudiar la importancia del núcleo aromático conjuntamente con la ausencia de oxígeno etéreo. Además, esta serie se completó con las correspondientes alcoxiopropanolaminas que le facilitarían la comparación conducente al establecimiento de relaciones estructura-actividad.

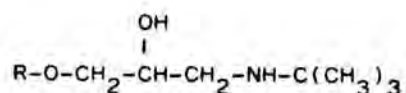









Tabla 6. Relación de actividades de diversos bloqueadores adrenérgicos carentes de anillo aromático.

Compuesto	R	pA_2 (aurícula)	pA_2 (tráquea)
<u>33</u>		6,51	7,65
<u>34</u>		7,98	7,90
<u>35</u>		8,30	8,67
<u>36</u>		8,01	7,09
<u>37</u>		4,90	5,30
<u>38</u>		7,09	6,23
<u>39</u>		4,51	4,51
<u>3</u>		8,62	8,47

Varias de tales oximas alifáticas muestran una interesante actividad β -adrenérgica y se observa que, en general, son mucho más potentes que sus correspondientes análogos éteres de alquilo. El compuesto 35, con una potencia equiparable a la del propio propranolol, resultó ser 6.000 veces más potente que el éter correspondiente 39. Por otra parte, la reducción de la función oxima a hidroxilamina comporta una gran pérdida de actividad, según se desprende de la comparación entre los compuestos 34 y 37. La considerable actividad de estos derivados que contienen una función oxima alifática podría ser debida a la gran densidad electrónica del ciclopropilo, así como a su posible conjugación (no clásica) con la función oxima.

Según los resultados obtenidos, el núcleo aromático no parece ser imprescindible para la acción bloqueadora β -adrenérgica, aunque su ausencia influye más profundamente en la actividad de las (alquil)oxipropanolaminas que en la de los mencionados éteres de oxima. Otro trabajo publicado en 1980 por Leclerc²⁵ vendría a confirmar lo anterior.

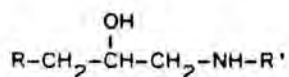


Tabla 7. Actividades de distintos bloqueadores adrenérgicos totalmente alifáticos.

Compuesto	R	R'	pA ₂ (aurícula)	pA ₂ (tráquea)
<u>40</u>	i-PrO-	i-Pr	5,35	6,01
<u>41</u>	i-PrO-	t-Bu	4,87	6,37
<u>42</u>	MeO-	t-Bu	4,70	4,13
<u>43</u>	HO-	i-Pr	4,04	4,48
<u>44</u>	i-PrCH ₂ O-	t-Bu	6,31	7,49
<u>45</u>	i-PrNH-	i-Pr	3,70	inactivo
<u>3</u>			8,62	8,47

Los resultados obtenidos, junto a otros²⁶ basados en estructuras donde el anillo aromático se ha sustituido por un cicloalquilo o simplemente por grupos alquilo, indican que el cambio de un núcleo aromático por un radical con la lipofilia apropiada (compuesto 44) no lleva siempre consigo una pérdida considerable de actividad. Así, la presencia de la porción aromática, cuyas interacciones de tipo Van der Waals se creían necesarias para una correcta unión fármaco-receptor, parece no ser esencial, idea que se opone a la hipótesis inicialmente planteada por los investigadores del momento, que veían al núcleo aromático como una parte intocable de la estructura de los β -bloqueadores potentes.

La reducción del tamaño del grupo alquilo o su ausencia, compuestos 42 y 43, comporta una pérdida de actividad, lo cual vendría a indicar que es necesaria una cierta lipofilia para la actuación sobre el receptor adrenérgico. El compuesto 45, análogo estructural del compuesto 40 con un átomo de nitrógeno en lugar de la agrupación éter, resultó ser prácticamente inactivo, poniendo de manifiesto una vez más la importancia del átomo de oxígeno. No obstante, la falta de actividad de 45 podría deberse a su elevada hidrofilia, dado que se trata de una diamina doblemente protonada.

Otra modificación relacionada con las ariloxipropanolaminas consiste en la introducción de un grupo carbonilo ($-C=O$) entre el anillo aromático y la cadena lateral, para dar ésteres de propanolamina. Un primer trabajo^{27a} consistió en la síntesis de ésteres del ácido piperónico, 46-48 (Tabla 8). Los compuestos 46-48 mostraron una actividad bloqueadora β inferior a la del propanolol, a pesar de carecer de la agrupación éter. En un trabajo llevado a cabo en nuestro laboratorio^{27b} se estudió la actividad de una serie de ésteres de oxipropanolamina 49-52. Tal como indican los ensayos farmacológicos, llevados a cabo en aurícula y tráquea de cobaya y expresados en pA_2 en la Tabla 9, a pesar de tratarse de una serie de estructura muy diversa, la potencia resulta muy similar en todos los compuestos y, aunque esté por debajo

de la del propanolol, no puede decirse que la introducción de un grupo carbonilo entre el núcleo aromático y el oxígeno etéreo produzca una gran alteración de la actividad.

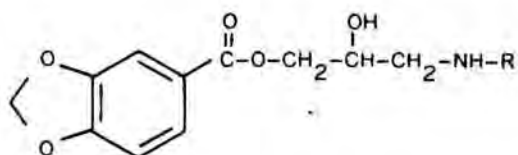


Tabla 8. Actividad bloqueadora adrenérgica de distintos ésteres del ácido piperonílico.

Compuesto	R	pA ₂ (aurícula)
<u>46</u>	H	5,3
<u>47</u>	i-Pr	6,9
<u>48</u>	t-Bu	6,9
<u>3</u>		8,2

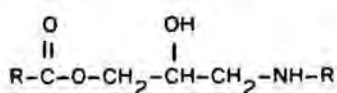


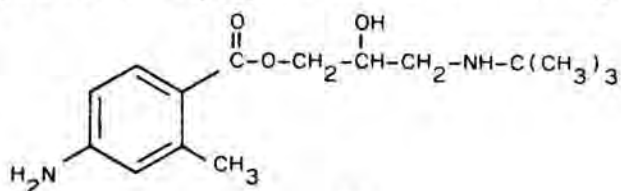
Tabla 9. Actividad de compuestos β-bloqueadores adrenérgicos con estructura de ésteres de oxipropanolamina.

Compuesto	Ar	R	pA ₂ (aurícula)	pA ₂ (tráquea)	β ₁ /β ₂
<u>49</u>	C ₆ H ₅ -	i-Pr	7,33	7,28	0,9
<u>50</u>	C ₆ H ₅ -	t-Bu	7,24	7,98	5,5
<u>51</u>	2-tienilo	t-Bu	7,97	7,67	0,5
<u>52</u>	C ₆ H ₅ -CH=CH-	t-Bu	7,40	7,78	2,4
<u>3</u>		t-Bu	8,80	8,47	0,5

Los fármacos β-bloqueadores adrenérgicos no están exentos de efectos secundarios, siendo más acusados cuanto más

prolongada sea la permanencia de los mismos dentro del organismo. En este sentido, un trabajo reciente^{27c}, que trata también de arilcarboniloxipropanolaminas relacionadas con las anteriores, presta especial atención a la brevedad de la acción bloqueadora de estos compuestos. La función éster presente en su estructura los hace fácilmente hidrolizables por las esterasas, que los convierten en dos fragmentos, por un lado la cadena de oxipropanolamina y por otro el ácido correspondiente, ambos sin actividad sobre los receptores β -adrenérgicos.

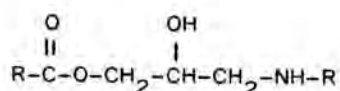
De una serie de cien compuestos, los más activos tanto *in vivo* como *in vitro* son los que presentan un sustituyente (normalmente $-\text{CH}_3$ ó F) en la posición *orto* del anillo aromático. Cabe destacar el benzoato disustituído 53, que presenta una potencia equiparable a la del propanolol.



53

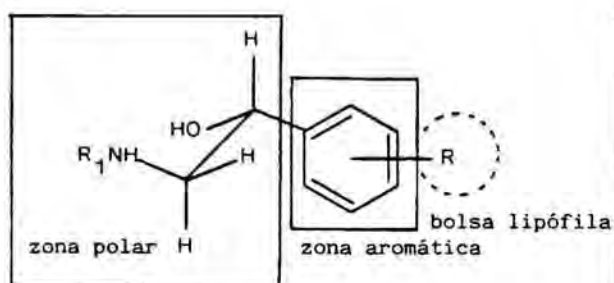
El sustituyente *orto* no solo proporciona un aumento de potencia, sino que además, debido al impedimento estérico que origina por su proximidad al grupo carbonilo, hace que dichos compuestos sean más resistentes a la acción de las esterasas y presenten una vida media algo superior, adecuada para bloqueadores β de uso clínico.

Mientras se llevaba a cabo la redacción de la presente Memoria, Macchia y cols. han publicado^{27d} un trabajo en el que se prepara una serie de ésteres alifáticos de oxipropanolamina, de estructura general:

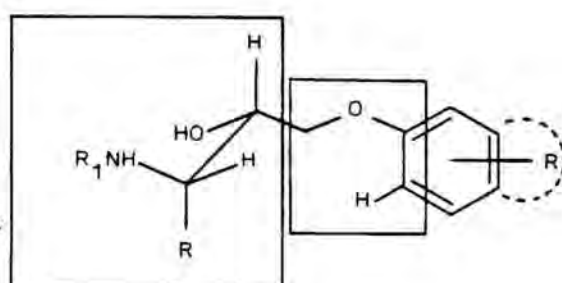


en la que R es etilo, isopropilo o ciclohexilo y R' es isopropilo o *terc*-butilo. Estos compuestos resultan

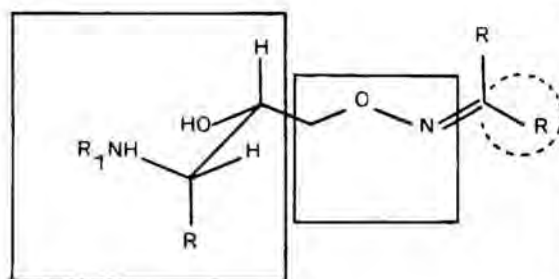
bloqueadores β , aunque débiles, lo que lleva a los autores a postular un tipo de interacción nuevo para los β -bloqueadores con estructura de éter de oxima o de éster de propanolamina. Así, en las ariloxipropanolaminas el grupo $-\text{CH}_2\text{O}-$ y parte del anillo aromático vendría a ocupar una región complementaria del anillo aromático de las ariletanolaminas; en los éteres de oxima y los ésteres esta zona del receptor sería ocupada por las funciones con enlace π , es decir, $-\text{C}=\text{N}-\text{OCH}_2-$ y $-\text{CO}-\text{OCH}_2-$. Finalmente, los grupos unidos a esta porción interaccionarían favorablemente con una bolsa lipófila capaz de acomodar una gran variedad de estructuras.



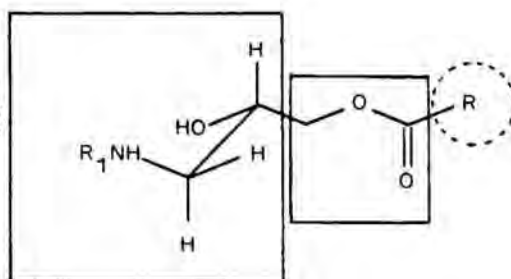
1. Ariletanolaminas



2. Ariloxipropanolaminas



3. Eteres de oxima



4. Esteres de oxipropanolamina

Esta hipótesis, aunque interesante, no viene apoyada por pruebas experimentales que permitan descartar concluyentemente que cada una de estas familias de fármacos bloqueadores β interaccione de una forma distinta con el receptor.

Las variaciones estructurales consistentes en la introducción de uno o dos átomos entre el oxígeno y el anillo aromático no sólo funcionalizan la cadena, sino que además modifican la distancia entre dicho núcleo y la función amina, sin que se afecte notablemente la potencia bloqueadora. Este resultado vendría a oponerse a los razonamientos descritos para las ariloxipropanolaminas clásicas y parece indicar que éstas y sus derivados funcionalizados actuarían a distinto nivel molecular sobre el receptor β adrenérgico.

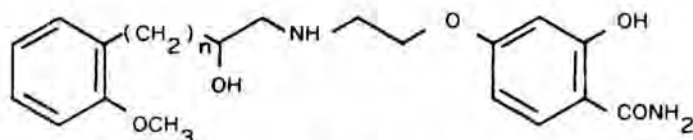
Asimismo, hace suponer un mecanismo de unión fármaco-receptor distinto el hecho de que algunos éteres de oxima carezcan de estereoespecificidad²⁶. Por ejemplo, cabe observar la equiparable actividad de los éteres de oxima fluorénicos S-32 y R-32. En cambio, en las ariloxipropanolaminas presenta siempre mayor actividad, tanto en aurícula como en tráquea, el isómero que posee la configuración S, como indican²³ los siguientes datos referidos al timolol (23).

Tabla 10. Actividades de los enantiómeros R y S del timolol.

Compuesto	pA ₂ (aurícula)	pA ₂ (tráquea)
S-23	9,44	9,62
R-23	7,57	7,86

En uno de los trabajos más recientes sobre bloqueadores adrenérgicos, debido a Fuhrer y col²⁹, se describen las relaciones estructura-actividad de una serie de arilalquilaminas de fórmula general 54. Al aumentar progresivamente la distancia entre el núcleo aromático y la cadena lateral por inserción de grupos metileno, la potencia bloqueadora de dichos compuestos, determinada en corazón de cobaya, muestra dos máximos. El primero se observa para n=0, estructura que corresponde a las ariletanolaminas, mientras que el segundo corresponde a estructuras con n=2, es decir, arilbutanolaminas que pueden considerarse isómeros de las

ariloxipropanolaminas en cuanto a la sustitución del átomo de oxígeno etéreo por un grupo metileno .

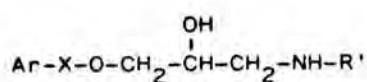


54

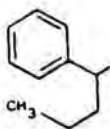
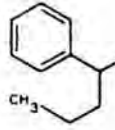
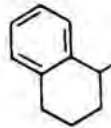

Aunque el compuesto con estructura de auténtica ariloxipropanolamina resultó ser más activo que el correspondiente análogo carbonado 54, la potencia bloqueadora de los derivados 54 con $n=2$ no fue nada despreciable, cosa que indicaría que el oxígeno etéreo de la cadena principal no es un requisito imprescindible para la actividad bloqueadora β -adrenérgica. Sin embargo, cabe resaltar que los compuestos de la serie ensayada presentan un grupo metoxilo en posición *orto*, que los autores consideran de gran importancia puesto que, según estudios conformacionales, se cree que participa en la formación de un enlace por puente de hidrógeno con la función alcohol de la cadena principal, fijando en cierta manera la conformación de la misma. Kaiser ha publicado³⁰ un estudio conformacional de las ariloxipropanolaminas en el que se asigna un papel primordial al oxígeno etéreo de las mismas en cuanto al mantenimiento de ciertas conformaciones consideradas "activas". En los compuestos 54, aunque carentes de oxígeno etéreo, este papel podría venir desempeñado por el grupo *orto*-metoxilo.

En relación con todo lo anteriormente expuesto, el primer objetivo del presente trabajo se encamina a la investigación de las relaciones estructura-actividad en las ariloxipropanolaminas β -bloqueadoras, centrándonos en la parte de la molécula comprendida entre el anillo aromático y la cadena de oxipropanolamina. En la nueva serie de moléculas que proponemos se efectúa un alejamiento progresivo entre ambas zonas, mediante la introducción de grupos metileno o de sus bioisómeros entre el oxígeno etéreo y el anillo aromático (compuestos 55-62). También se estudia en esta familia de

compuestos el efecto de la restricción conformacional originada por la introducción de un elemento de rigidez parcial (tal es el caso del doble enlace de los compuestos 65 y 66), o bien la formación de un ciclo (compuestos 69-70), que proporciona una rigidez mucho mayor.



Comp.	Ar-X	R'
<u>55</u>	C ₆ H ₅ -	i-Pr
<u>56</u>	C ₆ H ₅ -	t-Bu
<u>57</u>	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	i-Pr
<u>58</u>	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	t-Bu
<u>59</u>	C ₆ H ₅ -CH ₂ -CH ₂ -	i-Pr
<u>60</u>	C ₆ H ₅ -CH ₂ -CH ₂ -	t-Bu
<u>61</u>	C ₆ H ₅ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	i-Pr
<u>62</u>	C ₆ H ₅ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	t-Bu
<u>63</u>	C ₆ H ₅ -O-CH ₂ -CH ₂ -	i-Pr
<u>64</u>	C ₆ H ₅ -O-CH ₂ -CH ₂ -	t-Bu
<u>65</u>	C ₆ H ₅ -CH=CH-CH ₂ -	i-Pr
<u>66</u>	C ₆ H ₅ -CH=CH-CH ₂ -	t-Bu

Comp.	Ar-X	R'
<u>67</u>		i-Pr
<u>68</u>		t-Bu
<u>69</u>		i-Pr
<u>70</u>		t-Bu

Al mismo tiempo, el compuesto 69 puede compararse con el propanolol (3) y así determinar la influencia de la reducción parcial del naftaleno sobre la potencia bloqueadora. Los compuestos 67 y 68 pueden considerarse a la vez como análogos abiertos de los tetrahidronaftalenos 69 y 70, o bien como análogos ramificados de los derivados bencílicos 57 y 58.

Debido a su posible aplicación terapéutica específica, los bloqueadores β cardiosselectivos despertaron un gran

interés en los distintos grupos de investigación, lo cual dio pie a que se emprendieran un gran número de modificaciones sobre la estructura de ariloxipropanolamina, tanto en lo referente a las sustituciones del anillo aromático ya mencionadas, como en el tipo de sustituyente del átomo de nitrógeno.

Cox y col³¹ publicaron un trabajo con una serie de compuestos, mediante los cuales trataban de evaluar la contribución a la selectividad β_1 de los sustituyentes del átomo de nitrógeno, en particular un grupo fenoxietilo.

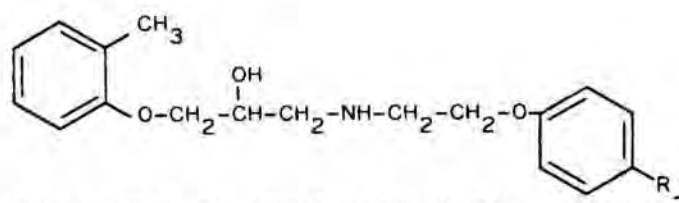


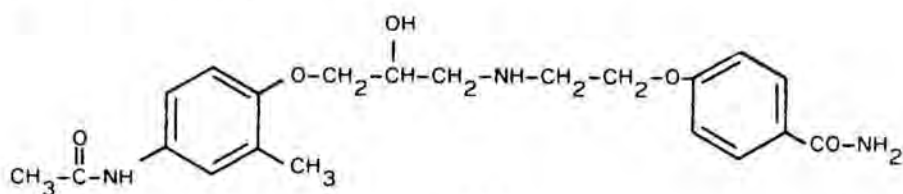
Tabla 11. Potencia bloqueadora β expresada en DE_{50} (μM) de los compuestos 71-74.

Compuesto	R_1	DE_{50} (μM)		Selec. β_1 / β_2
		β_1	β_2	
71	-CO-NH ₂	1,2	3,6	3
72	-CO-NH-C ₆ H ₅	7,5	7,5	1
73	-CO-NH-CH ₃	1,4	2,4	1,7
74	-COO-CH ₂ -CH ₃	1,4	-	-

Los ensayos llevados a cabo *in vitro* (bloqueo del estímulo de la adenil-ciclasa) e *in vivo* (sobre gato anestesiado) indican que la simple modificación del sustituyente R_1 , muy alejado del átomo de nitrógeno, tiene influencia sobre la potencia bloqueadora β , pero no afecta a la selectividad. En general, todos los compuestos fueron activos y además selectivos β_1 .

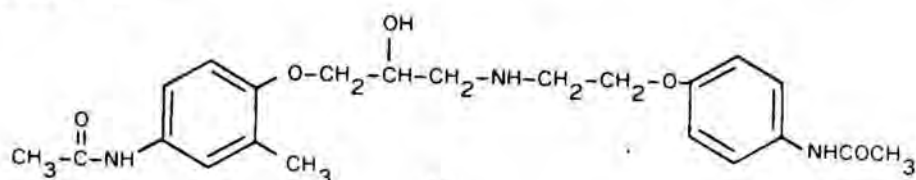
El compuesto 71, denominado tolamolol, se tomó como modelo para una segunda serie, dentro del mismo trabajo, en la que se introducen sustituyentes en el núcleo aromático de la cadena principal. La presencia de sustituyentes en la posición

4 reduce la potencia, aunque induce cardioselectividad, sobre todo cuando el sustituyente es de tipo amidico.



75

Si se varían simultáneamente los dos sustituyentes de la posición 4 de ambos anillos bencénicos se obtienen compuestos de elevada selectividad β_1 , pero de escasa potencia, tal como el compuesto 76.

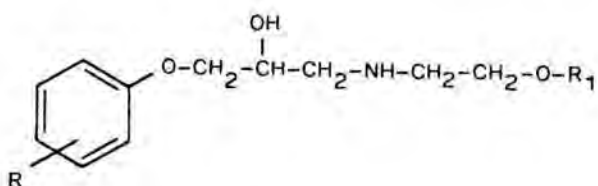


76

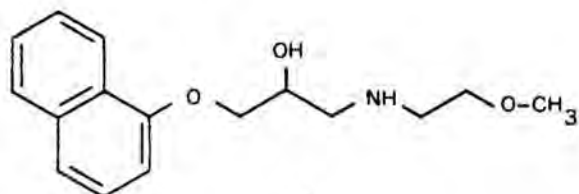
$$\beta_1 = 17 \mu\text{M}$$

$$\beta_2 = 2800 \mu\text{M} \quad \beta_1 / \beta_2 = 165$$

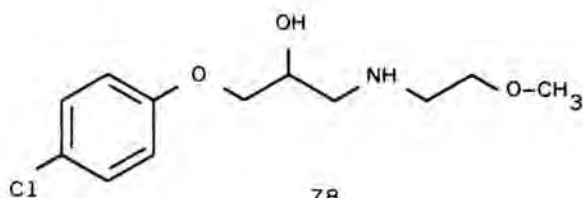
Un trabajo de Smith y col³² trata de las relaciones estructura-actividad en compuestos análogos a los anteriores, en los que se modifican a un tiempo los sustituyentes sobre el átomo de nitrógeno y del anillo aromático.



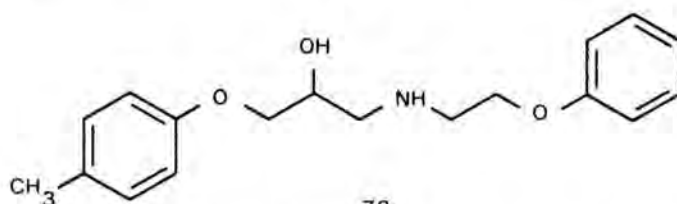
En una serie de ensayos biológicos preliminares sobre el gato anestesiado (ED_{50} para la inhibición de la taquicardia inducida por agonistas β), presentó mayor actividad el compuesto con $R=H$ y $R_1=-CH_2-CH_3$, mientras que los derivados 77, 78, y 79, a pesar de su gran parecido estructural con los mencionados, fueron totalmente inactivos.



77



78



79

Dichos resultados indican que los compuestos cuyo átomo de nitrógeno presenta un sustituyente oxigenado siguen unas relaciones estructura-actividad claramente distintas a las encontradas en las ariloxipropanolaminas clásicas. Posteriormente Tucker³³ estudió la importancia del átomo de oxígeno presente en el radical fenoxietilo, a través de su sustitución por otros grupos como S, SO y SO₂. Los análogos resultantes con un grupo sulfóxido presentaron una potencia similar a la de los prototipos mientras que, en general, cuando poseen un tioéter o bien una agrupación sulfona fueron menos potentes. Todos los compuestos que mostraban actividad bloqueadora β resultaron además ser cardiosselectivos. Sin embargo, cabe destacar que un sustituyente en la posición 2 del anillo aromático unido a la cadena de propanol, tal como cloro, metilo o metoxilo, dan lugar en estos casos a una reducción de la actividad, en contra de lo que ya hemos mencionado para las ariloxipropanolaminas clásicas.

Es evidente que la naturaleza del heteroátomo (oxígeno, azufre o nitrógeno) presente en el sustituyente sobre el átomo de nitrógeno, juega un importante papel para la determinación tanto de la actividad como de la selectividad.

Large y Smith^{34,35,36} en un trabajo que puede considerarse continuación del anterior, introducen un sustituyente de tipo amidoalquilo sobre el átomo de nitrógeno; tal funcionalización

de la cadena principal ya la habian aplicado los mismos autores con anterioridad sobre bloqueadores β con estructura de ariletanolamina³⁷. Los resultados obtenidos les permitieron atribuir a dicha agrupación la cardioselectividad adquirida por estos compuestos.

En páginas anteriores se ha comentado que la introducción de un sustituyente de tipo amídico en la posición para del anillo aromático conducía asimismo a fármacos cardioselectivos. En consecuencia, Smith consideró de gran interés agrupar estas dos modificaciones sobre una misma estructura y establecer una comparación con compuestos que presentan una sola de ambas farmacomodulaciones.

Los resultados indican que la introducción de una agrupación amidoalquilo confiere gran potencia y selectividad a la molécula, análogamente a lo que ocurría en las ariletanolaminas. La potencia es sensible a la variación de la longitud de la cadena, puesto que disminuye al aumentar el número de carbonos (compuesto 82), mostrando actividad máxima para $n=2$; sin embargo, la selectividad no se ve afectada con tal variación. La separación entre la función amida y el anillo bencénico terminal favorece la potencia, puesto que las fenilacetamidas son más potentes que las propias benzamidas (compuestos 80 y 81).

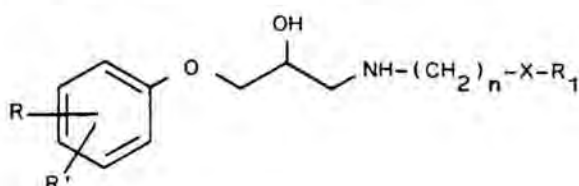
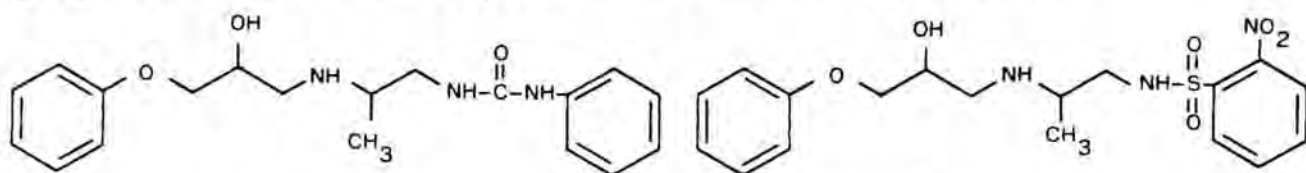


Tabla 12. Potencia bloqueadora adrenérgica de los compuestos 80-83

Compuesto	R, R'	n	X	R ₁	DE ₅₀ (µg/Kg) inh. taquicardia	% inh. resp. depresora
<u>80</u>	4-C ₂ H ₅ -CO-NH-	2	-NH-CO-	-CH ₂ -C ₆ H ₅	8	0
<u>81</u>	2-CO-NH-	2	-NH-CO-NH	-C ₆ H ₅	15	0
<u>82</u>	H	3	-NH-CO-	1-Pr	210	0
<u>83</u>	H	2	-NH-CO-	H	77	0
Practolol					167	8
Propranolol					62	85

Los sustituyentes sobre el anillo aromático de la zona de ariloxipropanolamina tienen un comportamiento variable frente a la potencia y selectividad, aunque podría decirse que la posición *orto* parece la más efectiva para dicha sustitución.

La ramificación de la cadena etilénica situada entre el nitrógeno amínico y el amídico proporciona los compuestos más potentes de la serie (compuestos 84 y 85)³⁵. La posición más efectiva para dicha alquilación resulta ser la posición α del grupo amino y el sustituyente idóneo un metilo o etilo.



84

* $DE_{50}(\mu g/Kg)=3$

Inh. respuesta depresora=0

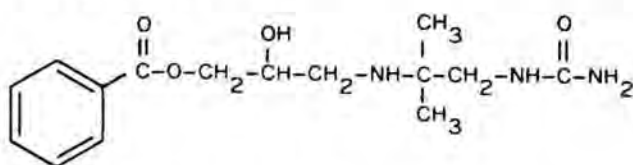
*Inhibición de la taquicardia inducida por agonistas en rata

85

* $DE_{50}(\mu g/Kg)=3$

Inh. respuesta depresora=0

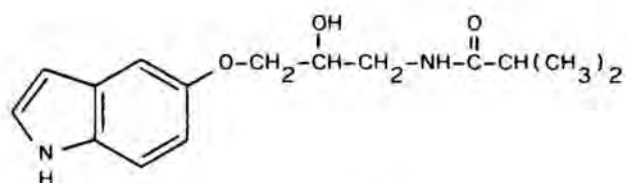
Asimismo, se ha descrito la introducción de un radical de este tipo sobre el átomo de nitrógeno de compuestos con estructura de ésteres de aminopropanodiol²⁷; y algunos de los resultados sugieren un comportamiento análogo al de las ariloxipropanolaminas. Así, el compuesto 86 resultó ser equipotente con el propanolol.



86

Sin embargo, cabe destacar que, en general, la introducción de un radical amidoetilico sobre estos compuestos comporta una disminución de potencia bloqueadora β y no siempre se obtienen fármacos cardiosselectivos. Por consiguiente, las relaciones estructura-actividad podrían ser distintas para las ariloxipropanolaminas clásicas y para sus análogos modificados en la región del oxígeno etéreo.

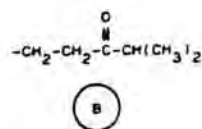
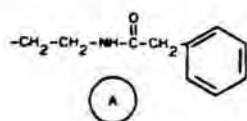
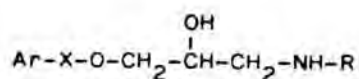
Cuando la cadena de amidoetilo se incorpora a ariloxipropanolaminas cuyo grupo aromático es un heterociclo,³⁴ se obtienen bloqueadores con un comportamiento análogo a los anteriores; tal es el caso del compuesto 87, que resultó ser 10 veces más potente que el propranolol en los ensayos llevados a cabo en la rata, valorando la ED₅₀ para la inhibición de la taquicardia.



87

Los esperanzadores resultados obtenidos por Smith y col. nos animaron a introducir un radical de tipo amídico sobre el átomo de nitrógeno de las arilalcoxipropanolaminas 55-70, que constituyen el primer objetivo de este trabajo. Concretamente, nos propusimos como segundo objetivo global de la presente Tesis, la síntesis y posterior valoración farmacológica de las moléculas 88-105, que reúnen en su estructura dos modificaciones simultaneas: por una parte se mantiene el alejamiento progresivo entre el oxígeno etéreo y el anillo aromático y por otra se introduce un radical 2-(isobutiramido)etilo (resto A) o bien 2-(fenilacetamido)-etilo (resto B) sobre el átomo de nitrógeno.

Este tipo de farmacomodulación debe permitirnos discernir si las relaciones estructura-actividad, principalmente la aparición de una cardioselectividad notable al introducir los restos (A) o (B) sobre el átomo de nitrógeno, corren paralelas en las ariloxipropanolaminas y en aquellos compuestos que han sido modificados en la región del oxígeno etéreo. En todo caso, este apartado del trabajo constituye una extensión de nuestro primer objetivo y cabe esperar que aporte datos capaces de confirmar las conclusiones alcanzadas en el desarrollo del mismo, acerca de las variaciones de distancia entre el anillo aromático y la agrupación de aminoalcohol.



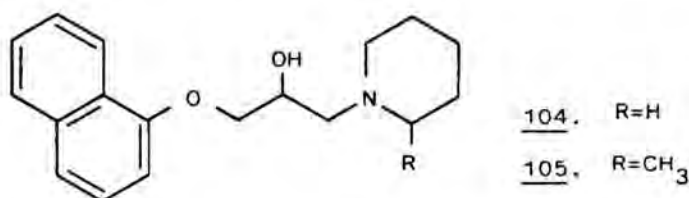
Comp.	Ar-X	R
<u>88</u>	C ₆ H ₅ -	A
<u>89</u>	C ₆ H ₅ -	B
<u>90</u>	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	A
<u>91</u>	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	B
<u>92</u>	C ₆ H ₅ -CH ₂ -CH ₂ -	A
<u>93</u>	C ₆ H ₅ -CH ₂ -CH ₂ -	B
<u>94</u>	C ₆ H ₅ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	A
<u>95</u>	C ₆ H ₅ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	B
<u>96</u>	C ₆ H ₅ -O-CH ₂ -CH ₂ -	A
<u>97</u>	C ₆ H ₅ -O-CH ₂ -CH ₂ -	B
<u>98</u>	C ₆ H ₅ -CH=CH-CH ₂ -	A
<u>99</u>	C ₆ H ₅ -CH=CH-CH ₂ -	B

Comp.	Ar-X	R
<u>100</u>		A
<u>101</u>		B
<u>102</u>		A
<u>103</u>		B

En la bibliografía se encuentra gran número de estudios acerca de los factores que influyen en la potencia y cardioselectividad de los β -bloqueadores, como las sustituciones del núcleo aromático o del átomo de nitrógeno amínico. Como ya hemos mencionado anteriormente, la presencia de grupos en la posición para del anillo aromático respecto a la cadena de ariloxipropanolamina, suele comportar una cardioselectividad relativa con respecto a los correspondientes isómeros *orto*, a pesar de que la potencia se vea reducida marcadamente.³⁸ También se ha discutido que un sustituyente amídico en el anillo confiere potencia y

cardioselectividad, lo cual parece indicar que dicho radical amídico ocupa un sitio adicional sobre el receptor β_1 .

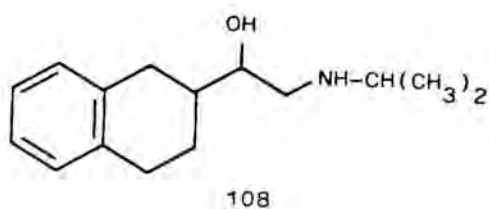
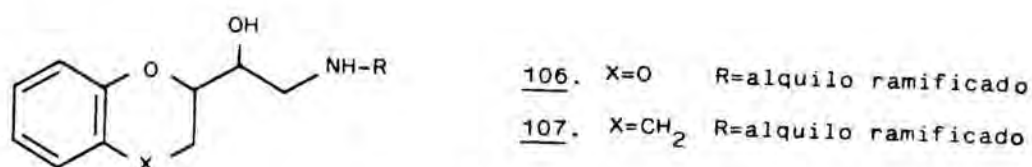
Asimismo, modificaciones sobre el átomo de nitrógeno mencionadas en este trabajo, nos indican que existen sustituyentes (amidoetilo o N-fenoxietilo) que favorecen la interacción sobre los receptores β_1 , mientras que otros (5-etoxisalicilamida) comportan un aumento de potencia sin afectar a la selectividad. Sin embargo cabe añadir que la conversión de amina secundaria a terciaria, conduce a una notable reducción de actividad³, siendo más acentuada cuando la amina esta involucrada en un ciclo, tales como el radical piperidino presente en 104 o el 2-metilpiperidino de 105, en el que el grupo 2-metilo vendria a simular a un sustituyente isopropilo.



La pérdida de actividad observada en estos análogos cíclicos puede atribuirse al impedimento estéreo, que dificulta la interacción del átomo de nitrógeno con el receptor, o bien a la reducción en la basicidad de la amina considerada. Referente a la cadena principal, hemos mencionado tanto su alargamiento como la supresión de átomos y el resultado negativo que ello comporta. Sin embargo, no hemos tratado aún de la introducción de elementos estructurales que afecten a la libertad conformacional de los bloqueadores β .

En vista de que los compuestos con estructura de ariloxipropanolamina suelen mostrar una actividad superior a la de las ariletanolaminas, R. Howe^{39,40} inició en 1970 un estudio de modificación, caracterizado por la inclusión de parte de la cadena principal de las ariloxipropanolaminas en un ciclo de benzodioxano o de cromano (estructuras 106 y 107). Dicha modificación comporta la existencia de un segundo centro

quiral (2') en la molécula y por consiguiente existirán dos pares de enantiómeros.

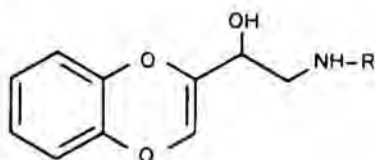


Los resultados de la valoración biológica de estructuras de este tipo (inhibición de la taquicardia en gato anestesiado) indican que los derivados benzodioxánicos presentan una potencia relativa incluso 10 veces superior a la del propio propanolol. Las relaciones estructura-actividad para este tipo de compuestos siguen un camino paralelo a las halladas para ariloxipropanolaminas. Por otra parte, el cambio de un oxígeno de la estructura de benzodioxano 106 por un grupo metileno conduce a los cromanos 107, que resultan ser unas cinco veces menos activos como β -bloqueadores. Si bien la cadena lateral de los citados benzodioxanos o cromanos 106 y 107 es de etanolamina, dichas estructuras son superponibles con las ariloxipropanolaminas, con lo que no es de extrañar la alta potencia bloqueadora de estos compuestos.

El cambio simultáneo de los dos átomos de oxígeno (1' y 4') por grupos metileno, para dar el análogo carbonado 108, reduce la potencia bloqueadora 75 veces. Esta reducción de la actividad puede relacionarse con la ya comentada para los compuestos 27 y 30, considerados bioisómeros de las ariloxipropanolaminas en los que el oxígeno etéreo se ha sustituido por un grupo metileno. Este comportamiento coincidente apunta a que la responsabilidad de la pérdida de actividad sea debida a la ausencia del oxígeno etéreo.

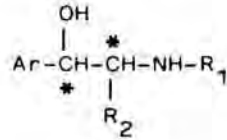
En cuanto a la estereoquímica del carbono cíclico, no parece tener una importancia relevante, pues ambos diastereómeros *eritro* y *treo* presentan potencias similares.

Los análogos 109 de los compuestos benzodioxánicos 106 poseen menor libertad conformacional que los anteriores, debido a la introducción de un doble enlace en el anillo heterocíclico; estos bloqueadores muestran⁴¹ una potencia comparable a la del propanolol. Cabe indicar que la presencia de la insaturación elimina el segundo centro quiral de la molécula y, por tanto, la dificultad de separación de los estereoisómeros, tarea no demasiado fácil en la mayoría de los casos.

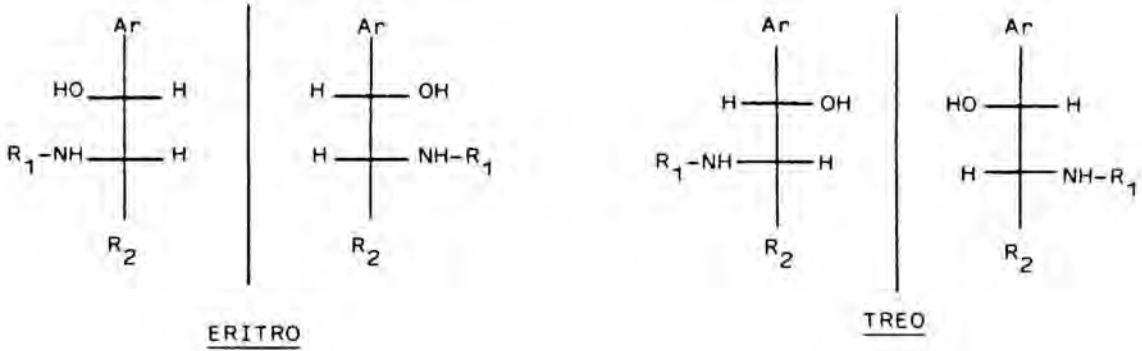


109

Un tipo de ariletanolaminas o ariloxipropanolaminas cuya conformación se halla parcialmente restringida son las que se muestran sustituidas en la cadena lateral, generalmente por grupos alquilo sencillos, tales como un metilo o un etilo. El impedimento estereo originado por el sustituyente contribuye a que determinadas conformaciones de la cadena de aminoalcohol sean más estables que otras. La introducción de un sustituyente en la posición α del nitrógeno da lugar de nuevo a un segundo centro asimétrico; en consecuencia, se origina un par de diastereómeros *eritro* y *treo* cuya actividad biológica puede ser distinta, dependiendo del grado de estereoespecificidad del receptor. Uno de los grupos de fármacos adrenérgicos donde más detalladamente se ha estudiado el efecto de este tipo de sustitución en la cadena lateral es en las ariletanolaminas agonistas y antagonistas β , cuya fórmula general puede describirse como sigue.



R₁ y R₂ = alquilo

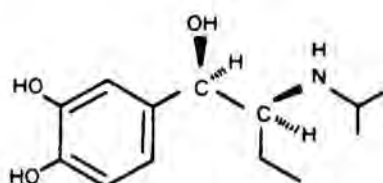


Una primera conclusión que se desprende del estudio de las relaciones estructura-actividad de estos compuestos es la de que la introducción del sustituyente alquilo en α del nitrógeno conlleva una reducción de la potencia con respecto al prototipo sin sustituir^{42,43}, excepto en casos aislados, donde juegan además la naturaleza del grupo aromático y los sustituyentes del átomo de nitrógeno. Este resultado coincide tanto en ariletanolaminas agonistas y antagonistas β como en las ariloxipropanolaminas^{42,44,45,46}.

Asimismo, parece ponerse de manifiesto que los compuestos *eritro* presentan mayor actividad que los *treo*, sobre los receptores β . Los primeros datos se remontan a la efedrina, agonista adrenérgico con configuración *eritro*, mientras que su isómero *treo*, la pseudo-efedrina, resulta mucho menos activo. El hecho de que el estereoisómero *eritro* presente mayor potencia indica que el grupo metilo de la cadena lateral impide una correcta interacción con el receptor, al menos para el isómero *treo*. Otra interpretación podría basarse en una interacción estérica entre los grupos arilo y alquilo en α , que daría lugar a un cambio conformacional desfavorable para la acción.

La alquilación en el C₂ de la cadena de etanolamina convierte a determinados β -bloqueadores no selectivos en compuestos selectivos β_2 ⁴⁷, debido a una notable disminución de

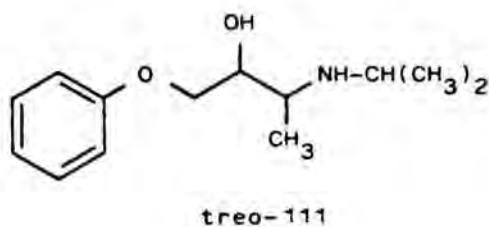
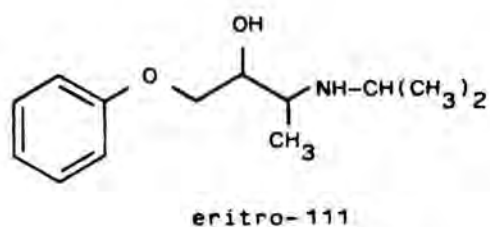
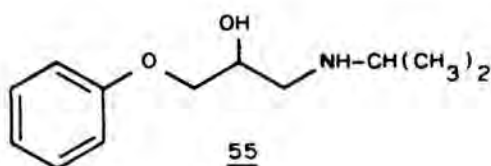
la potencia β_1 . Dentro de las ariletanolaminas, cabe destacar la isoetarina (110) que, debido a la selectividad β_2 alcanzada, se emplea clínicamente como broncodilatador.



isoetarina

Pueden indicarse dos hipótesis que tratan de explicar el distinto comportamiento de estos compuestos α -sustituídos frente a los dos subtipos de receptores β . En una de ellas, la selectividad se atribuye al impedimento estérico que origina el grupo alquilo para la interacción con el receptor, lo que implica suponer una zona capaz de acomodarlo en el isómero *eritro*. La segunda considera la probabilidad de una repulsión entre la zona hidrófoba de la molécula y un área polar complementaria en el receptor. En ambos casos la sensibilidad de los receptores β_1 y β_2 sería diferente, lo que originaría la selectividad observada.

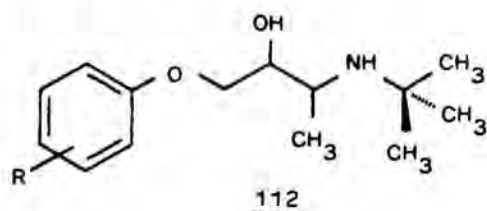
Dentro de las ariloxipropanolaminas⁴² son posibles dos posiciones distintas para la alquilación en la cadena lateral; ambas conducen a una reducción de la actividad β -bloqueadora. No obstante, el trabajo citado no informa acerca de la selectividad, ya que los ensayos farmacológicos se llevaron a cabo en el gato anestesiado y se determinó únicamente la inhibición de la taquicardia provocada por la isoprenalina (es decir, la potencia β_1). Tampoco se mencionan los estereoisómeros *eritro* y *treo*, lo cual hace suponer que no hubo separación de los mismos antes del ensayo farmacológico, o bien que sólo se obtuvo y estudió uno de ellos. En otro trabajo⁴⁷ se comparan los compuestos isómeros *eritro*-111 y *treo*-111 con el compuesto patrón sin alquilar 55.



Tanto el isómero *eritro* como el *treo* presentaron menor actividad que el compuesto 55, tal como era de esperar dadas las relaciones estructura-actividad que hemos descrito. Sin embargo, la selectividad en el caso de las ariloxipropanolaminas no sigue el mismo camino que en las ariletanolaminas ya que, según cuál sea el sustituyente del átomo de nitrógeno y/o del núcleo aromático, pueden presentar más afinidad por uno u otro receptor (β_1 o β_2) o simplemente pueden mostrarse como no selectivas.

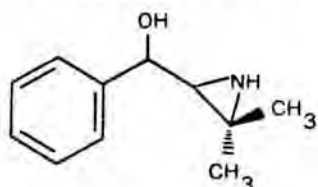
En el mismo trabajo se determinaron los coeficientes de reparto aparentes (P) en octanol/tampón (pH=7,4), para los compuestos 55, eritro-111 y treo-111. Cabe destacar que la lipofilia del compuesto 55 apenas se afecta por la introducción de un grupo metilo en α del nitrógeno. Los compuestos con estructura de ariloxipropanolamina poseen propiedades básicas (pKa aproximado 9,3)^{7*} y su grupo amino está protonado prácticamente por completo (99,9 %) a pH fisiológico, de modo que la introducción de un grupo alquilo de reducido tamaño confiere muy poca lipofilia en relación a una zona tan polar. Estos resultados señalan hacia los factores estéreos como responsables de la afinidad relativa por uno u otro receptor adrenérgico (β_1, β_2) y, en consecuencia, de la selectividad de dichos compuestos. Confirma lo anterior el hecho de que compuestos tales como 112, que presentan un

N-*terc*-butilo y un grupo alquilo en la posición α del átomo de nitrógeno, sean totalmente inactivos⁴⁴.



Se postula que los dos grupos alifáticos crean una capa lipófila alrededor del átomo de nitrógeno, haciéndolo totalmente inaccesible en su aproximación al receptor.

Una ampliación de dichos estudios consiste en la ciclación entre el grupo alquilo de C₂ y el sustituyente del átomo de nitrógeno; se prepararon así las aziridinas 113 siguientes⁴⁵, como análogos cíclicos de ariletanolaminas.



eritro-113

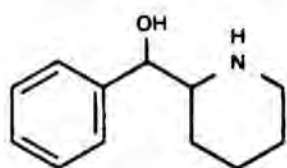
treo-113

Los resultados de las valoraciones biológicas *in vitro* (en aurícula y tráquea de cobaya), muestran para ambos compuestos elevada selectividad β_2 y potencia equiparable al propanolol (3); en cambio, no aparece estereoselectividad, hecho atribuible a la posibilidad de que el pequeño tamaño del anillo induzca alguna conformación especial o bien reduzca las diferencias energéticas entre dichas conformaciones. Sin embargo, es necesario reflexionar ante este estudio, puesto que por un lado los valores de pA₂ para el propanolol resultan dos unidades inferiores a los hallados en otros trabajos y, por otro lado, las aziridinas 113 no modifican la presión o el ritmo cardíaco del gato anestesiado, ni tampoco producen un bloqueo de la isoprenalina *in vivo*, a diferencia de lo que ocurre con el propanolol. Puesto que no se han descrito más estructuras de este tipo que las citadas aquí, resulta difícil

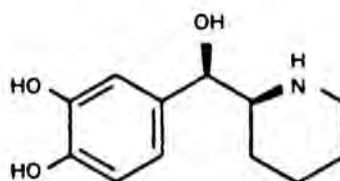
establecer a ciencia cierta si poseen o no acción β -bloqueadora potente.

Dentro de las ariletanolaminas agonistas que presentan un ciclo en la cadena lateral, encontramos también el fenilpiperidilcarbinol 114, análogo piperidínico de la efedrina. La introducción del anillo de piperidina origina aquí una reducción de la potencia agonista α directa de la efedrina, aunque los compuestos 114 manifiestan una acción indirecta como inhibidores de la recaptación de catecolaminas. En este caso el isómero más activo es el (1R,2R)-*treo*, estereoselectividad que no coincide con la hallada para la acción directa de la efedrina.

Asimismo, dentro de los fármacos agonistas adrenérgicos directos, encontramos también análogos con un ciclo de piperidina, como es el caso del rimiterol (115)⁴⁹. En este fármaco el diastereómero *eritro* es mucho más potente que el *treo*, ya que se trata de nuevo de la unión específica con los receptores β -adrenérgicos.



114 (eritro, treo)



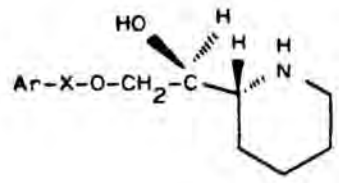
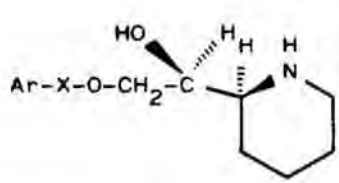
rimiterol
(eritro-115)

El rimiterol (115) resulta ser unas siete veces menos potente que la isoprenalina para producir broncodilatación y 14 veces menos potente en la elevación de la frecuencia cardíaca, en ensayos clínicos en humanos⁵⁰. Dichos resultados hacen que se le clasifique^{51,52} como un agonista selectivo β_2 . Cabe remarcar que esta selectividad no está exenta de controversia y, además, varía según el tipo de ensayo farmacológico empleado, mostrándose más elevada *in vivo* en humanos que *in vitro*. Algunos trabajos consideran la existencia de una recaptación extraneuronal de isoprenalina, que varía según sea el órgano considerado. Al inhibir

previamente esta recaptación con fenoxibenzamina, la selectividad del rimiterol no es tan elevada⁵³.

Dejando aparte los benzodioxanos y cromanos ya indicados, no se han descrito en el área de los bloqueadores β ningún otro tipo de análogos cíclicos. Así pues, la farmacomodulación que se acaba de describir para las ariletanolaminas no ha sido extendida a las ariloxipropanolaminas, normalmente más potentes y muchas veces selectivas. En consecuencia, hemos centrado nuestro interés en la formación de un ciclo de piperidina entre el sustituyente alquilo de la posición 3 de la cadena principal y el radical del átomo de nitrógeno, modulación existente sólo en unas pocas ariletanolaminas agonistas. El tercer y último objetivo de la presente tesis consiste así en la síntesis y posterior valoración biológica de una serie de compuestos diseñados a través de una "replicación conjuntiva" entre ariloxipropanolaminas de actividad considerable, pero no selectivas, y la estructura de 2-(α -hidroxialquil)piperidina que presenta el rimiterol, a la cual se atribuye la selectividad β_2 de dicho compuesto. El resultado global será la introducción de un ciclo de piperidina en la cadena de oxipropanolamina, para dar los pares de diastereómeros *eritro*- y *treo*-116 a 120.

Por otra parte, se proyecta también la preparación de las estructuras de arilalcoxipropanolamina cíclica 121 y 122, en las que se enlaza el estudio de los análogos piperidínicos con la modificación molecular que constituía nuestro primer objetivo, es decir, la introducción de grupos metileno que separen el anillo aromático de la cadena lateral de oxipropanolamina.



eritro

treo

Compuesto	Ar-X	R
<u>Eritro-116</u>		H
<u>Treo-116</u>		H
<u>Eritro-117</u>		H
<u>Treo-117</u>		H
<u>Eritro-118</u>		H
<u>Treo-118</u>		H
<u>Eritro-119</u>		H
<u>Treo-119</u>		H
<u>Eritro-120</u>		H
<u>Treo-120</u>		H
<u>Eritro-121</u>		H
<u>Treo-121</u>		H
<u>Eritro-122</u>		H
<u>Treo-122</u>		H
<u>Eritro-123</u>		CH ₃ -
<u>Treo-123</u>		CH ₃ -

Finalmente, con el fin de poder estudiar el comportamiento de las aminas terciarias cíclicas, nos propusimos también la síntesis de los compuestos eritro y treo-123. Ya se ha comentado que las aminas terciarias de cadena abierta son prácticamente inactivas como β -bloqueadores, tanto las que presentan estructura de ariletanolamina, como de

ariloxipropanolamina. No obstante, se desconoce el comportamiento de aminas terciarias cuyo átomo de nitrógeno forme parte de un anillo de piperidina incluido en la cadena principal. Por consiguiente, la comparación de los pares de isómeros 116 y 123, diferenciados únicamente en la metilación del átomo de nitrógeno, debe aportar indicaciones acerca del paralelismo o divergencia entre las relaciones estructura-actividad de nuestra nueva serie y las halladas para las ariloxipropanolaminas clásicas.

La modificación realizada al crear el anillo de piperidina no supone solamente la introducción de un grupo alquilo en la posición α del átomo de nitrógeno, puesto que por tratarse de un ciclo, da lugar a una cierta limitación de las conformaciones que pueden adoptar estas moléculas. Además, cabe considerar la existencia de dos diastereómeros, *eritro* y *treo*; según los trabajos consultados, cabe esperar una mayor actividad para los isómeros *eritro* que para los *treo* correspondientes. Resulta pues imprescindible el aislamiento, así como la correcta asignación estructural de los respectivos isómeros, a fin de poderlos valorar por separado y establecer comparaciones de su potencia y selectividad también en este punto.

Como es lógico, sólo podrá efectuarse una correcta comparación entre la potencia bloqueadora β y la posible selectividad β_1/β_2 de los análogos piperidínicos y las de sistemas de cadena abierta si se mantienen constantes todas las demás características estructurales. Así pues, el estudio de los ocho pares de análogos cíclicos 116-123 comporta necesariamente la preparación y valoración de aquellos compuestos de cadena abierta (indicados en la Tabla siguiente) que posean el mismo tipo de núcleo aromático, habiéndose elegido el radical N-isopropilo como idóneo para la comparación.

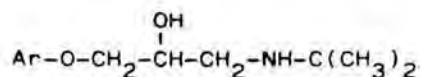
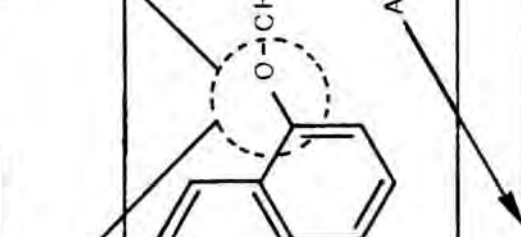
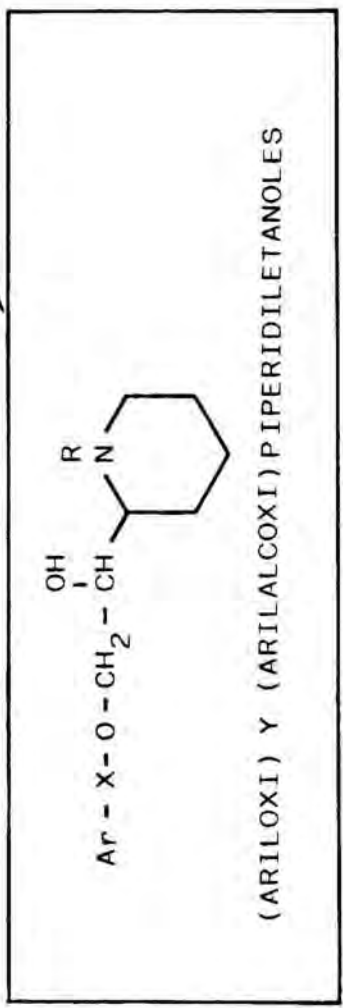
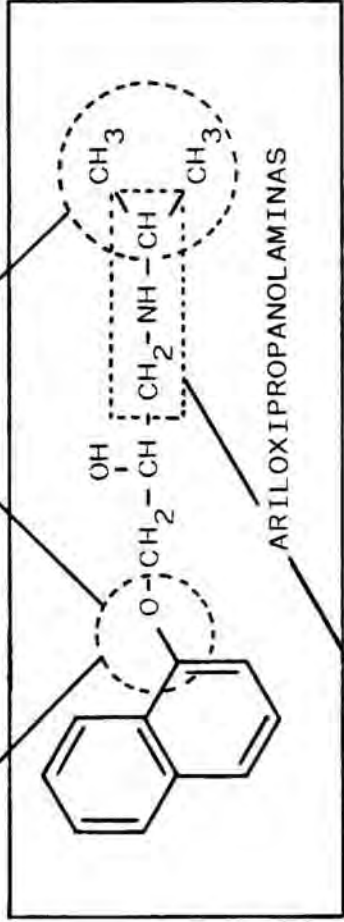
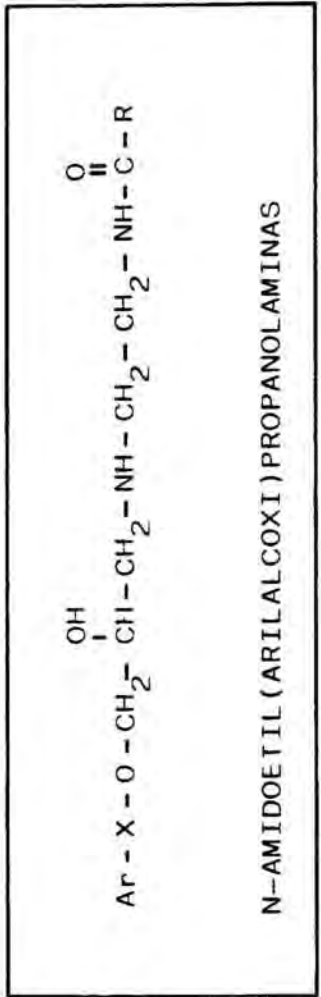
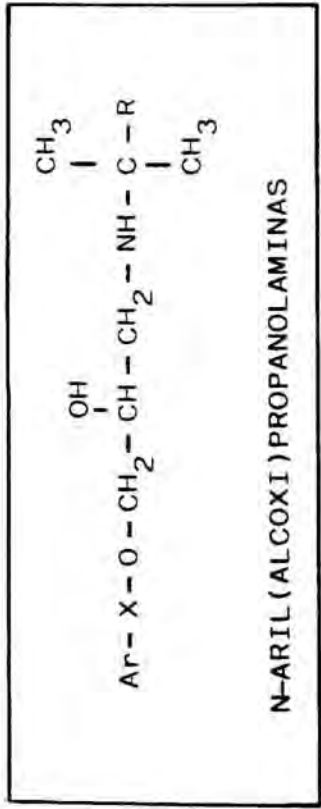


Tabla 13. Correspondencia entre ariloxi y arilalcoxipropanolaminas de cadena abierta y piperidínicas.

Compuesto	Ar	análogo abierto de :
<u>55</u>	fenilo	<u>116-123</u>
<u>3</u>	1-naftilo	<u>117</u>
<u>124</u>	2-naftilo	<u>118</u>
<u>9</u>	m-tolilo	<u>119</u>
<u>125</u>	p-tolilo	<u>120</u>
<u>57</u>	bencilo	<u>121</u>
<u>61</u>	3-fenilpropilo	<u>122</u>

Los compuestos 55, 57 y 61 se han incluido ya como parte de los objetivos iniciales de esta Tesis. Por otro lado, las ariloxipropanolaminas 9, 124 y 125 necesarias pueden prepararse sin dificultad a través de las vías usuales descritas en la bibliografía.

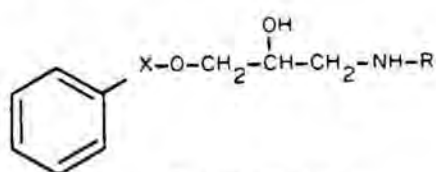
Los principales objetivos de este trabajo pueden esquematizarse de la forma siguiente.



2. PARTE SINTETICA

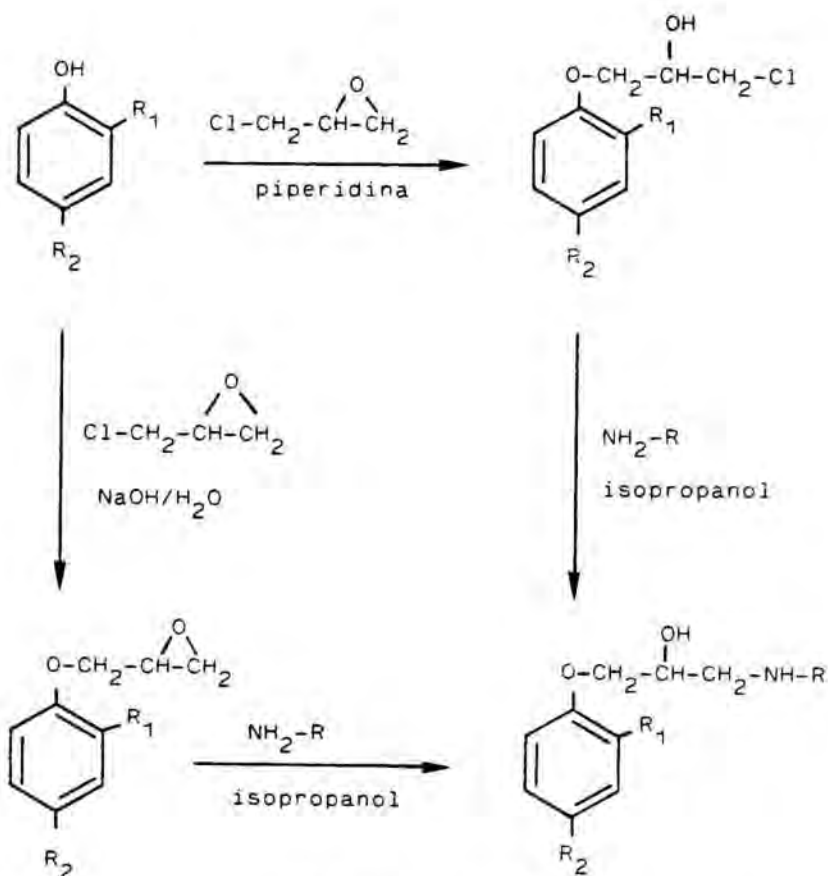
2.1 Síntesis de N-alquil-(arilalcoxi)propanolaminas

Según se ha expuesto en el capítulo anterior, el primer objetivo de la presente Tesis consiste en la síntesis y posterior valoración farmacológica de las arilalcoxipropanolaminas 57-70, así como de las ariloxipropanolaminas 9, 55, 56, 124 y 125, que se emplearán como referencia a la hora de establecer las relaciones estructura-actividad. Esta serie de compuestos responde a la fórmula general siguiente.



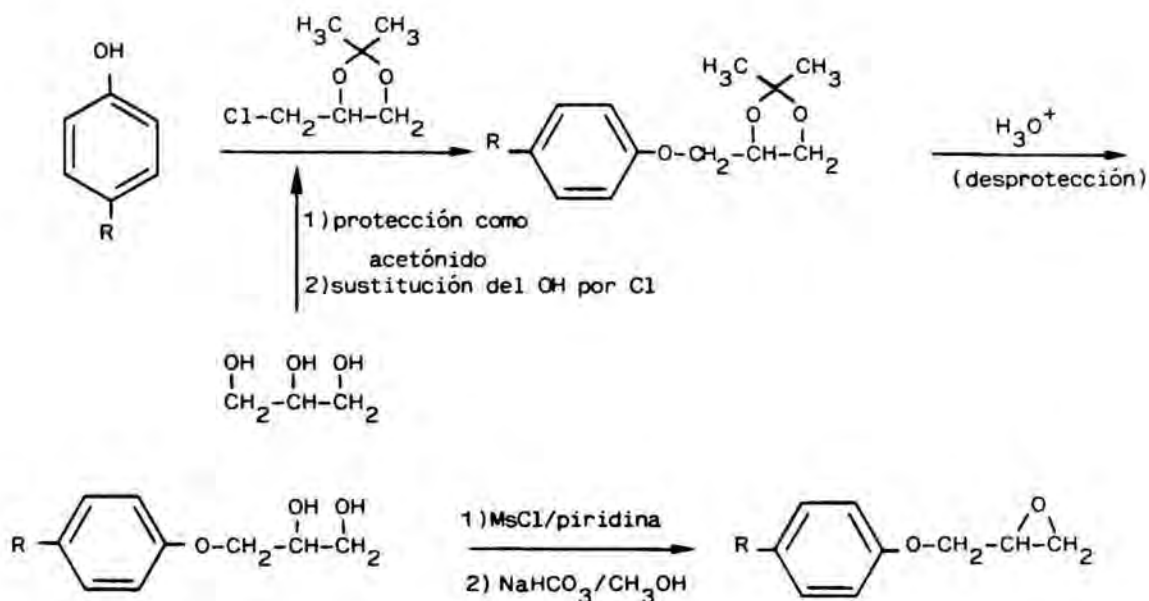
R=isopropilo
R=terc-butilo

En la bibliografía se hallan descritos distintos métodos^{55,56} que permiten obtener compuestos con estructura de ariloxipropanolamina. Dentro de estos precedentes, cabe destacar como más general la alquilación del fenol adecuado con epiclorhidrina en medio alcalino¹⁰, reacción que conduce a un oxirano, si se emplea como base el hidróxido sódico o bien a la correspondiente halohidrina cuando se lleva a cabo en presencia de piperidina. El tratamiento posterior con una amina conduce a compuestos con estructura de ariloxipropanolamina, tal como se indica en el Esquema I.

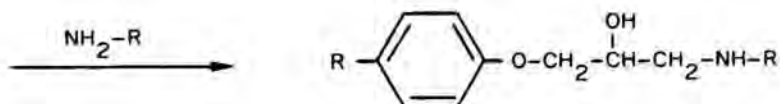


Esquema I

También se han desarrollado procedimientos sintéticos a partir del glicerol^{67*}, aunque requieren un mayor número de etapas debido a que es necesaria la protección y desprotección del diol vecinal, tal y como se esquematiza seguidamente.



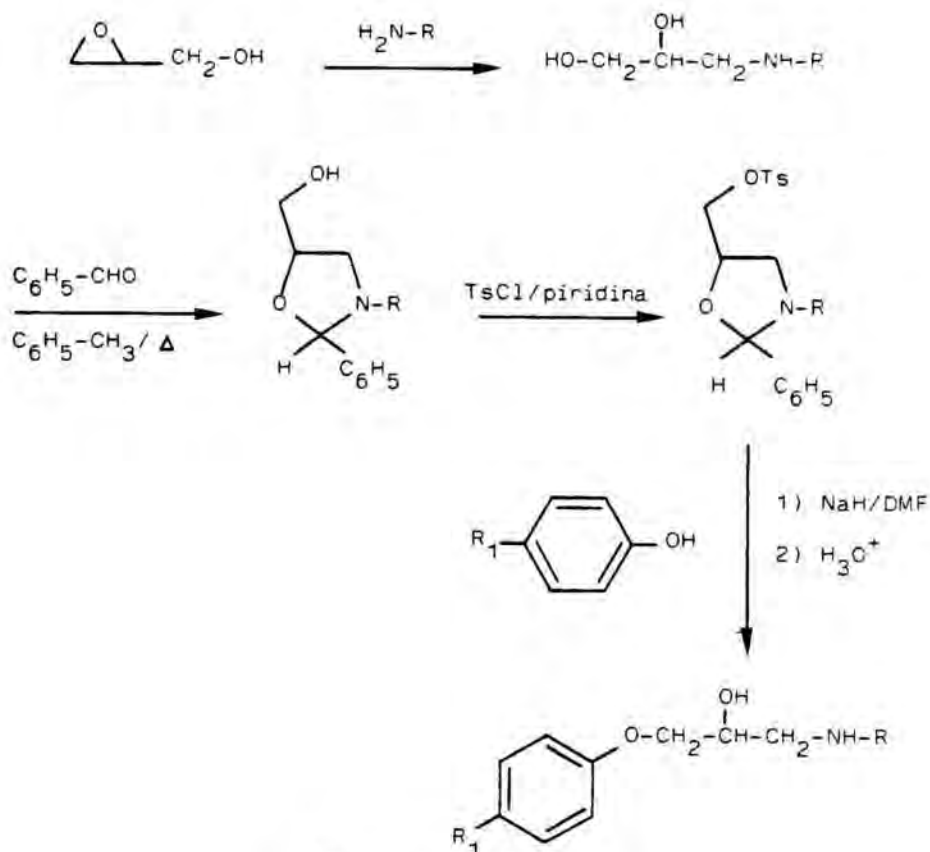
Esquema II



Se inicia la síntesis mediante una alquilación del fenol con el 3-cloro-1,2-propanodiol protegido en forma de acetónido; posteriormente se hidroliza el acetal y a través del mesilato del hidroxilo primario se obtiene el oxirano. La segunda parte, igual que en el caso anterior, consiste en la apertura del epóxido con la amina adecuadamente sustituida, a fin de obtener la correspondiente ariloxipropanolamina.

En un tercer tipo de aproximación sintética^{57*} se efectúa un cambio en el orden de las etapas, como se muestra en el Esquema III.

El primer paso consiste en la apertura del glicidol con la amina adecuada (isopropil o *terc*-butilamina). La glicolamina intermedia se protege por formación de una oxazolidina con el benzaldehído y posteriormente se prepara el tosilato del alcohol primario, sustrato fácilmente desplazable por el anión fenóxido requerido en cada caso. La hidrólisis final de la oxazolidina conduce a la ariloxipropanolamina.



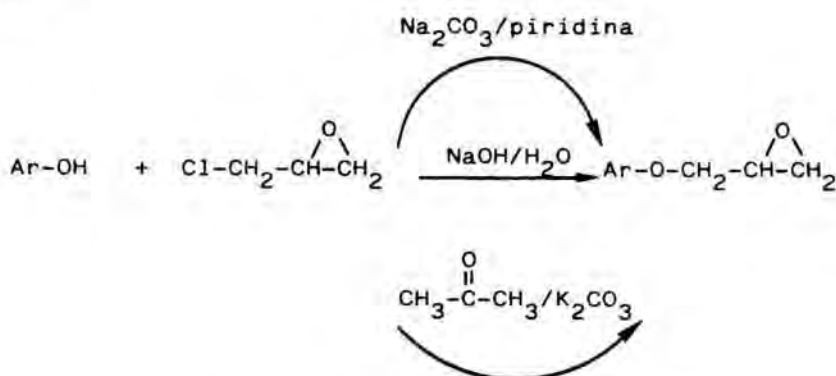
En la presente Tesis se optó por una de las vías sintéticas propuestas en el Esquema I, en concreto aquella que consiste en la formación de un oxirano intermedio y posterior apertura del epóxido mediante una amina primaria. Esta vía es, con gran diferencia, la más directa y más empleada. Está claro que en nuestro caso, el producto de partida para la obtención de las arilalcoxipropanolaminas 57-70 no podrá ser un fenol, sino que deberemos emplear alcoholes, en forma de alcóxido. A continuación se discuten con detalle los resultados obtenidos en ambas etapas.

2.1.1 Formación de los oxiranos 126-136

2.1.1.1 Alquilación de fenoles (126-129)

Existen diversos procedimientos descritos en la literatura^{10, 57a, 58} que permiten la alquilación de fenoles con

epiclorhidrina, diferenciados en la naturaleza de la base y el disolvente empleados. De entre ellos podrían destacarse los siguientes.

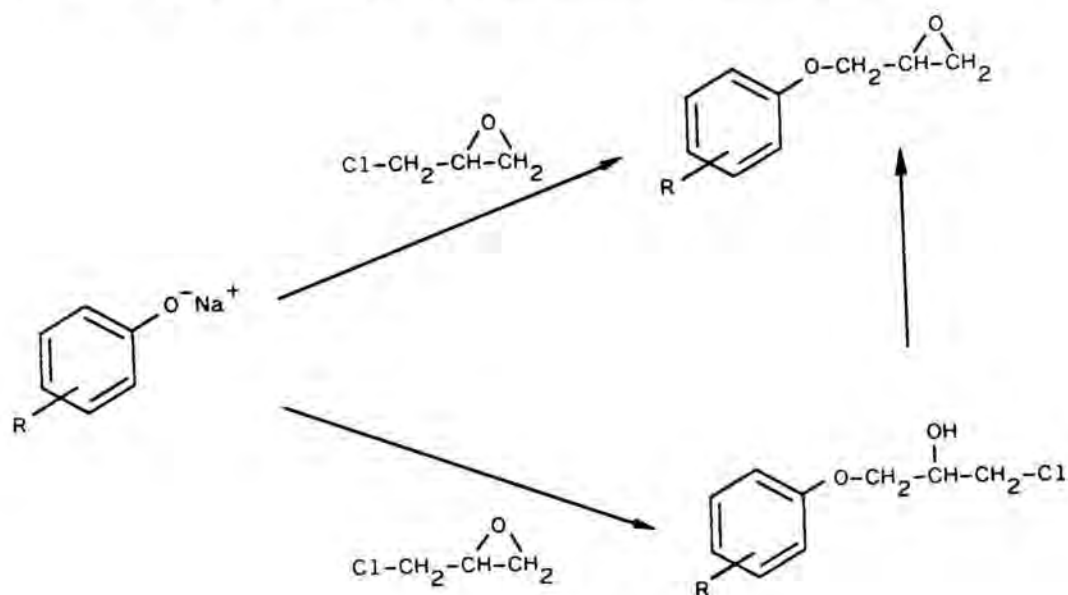


En realidad se trata de un mismo método, de modo que la elección de un determinado conjunto de condiciones depende de las características propias del fenol de partida, tales como lipofilia, solubilidad, volumen, etc., puesto que determinadas condiciones pueden dar lugar a grandes variaciones de rendimiento y a la impurificación con productos de polimerización, ya que los epóxidos deseados son en realidad derivados sustituidos del óxido de propileno, conocido monómero de amplio uso industrial.

Asimismo, en los últimos años se ha desarrollado la alquilación de fenoles por transferencia de fase⁵⁹, reacción que requiere de una sal de amonio cuaternaria como catalizador. La función del catalizador consiste en transportar el anión arilóxido desde la fase acuosa a la orgánica, facilitando de este modo la reacción con el agente alquilante presente en dicha fase.

Los epóxidos 126-129, que darán lugar a los patrones 9, 55, 56, 124 y 125, necesarios para establecer comparaciones de relaciones estructura-actividad con los demás compuestos preparados en este trabajo, se obtuvieron por alquilación de los fenoles correspondientes con epiclorhidrina en medio alcalino (disolución de hidróxido sódico 0,65 N), a temperatura ambiente a fin de minimizar la apertura del oxirano, que conduciría al diol correspondiente o bien a

resinas polímeras. Se ha postulado que la reacción transcurre con apertura inicial del oxirano para dar una halohidrina intermedia⁶⁰, que vuelve a ciclarse en el medio alcalino de la reacción, o bien se forma el epóxido directamente.



126 R=H

128 R=4-CH₃-

127 R=3-CH₃-

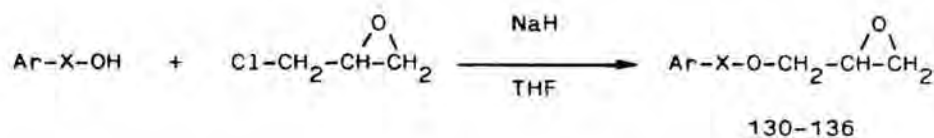
129 R=3,4-CH=CH-CH=CH-

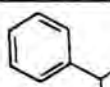
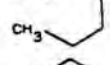
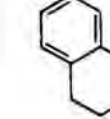
El epóxido 126 se preparó también por el método de transferencia de fase⁶¹, empleando el bisulfato de tetrabutilamonio como catalizador y el hidróxido sódico como base. Sin embargo, el rendimiento de este proceso fue muy similar al obtenido en la preparación del mismo epóxido en medio acuoso alcalino, por lo que el método no se extendió a los restantes compuestos 127-129.

Los oxiranos 126-129 se purificaron por destilación a presión reducida en un horno de bolas, tras lo cual se identificaron por medio de sus espectros de IR y RMN; los datos se discuten en el apartado siguiente, junto a los correspondientes a los derivados de tipo arilalcoxi.

2.1.1.2 Síntesis de los arilalcoximetiloxiranos 130-136

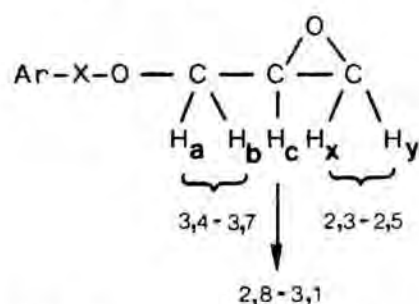
La alquilación con epiclorhidrina de los alcoholes que han de conducir a los epóxidos 130-136 requiere el empleo de condiciones distintas a las indicadas anteriormente para fenoles, debido a la escasa acidez que presenta el grupo hidroxilo en los alcoholes. En concreto, se recurrió al uso del hidruro sódico, llevándose a cabo la alquilación en el seno de tetrahidrofurano anhidro, a la temperatura de reflujo. De este modo se sintetizaron los epóxidos 130-134 sin dificultades y con rendimientos aceptables, aunque fue asimismo necesaria su destilación, a fin de eliminar los polímeros formados durante la alquilación, así como la pequeña proporción de diol que acompaña al epóxido. Por el mismo procedimiento, aunque con rendimiento algo inferior, se prepararon también los epóxidos 135 y 136 a partir de los correspondientes alcoholes secundarios.



Compuesto nº	Ar-X	Compuesto nº	Ar-X
<u>130</u>	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	<u>135</u>	
<u>131</u>	C ₆ H ₅ -CH ₂ -CH ₂ -		
<u>132</u>	C ₆ H ₅ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	<u>136</u>	
<u>133</u>	C ₆ H ₅ -O-CH ₂ -CH ₂ -		
<u>134</u>	C ₆ H ₅ -CH=CH-CH ₂ -		

Los ariloxi- y arilalcoximetiloxiranos 126-136 se identificaron por sus datos espectroscópicos de IR y de RMN-¹H. En los registros de IR se observa una absorción aproximadamente a 1.100 cm⁻¹, correspondiente a la vibración de los enlaces C-O- (función éter) y no se observan bandas en la

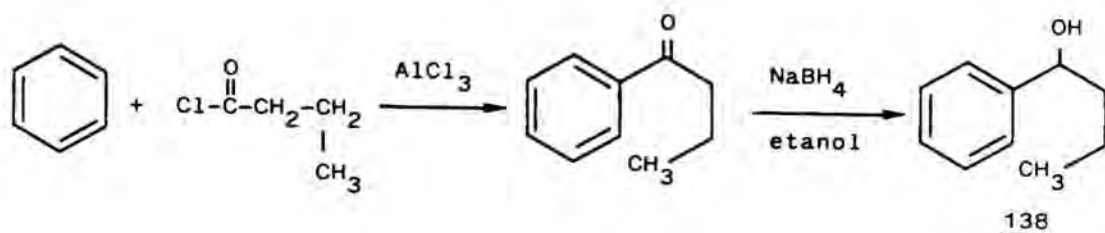
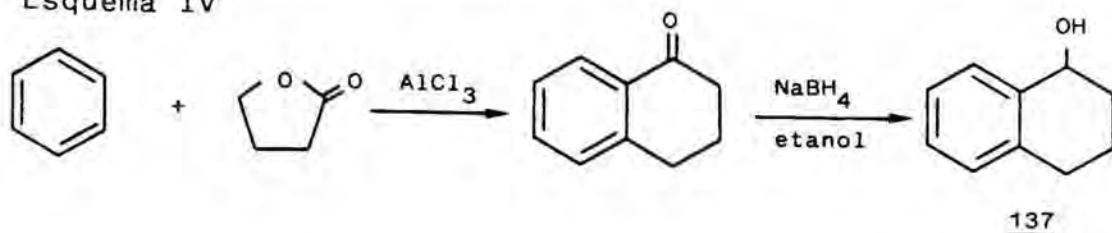
zona de 3200-3600 cm^{-1} , lo que indica la ausencia de grupos hidroxilo. En cuanto a los espectros de RMN- ^1H , todos ellos presentan señales de aspecto muy similar, correspondientes a la parte común de la estructura de ariloxi- y arilalcoximetiloxirano. Los intervalos de desplazamiento químico para las distintas señales de la región correspondiente al epóxido y al grupo metileno contiguo se representan en la figura siguiente.

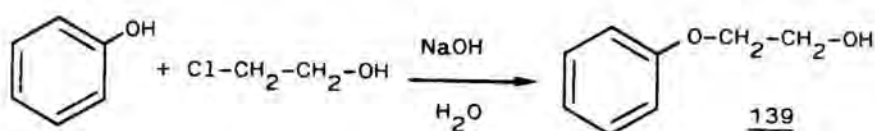


La resolución de los espectros registrados a 60 MHz es insuficiente para que puedan determinarse las constantes de acoplamiento y desplazamientos químicos de cada uno de los protones del sistema. Puesto que este tipo de estructuras es bien conocido, no consideramos necesario registrar espectros de alta resolución que permitieran llevar a cabo un análisis de los patrones de acoplamiento.

En general, los alcoholes de partida para la síntesis de los oxiranos anteriores son comerciales. No obstante, los alcoholes 137 a 139, precursores de los oxiranos 133, 135 y 136, se obtuvieron a través de métodos clásicos, según se indica en el esquema siguiente.

Esquema IV

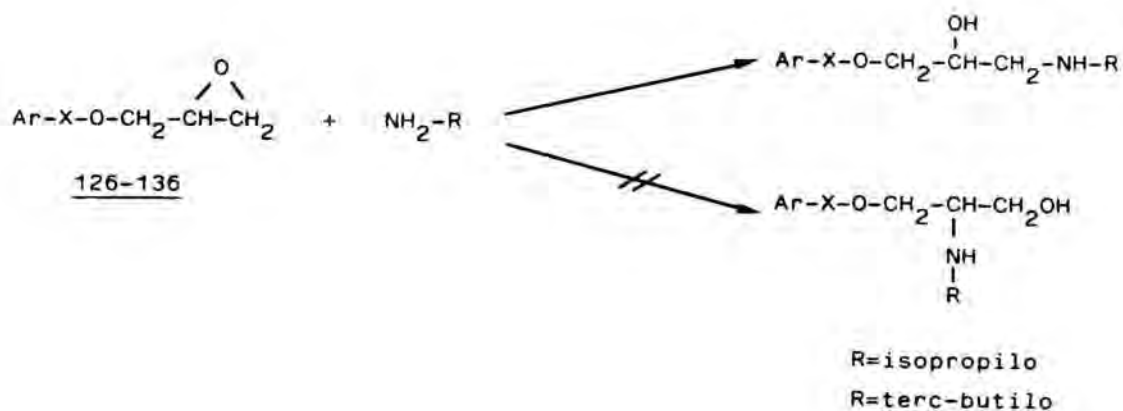




Para los dos primeros, 137 y 139, se llevó a cabo una acilación de Friedel-Crafts del benceno seguida de reducción con borohidruro sódico de la cetona intermedia. Para la obtención del 2-fenoxietanol se recurrió a una alquilación del fenol con el 2-cloroetanol. Estos alcoholes fueron purificados por destilación e identificados por sus datos espectroscópicos de RMN-¹H y ¹³C. Los espectros de RMN-¹³C se registraron con el fin de disponer de patrones para la asignación posterior de las señales, cuando estas estructuras entran a formar parte de un sistema más complejo.

2.1.2 Obtención de las arilalcoxipropanolaminas 55-70

La apertura, por reacción con una amina, de los ariloxi- y arilalcoximetiloxiranos, sintetizados según se ha indicado en el apartado anterior, debe proporcionar los aminoalcoholes 55-70, ya que el ataque de la amina tendrá lugar regioselectivamente sobre el átomo de carbono menos impedido del oxirano, dado el mecanismo S_N2 que sigue esta reacción. Puesto que los compuestos 55-70 contienen restos isopropilo y *terc*-butilo sobre el átomo de nitrógeno, Las aminas primarias a emplear serán la isopropilamina y la *terc*-butilamina, ambas voluminosas, lo que exaltará la regioselectividad del proceso.



La formación exclusiva del isómero indicado queda confirmada mediante los espectros de RMN-¹H, en los que no se acusa la existencia de señales atribuibles a los grupos CH-N y CH₂OH, observándose en cambio las correspondientes al protón CHOH y a un grupo CH₂N-. En las Tablas 14 y 15 se recogen los desplazamientos químicos de las señales correspondientes a los aminoalcoholes sintetizados; los datos espectroscópicos obtenidos concuerdan con los descritos⁶¹ para el propanolol, también incluido en la Tabla 14.

Tabla 14. Desplazamientos químicos de RMN-¹H para los compuestos 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69
y 3


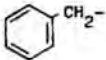
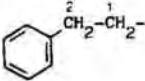
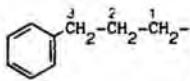
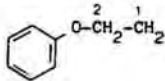
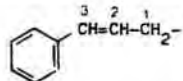
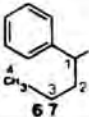
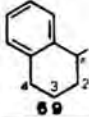
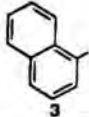


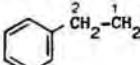
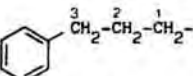
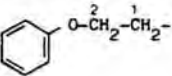
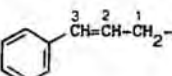
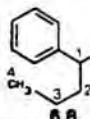
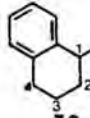
Ar-X-	CH ₂ -O-	-CH(OH)-	-CH ₂ -N-	-CH-N-	-C(CH ₃) ₂	-X-
 55	3,9	3,9	2,6-2,9	2,6-2,9	1,1	-
 57	3,3	3,7	2,4	2,7	1,0	4,3
 59	3,3	3,5	2,4	2,8	0,9	2,8(Ar-CH ₂ -) 3,5(CH ₂ -O-)
 61	3,2	3,6	2,4	2,7	1,0	1,8(-CH ₂ -) 2,7(-CH ₂ -Ar) 3,6(-CH ₂ -O-)
 63	3,4	3,4-3,9	2,5	2,7	1,0	3,4-3,9(-O-CH ₂ -)
 65	3,3	3,5	2,5	2,7	1,0	3,9(-CH ₂ -O-) 6,0(-CH=CH ₂ -) 6,2(Ar-CH=)
 67	3,1	3,5	2,4	2,7	0,9	1,2-1,9(CH ₂ -CH ₂ -CH ₃) 3,9(-CH-O-)
 69	3,3	3,6	2,4-2,7	2,8	1,0	1,5-1,9(CH ₂ -CH ₂) 2,4-2,7(C ² H ₂ -) 4,2(-CH-O)
 3	4,10	4,10	2,88	2,88	1,07	

Tabla 15. Desplazamientos químicos de RMN-¹H para los compuestos 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70.

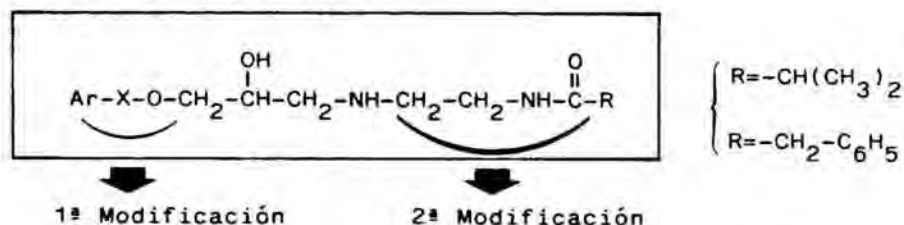
Ar-X-	CH ₂ -O-	-CH(OH)-	-CH ₂ -N-	-C(CH ₃) ₃	-X-
 56	3,8	3,8	2,6-2,8	1,1	-
 58	3,3	3,7	2,5	1,0	4,3
 60	3,3	3,5	2,4	1,0	2,6(CH ₂ -Ar) 3,5(CH ₂ -O)
 62	3,1	3,6	2,5	1,0	1,8(-CH ₂ -) 2,7(-CH ₂ -Ar) 3,6(-CH ₂ -O-)
 64	3,4	3,5-3,9	2,4	1,1	3,5-3,9(O-CH ₂ -)
 66	3,3	3,6	2,5	1,0	3,9(CH ₂ -O-) 6,0(=CH-) 6,3(Ar-CH=)
 68	3,1	3,5	2,5	1,0	1,3-1,9(-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃) 4,0(-CH-O-)
 70	3,4	3,4-3,7	2,3-2,7	0,9	1,4-2,1(CH ₂ -CH ₂ -) 2,3-2,7(C ² H ₂) 4,2(-CH-O-)

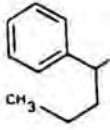
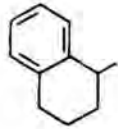
Los protones de la cadena de propanol presentan un desplazamiento equivalente en isopropilaminas y terc-butilaminas, siendo por tanto similar el efecto de los sustituyentes isopropilo y terc-butilo presentes en el átomo de nitrógeno. Sin embargo, los compuestos 57-70, cuyo núcleo aromático está separado del oxígeno etéreo por uno o más átomos de carbono, presentan un desplazamiento químico inferior tanto para los protones de las posiciones 1 y 2 ($\Delta\delta = 0,3-0,6$ ppm) como para los de la posición 3 ($\Delta\delta = 0,2-0,5$ ppm), con respecto a los compuestos 55 y 56, en los que la función éter es de naturaleza fenólica. Este desapantallamiento puede atribuirse al efecto atrayente de electrones por resonancia del anillo aromático. Además de las señales comunes debidas a su analogía estructural, se observan en cada espectro señales particulares que son función del alcohol de partida. Estas señales se han asignado en cada caso por comparación con los espectros del alcohol correspondiente. Finalmente, en todos los espectros de RMN-¹H se observa una señal para los protones aromáticos (singulete o multiplete) entre 6,5 y 7,2 ppm, que integra 5 H (excepto en los compuestos 69 y 70, donde la integración es de 4 H).

2.2 Síntesis de N-(2-amidoetil)arilalcoxipropanolaminas

La incorporación de la agrupación amidoetilo como sustituyente sobre el átomo de nitrógeno, presente en los compuestos 88-103, en lugar del radical isopropilo o terc-butilo de los aminoalcoholes análogos 55-70, constituye el segundo objetivo sintético del presente trabajo. En concreto, de entre los diversos tipos de radicales amidoetilo que se han incorporado a moléculas β -bloqueadoras, hemos escogido dos, uno de carácter alifático (2-isobutiramidoetilo) y otro que contiene un anillo bencénico (2-fenilacetamidoetilo).

Los compuestos 88-103 objeto de estudio, presentan por tanto una doble modificación molecular, consistente en la incorporación de un fragmento -X- entre el anillo aromático y el oxígeno etéreo y de un resto funcionalizado como amida sobre el átomo de nitrógeno.



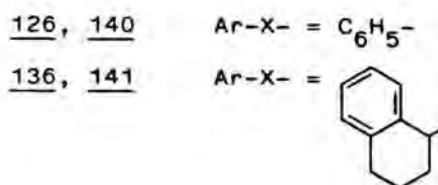
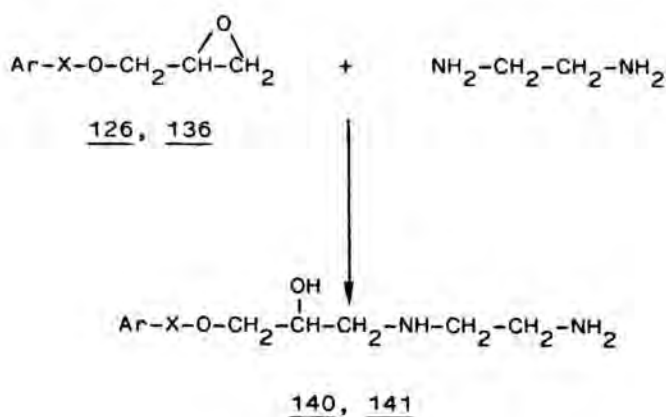
Ar-X-	Ar-X-
<p style="text-align: center;">$\text{C}_6\text{H}_5\text{-}$</p> <p style="text-align: center;">$\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-}$</p> <p style="text-align: center;">$\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$</p> <p style="text-align: center;">$\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$</p> <p style="text-align: center;">$\text{C}_6\text{H}_5\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$</p> <p style="text-align: center;">$\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH=CH-CH}_2\text{-}$</p>	<div style="text-align: center;">  </div> <div style="text-align: center; margin-top: 20px;">  </div>

La primera de estas modificaciones debe servirnos para relacionar la actividad de los nuevos compuestos con la de las isopropil y terc-butil(arilalcoxi)propanolaminas 57-70.

Para la síntesis de los compuestos 88-103 pueden emplearse a priori dos vías alternativas, en las que se invierte el orden de las etapas de acilación y apertura de epóxido. A continuación se comentaran con detalle los resultados que hemos obtenido al emplear cada uno de dichos métodos sintéticos.

2.2.1 Apertura de epóxidos con etilendiamina y posterior acilación. Síntesis de los compuestos 88 y 102

En un principio, se abordó la síntesis de los compuestos 88 y 102 por apertura del oxirano correspondiente (126 y 136 respectivamente) con etilendiamina, a fin de obtener un 1-(ariloxi)- ó 1-(arilalcoxi)-3-(2-aminoetilamino)-2-propanol. En efecto, la reacción transcurrió con rendimientos aceptables (70% para 140 y 55% para 141) y las diaminas obtenidas fueron fácilmente purificables por cromatografía en columna y/o cristalización.



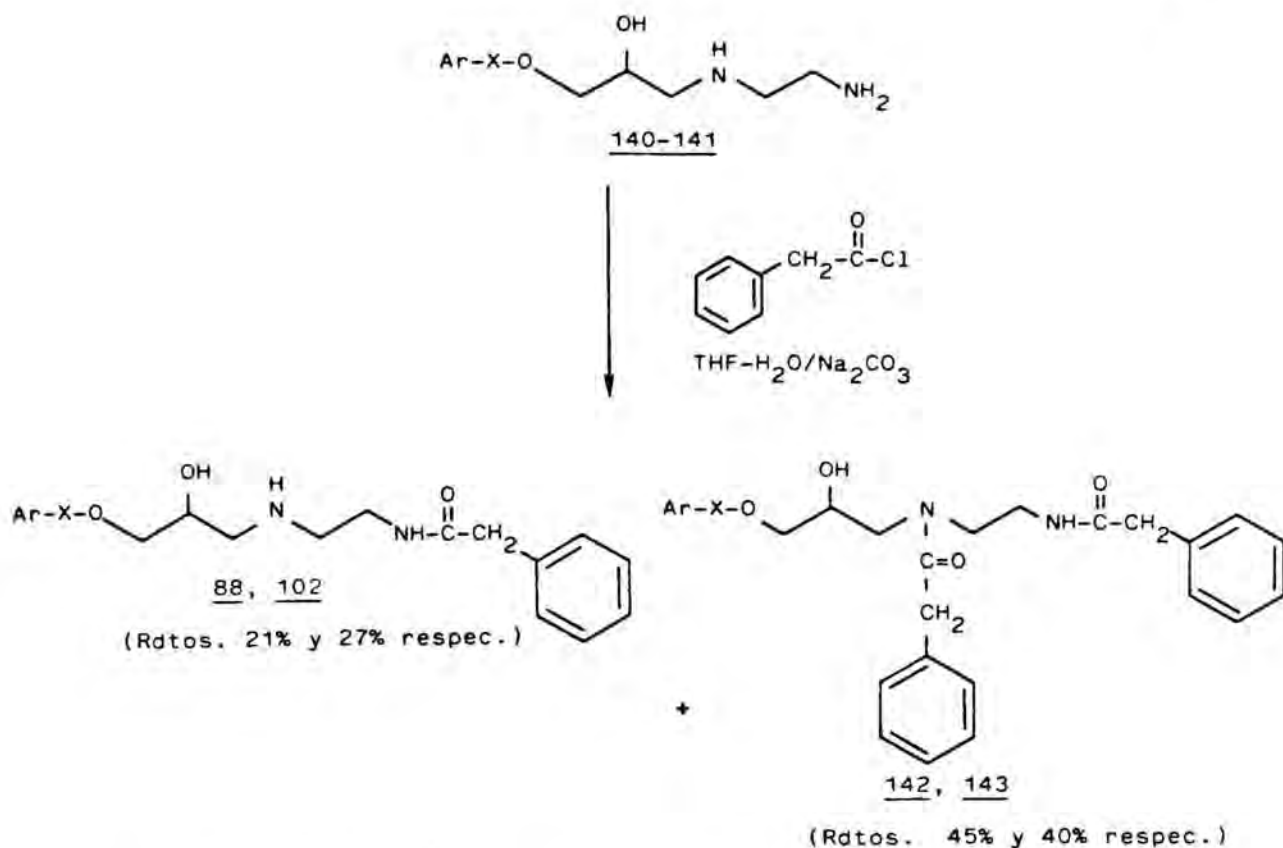
En la apertura se empleó un gran exceso de etilendiamina a fin de evitar la formación de la diamina simétrica en la que 140 ó 141 habrían reaccionado con una segunda molécula del epóxido.

Los datos espectroscópicos obtenidos para los compuestos 140 y 141 permitieron su identificación. Las señales más significativas en el espectro RMN-'H son las correspondientes a los grupos -CH(OH)- (δ 4,1 en 140 y 3,5 en 141), -OCH₂- (δ 3,8 en 140 y 3,1 en 141) y, en especial, el singulete ancho que integra 6 hidrógenos a δ 2,4-2,9, asignable a los tres grupos metileno unidos a nitrógeno. Por otra parte, en los espectros de IR se observa una absorción, intensa entre 3000 y 3300 cm⁻¹, debida a las vibraciones de los enlaces O-H y N-H.

La segunda etapa del proceso sintético consiste en la acilación de la diamina intermedia con un cloruro de ácido. Empleamos inicialmente el cloruro de fenilacetilo, lo que permitió obtener los compuestos 88 y 102, pero siempre impurificados por cantidades notables del producto de diacilación. En la fase acuosa se recupera una proporción equivalente de la diamina de partida, ya que se emplearon cantidades equimoleculares del cloruro de ácido.

En efecto, la reacción proporciona mayoritariamente el producto diacilado (142 ó 143), mientras que el respectivo monoacilado se obtiene con bajo rendimiento, del 21% para el compuesto 88 y 27% para el 102.

La separación de los compuestos monoacilados 88 y 102 de los correspondientes diacilados 142 y 143 fue posible por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyentes CHCl₃/benceno) Y también de una forma más simple, mediante un lavado ácido-base (ácido clorhídrico-hidróxido sódico) extrayendo con diclorometano. Sin embargo, cabe indicar que es preferible la separación cromatográfica puesto que conduce a las aminoamidas deseadas con mejores rendimientos y mayor grado de pureza.



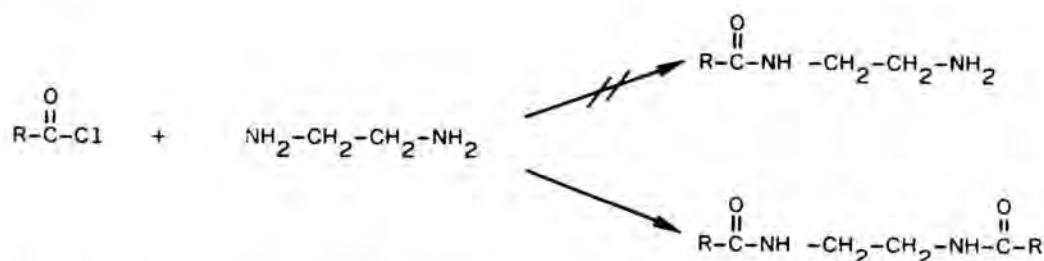
Los espectros de RMN-¹H permiten la identificación inequívoca de los compuestos monoacilados y diacilados. Una vez separados ambos compuestos, la identificación es inmediata a partir de la integración relativa de las señales aromáticas y alifáticas en ambos espectros. Además existen ligeras diferencias de desplazamiento químico para los grupos metileno unidos a nitrógeno, con valores de δ 3,0-3,1 para aquellos unidos a amida y δ 2,9 para los unidos a una amina. Aunque la diferencia de desplazamientos sea relativamente pequeña, es suficiente cuando se dispone de los dos compuestos.

Los resultados obtenidos en la acilación de las diaminas 140 y 141 no lograron mejorarse al adicionar el cloruro de ácido de forma muy lenta, ni en elevada dilución o a baja temperatura, por lo que se abandonó el método.

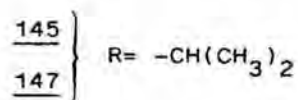
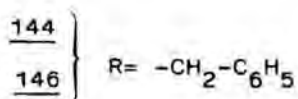
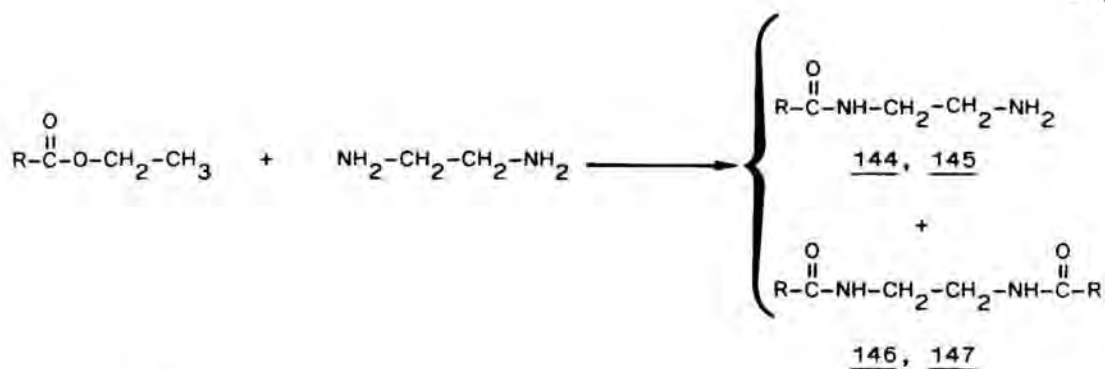
2.2.2 Apertura de los epóxidos con las N-(2-aminoetil)amidas 144 y 145

Dada la escasa selectividad obtenida en la acilación del grupo amino primario de 140 y 141 frente a la amina secundaria, se decidió obtener previamente las (2-amidoetil)aminas 144 y 145 y purificarlas, de modo que el resto de la síntesis no ofreciera dificultades de separación.

Primeramente se intentó la acilación directa de la etilendiamina con el cloruro de ácido adecuado, pero se tuvo que abandonar puesto que conducía exclusivamente a la diamida 146 ó 147.



Este resultado, análogo al registrado en el apartado anterior durante la acilación de diaminas no simétricas, se atribuyó a la reactividad excesiva del cloruro de ácido, que originaba la diacilación aún en presencia de un exceso de etilendiamina, ya que no hay tiempo suficiente para que ésta difunda y se mezcle con el haluro. Por consiguiente, se escogió un derivado menos reactivo del ácido carboxílico. En concreto, las aminoetilamidas 144 y 145 se obtuvieron a partir del ester del ácido isobutírico o fenilacético, respectivamente, y la etilendiamina, en un reactor de tubo cerrado a temperaturas de 150-160°C. La menor reactividad del ester en relación con el cloruro permite en este caso la formación mayoritaria del producto monoacilado, en presencia de un exceso de diamina.



La separación de la N-(2-aminoetil)isobutiramida (145) de la correspondiente diamida (147) se llevó a cabo por destilación en un horno de bolas a presión reducida, proceso en el que el compuesto diacilado queda como residuo de destilación, mientras que el destilado lo constituye exclusivamente la monoamida 145.

Por otra parte la N-(2-aminoetil)fenilacetamida (144) puede separarse de la diamida (146) mediante un lavado ácido-base o por cromatografía en columna sobre gel de sílice, siendo preferible la separación cromatográfica, puesto que la monoamida aislada presenta mayor grado de pureza.

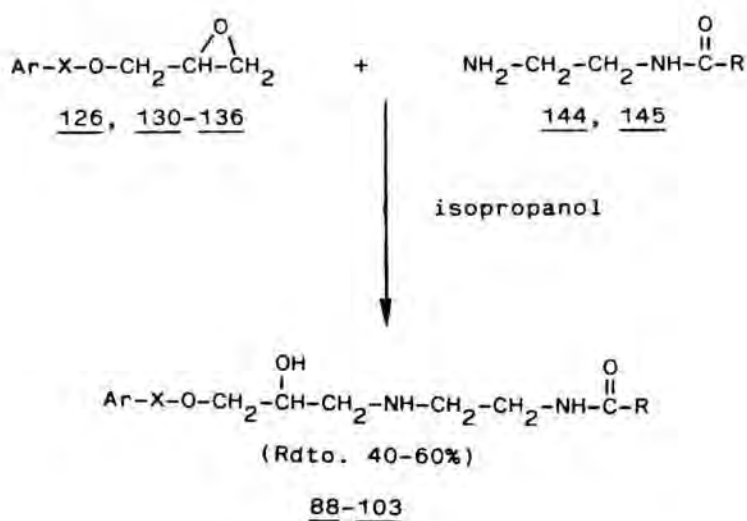
La monoamida y diamida correspondiente se distinguen, además de por sus propiedades físicas, por sus datos espectroscópicos de RMN-¹H y ¹³C. En los registros de RMN-¹H de las monoamidas se observan dos tripletes, uno entre 2,6-2,9 ppm asignable al grupo metileno más próximo al átomo de nitrógeno amínico, y otro a 3,0-3,2 ppm correspondiente al grupo metileno adyacente al nitrógeno de la función amida. En cambio en los espectros de las diamidas 146 y 147 se observa una única señal ancha para ambos grupos metileno (la anchura de la misma se debe al acoplamiento con el protón de la función amida), entre 3,03 y 3,12 ppm.

Los espectros de RMN-¹³C se registraron con el fin de disponer de patrones para la asignación posterior de señales

en los compuestos finales. Los resultados obtenidos para la monoamida y la diamida pueden considerarse característicos, pues en las diamidas se observa una única señal para el carbono unido a nitrógeno, a aproximadamente 38 ppm, mientras que el producto monoacilado presenta dos señales para los grupos $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, a 40,9 y 41,4 ppm.

Estos datos reales, junto con los valores teóricos calculados a partir de valores tabulados y reglas de aditividad^{62a,b}, nos permitirán asignar estos dos carbonos, el uno próximo al nitrógeno amínico y el otro adyacente al nitrógeno de la función amida de los compuestos 88-103 sintetizados.

Una vez aisladas e identificadas las correspondientes aminoetilamidas 144 y 145, se procedió a la apertura de los epóxidos (126, 130-136), tal como a continuación se indica. (Esquema V)



Esquema V

Aunque las dos vías alternativas conduzcan a un mismo producto final, los mejores resultados obtenidos con la acilación de la etilendiamina y posterior apertura del epóxido, convierten a este segundo método en el de elección para la síntesis de compuestos de este tipo.

Los compuestos 88-103 se purificaron por cromatografía en columna y posterior formación de un derivado sólido

(clorhidrato u oxalato), o bien recristalización de la base libre siempre que resultó posible.

La identificación de los compuestos sintetizados, 88-103, se hizo en base de los datos espectroscópicos de RMN-¹H y de ¹³C. Fueron de gran utilidad, para establecer comparaciones y asegurar una correcta asignación, los resultados obtenidos para los aminoalcoholes 55-70 (comentados en el apartado 2.1 y en la parte experimental), así como los datos pertenecientes a las aminoetilamidas 144 y 145, indicados anteriormente.

Los registros de RMN-¹H permiten comprobar que la función amida contribuye al desapantallamiento del grupo metileno vecino. Los demás grupos presentan sus señales dentro del intervalo que cabría esperar, tal y como se indica en las Tablas 16 y 17 siguientes.

La numeración empleada en las Tablas 16 y 17 es la indicada respectivamente en las fórmulas siguientes.

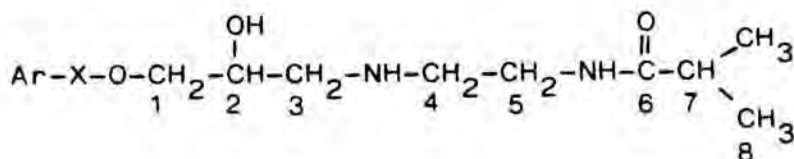
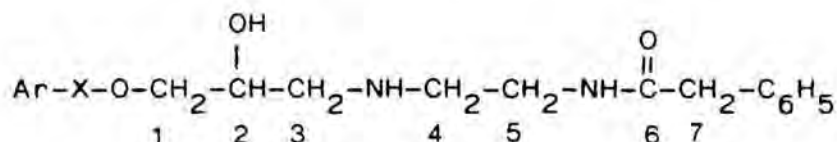


Tabla 16. Datos de RMN-¹H para los compuestos 88, 90, 92, 94, 96, 98, 100 y 102.

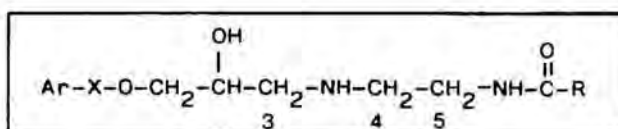
Nº Compuesto	C ¹ H ₂ -O-	C ² H-O-	C ³ H ₂ -N-	C ⁴ H ₂ -N-	C ⁵ H ₂ -N-	C ⁷ H ₂ -	-X-	NH-CO-
<u>88</u>	3,82	3,96	2,74	2,74	3,38	3,59	-	6,00
<u>90</u>	3,48	3,98	2,72	2,72	3,30	3,53	3,93	6,90
<u>92</u>	3,40	3,84	2,66-2,69	2,86	3,26	3,48	2,60(C ¹ H ₂ -) 3,40(C ² H ₂ -)	5,90
<u>94</u>	3,44	3,68	2,69	2,69	3,28	3,44	1,90(C ² H ₂ -) 2,69(Ar-C ³ H ₂) 3,68(C ¹ H ₂ -)	5,92
<u>96</u>	3,46	3,74	2,62	2,62	3,28	3,48	4,10(-O-CH ₂)	5,98
<u>98</u>	3,46	3,78	2,64	2,64	3,28	3,32	4,16(C ¹ H ₂ -) 6,26(C ² H=C-) 6,60(C ³ H=C-)	5,99
<u>100</u>	3,28	3,72	2,54	2,66	3,28	3,54	0,91(CH ₃ -) 1,32(C ³ H ₂ -) 1,60(C ² H ₂ -) 4,20(C ¹ H ₂ -)	5,92
<u>102</u>	3,52	3,82	2,72	2,72	3,30	3,56	1,74(C ³ H ₂ -) 1,94(C ⁴ H ₂ -) 2,70(C ² H ₂ -) 4,40(C ¹ H ₂ -)	6,10

Tabla 17. Datos de RMN-¹H para los compuestos 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101 y 103.

Nº Compuesto	C ¹ H ₂ -O-	C ² H -O-	C ³ H ₂ -N-	C ⁴ H ₂ -N-	C ⁵ H ₂ -N-	C ⁷ H-	-C(CH ₃) ₂	-X-	-NH-CO-
<u>89</u>	3,98	4,09	2,84	2,84	3,38	2,35	1,12	-	6,14
<u>91</u>	3,46	3,88	2,68	2,68	3,32	2,34	1,12	4,54	6,20
<u>93</u>	3,46	3,84	2,74	2,74	3,31	2,26	1,14	2,90(CH ₂ -Ar) 3,68(CH ₂ -O)	6,41
<u>95</u>	3,42	3,88	2,72	2,72	3,42	1,90	1,14	1,90(-CH ₂ -) 2,72(Ar-CH ₂ -)	6,12
<u>97</u>	3,54	3,86	2,74	2,74	3,38	2,36	1,14	3,88(CH ₂ -O-) 4,10(CH ₂ -O-)	6,26
<u>99</u>	3,48	3,88	2,72	2,72	3,48	2,30	1,12	4,18(CH ₂ -O-) 6,44(=CH-C) 6,64(Ar-CH=)	6,24
<u>101</u>	3,34	3,82	2,66	2,76	3,34	2,34	1,12	0,90(C ¹ H ₂ -) 1,02-1,40(C ³ H ₂ -) 1,60(C ² H ₂ -) 4,22(C ¹ H ₂ -)	6,20
<u>103</u>	3,52	3,88	2,68	2,68	3,30	2,32	1,12	1,72(C ³ H ₂ -) 1,94(C ⁴ H ₂ -) 2,70(C ² H ₂ -) 4,44(C ¹ H ₂ -)	6,26

Los valores teóricos calculados mediante las reglas de aditividad y valores tabulados para desplazamientos químicos en ^{13}C se comparan a continuación con los correspondientes valores experimentales medios (se trata de valores medios de desplazamiento de los compuestos 88-103 para los carbonos de las posiciones 3, 4 y 5 indicados).

Tabla 18. Datos experimentales y teóricos de RMN- ^{13}C para N-amidoetilaminas



valor teórico	valor experimental
C ⁵ : 45,0 ppm	39,0 ppm
C ⁴ : 50,9 ppm	48,6 ppm
C ³ : 57,8 ppm	51,7 ppm

Según se desprende de la comparación, los valores experimentales son ligeramente inferiores a los calculados; así la señal que aparece a 39 ppm se asignó al C¹, la de 49 al C² y la que resuena a 52 ppm se asignó al C³. El apantallamiento del carbono adyacente a la función amida, puede explicarse por un efecto de compresión estérica debida a la proximidad del grupo carbonilo y del resto R en el grupo acilo. Los desplazamientos químicos de RMN- ^{13}C para estos compuestos figuran en las Tablas 19 y 20.

Tabla 19. Desplazamientos químicos de RMN-¹³C para los compuestos 88, 90, 92, 94, 96, 98, 100 y 102.

Comp.	C ¹	C ²	C ³	C ⁴	C ⁵	C ⁶	C ⁷	C ⁸	P *	m *	o *	-X-
<u>88</u>	69,9	67,8	51,3	48,9	38,7	177,4	43,2	134,8	127,0	128,7	128,6	-
<u>90</u>	70,2	68,3	51,5	48,3	38,9	172,7	43,2	134,9	126,9	128,6	129,0	70,4
<u>92</u>	72,2	68,7	51,5	48,4	39,1	171,2	43,7	135,0	127,2	129,4	129,5	73,3 (C ¹) 36,1 (C ²)
<u>94</u>	70,7	68,9	51,7	48,5	39,2	171,2	43,7	141,7	127,2	128,9	129,4	31,0 (C ²) 32,2 (C ³) 73,3 (C ¹)
<u>96</u>	70,0	68,9	51,6	48,5	39,2	171,3	43,7	135,2	127,2	128,9	129,4	74,1 (C ²) 67,3 (C ¹)
<u>98</u>	72,0	69,1	51,7	48,6	39,3	171,2	43,8	135,1	127,8	128,6	128,9	72,8 (C ¹) 125,7 (C ³) 126,5 (C ²)
<u>100</u>	71,2	69,2	51,6	48,4	39,2	171,1	43,7	142,3	126,5	128,3	127,4	82,7 (C ¹) 82,8 (C ¹) 13,8 (C ⁴) 18,9 (C ³) 40,1 (C ²)
<u>102</u>	69,3	69,2	51,7	48,5	39,2	171,3	43,8	136,4	125,8	128,9	127,7	71,0 (C ¹) 18,7 (C ³) 27,9 (C ⁴) 29,1 (C ²)

* intercambiables

Tabla 20. Desplazamientos químicos de RMN-¹³C para los compuestos 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101 y 103.

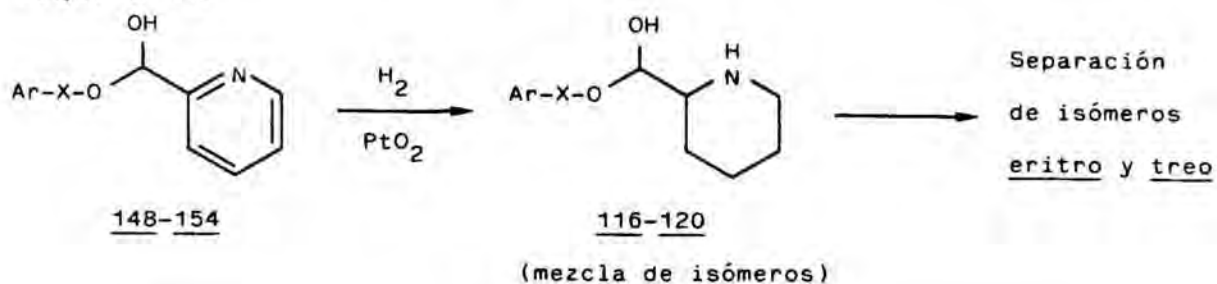
Comp.	C ¹	C ²	C ³	C ⁴	C ⁵	C ⁶	C ⁷	C ⁸	-X-
<u>89</u>	70,2	68,1	51,6	48,5	38,6	178,5	35,3	19,4	-
<u>91</u>	73,1	69,1	51,9	48,9	39,0	177,4	35,5	19,6	73,5
<u>93</u>	72,3	69,0	51,8	48,8	39,0	177,3	35,6	19,7	73,5 (C ¹) 36,2 (C ²)
<u>95</u>	70,7	69,0	52,0	48,9	39,0	177,4	35,4	19,6	73,6 (C ¹) 32,2 (C ³) 31,1 (C ²)
<u>97</u>	70,1	68,9	51,7	48,8	38,9	177,3	35,6	19,7	74,2 (C ²) 67,3 (C ¹)
<u>99</u>	72,1	69,1	51,8	48,9	39,0	177,4	35,6	19,7	72,9 (C ¹) 125,7 (C ³) 126,5 (C ²)
<u>101</u>	71,5	69,2	51,8	48,7	39,0	177,3	40,3	19,6	82,3 (C ¹) (83,1 (C ¹) 35,6 (C ²) 19,1 (C ³) 13,9 (C ⁴)
<u>103</u>	71,3	69,4	52,0	48,8	39,0	177,4	35,5	18,8	76,1 (C ¹) 29,1 (C ²) 28,0 (C ³) 18,8 (C ⁴)

En los registros de IR se observa una banda ancha alrededor de 3300 cm^{-1} , correspondiente a la absorción debida al enlace (N-H) de la amina, así como una absorción fuerte entre 1600 y 1650 cm^{-1} asignable a la vibración del doble enlace -C=O (función amida I); y a $1500\text{-}1550\text{ cm}^{-1}$ se percibe otra señal menos intensa que la anterior, debida a la vibración del enlace nitrógeno-carbono (función amida II).

2.3 Síntesis de los isómeros eritro y treo de ariloxi y arilalcoxi 1-(2-piperidil)etanolos

El tercer objetivo sintético del presente trabajo consiste en la preparación de los isómeros *eritro* y *treo* 116-122, análogos de las ariloxipropanolaminas β -bloqueadoras, en los que se incorpora un anillo de piperidina. Estas estructuras pueden obtenerse por hidrogenación catalítica de los derivados piridínicos 148-154, como se esquematiza a continuación.

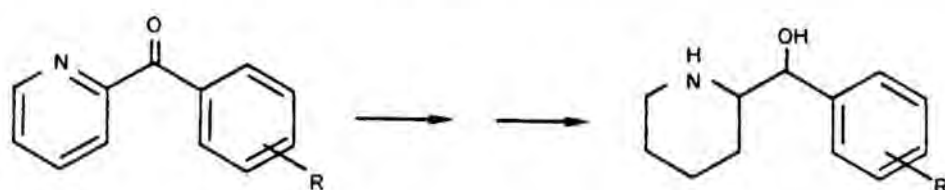
Esquema VI



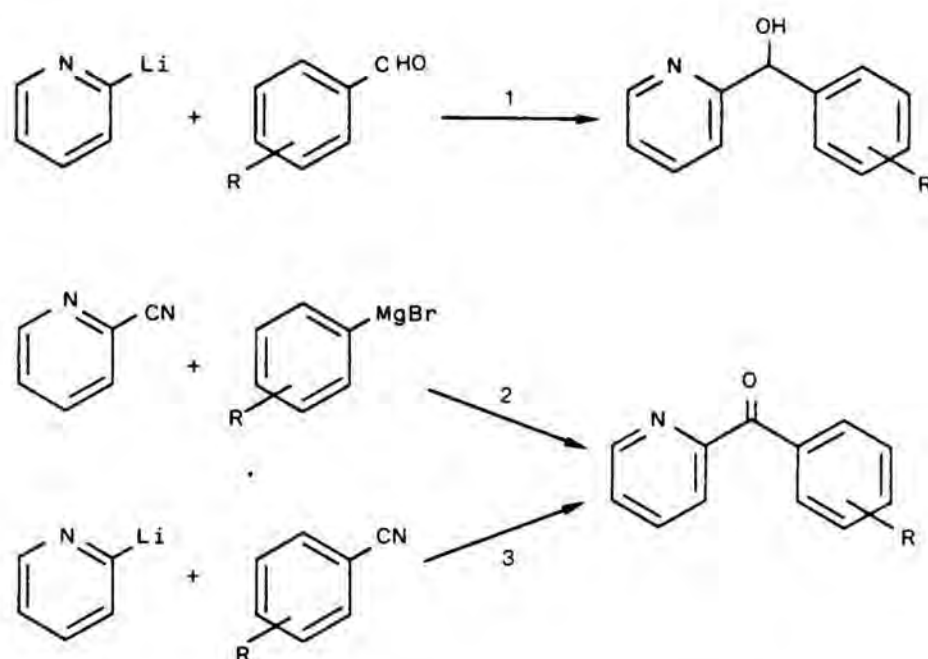
Compuesto	Ar-X-	Compuesto	Ar-X-
<u>148</u> , <u>116</u>		<u>153</u> , <u>121</u>	
<u>149</u> , <u>117</u>		<u>154</u> , <u>122</u>	
<u>150</u> , <u>118</u>			
<u>151</u> , <u>119</u>			
<u>152</u> , <u>120</u>			

Para la síntesis de los piridiletanolos 148-154, en un principio se pensó en una vía análoga a la descrita para

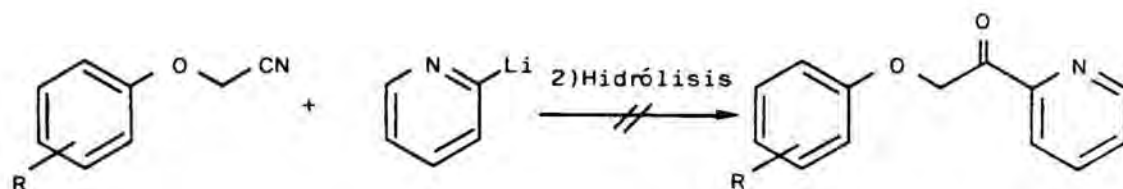
derivados cíclicos de ariletanolaminas, con un intermedio clave de naturaleza cetónica.



Existen varios procedimientos sintéticos alternativos que permiten obtener arilpiridilmetanoles o aril piridil cetonas, como las condensaciones de la 2-litio piridina con el aldehído correspondiente⁶³, la de un magnesiano con la 2-cianopiridina y también la de la 2-litio piridina con el nitrilo aromático adecuado^{64, 65}.



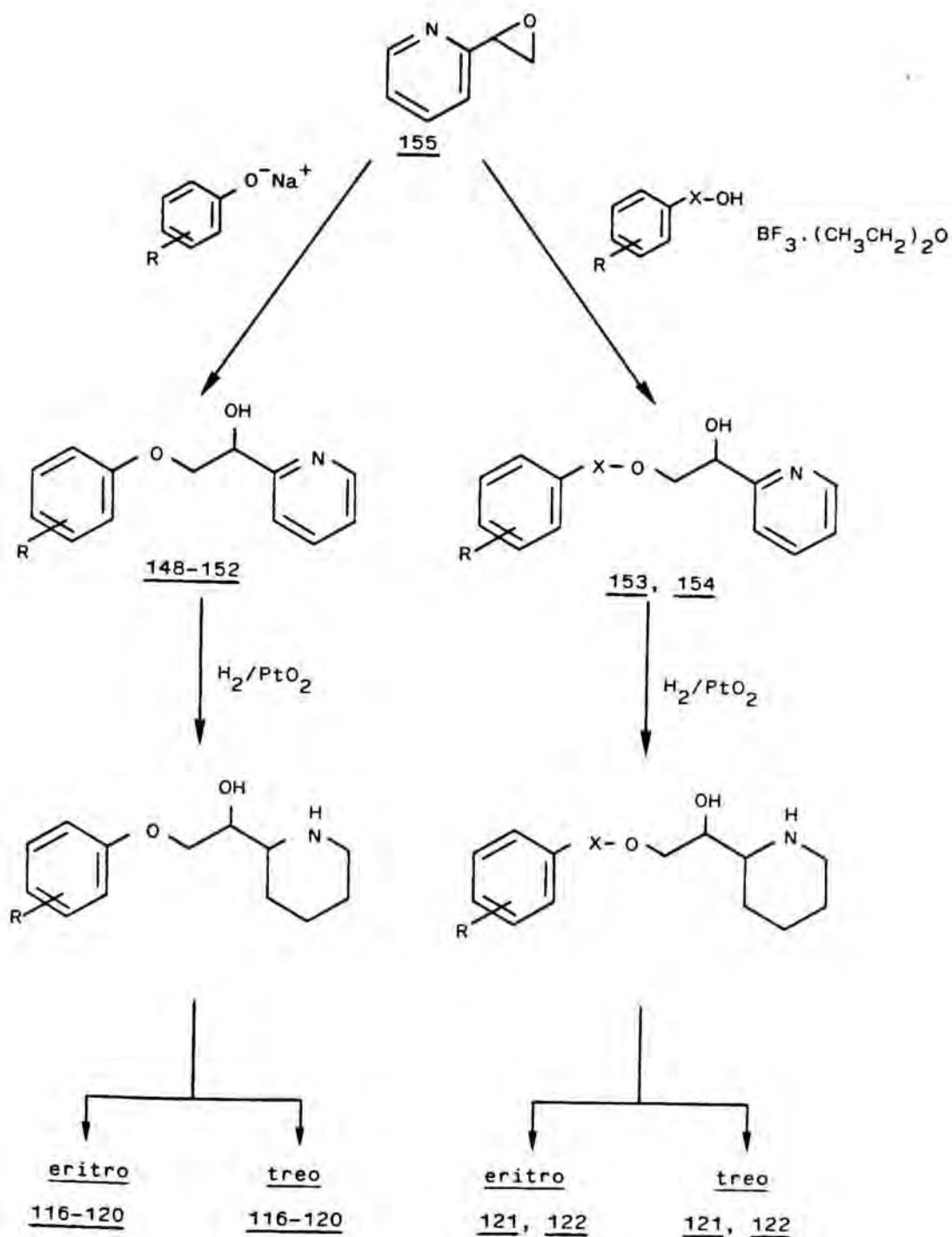
El tercero de estos métodos se ha mostrado como el más adecuado en diversas síntesis llevadas a cabo en nuestro laboratorio, ya que conduce a mejores rendimientos y a cetonas fácilmente purificables. No obstante, dicha vía sintética no resulta aplicable a la obtención de ariloxipiperidiletanonas, para las cuales el producto de partida debería ser un ariloxiacetonitrilo, según la reacción siguiente.



Los hidrógenos del grupo metileno resultan demasiado ácidos, lo que provoca la reacción ácido-base con el derivado organometálico, antes de que pueda adicionarse sobre el grupo nitrilo.

Puesto que la cetona intermedia no podía obtenerse por adición de un derivado lítico, ni tampoco por acilación de Friedel-Crafts, dado el carácter π -deficiente de la piridina, optamos por una ruta sintética distinta, de la que no se encontraron precedentes en la bibliografía. Se trata de efectuar una condensación entre el fenóxido ArO⁻Na⁺ correspondiente y la 2-(2-oxiranil)piridina, o bien de condensar este mismo epóxido con el alcohol Ar-X-OH adecuado, bajo catálisis ácida. En ambos casos se obtendrá un (2-piridil)etanol, susceptible de hidrogenación posterior a los isómeros *eritro* y *treo* de los piperidiletanoles deseados (Esquema VII).

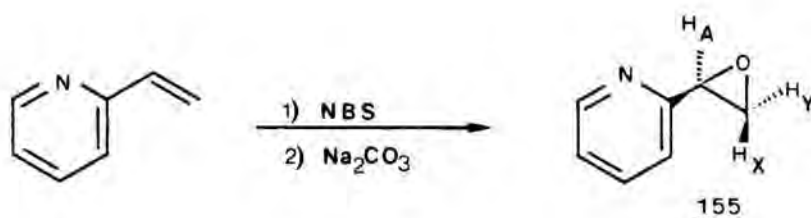
Esquema VII



Aunque en un principio podría parecer que las reacciones de apertura del epóxido 155 en medio ácido y básico pueden tener regioselectividades contrarias, es de suponer que el carácter atrayente de electrones de la piridina ejerza un control sobre la adición en medio ácido, conduciendo al mismo tipo de isómeros en el caso de alcoholes que en las condensaciones con fenóxidos.

2.3.1 Formación de la 2-(2-oxiranil)piridina

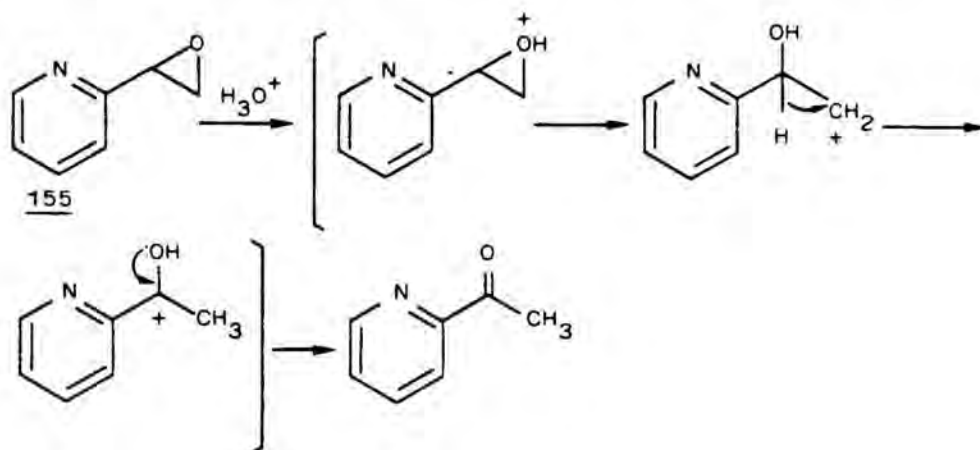
La obtención del epóxido de la 2-vinilpiridina, la 2-(2-oxiranil)piridina 155, se ha descrito en la bibliografía⁶⁶ y consta de dos etapas. Primeramente se trata la 2-vinilpiridina con N-bromosuccinimida (NBS) en medio ácido y posteriormente se adiciona carbonato sódico sólido al medio de reacción.



Deben extremarse las precauciones en la manipulación del epóxido a temperaturas superiores a 40°C, evitando especialmente la presencia de agua, puesto que los iones hidronio proporcionados por ella son suficientes para catalizar la transposición del epóxido a la 2-acetilpiridina.

En el espectro de RMN-¹H de la oxiranilpiridina, una vez purificada por destilación, se observa un sistema de tres spines de primer orden, donde las constantes de acoplamiento (medidas directamente) son de $J_{\alpha\gamma}=5,7$ Hz, $J_{\alpha\delta}=3,9$ Hz y $J_{\beta\gamma}=2,4$ Hz. Estos valores presentan una buena correspondencia con los tabulados⁶² para anillos de oxirano ($J_{\text{gem}}=6$ Hz, $J_{\text{cis}}=4,5$ Hz y $J_{\text{trans}}=3,1$ Hz). El espectro presenta asimismo una región aromática característica de la piridina monosustituida en α ,

tal como lo demuestra la presencia de una señal a 8,2 ppm asignable al protón de la posición 6 de la piridina. En la formación del epóxido 155 se aísla con frecuencia un subproducto, identificado como 2-acetilpiridina por sus datos de IR y RMN-¹H. Así, en el IR se observa una absorción a 1700 cm⁻¹ correspondiente al carbonilo de la cetona conjugada, mientras que el espectro de RMN consta de un singulete (3H) a δ 2,60, debido al metilo del acetilo, y una región aromática compleja (4H), en la que cabe destacar el doblete a δ 8,4 para el protón α de la piridina. La formación de 2-acetilpiridina en el medio acuoso de la reacción se ha interpretado como una transposición de hidrógeno tras protonación del epóxido.



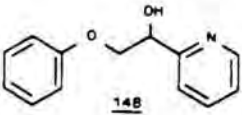
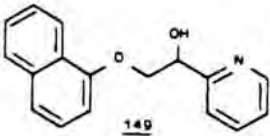
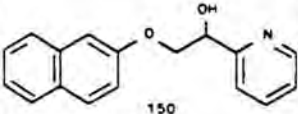
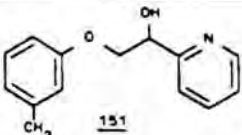
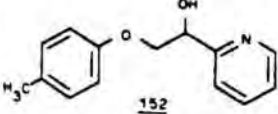
2.3.2 Apertura del oxirano 155

2.3.2.1 Síntesis de 2-arioxi-1-(2-piridil)etanol (148-152)

La apertura del epóxido (155) con un nucleófilo oxigenado constituye la etapa clave de nuestro esquema sintético, determinante del rendimiento global. Por este motivo, se procedió a un estudio sistemático de las condiciones y, aún sin variar los reactivos, se ensayaron distintos disolventes y se modificó la temperatura y el tiempo de reacción. A continuación en la Tabla 21 se recogen las principales modificaciones realizadas, así como el rendimiento obtenido en

cada ensayo. Las abreviaturas DME y DMF indican los disolventes 1,2-dimetoxietano y dimetilformamida, mientras que las siglas TEBA se refieren al bisulfato de tetrabutilamonio.

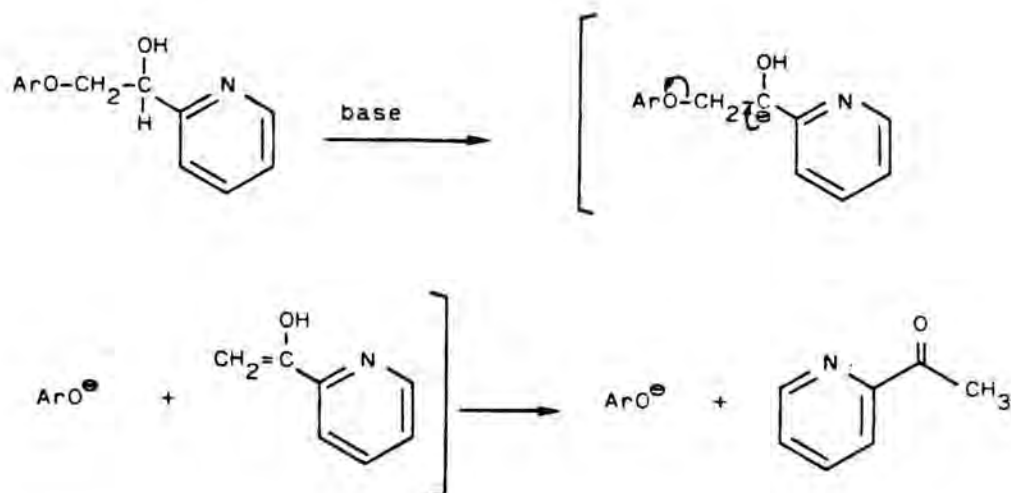
Tabla 21. Ensayos realizados para la apertura del epóxido 155.

Comp. sintetizado	disolvente	temperatura	tiempo de reacción	Rdto.
 <p>148</p>	dioxano	100°C	1,50 h	58%
	DME	reflujo	1,50 h	22%
	DMF	100°C	4 h	12%
 <p>149</p>	DMF	60±5°C	17 h	50%
	dioxano	100°C	1,50 h	5%
	H ₂ O/CH ₂ Cl ₂ (TEBA)	reflujo	24 h	40%
	H ₂ O/NaOH	t. ambiente	17 h	12%
	DME	reflujo	1,50 h	30%
	acetona anh.	reflujo	72 h	incompleta
	CH ₂ Cl ₂ (K ₂ CO ₃)	reflujo	30 h	incompleta
CH ₂ Cl ₂ (BF ₃)	reflujo	24 h	--	
 <p>150</p>	DMF	60±5°C	12 h	38%
 <p>151</p>	DMF	60±5°C	7 h	53%
 <p>152</p>	DMF	60±5°C	7 h	60%

Para la obtención de 148 y algunos de los ensayos que permiten obtener 149 se partió del fenóxido sódico y el α -naftóxido sódico respectivamente, preparados previamente por reacción entre el fenol o el α -naftol y el metóxido sódico. En cambio, para la síntesis de los compuestos 150, 151 y 152 se usó el fenol o naftol correspondiente en presencia de hidruro sódico.

Es de gran importancia la elección del disolvente empleado en la apertura del epóxido por un nucleófilo, puesto que existen disolventes capaces de facilitar estas reacciones al aumentar el poder nucleófilo del anión fenóxido o naftóxido. Por este motivo se ensayó la reacción en disolventes tales como dimetilformamida, dimetoxietano⁶⁷ y dioxano (todos ellos con poder de solvatación del catión sodio). Cuando la reacción se lleva a cabo en dioxano o DME el tiempo óptimo de la reacción es de 1 h 30 min, puesto que en ensayos más breves se recupera parte de los productos de partida y si se prolonga más la reacción el rendimiento disminuye por aumentar la resinificación. Sin embargo, cuando la condensación se lleva a cabo en DMF se requieren tiempos más prolongados para obtener una reacción completa. Se observó que si la reacción se lleva a cabo con fenóxido o naftóxido sódico previamente preparados el rendimiento es ligeramente superior al obtenido cuando estas sales se generan "in situ" por reacción del fenol correspondiente con hidruro sódico. El menor rendimiento en este último caso se atribuye al pequeño exceso de hidruro sódico presente en el medio de reacción, que favorece la formación de la 2-acetilpiridina, producto que acompaña a la mayoría de las reacciones de este tipo y que puede provenir tanto del epóxido por transposición como a partir del piridiletanol formado en la reacción. En efecto, la base (hidruro sódico) puede arrancar el protón (ácido por la piridina) de la posición 1, quedando un anión que evolucionaría por pérdida de fenóxido, obteniéndose de este

modo fenóxido sódico y 2-acetil piridina en lugar del producto de condensación esperado.



Por otra parte, se ensayó la síntesis del compuesto 149 por alquilación del α -naftol en transferencia de fase, empleándose como catalizador una sal de amonio cuaternaria (TEBA)⁶⁸, aunque los rendimientos obtenidos fueron inferiores.

Cuando se intentó la apertura en el seno de acetona^{57b} o diclorometano, empleando carbonato potásico como base, aún después de tiempos de reflujo muy prolongados se advertía la presencia de producto de partida sin reaccionar, mientras que se observaba un aumento de la resinificación y de polimerización, que dificultan el aislamiento del producto.

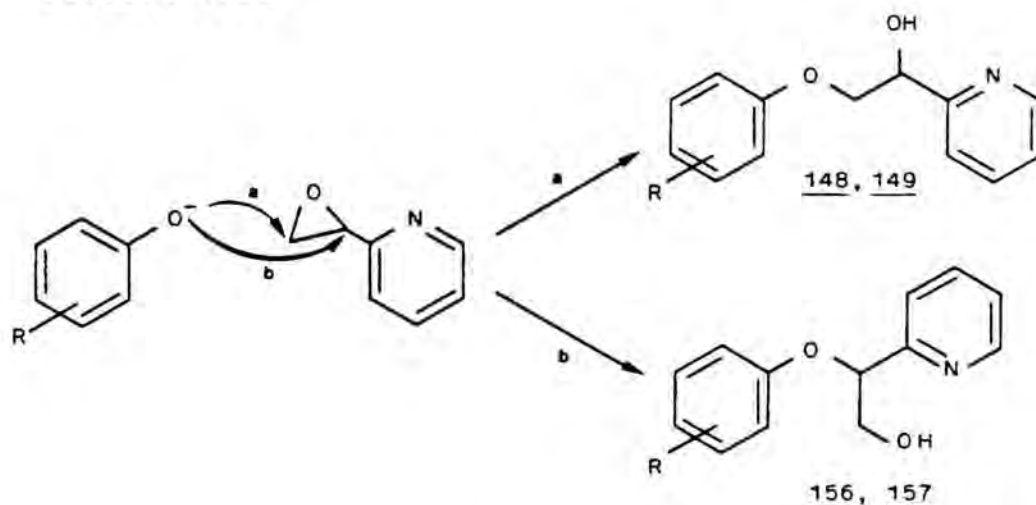
También se intentó, aunque sin éxito, la alquilación del α -naftol en disolución de diclorometano, catalizada por un ácido de Lewis, el trifluoruro de boro eterato ($\text{BF}_3 \cdot (\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{O}$)^{68,69}.

Los resultados obtenidos mediante los ensayos anteriores nos encaminaron a efectuar la preparación de los compuestos 150, 151 y 152 en disolución de dimetilformamida, disolvente en el que se obtienen los mejores rendimientos y además los productos obtenidos resultan fácilmente purificables.

Es de interés destacar que en algunos casos (compuestos 149 y 150) se detectó la formación del 2-ariloxi-2-(2-

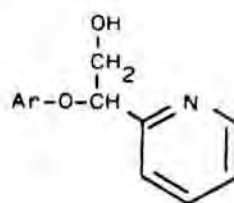
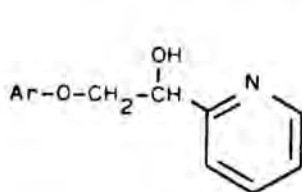
piridil)etanol isómero, debido a la competencia del ataque del nucleófilo sobre la posición más impedida estereámente.

Esquema VIII



Los alcoholes primarios 156 y 157 se aislaron cromatográficamente y se identificaron por sus datos espectroscópicos. Ambos isómeros constitucionales se distinguen en el desplazamiento químico de los grupos metileno y metino, que dan lugar respectivamente a un doblete y un triplete, que figuran en la Tabla 22.

Tabla 22. Desplazamiento químico (CDCl_3 , 60 MHz) de los protones de la cadena de etanol de los compuestos 148, 149, 156 y 157.



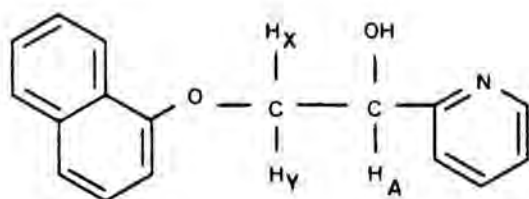
148.....Ar=fenilo.....156
149.....Ar=1-naftilo.....157

Compuesto	δ_{CH_2}	δ_{CH}
<u>148</u>	4,16	4,93
<u>149</u>	4,45	5,26
<u>156</u>	3,96	5,30
<u>157</u>	4,01	5,50

En los alcoholes primarios el grupo metileno resuena a campos más altos, mientras que el metino se desplaza a campos más bajos, con respecto a los alcoholes secundarios isómeros. Aunque las diferencias son pequeñas (0,2-0,4 ppm, en todas las señales), son suficientes para efectuar la asignación si se dispone simultáneamente de los dos isómeros.

La identificación de los compuestos 148-152 se llevó a cabo sin dificultad en base a sus datos espectroscópicos y su análisis elemental, ambos detallados en la parte experimental de este trabajo.

Del compuesto 149 se registró un espectro de RMN- ^1H de 200 MHz, que permitió la medida de las constantes de acoplamiento. Los protones de las posiciones 1 y 2 pueden analizarse considerando que forman un sistema de primer orden AX Y .

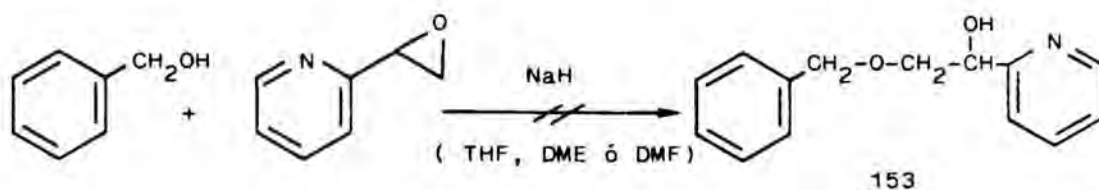


El proton H_a da lugar a un triplete aparente a δ 5,26 con dos constantes de acoplamiento de dicho protón con H_x y H_y muy parecidas ($J_{ay} = 5,6$ Hz, $J_{ax} = 5,7$ Hz). Los protones H_x y H_y son diastereotópicos y presentan una constante geminal (J_{xy}) de 9 Hz. No se observa acoplamiento del protón H_a con el grupo hidroxilo.

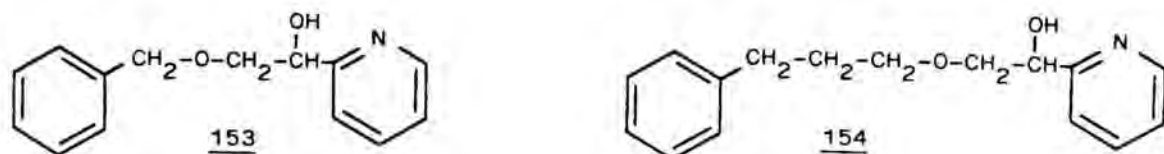
2.3.2.2 Síntesis de los 2-(arilalcoxi)-1-(2-piridil)etanol 153 y 154.

La síntesis de los compuestos 153 y 154, modificaciones moleculares del 2-(ariloxi)-1-(2-piridil)etanol 148 en las cuales se introduce una cadena carbonada entre el anillo bencénico y el oxígeno etéreo, se abordó en un principio de manera análoga a la que se ha descrito en el apartado anterior para las aperturas de epóxido con fenoles, a partir del alcohol adecuado y mediante el hidruro sódico como base. No obstante, aún con el empleo de tiempos de reacción muy prolongados, no se detectó la formación del compuesto de condensación esperado. Un cambio en el disolvente de la reacción (dimetoxietano o dimetilformamida en lugar de tetrahidrurofurano) tampoco permitió en este caso mejorar los resultados.

Dada la dificultad encontrada en la apertura del epóxido en medio alcalino, optamos por ensayar la adición del alcohol catalizada por ácidos. El primero de los que se emplearon, el p-toluensulfónico, tampoco dió lugar a resultados satisfactorios.

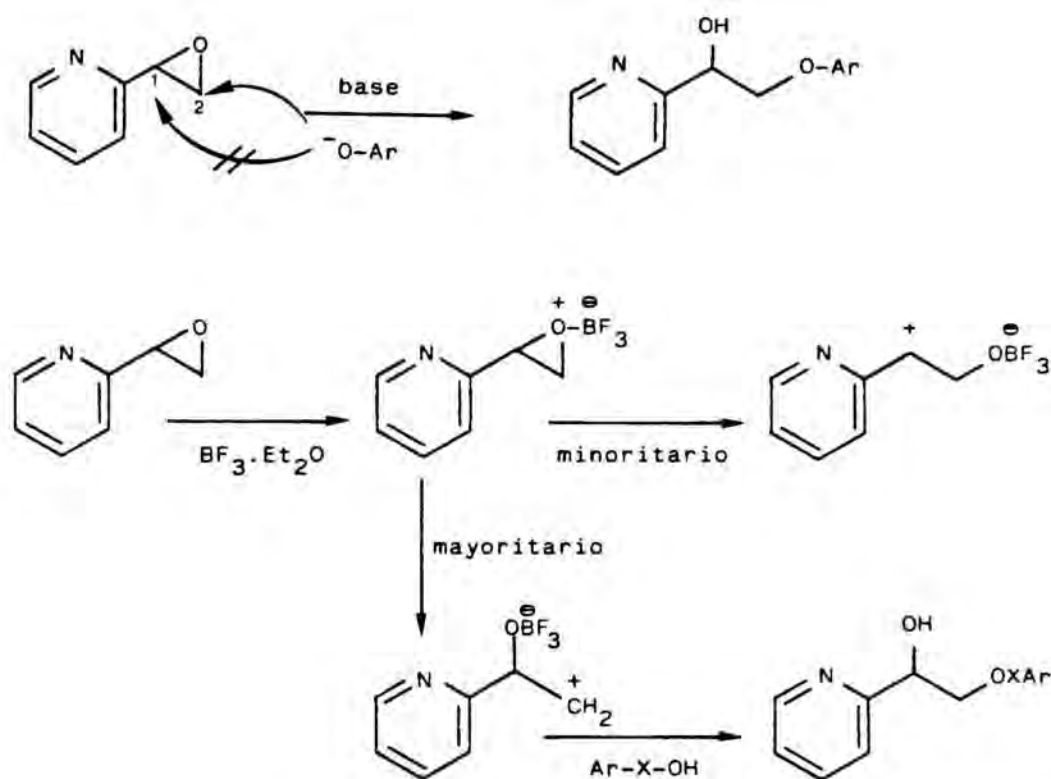


Se decidió por ello emplear un ácido de Lewis, concretamente el eterato del trifluoruro de boro ($\text{BF}_3 \cdot (\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{O}$), en disolución de diclorometano. En estas condiciones se obtuvieron los compuestos esperados con rendimientos buenos o aceptables (91% para el derivado etanólico 153 y 51% para el compuesto 154, que presenta una cadena con tres unidades de metileno).



La apertura del epóxido de la 2-vinilpiridina tanto en medio ácido como básico conduce a un mismo tipo de compuestos. En medio básico o neutro,⁷⁰ tal y como es de esperar de un mecanismo $\text{S}_{\text{N}}2$, el ataque del nucleófilo tiene lugar sobre el átomo de carbono de la posición menos impedida estéreamente. En cambio, en medio ácido, la reacción transcurre a través de un carbocatión intermedio que resultará ser más estable sobre el carbono más sustituido, siempre que se trate de sustituyentes dadores. Sin embargo, en nuestro caso presentará más estabilidad un carbocatión en la posición 2 que en la posición 1, a pesar de tratarse del carbono menos sustituido,

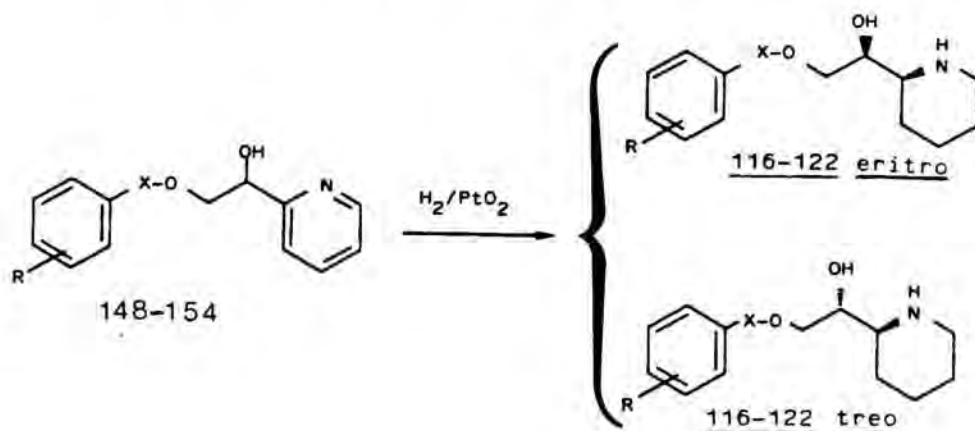
puesto que el catión en C' está inestabilizado por el carácter π -deficiente que presenta el radical 2-piridilo.



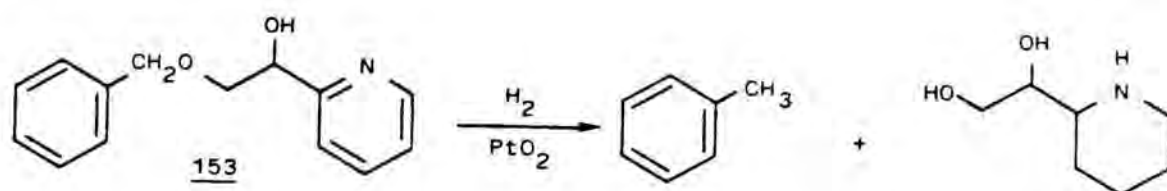
Los compuestos 153 y 154 fueron identificados por su análisis elemental y sus datos espectroscópicos de RMN- ^1H . Cabe destacar que se observan señales comunes entre ellos y con los derivados de fenoles 148-152, como el multiplete de δ 3,8-4,4 asignable al $-\text{CH}_2-\text{O}-$ y el triplete que aparece entre 4,7-5,3 ppm correspondiente al $-\text{CH}(\text{OH})-$. En cuanto a la zona aromática, además de las señales características de cada uno, es de destacar el doblete ancho que se observa entre 8,1-8,6 ppm asignable al protón de la posición 6 del anillo de piridina.

2.3.3 Hidrogenación catalítica del anillo de piridina de los compuestos 148-154

El procedimiento más usual para la reducción del anillo de piridina a piperidina lo constituye la hidrogenación catalítica en medio ácido⁷¹, en presencia de óxido de platino como catalizador. En nuestro caso, la entrada del hidrógeno en la posición 2 del anillo de piridina comporta la creación de un segundo centro asimétrico en la molécula. Dado que, durante la hidrogenación catalítica, el átomo de hidrógeno puede adicionarse por ambas caras de la molécula, dará lugar a los diastereómeros *eritro* y *treo* en cada caso. Además, teniendo en cuenta que hemos partido de las mezclas racémicas 148-154, se obtendrán los correspondientes racémicos de los mencionados *eritro* y *treo*, en distinta proporción, dependiendo de la influencia que ejerza el centro asimétrico ya existente en la molécula antes de esta etapa de reducción.



En ningún caso se observó la hidrogenólisis del grupo hidroxilo en posición α con respecto al núcleo de piridina. Solamente la hidrogenación del producto 153 presentó ciertas dificultades, debido a que se obtenía el producto de O-desbencilación en una proporción apreciable.



Sin embargo, controlando el tiempo de reacción fue posible la hidrogenación completa del anillo de piridina a piperidina sin que apenas se produjese la hidrogenólisis del grupo bencilo presente en la molécula.

La evolución de la reacción, en este y los demás casos, puede controlarse por cromatografía en capa fina, mediante el acetato de etilo como eluyente, puesto que el derivado piridínico de partida y la piperidina formada presentan distinto Rf.

Los datos obtenidos de los registros de RMN-¹H sirven para confirmar que la hidrogenación ha sido completa, debido a la desaparición del doblete (δ 8,2-8,6) atribuible al protón de la posición 6 de la piridina y al mismo tiempo por la aparición de señales complejas en la zona alifática del espectro (1,20-1,98 ppm), asignables a los protones de las posiciones 3, 4 y 5 del anillo de piperidina monosustituido.

Sin embargo, la notable complejidad de los espectros nos impidió hallar en esta etapa la relación de formación de ambos diastereómeros.

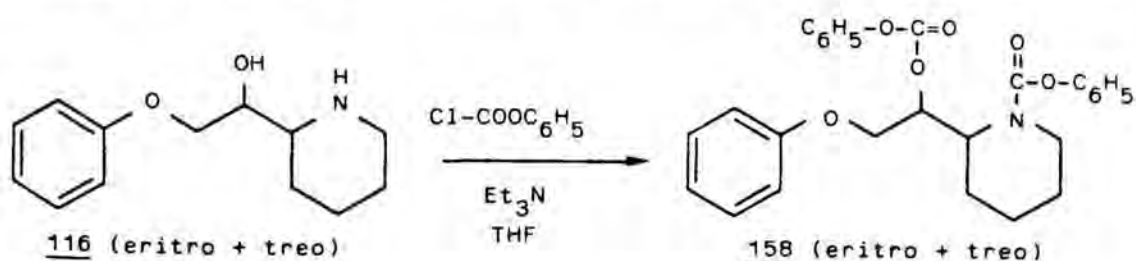
2.3.4 Separación de los estereoisómeros *eritro* y *treo*

En un principio, se intentó la separación de los estereoisómeros *eritro* y *treo* por cromatografía en capa fina. Los ensayos se llevaron a cabo con soportes de alúmina (Al_2O_3) y de gel de sílice (SiO_2), eluyendo con mezclas de disolventes de distintas polaridades. En todos los casos los isómeros *eritro* y *treo* presentaron el mismo Rf, no siendo posible el aislamiento directo de ambos isómeros obtenidos por

hidrogenación, lo cual manifiesta una gran similitud de sus propiedades físicas.

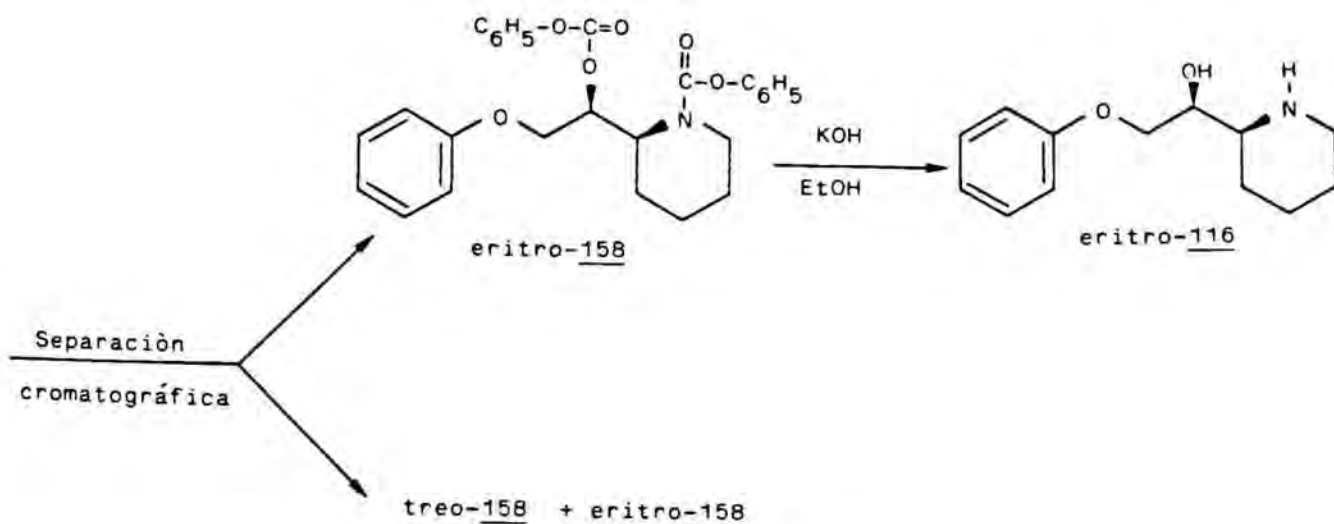
La imposibilidad de separación directa obligó a la formación de derivados, en los cuales quedasen modificadas las características físicas o la conformación de los compuestos a separar. En particular, nos pareció adecuado emplear la acilación del átomo de nitrógeno piperidínico como método de derivatización, ya que comportaría grandes cambios estructurales, al dificultar la formación de enlaces por puente de hidrógeno intramoleculares entre los grupos hidroxilo y amino y provocar un cambio conformacional en la piperidina que obliga al sustituyente de la posición 2 a tomar una disposición axial, evitando de este modo la tensión pseudocalílica que experimentaría un grupo ecuatorial por la proximidad espacial con el sustituyente N-acilo.

Los anteriores razonamientos nos condujeron a la acilación de la piperidina con el cloroformiato de fenilo, reacción que conduciría a un carbamato, que podría ciclarse posteriormente a una oxazolidinona por tratamiento con hidruro sódico. Sin embargo, la reacción de acilación tuvo lugar simultáneamente sobre el átomo de nitrógeno y sobre el grupo hidroxilo, obteniéndose el carbonato-carbamato 158. Sometido a cromatografía en columna, pudo obtenerse puro el isómero mayoritario *eritro*-158, pero no el correspondiente *treo*-158.



La estructura del compuesto *eritro*-158 se comprobó por su análisis elemental y datos espectroscópicos. Así, en el registro de RMN-¹H (60 MHz) se observan claramente diferenciados sendos multipletes para los protones del metino de la cadena (δ 5,47, contiguo al carbonato) y la posición 2

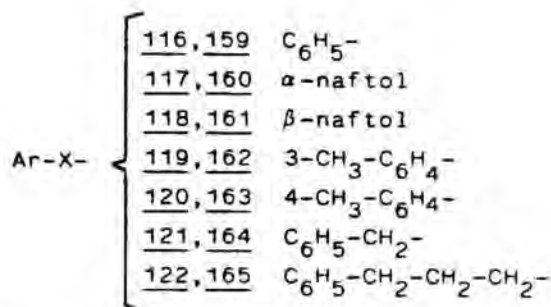
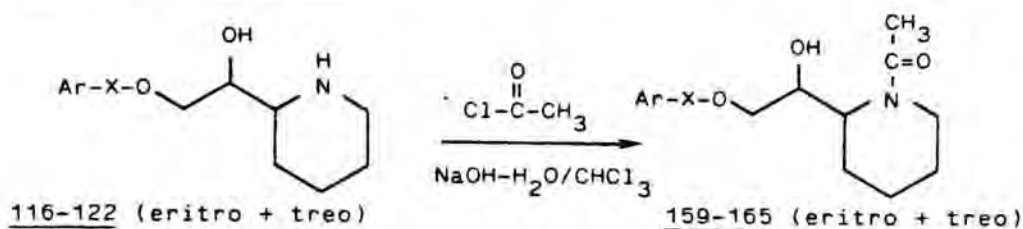
de la piperidina (δ 4,63, contiguo al carbamato); el grupo $-\text{CH}_2-$ de la cadena lateral da lugar a un multiplete a δ 4,06. El dato más significativo es la integración de 15 H para la zona aromática, indicativa de la presencia de tres grupos fenilo. El espectro de IR presenta absorciones intensas a 1710 y 1770 cm^{-1} , características de los grupos carbonilo de carbamato y aril alquil carbonato respectivamente. Por último en el espectro de masas se aprecia un pequeño pico a m/e 461 (ión molecular) y otros más intensos a m/e 368 (pérdida de $\text{C}_6\text{H}_5\text{O}$) y 324 (pérdida de $\text{C}_6\text{H}_5-\text{O}-\text{COO}-$). El pico base es el de m/e 77, correspondiente al catión radical fenilo, seguido del pico a m/e 44 debido al CO_2 .



La estereoquímica del compuesto *eritro-154* no pudo determinarse directamente, pero sí a través de su hidrólisis alcalina al aminoalcohol correspondiente *eritro-116*, para el cual se discutirá detalladamente la asignación en el apartado 2.3.5.

Aunque la acilación del nitrógeno piperidínico como carbamato había permitido la obtención del isómero *eritro-116* puro, no nos era posible acceder al isómero minoritario. Por este motivo modificamos el tipo de función empleada, pasando de un grupo carbamato a una acetamida.

El método más común para llevar a cabo la acetilación exclusiva del átomo de nitrógeno frente al grupo hidroxilo presente en la misma molécula lo constituye la reacción de Schotten-Baumann⁷², que consiste en la acilación con el cloruro de ácido y un exceso de hidróxido sódico, en un medio bifásico agua-cloroformo. En estas condiciones se obtuvieron sin dificultad los *N*-acetilderivados 159-165 de las mezclas de estereoisómeros 116-122.

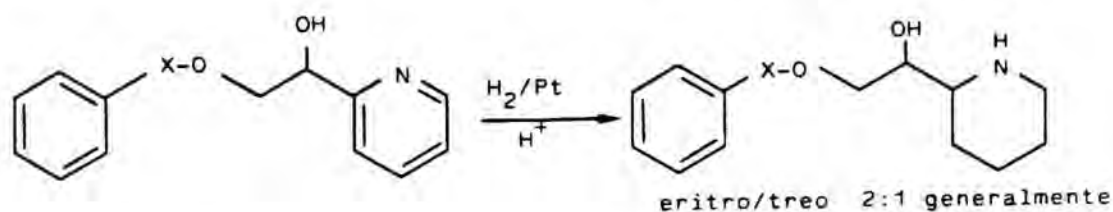
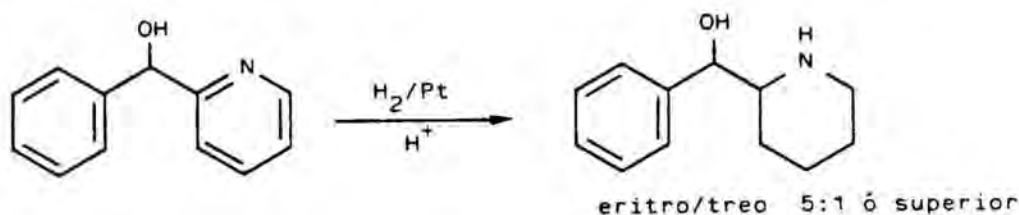


Las acetamidas *eritro* y *treo* así obtenidas fueron claramente separables por técnicas cromatográficas, tal y como era nuestro objetivo. Por cromatografía en capa fina el compuesto mayoritario, que más adelante identificaremos como el isómero *eritro*, presenta siempre mayor R_f que el minoritario (*treo*), al eluir con acetato de etilo. Así pues, procedimos a la separación de ambos isómeros por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con mezclas de hexano y acetato de etilo/etanol.

El resultado de la cromatografía permite no sólo obtener los isómeros puros, sino también determinar la relación en la cual se habían formado en la etapa de hidrogenación (proporción difícil de determinar por RMN-¹H, dada la complejidad de los espectros).

En todos los casos resulta ser minoritario el isómero que más adelante, tras la etapa de hidrólisis, asignaremos como *treo*; estos resultados concuerdan con otros obtenidos en nuestro laboratorio para compuestos análogos.

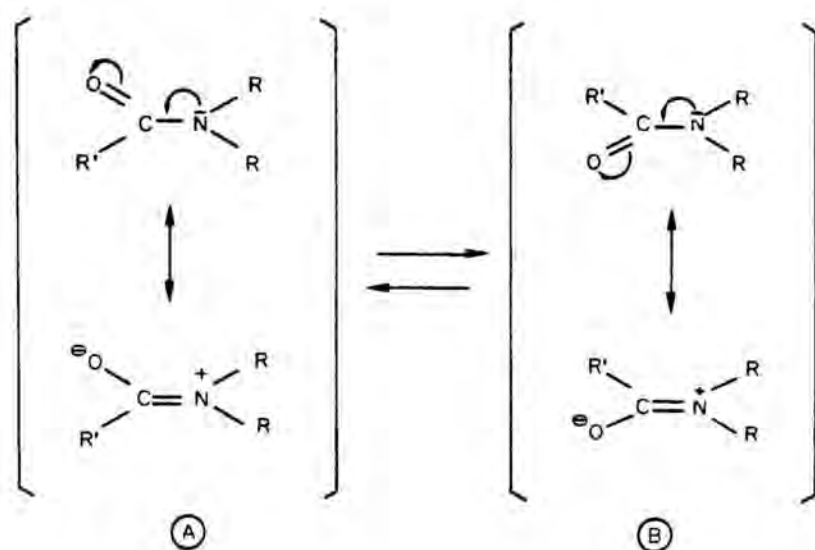
La proporción *eritro*/*treo* indicada varía entre 1,5:1 para los derivados β -naftólico y bencílico 161 y 164, hasta un máximo de 4:1 para el compuesto 162 derivado del *meta*-cresol; las relaciones más usuales en estos compuestos y en otros obtenidos en nuestro laboratorio son de 2:1. Cabe destacar que la estereoselectividad en la etapa de hidrogenación es inferior para los 2-(ariloxi)-1-(2-piridil)etanolos que en el caso de los (aril)(2-piridil)metanolos, probablemente a causa del mayor alejamiento entre el anillo aromático voluminoso y el núcleo de piridina.



Por lo tanto, dada la facilidad con que los estereoisómeros formados pueden separarse, a través de sus *N*-acetil derivados, el método sintético empleado puede considerarse adecuado a escala preparativa tanto para los piperidiletanolos *eritro* como para sus isómeros *treo*.

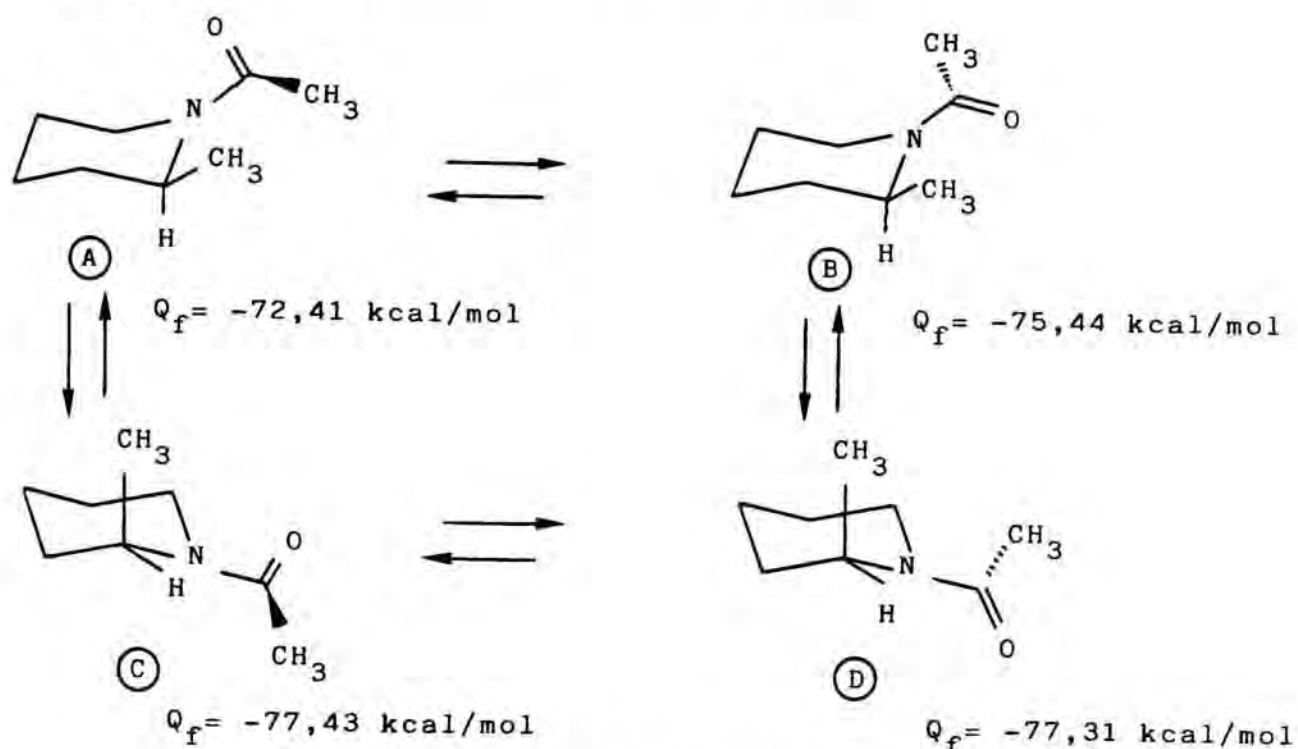
Los compuestos N-acetilados 159-165 *eritro* y *treo* fueron identificados por su análisis elemental y por sus datos espectroscópicos de RMN-¹H y RMN-¹³C.

Los espectros de RMN-¹H presentan una gran complejidad en la zona de 1 a 5 ppm, observándose un número de señales superior al que de entrada cabría esperar para tales compuestos. Este hecho se debe a la presencia del grupo acetilo que, al poseer un cierto carácter de doble enlace -C=N, presenta un giro más lento que el tiempo de adquisición del espectro de RMN, dando lugar a que puedan observarse señales separadas para cada uno de los rotámeros del grupo N-acetilo.



Existen referencias^{73a} que indican que en las N-acetilpiperidinas que presentan un sustituyente en la posición 2 del anillo, dicho radical se dispone axialmente, a fin de evitar la fuerte interacción estérica, denominada tensión pseudoalílica, que se establece entre un sustituyente ecuatorial y el grupo N-acilo. Esta tensión pseudoalílica deriva de la hibridación sp² del átomo de nitrógeno y del carácter de doble enlace parcial de la unión N-acilo.

Como confirmación de estos datos, hemos llevado a cabo un cálculo de mecánica molecular para un compuesto modelo, la 1-acetil-2-metilpiperidina, empleando el programa MMP2 de Allinger⁷⁶. Se ha calculado cada una de las cuatro conformaciones designadas como A-D en la figura siguiente, obteniéndose los valores de calor de formación (Q_f) indicados en la misma. Las coordenadas de cada uno de los átomos y los valores de energía para cada conformación figuran en el apéndice.



Como puede verse, el orden de estabilidad de las conformaciones es $C \approx D > B > A$. Mediante la ecuación siguiente:

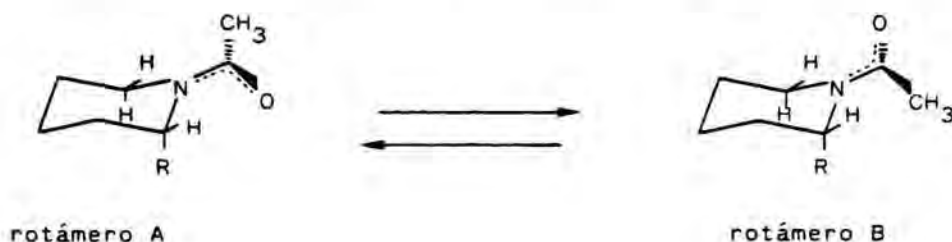
$$N_1 / N_2 = e^{-\Delta Q_f / RT}$$

puede calcularse la relación de poblaciones para cada conformación, dada su diferencia de energía ΔQ_f con la más estable. Siendo N_1 y N_2 las fracciones molares de las conformaciones estudiadas, R la constante de los gases y T la temperatura absoluta. De este modo, hemos determinado que las

conformaciones con el grupo metilo axial tendrían una población de 54% (C) y 44% (D), mientras que el 2% restante estaría formado por el conformero B, pudiendo desprejarse la contribución de A al equilibrio. En resumen, los cálculos de mecánica molecular confirman que un grupo en α de la N-acetilpiperidina se dispone casi exclusivamente axial y, además, permiten prever la existencia de dos rotámeros de abundancia similar para el grupo N-acetilo.

Teniendo en cuenta la disposición axial del sustituyente de la posición 2, es posible todavía un equilibrio entre los dos conformeros designados como rotámeros A y B.

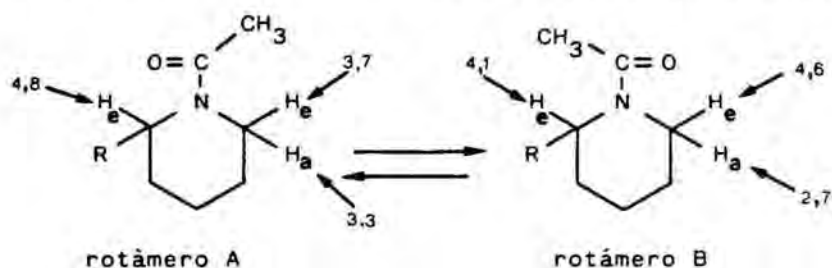
Desde el punto de vista de la espectroscopia RMN- ^1H la diferencia fundamental entre ambos rotámeros reside en el efecto que ejerce la fuerte anisotropía magnética del grupo carbonilo sobre las posiciones más cercanas en el espacio.



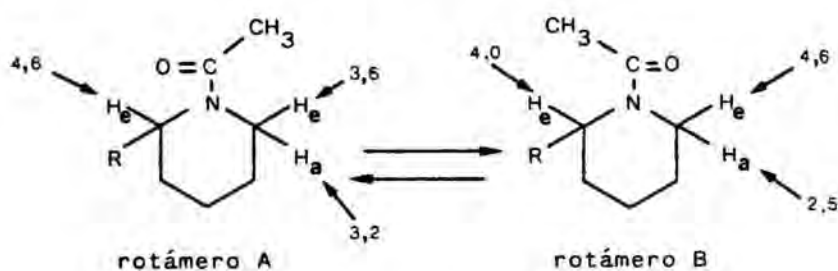
Los protones más afectados son los ecuatoriales, C^6H ecuatorial en el rotámero B y C^2H ecuatorial en el rotámero A, ya que ambos ocupan una posición pseudoalílica con respecto al grupo carbonilo. Puede hablarse de interacción pseudoalílica dado el carácter de hibridación sp^2 que se atribuye al átomo de nitrógeno piperídínico.

Para la asignación de las señales más significativas del espectro, se recurrió a los resultados obtenidos en nuestro laboratorio para compuestos de estructura semejante, aunque diferenciados en el tipo de sustituyente presente sobre el anillo aromático⁷⁴. Se trata de un estudio mediante técnicas bidimensionales de Heterocorrelación RMN- ^1H y ^{13}C (HETCOR) y de Homocorrelación RMN- ^1H y ^1H (HOMCOR).

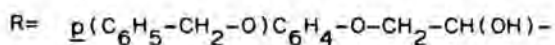
Las señales más afectadas por la existencia de rotámeros en RMN-¹H son los protones de las posiciones 2 y 6 del anillo de piperidina. Los desplazamientos químicos para dichos protones en las moléculas indicadas se resumen a continuación.



ISOMERO TREO




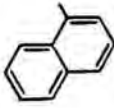
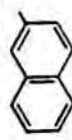
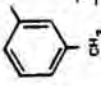
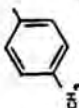

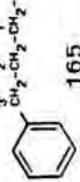
ISOMERO ERITRO



En el rotámero B la disposición del grupo carbonilo se puede considerar ortogonal con respecto al enlace C⁶-H axial y prácticamente paralelo al enlace C⁶-H ecuatorial. Debido a esta situación espacial se produce un apantallamiento del protón axial y un desapantallamiento del protón ecuatorial^{73b}. Los datos de desplazamiento químico para los dos rotámeros de los compuestos 159-165 preparados en el presente trabajo figuran en las tablas 23 (isómeros eritro) y 24 (isómeros treo). Como puede apreciarse fácilmente, en todos los casos las señales de los protones en C² y C⁶ están desdobladas en dos y sus desplazamientos químicos coinciden con los indicados para los compuestos patrón. Puede asignarse de este modo la estructura A para el rotámero mayoritario y la B al

minoritario, tanto en el diastereómero *eritro* como en el *ereo* de cada compuesto.

Tabla 23. Desplazamientos químicos para los rotámeros de los compuestos eritro 159-165.

Ar-X-	rotam.	C ³ , C ⁴ y C ⁵	C ² H	C ⁶ Hax.	C ⁶ Hec.	-CH ₃	-CH ₂ -O-	-CH(OH)
 159	A	1,20-2,00	4,60	3,20	3,63	2,08	3,81-4,00	4,20-4,42
	B	1,20-2,00	4,36	2,47	4,58	2,08	3,81-4,00	4,20-4,42
 160	A	1,18-1,95	4,68	3,30	3,66	2,10	3,85-4,35	4,50
	B	1,18-1,95	4,20	2,64	4,24	2,10	3,85-4,35	4,50
 161	A	1,24-1,18	4,70	3,20	3,64	2,04	4,08	4,20
	B	1,24-1,18	4,36	2,52	4,22	2,04	4,08	4,20
 162	A	1,20-1,88	4,60	3,22	3,62	2,21	3,98	4,04
	B	1,20-1,68	4,28	2,50	4,30	2,06	3,98	4,04
 163	A	1,24-1,84	4,62	3,21	3,60	2,04	3,88	4,00
	B	1,24-1,84	4,28	2,50	4,48	2,02	3,88	4,00
 164	A	1,14-1,82	4,12	3,10	3,28	2,04	3,52-3,70	3,52-3,70
	B	1,14-1,82	3,82	2,44	3,86	2,06	3,52-3,70	3,52-3,70
 165	A	1,02-2,00	4,52	3,18	3,30	2,18	3,30-3,64	3,30-3,64
	B	1,02-2,00	4,06	2,72	4,20	2,10	3,30-3,64	3,30-3,64

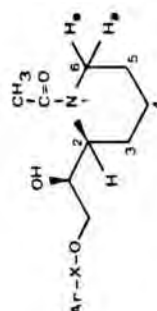

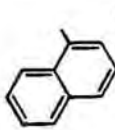

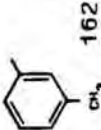
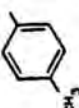

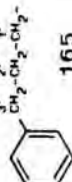
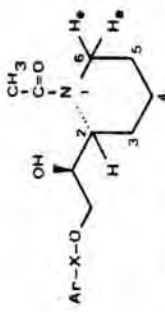


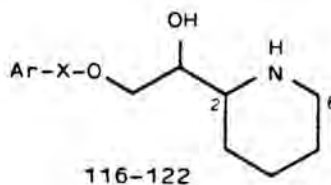
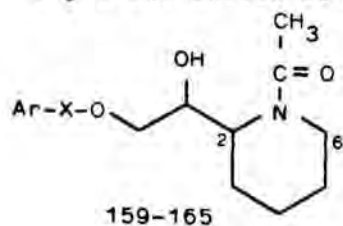
Tabla 24. Desplazamientos químicos para los dos rotámeros de los compuestos treo 159-165.

Ar-X-	rotam.	C ³ , C ⁴ y C ⁵	C ² H	C ⁶ Hax.	C ⁶ Hec.	-CH ₃	-CH ₂ -O-	-CH(OH)
	A	1,24-2,04	4,88	3,33	3,70	2,13	4,10-4,40	4,10-4,40
	B	1,24-2,04	4,36	2,70	4,58	2,20	4,10-4,40	4,10-4,40
	A	1,20-1,92	4,90	3,30	3,66	2,10	4,02-4,40	4,44-4,64
	B	1,20-1,92	4,52	2,72	4,60	2,13	4,02-4,40	4,44-4,64
	A	1,34-2,01	4,90	3,32	3,68	2,04	4,06-4,22	4,42
	B	1,34-2,01	4,46	2,70	4,60	2,14	4,08	4,40
	A	1,28-1,88	4,86	3,36	3,68	2,16	4,08	4,40
	B	1,28-1,88	4,38	2,70	4,60	2,18	4,08	4,40
	A	1,20-1,60	4,32	2,98	3,32	1,92	3,65-3,80	3,65-3,80
	B	1,20-1,60	3,90	2,38	4,10	1,96	3,65-3,80	3,65-3,80
	A	1,24-1,74	4,56	3,06	3,10	2,04	3,48-3,62	3,48-3,62
	B	1,24-1,74	3,84	2,40	4,08	2,06	3,48-3,62	3,48-3,62
	A	1,10-2,08	4,72	3,28	2,90	2,08	3,40-3,64	3,40-3,64
	B	1,10-2,08	4,12	2,42	4,06	2,12	3,40-3,64	3,40-3,64



Nuevamente en el espectro de RMN-¹³C, los carbonos más afectados por el giro del acetilo son los de las posiciones 2 y 6 del anillo de piperidina. Las diferencias de desplazamiento para un mismo carbono en los distintos rotámeros posibles son significativas, puesto que estos carbonos α de la piperidina son los que sufren directamente los efectos de compresión estérea, del grupo metilo o bien del átomo de oxígeno carbonílico. Las señales de ambos carbonos se observan siempre a campos más altos que las de los carbonos en igual posición en los aminoalcoholes procedentes de la hidrólisis. Este hecho se pone claramente de manifiesto al considerar los desplazamientos promedio para cada señal en los siete pares de estereoisómeros *eritro* y *treo* 159-165 y en los piperidiletanoles correspondientes, valores recogidos en la tabla 25.

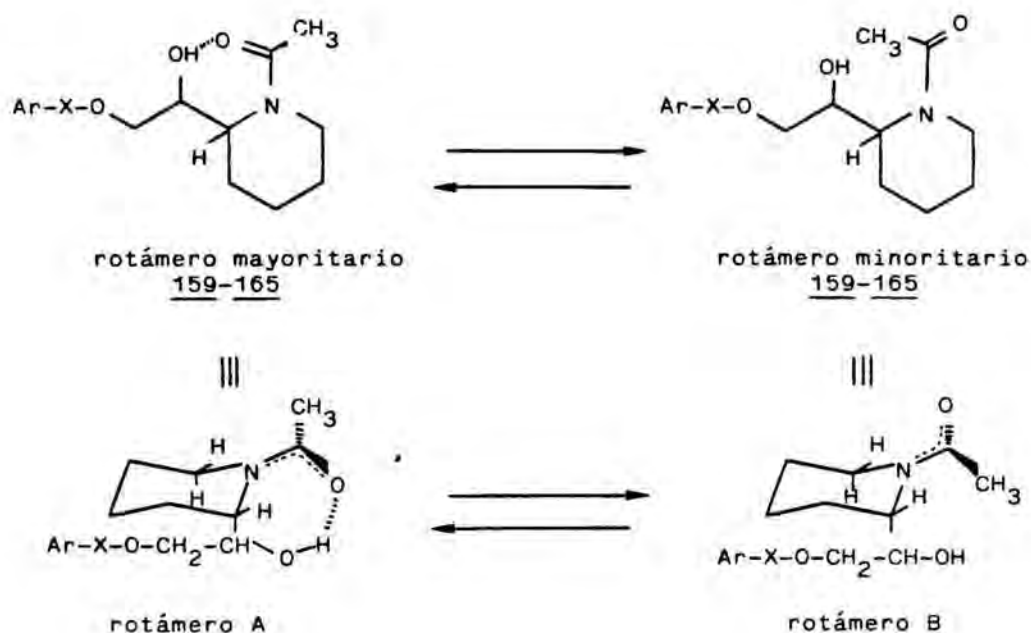
Tabla 25. Desplazamientos químicos promedio para los carbonos de las posiciones 2 y 6 del anillo de piperidina.



Compuesto	C ²	C ⁶
	r. mayor/r. minor	r. minor/r. mayor
eritro-N-acetilderivados	50,90/55,30	37,80/43,60
treo-N-acetilderivados	51,30/55,80	37,40/43,30
eritro-(2-piperidil)etanol	58,80	46,90
treo-(2-piperidil)etanol	58,60	46,40

En los registros de RMN-¹³C aparece un gran número de señales dobles, de distinta intensidad, correspondientes a los

rotámeros mayoritario y minoritario. La distinta intensidad que muestran las señales nos indica cualitativamente la preponderancia de un determinado rotámero respecto al otro en el equilibrio. Los datos de RMN-¹³C, al igual que sucedía con los desplazamientos químicos en RMN-¹H, permiten concluir que el rotámero mayoritario, tanto para el isómero *eritro* como para el *treo*, corresponde al designado como A en la figura siguiente.



La asignación de los rotámeros A y B se ha realizado en base al superior apantallamiento originado por la compresión estérea del grupo carbonilo, en comparación al debido al grupo metilo. En efecto, se ha descrito^{76a, b, c} que en las acetamidas y formamidas (pero no en amidas de ácidos más voluminosos) el grupo carbonilo provoca una compresión estérea claramente superior al metilo o al hidrógeno, respectivamente. Así pues, el átomo de carbono de la piperidina que se encuentre en posición sin con respecto al carbonilo resonará, en cada rotámero, a campos más altos. La diferencia de apantallamientos observada es de unas 4 ppm para el C² y unas 6 ppm para el C⁶, suficientes para realizar la asignación.

Aunque no se ha demostrado la existencia de enlace por puente de hidrógeno en el rotámero mayoritario, es probable que dicho enlace intramolecular aportase mayor estabilidad a la estructura A, mientras que el grupo metilo del rotámero minoritario crea un impedimento estérico que puede contribuir a la desestabilización de la conformación B.

Los datos espectroscópicos de RMN-¹³C para los compuestos sintetizados en este trabajo figuran en las tablas 26 (isómeros *eritro*) y 27 (isómeros *treo*).

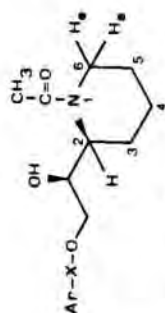


Tabla 26. Datos espectroscópicos de RMN-¹³C para los isómeros eritro 159-165.


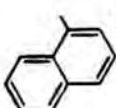

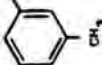
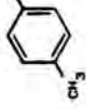

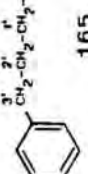
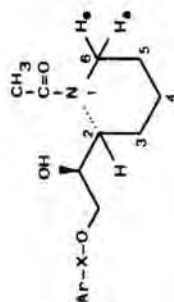

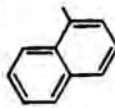

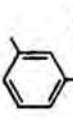
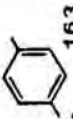
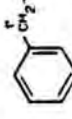
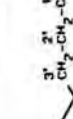

Ar-X-	rotam.	CH ₂ -O-	-CH(OH)	C ²	C ³	C ⁴	C ⁵	C ⁶	-C=O	-CH ₃
 <u>159</u>	A B	70,31 69,79	69,57 66,67	51,45 56,41	25,99 26,52	19,75 19,75	25,51 25,17	43,24 37,23	171,93 171,67	21,80 21,96
 <u>160</u>	A B	70,96 68,67	68,21 66,80	51,42 55,28	25,26 25,61	19,50 19,18	22,78 23,24	43,73 37,89	169,78 170,13	21,92 21,35
 <u>161</u>	A B	68,09 66,70	70,58 68,29	50,96 55,25	25,47 25,65	19,50 19,16	24,30 25,21	43,69 37,88	170,10 169,90	22,00 21,43
 <u>162</u>	A B	70,59 68,31	67,82 66,51	50,78 54,93	25,52 25,28	19,30 19,52	24,14 25,57	43,49 37,68	169,83 169,61	21,75 21,21
 <u>163</u>	A B	70,46 70,46	68,07 66,70	50,93 55,09	25,69 25,46	19,51 19,18	24,29 25,53	43,89 37,84	170,01 169,75	21,49 21,97
 <u>164</u>	A B	70,72 69,30	68,15 67,02	50,58 55,25	25,46 25,81	19,15 19,49	24,30 25,24	43,59 37,78	169,72 169,72	21,92 21,47
 <u>165</u>	A B	67,36 68,46	71,52 73,35	50,97 55,72	26,04 25,80	19,69 19,69	24,91 25,62	44,17 37,45	171,20 171,20	20,00 20,22

tabla 27. Datos espectroscópicos de RMN-¹³C para los isómeros treo 159-165.

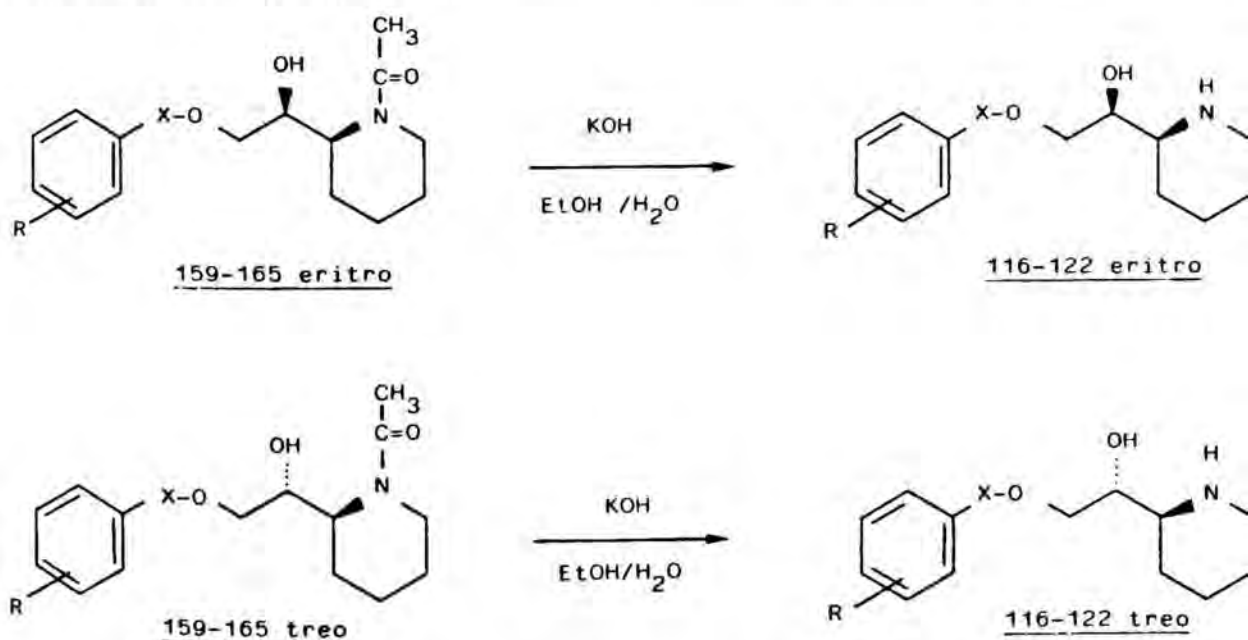


Ar-X-	rotam.	CH ₂ -O-	-CH(OH)	C ²	C ³	C ⁴	C ⁵	C ⁶	-C=O	-CH ₃
 <u>159</u>	A	70,57	68,10	50,99	25,69	19,51	24,29	43,70	170,02	21,93
 <u>160</u>	B	68,31	66,74	55,13	25,45	19,19	25,22	37,88	169,89	21,37
 <u>161</u>	A	70,38	69,64	51,55	25,81	19,81	23,09	43,17	172,11	21,90
 <u>162</u>	B	70,17	66,60	56,72	25,48	19,81	23,09	37,10	171,81	21,90
 <u>163</u>	A	70,35	69,68	51,51	26,00	19,78	25,47	43,24	171,88	21,92
 <u>164</u>	B	69,85	66,56	56,34	26,57	19,78	25,18	37,10	171,30	22,08
 <u>165</u>	A	70,21	68,85	51,05	25,79	19,44	25,32	42,91	171,69	21,50
 <u>166</u>	B	69,75	66,31	56,09	26,28	20,16	24,93	36,91	171,69	21,61
<u>167</u>	A	69,75	66,62	51,44	25,97	19,82	25,50	43,26	171,84	21,50
<u>168</u>	B	70,10	69,58	56,20	26,54	19,76	25,17	37,07	171,19	21,96
<u>169</u>	A	70,60	66,72	51,92	25,15	19,24	24,96	43,23	169,44	21,16
<u>170</u>	B	72,40	67,74	50,25	25,50	18,81	24,00	37,48	169,44	21,60
<u>171</u>	A	70,10	72,99	50,55	25,98	19,78	25,55	43,12	171,42	21,89
<u>172</u>	B	67,17	72,20	55,80	26,41	19,78	25,11	37,46	171,42	21,89

Si bien fue posible la asignación de las señales tanto de RMN-¹H como de ¹³C para cada uno de los dos rotámeros, no pudo hacerse de manera inequívoca la debida asignación estereoquímica de los isómeros *eritro* y *treo* en esta etapa, aunque sí que se observa un paralelismo de propiedades físicas y espectroscópicas entre los acetilderivados separados, que más adelante, tras la fase de hidrólisis, designaremos con la estereoquímica *eritro* o *treo*. Así, el isómero mayoritario, que será identificado como *eritro*, presenta un R_f invariablemente superior al del isómero minoritario (en CCF de gel de sílice, eluyente acetato de etilo) y es el menos retenido en la cromatografía en columna.

2.3.5 Hidrólisis de los derivados N-acetilados (159-165)

Una vez conseguida la separación por cromatografía en columna de gel de sílice de los diastereómeros *eritro* y *treo* de los derivados N-acetilados 159-165, se procedió a la hidrólisis de cada isómero por separado, con hidróxido potásico en disolución etanólica, a fin de obtener los respectivos aminoalcoholes *eritro* y *treo* 116-122 cuya síntesis nos habíamos propuesto.



La hidrólisis de cada compuesto conduce única y exclusivamente al isómero esperado en cada caso, sin que hayamos observado nunca un proceso de isomerización durante esta reacción.

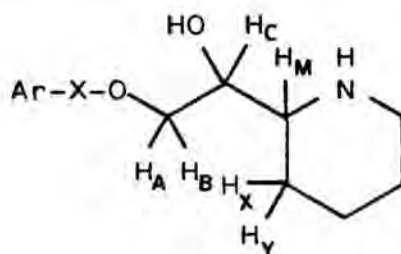
Los compuestos 116-122 *eritro* y *treo* se purificaron por cristalización o cromatografía en columna y, posteriormente, se identificaron por análisis elemental y por técnicas espectroscópicas de RMN-¹H y ¹³C. Cabe indicar que las señales del espectro no presentaron la complejidad que habíamos encontrado en los derivados N-acetilados, siendo ahora posible la asignación de las señales, tanto de RMN-¹H como de ¹³C.

No obstante, dicha asignación no está exenta de dificultades, debido a la similitud tanto de propiedades físicas como espectroscópicas que muestran ambos diastereómeros. En estos casos, donde las señales tienen desplazamientos químicos muy parecidos, la determinación de la estereoquímica debe fundamentarse en las constantes de acoplamiento.

Los protones unidos directamente a los centros asimétricos son los que más acusan la diferencia entre una estereoquímica *eritro* o *treo*; por tanto, centramos nuestra atención en el protón de la posición 1 de la cadena lateral (CHOH) y el de la posición 2 del anillo de piperidina. En los (2-piperidil)etanoles el protón de la posición 2 adoptará preferentemente una disposición axial, contraria a que ocupaba en compuestos N-acilados, permitiendo que el sustituyente Ar-X-O-CH₂-CH(OH)- se disponga ecuatorialmente, cosa que comunica mayor estabilidad a la molécula.

En estudios previos de RMN realizados sobre compuestos con estructura de 2-(α -hidroxiarilmetil)piperidina y tetrahidropiridina⁷⁷, la señal del protón CHOH es un doblete que permite la medida directa de la constante de acoplamiento entre dicho hidrógeno y el de la posición 2 del anillo de piperidina. Según se trate del isómero *eritro* o *treo*, estas constantes son muy distintas, de 3-4 Hz y 7-9 Hz respectivamente. Sin embargo, en nuestro caso, los

aminoalcoholes 116-122 no presentan los protones mencionados aislados, sino que pueden considerarse parte de un sistema de spines más complejo ABCMXY, (o incluso mayor) que podríamos aproximar a un sistema de cuatro protones significativos A, B, C y M, ya que no es de esperar un acoplamiento muy importante entre los protones de la cadena lateral y los protones X e Y de la posición 3 del anillo.



Aunque no se produzcan acoplamientos entre H_A y H_M con los protones móviles -OH y -NH, debido al rápido intercambio, sí que cabe considerar que el protón H_M se hallará acoplado con los protones de la posición 3 del anillo de piperidina. No obstante, al considerar un sistema más completo, aumenta la complejidad y la dificultad de simulación del espectro. Por eso se optó por una aproximación a un sistema de cuatro spines, cuyo análisis fue suficiente para la determinación de las constantes de acoplamiento entre H_C y H_M que definen la estereoquímica *eritro* o *treo* del compuesto.

Al no formar un sistema de primer orden, la medida directa de dichas constantes no resulta posible. Por otra parte, aunque las técnicas de doble resonancia reducen la complejidad de las señales y permiten asignar los protones que se hallan acoplados entre sí, no es posible efectuar medidas directas de las propias constantes de acoplamiento entre los protones H_C y H_M . Ha sido necesario un análisis del sistema de spines, mediante el programa LAOCOON 3⁷⁸, para efectuar la asignación estereoquímica, obteniéndose el conjunto de datos que a continuación se indican para el compuesto 116.

<u>Compuesto menos retenido</u> <u>por cromatografía en columna</u>	<u>Compuesto más retenido</u> <u>por cromatografía en columna</u>
(eritro-116)	(treo-116)
$\delta_A = 3,962$	$\delta_A = 4,045$
$\delta_B = 3,977$	$\delta_B = 3,964$
$\delta_C = 3,876$	$\delta_C = 3,730$
$\delta_M^* = 2,8$	$\delta_M^* = 2,5$
$J_{AB} = 10,24$ Hz	$J_{AB} = 9,50$ Hz
$J_{AC} = 5,43$ Hz	$J_{AC} = 3,52$ Hz
$J_{AM} = 0$	$J_{AM} = 0$
$J_{BC} = 6,06$ Hz	$J_{BC} = 5,90$ Hz
$J_{BM} = 0$	$J_{BM} = 0$
$J_{CM} = 4,12$ Hz	$J_{CM} = 6,99$ Hz

*Los desplazamientos para el protón M no están optimizados.

El grado de correspondencia entre el espectro real y el simulado se ha calculado por el RMS (root-mean-square),

$$RMS = ((X_i - Y_i)^2 / N)^{1/2}$$

siendo X_i el desplazamiento químico de las señales reales, Y_i el desplazamiento químico de las obtenidas en la simulación y N el número de señales consideradas. El error encontrado para el compuesto menos retenido y para el más retenido por cromatografía en columna fue de 0,16 y 0,03 respectivamente. Debido a esta gran concordancia, los espectros reales y simulados son superponibles, como puede observarse en la figura siguiente.

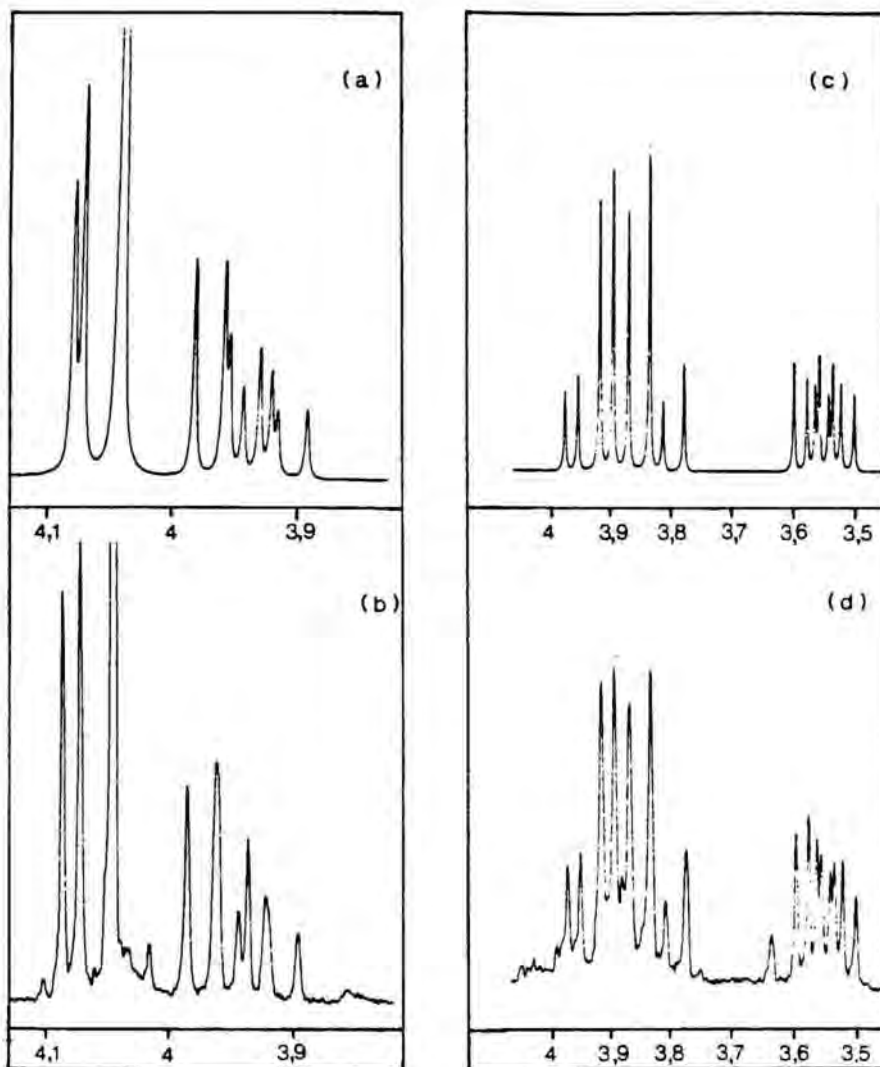
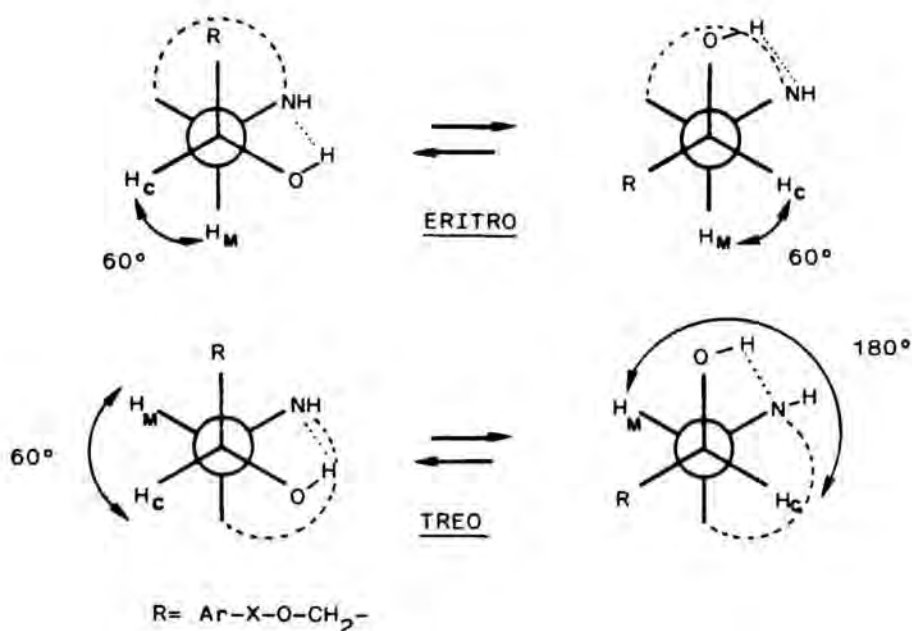


Figura 1 . a) Zona de 3,9 a 4,1 ppm del espectro simulado mediante la secuencia LAOCOON 3 para el compuesto eritro-116. b) La misma región para el espectro real del mismo compuesto c) Zona de 3,5 a 4 ppm del espectro simulado para el isómero treo-116. d) La misma región del espectro real para el isómero treo

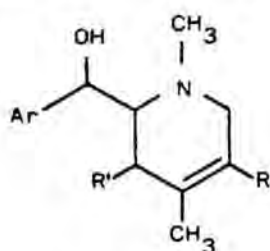
Los valores obtenidos concuerdan con los resultados de un estudio de homocorrelación en fase⁷⁴, sobre compuestos de estructura análoga, llevado a cabo en nuestro laboratorio. En este estudio se determinaron valores de 3,3 Hz y 6,4 Hz para la constante J_{CH} de un par de isómeros *eritro* y *treo*, respectivamente.

Las conformaciones más estables esperadas para los distintos isómeros serán las que presenten el grupo hidroxilo y el átomo de nitrógeno unidos por enlace de hidrógeno, representadas en proyección de Newman en la figura siguiente.

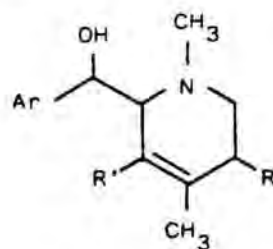


Aunque dichas conformaciones sean interconvertibles, en el caso del isómero *treo* resulta favorecida energéticamente la que presenta los protones H_m y H_c antiperiplanares, conformación que presentará una constante de acoplamiento J_{cm} elevada. En el respectivo isómero *eritro*, las dos conformaciones con enlace de hidrógeno presentan los protones H_c y H_m en disposición sinclinal y, por tanto, con un acoplamiento J_{cm} de pequeña magnitud. Es de esperar, por consiguiente, que la constante J_{cm} de 6,99 Hz corresponda al isómero *treo-116* y la J_{cm} = 4,12 Hz al respectivo *eritro-116*.

La asignación anterior concuerda con los resultados obtenidos en un trabajo relacionado⁷⁷, que trata de 2-(α-hidroxiarilmetil)tetrahidropiridinas (166).

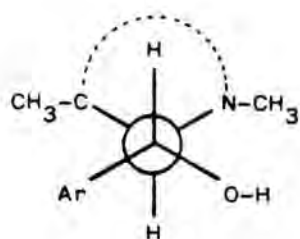


Eritro + treo
 Δ^4 -166

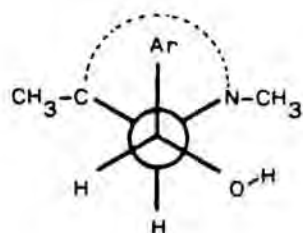


Eritro + treo
 Δ^3 -166

Las conformaciones propuestas para cada isómero son equivalentes a las que hemos indicado para los compuestos 116-122.



166-treo



166-eritro

La asignación de los isómeros *eritro* y *treo* se basó en los mismos criterios anteriormente comentados; así, la constante de acoplamiento media de ocho compuestos *treo* es de 9,75 Hz, mientras que la correspondiente a ocho isómeros *eritro* es de 3,15 Hz.

En cuanto a los desplazamientos químicos del protón CHOH, en los compuestos modelo con estructura de 2-(α -hidroxiarilmetil)piperidina hallados en la bibliografía se observa que dicho hidrógeno resuena a campos más altos en el isómero *treo* (δ 4,3) que en el *eritro* (δ 5,0). En nuestro caso, los desplazamientos son inferiores en magnitud, pues el grupo Ar-X-O-CH₂- unido al CHOH- resulta menos atrayente de electrones que un anillo aromático. No obstante, también se aprecia un pequeño apantallamiento para el isómero *treo-116* (δ 3,88, frente a δ 3,73 para el *eritro-116*).

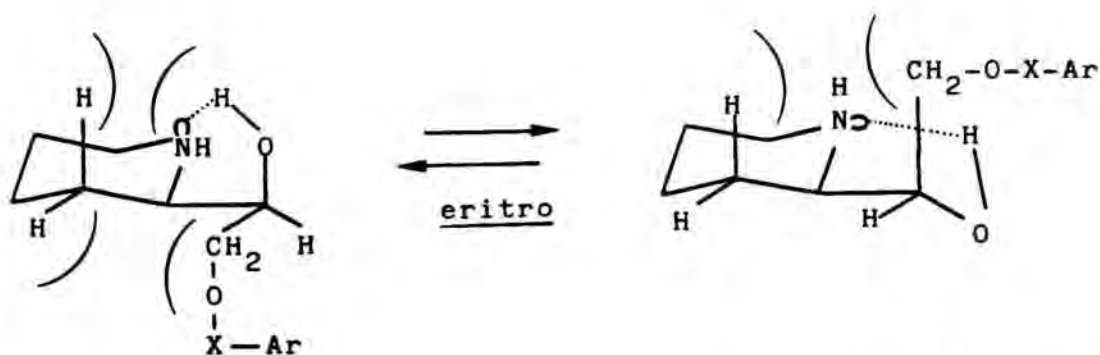
Al coincidir nuestras asignaciones con los trabajos mencionados, podemos afirmar que el compuesto más retenido en cromatografía y con una constante de acoplamiento mayor corresponde al estereoisómero *treo*, mientras que el menos retenido y con una constante de acoplamiento menor será el isómero *eritro*.

Por analogía con el compuesto 116 estudiado se asignaron los restantes compuestos 117-122. Todos ellos presentan una gran similitud en la zona del espectro RMN-'H de alta

resolución entre 1 y 5 ppm. Con el fin de confirmar la asignación realizada, se intento efectuar la simulación de los espectros de los compuestos 117 y 118, sin éxito, debido a que no se llegó a una convergencia de resultados con errores aceptables. Parece, pues, que en estos casos la simplificación del sistema de spines a un ABCM no es correcta y que debería considerarse un conjunto más amplio de protones. Sin embargo, esta ampliación al sistema de 6 spines ABCMXY no fue posible debido a que las señales del C³H₂ de la piperidina no se observan resueltas en el espectro.

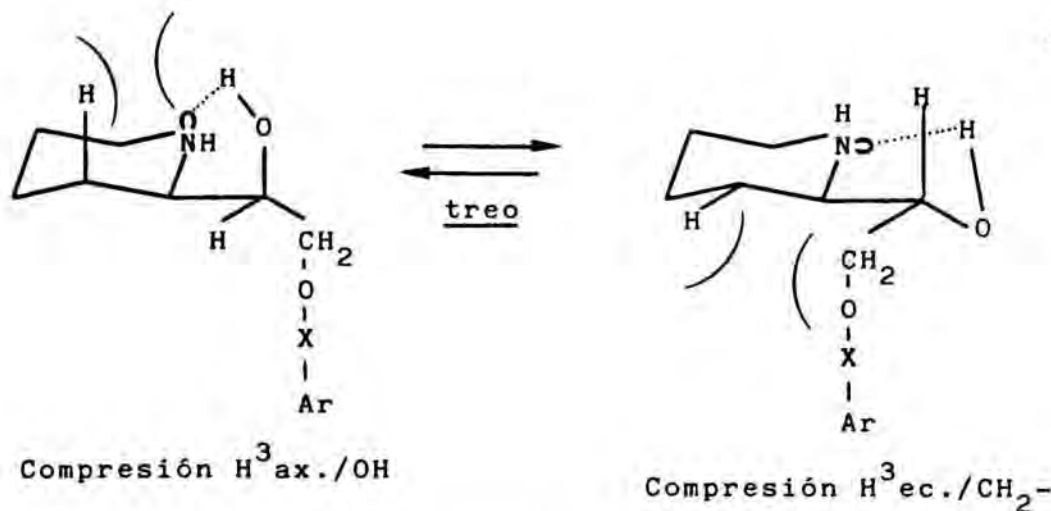
Dada la dificultad encontrada en la simulación del espectro de protón, la asignación de los pares de isómeros 117-122 se confirmó por comparación de sus espectros de RMN-¹³C con los de *eritro-116* y *treo-116*, cuya esteoquímica ya había quedado bien establecida. En todos los casos los espectros de cada isómero del compuesto 116 son prácticamente superponibles con los correspondientes a los compuestos 117-122, con la lógica excepción de la zona aromática, distinta en cada caso. Como ya se ha comentado para las acetamidas 159-165, la principal diferencia entre los registros de RMN-¹³C para los isómeros *eritro* y *treo* de un mismo compuesto radica en el C³ del anillo de piperidina, más apantallado en el diastereómero *eritro* que en el *treo* ($\Delta\delta$ aproximado 1-2 ppm).

El apantallamiento puede atribuirse a la compresión estérea que sobre dicho carbono ejerce el grupo hidroxilo (-OH) o bien el metilenoxi (CH₂-O-), ambos unidos directamente al C³.



Compresión doble

Compresión H³ax. y CH₂-O-



Aunque el efecto de compresión estérica se manifieste en todas las conformaciones, cabe esperar que dicho efecto sea más intenso para el caso del isómero *eritro*, puesto que en uno de los conformeros existe doble compresión, que se traduce en un apantallamiento más marcado para el isómero *eritro* que para el correspondiente *treo*.

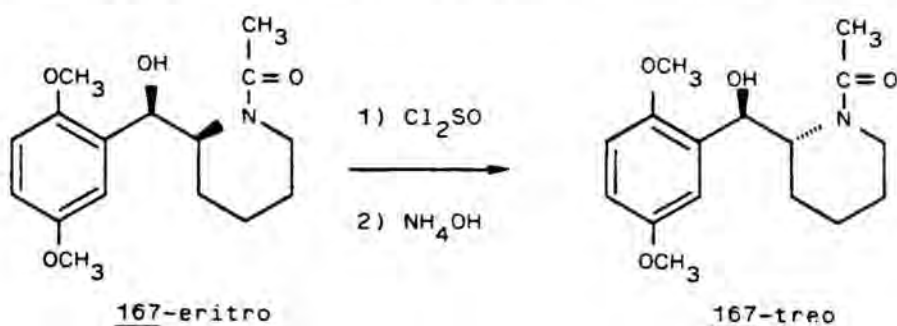
Los datos de RMN-¹H y ¹³C para los compuestos mencionados se encuentran tabulados en la parte experimental de esta Memoria.

2.3.6 Isomerizaciones entre los compuestos N-acetilados (eritro/treo).

La vía sintética que acabamos de comentar conduce a los respectivos isómeros *eritro* y *treo* de los 2-ariloxi-1-(2-piperidil)etanolos, tal como nos habíamos planteado de antemano. Sin embargo, en algunos de los casos la escasa proporción del isómero *treo* formado en la etapa de hidrogenación catalítica del anillo de piridina puede constituir un inconveniente sintético. Dada la existencia de precedentes acerca de la isomerización de aminoalcoholes, completamos nuestro objetivo tratando de extender estos métodos a la conversión del compuesto *eritro*, mayoritario, en el correspondiente *treo*. Existen trabajos en que se describe una isomerización directa, al calentar a reflujo el isómero *eritro* con ácido clorhídrico. No obstante, la mayor

parte de procedimientos de isomerización descritos para sistemas de este tipo parten de N-acilderivados, siendo posible la isomerización de los mismos por hidrólisis ácida o bien por sustitución nucleófila⁷⁹⁻⁸² del grupo -OH seguida de hidrólisis.

En un trabajo⁸³ paralelo llevado a cabo en nuestro laboratorio, se efectuaron isomerizaciones de compuestos con estructura de aril(2-piridil)metanol, por calefacción a reflujo con cloruro de tionilo seguida de hidrólisis alcalina.

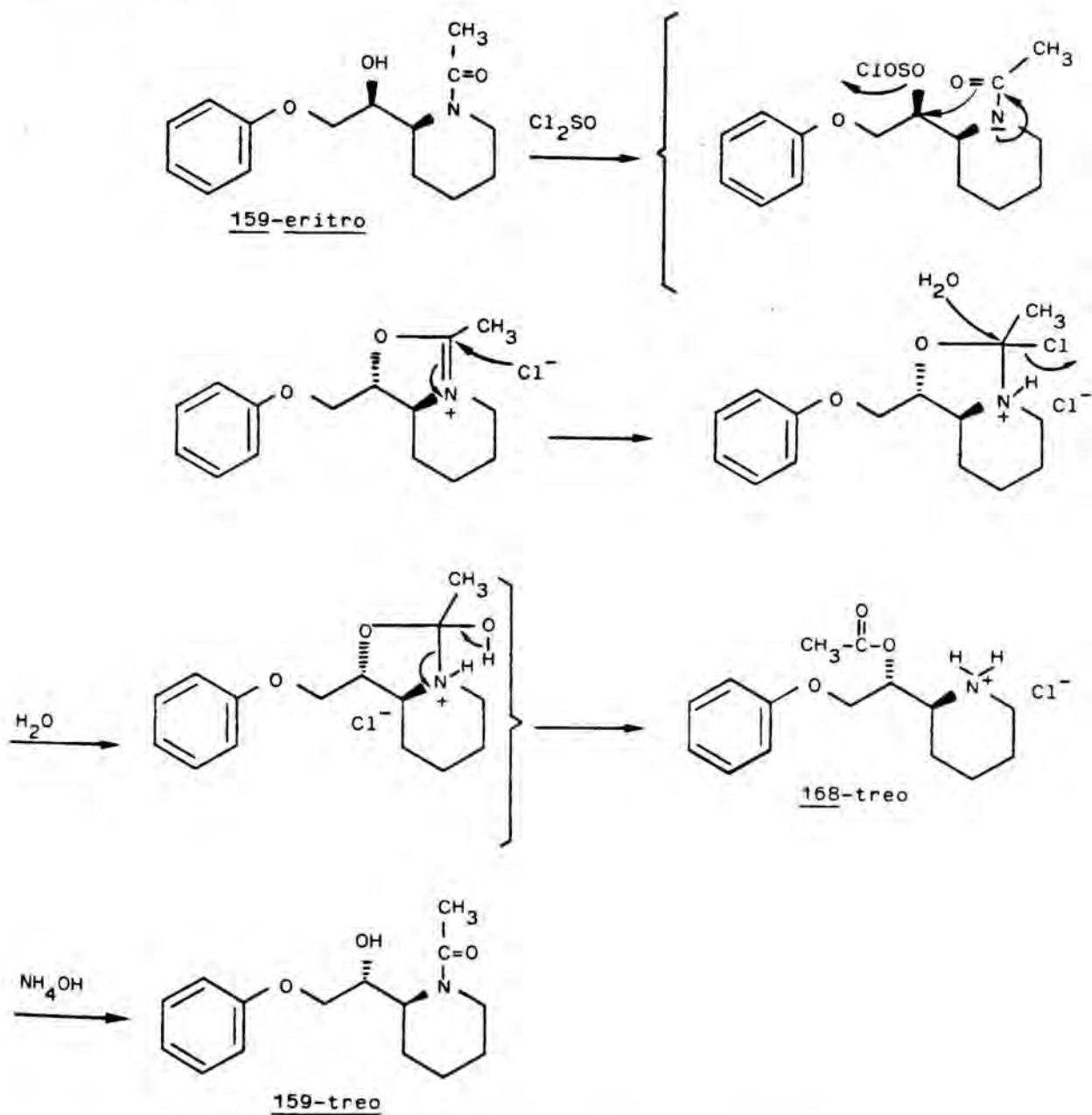


En nuestro caso aplicamos el mismo procedimiento al compuesto 159, obteniéndose el isómero *treo* a partir del correspondiente *eritro* con rendimientos del 80-90%. Asimismo, se intentó la isomerización inversa del compuesto *treo* a *eritro*, que fue igualmente posible aunque con rendimientos algo inferiores, del 65-75%.

La completa isomerización se siguió por cromatografía en capa fina, donde los N-acetilados *eritro* y *treo* presentan distinto R_f. Además, los datos de RMN-¹H del producto isomerizado resultaron idénticos a los del compuesto correspondiente obtenido a partir de la mezcla de hidrogenación catalítica.

El mecanismo postulado para este tipo de isomerizaciones es el indicado en el esquema siguiente (Esquema IX)

Esquema IX



Para la isomerización de *treo* a *eritro* se sugiere un mecanismo análogo, en el cual el intermedio presentará la estereoquímica *cis*.

Se intentó aislar los intermedios con estructura de oxazolopiridina, aunque fue imposible, puesto que al purificarlos se transformaban rápidamente en el compuesto O-acetilado.

El ester intermedio 168-treo formado durante la isomerización de eritro a treo, así como el análogo 168-eritro del proceso inverso, fueron identificados por sus datos espectroscópicos de RMN-¹H y ¹³C. Los resultados figuran en las tablas 27 (RMN-¹H) y 28 (RMN-¹³C).

Tabla 28. Datos espectroscópicos de RMN-¹H para el ester intermedio 168.

	CH-O-	CH ₂ -O-	CH-N-	CH ₂ -N	CH ₃ -	C ³ H ₂ -, C ⁴ H ₂ -, C ⁵ H ₂
ERITRO	5,06	3,80	3,28	2,58	2,10	1,20-1,90
TREO	5,14	3,79	3,24	2,60	2,06	1,23-1,89

Tabla 29. Datos espectroscópicos de RMN-¹³C para el ester intermedio 168.

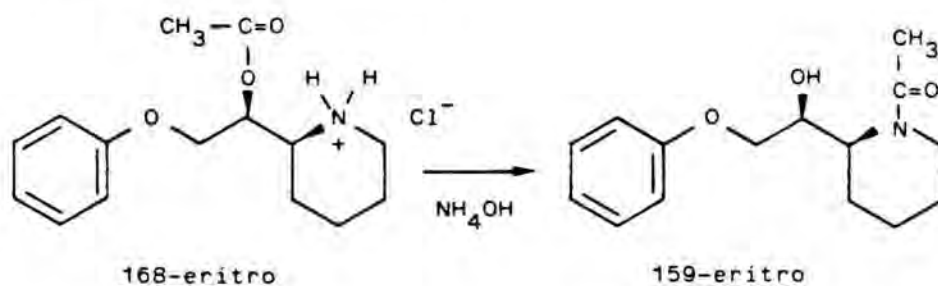
	C ^{4'}	CH ₃	C ^{5'}	C ^{3'}	CH ₂ -N	CH-N	CH ₂ -O	CH-O	-CO-
ERITRO	20,94	21,44	21,65	24,51	44,91	56,53	65,53	71,39	170,62
TREO	20,94	21,71	21,95	23,11	45,44	56,97	65,42	70,24	170,71

Los valores indicados difieren de los obtenidos para los compuestos N-acetilados 159-eritro y 159-treo. Así, en los registros de RMN-¹H del isómero eritro-168 se observa un multiplete a δ 5,06 (a δ 5,14 en el caso del isómero treo-168) asignable al grupo CH-O-. Estas señales se encuentran más desapantalladas que las correspondientes al par de isómeros N-acetilados, 159, debido a la presencia de la función ester. Además, los protones de las posiciones 2 y 6 del anillo de piperidina también experimentan un desapantallamiento en relación a los correspondientes en 159-eritro y 159-treo (los valores de δ figuran en las Tablas 23 y 24) debido al efecto de la protonación del átomo de nitrógeno piperidínico.

En RMN-¹³C, el carbono de la posición 1 de la cadena lateral (CHOH) resuena a campos más bajos que en los compuestos N-acetilados correspondientes, tanto para el isómero *eritro* como para el *treo*.

Probablemente el dato más significativo que viene a confirmar la estructura de los esterios intermedios 168 sea la absorción intensa a 1740 cm⁻¹ debida al grupo carbonilo de la función ester, así como una señal ancha entre 2700 y 3000 cm⁻¹ correspondiente a la amina protonada.

Finalmente, el tratamiento de los intermedios 168-eritro y 168-treo con disolución de hidróxido amónico proporcionó los respectivos acetamidoetanolos *eritro* y *treo*, a través de una reacción de intercambio del grupo acilo entre el átomo de nitrógeno y el éster contiguo.

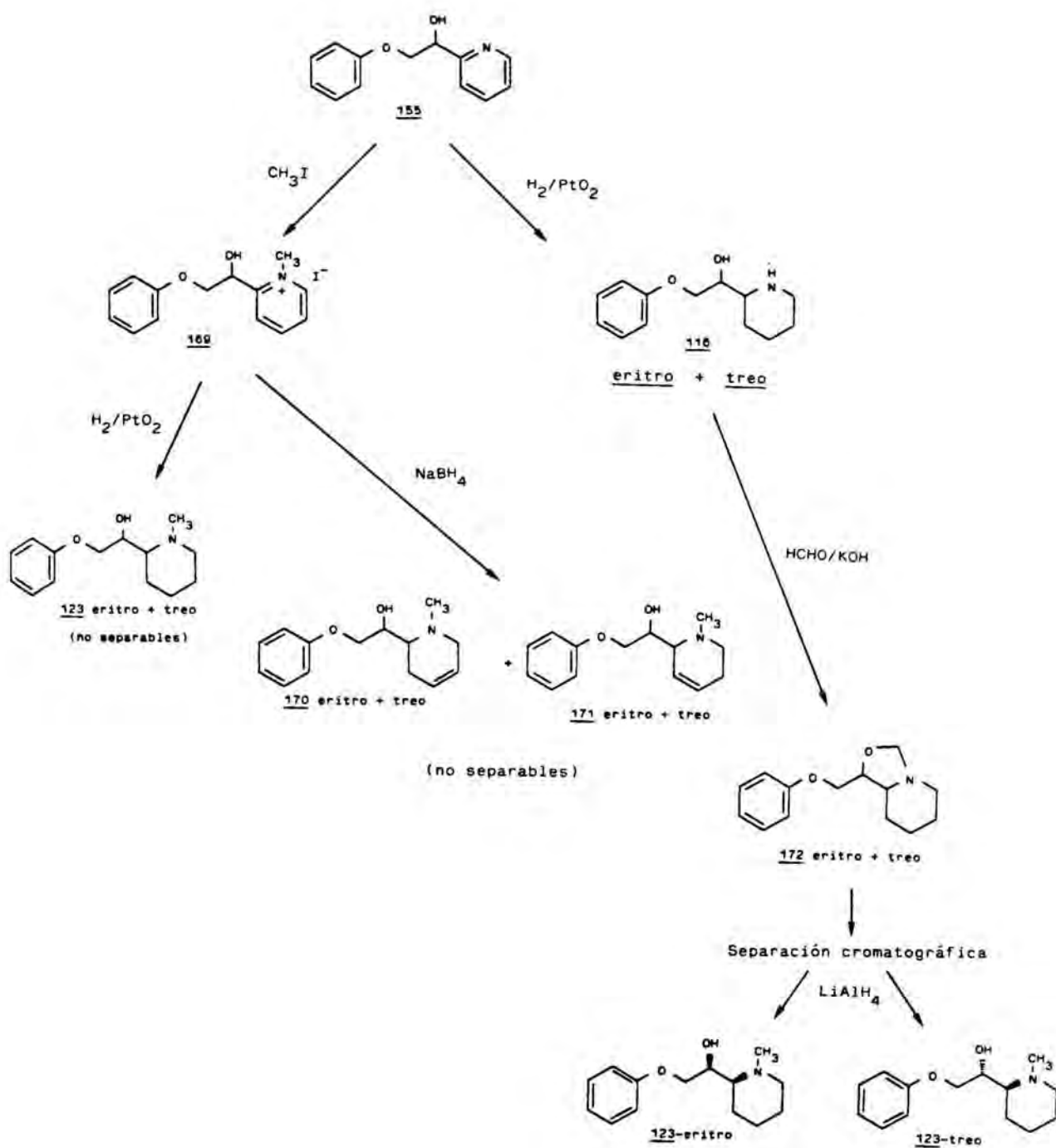


2.4 Síntesis del análogo N-metilado. 123 eritro y 123 treo.

Con la síntesis de los compuestos 116-122 se cumplía la parte química de nuestro tercer objetivo. No obstante, consideramos oportuna la preparación de un último tipo de estructura, en la cual se encontrase un átomo de nitrógeno terciario y que ayudara, a la hora de establecer relaciones estructura-actividad, a discernir la importancia que se atribuye a la agrupación de amina secundaria en los bloqueadores adrenérgicos β.

Los diastereómeros *eritro* y *treo* del compuesto 123 se obtuvieron por una vía sintética análoga a las anteriores, aunque con algunas modificaciones; en el esquema siguiente se indican las dos alternativas ensayadas (Esquema X).

Esquema X



Un primer procedimiento consistió en la alquilación del átomo de nitrógeno de la piridina, obteniéndose así la sal de amonio cuarternaria 169, fácilmente purificable por cristalización de acetona-etanol. La sal de piridinio 169 se identificó por su espectro de RMN-'H, en el que destaca, por comparación con el producto de partida 155, la presencia de un nuevo singulete a δ 4,33 para el grupo N-metilo y el desplazamiento a campos bajos (δ 8,86) para el protón α del anillo de piridina.

La hidrogenación catalítica de 169 condujo a una mezcla de aminoalcoholes 123 *eritro* y *treo*, cuya separación por cromatografía en columna de gel de sílice empleando diversos eluyentes fue imposible, debido a que ambos isómeros presentan un Rf muy parecido.

En vista de este resultado negativo, se procedió a la reducción de la sal de amonio 169 con borohidruro sódico, obteniéndose sin dificultad las respectivas tetrahidropiridinas Δ^3 -170 y Δ^4 -171, ambas como mezclas de estereoisómeros *eritro* y *treo*. Estas mezclas se estudiaron por RMN-'H, aunque sin que se llegara a establecer la proporción de cada uno de los isómeros. De nuevo se intentó la separación por cromatografía en columna, sin llegar a obtener los respectivos isómeros totalmente aislados. Por consiguiente, el método de la formación de la sal de N-metilpiridinio y reducción de la misma quedaba descartado. Puesto que los (2-piperidil)etanoles 116, análogos desmetilados de 123, nos eran fácilmente accesibles, nos planteamos la introducción de un grupo metilo a partir de 116 y, a ser posible, a través de un método que al mismo tiempo sirviese para efectuar la separación de isómeros. Concretamente, se intentó la formación de un ciclo entre el grupo hidroxilo y el átomo de nitrógeno de la piperidina del compuesto 116. Este ciclo se escogió de manera que pudiese abrirse posteriormente por reducción, proporcionando un grupo metilo; así pues, debía tratarse de la

incorporación de un único átomo de carbono para formar un anillo oxazólico.

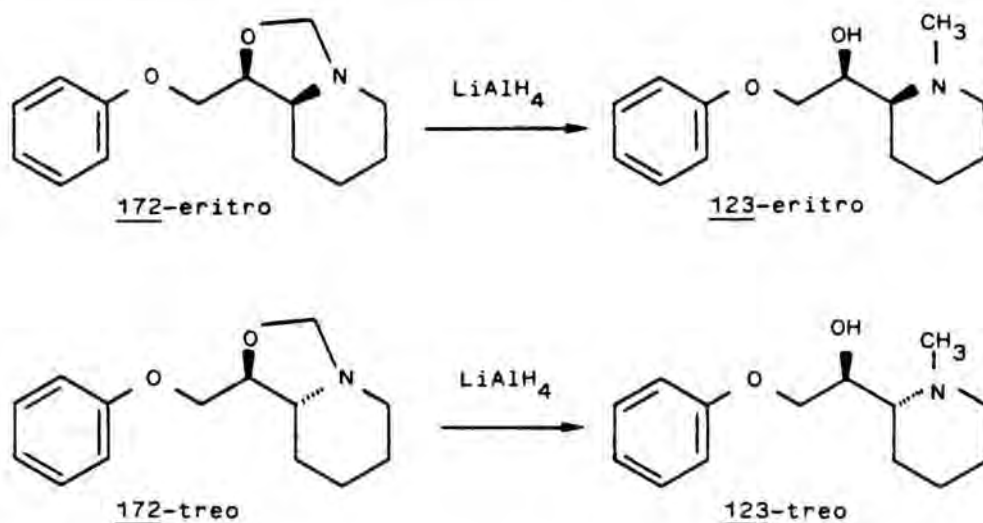
El tratamiento de la mezcla de *eritro-116* + *treo-116*, procedente de la hidrogenación de 115, con formaldehído en un medio básico (KOH) condujo a la 1-(fenoximetil)-3,5,6,7,8,8a-hexahidro-1H-oxazolo[3,4-a]piridina (172), mezcla de isómeros *eritro* y *treo* en sus posiciones 1 y 8a.

El análogo cíclico 172 fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con mezclas de hexano y acetato de etilo. El primer compuesto eluido de la columna, y que fue mayoritario en una proporción de 2,5 a 1, fue identificado como *eritro-172*, mientras que el isómero más polar resultó ser *treo-172*, del mismo modo que en la serie de compuestos no metilados.

La identificación de los derivados oxazolidínicos 172 se llevó a cabo principalmente por espectroscopía RMN. Así, la formación del nuevo anillo se pone claramente de manifiesto por la presencia de un doblete a δ 4,58 (isómero *treo*) y a δ 4,64 (*eritro*), asignable a los protones diastereotópicos del grupo -O-CH₂-N, así como por la señal a δ 86,08 (*eritro-172*) y 86,68 (*treo-172*) en el espectro de RMN-¹³C. Por otra parte, las restantes señales de los espectros son semejantes a las de los aminoalcoholes correspondientes 116. En cuanto a la estereoquímica de los compuestos 172, en realidad ya era conocida, a partir del hecho de que el isómero mayoritario de 116 se había asignado inequívocamente como *eritro* y el minoritario como *treo*. Sin embargo, resulta sencillo efectuar de nuevo la asignación en el par 172 a partir del espectro de RMN-¹³C, ya que la señal correspondiente al carbono 3 del anillo de piperidina (carbono 8 en el sistema de oxazolo[3,4-a]piridina) se observa a δ 24,50 en *eritro-172* y a δ 22,00 en *treo-172*. Ya se ha indicado que el apantallamiento que experimenta el isómero *treo* es debido a la superior compresión estérea sobre dicho grupo metileno, en relación al mismo grupo en el isómero *eritro*.

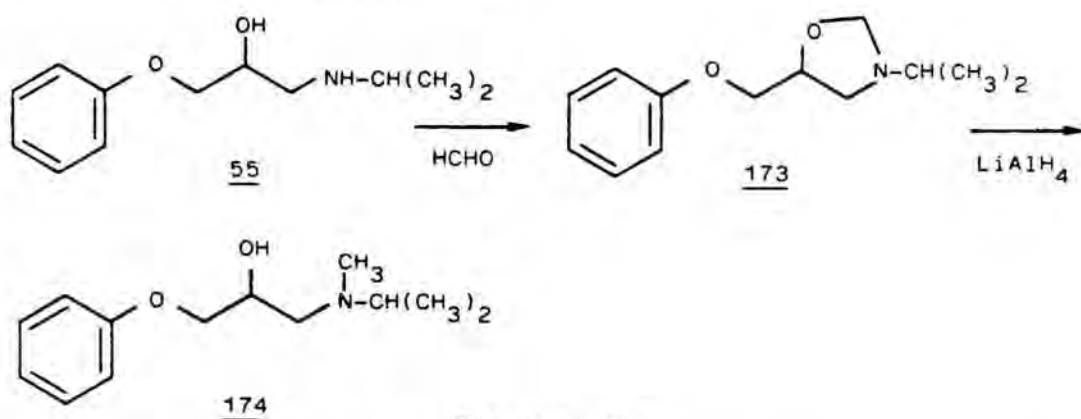
La transformación del sistema de oxazolidina en un aminoalcohol N-metilado es una reacción conocida y se efectúa usualmente por tratamiento con hidruros nucleófilos²⁴, que atacan sobre el carbono de la función hemiaminal produciendo la apertura del anillo.

Los isómeros 172-eritro y 172-treo se redujeron por separado con hidruro de aluminio y litio a los correspondientes compuestos N-metilados 123-eritro y 123-treo con rendimientos aceptables.



Las N-metilpiperidinas 123 se purificaron por cristalización del hidrocloreuro (eritro-123) o bien de la base (treo-123). Ambos compuestos fueron identificados por sus datos espectroscópicos de RMN- ^1H y ^{13}C , que figuran en la parte experimental de esta Memoria. En los espectros de RMN de 123-eritro y 123-treo se aprecia una gran semejanza con los correspondientes a los isómeros respectivos de la piperidina sin metilar 116. La principal diferencia, lógicamente, radica en la presencia en los primeros de un singulete que integra tres hidrógenos, a δ 2,30 en eritro-123 y 2,35 en treo-123, correspondiente al grupo N-metilo. De nuevo, el apantallamiento experimentado por el átomo de carbono 3 del anillo de piperidina en el isómero treo permite la asignación inmediata de la estereoquímica.

Finalmente, a la hora de la interpretación de los resultados farmacológicos será necesario establecer una comparación de cada una de las piperidinas 116-123 con sus análogos abiertos. Consecuentemente, procedimos a la preparación de la ariloxipropanolamina N-metilada 174, a través de una vía sintética análoga a la empleada para la preparación de 123 (Esquema XI).



Esquema XI

Así, el aminoalcohol 55 se hizo reaccionar con un exceso de formaldehído en medio básico, para dar la 5-(fenoximetil)-3-isopropiloxazolidina (173), la cual se trató con hidruro de aluminio y litio obteniéndose el análogo metilado 174 deseado. Los compuestos 173 y 174 resultaron fácilmente purificables e identificables por espectroscopía RMN; los datos correspondientes se encuentran en la parte experimental del presente trabajo.

3. VALORACION FARMACOLOGICA Y DISCUSION DE LOS RESULTADOS

Si bien con la síntesis y asignación estereoquímica de los compuestos propuestos se cumplía parte de los objetivos de la presente tesis, resulta imprescindible un estudio de la actividad bloqueadora adrenérgica de los mismos, que permita llegar a establecer las relaciones estructura-actividad que constituyen la finalidad última del trabajo.

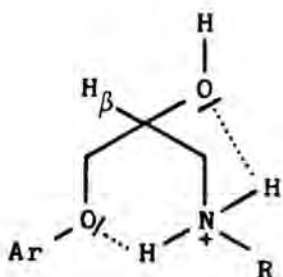
Los compuestos sintetizados han sido ensayados farmacológicamente *in vitro* como antagonistas adrenérgicos β , en dos preparaciones distintas que nos permiten determinar la selectividad β_1/β_2 . La actividad bloqueadora β_1 se ha medido a partir de la capacidad que presentan para antagonizar el efecto de la isoprenalina en la aurícula izquierda de cobaya estimulada eléctricamente. Asimismo, se ha valorado la potencia bloqueadora β_2 de dichos compuestos, midiendo el antagonismo del efecto de relajación producido por la isoprenalina en la tráquea de cobaya, en la cual previamente se ha inducido una contracción mediante un fármaco colinérgico (carbacol).

Los métodos experimentales, así como los resultados de los distintos ensayos están descritos detalladamente en la parte experimental de esta Memoria.

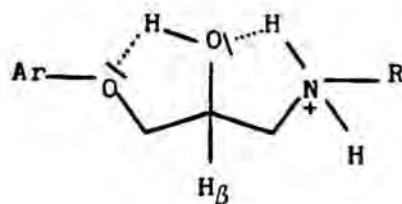
Tal como se ha comentado en la parte introductoria de la presente Tesis, son numerosos los resultados que apuntan hacia la conclusión de que la presencia de un grupo hidroxilo

resulta imprescindible para la actividad adrenérgica sobre los receptores β , tanto en los fármacos agonistas como en los antagonistas. La importancia radica aparentemente en la participación del mismo en enlaces por puente de hidrógeno. Estos mismos enlaces de hidrógeno, inter o intramoleculares, influyen sobre las condiciones estéricas o geométricas de la molécula. A través de estudios espectroscópicos⁶¹ es posible determinar el conformero más estable de un compuesto dado, aunque siempre existe la posibilidad de que dicha conformación no sea la idónea para una correcta interacción del mismo con su receptor farmacológico, ya que la interacción fármaco-receptor puede liberar la energía necesaria para un cambio conformacional de ambos.

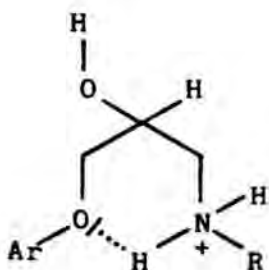
Para las ariloxipropanolaminas en su forma protonada, se postulan al menos cuatro disposiciones, que son función de los enlaces por puente de hidrógeno intramoleculares que se pueden formar. Estas conformaciones a-d se esquematizan a continuación.



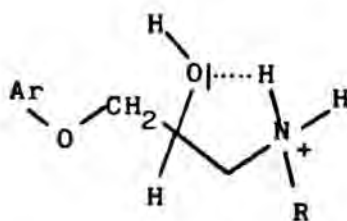
a



b



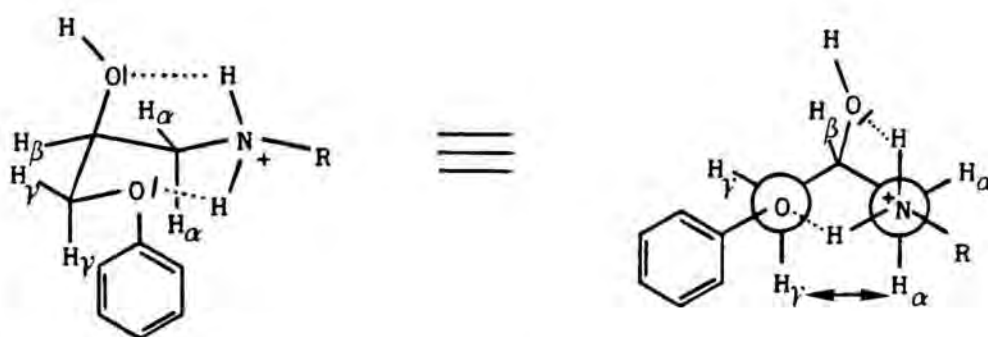
c



d

Las formas bicyclicas, que presentan dos enlaces intramoleculares, se consideran más estables que las monocíclicas que sólo presentan uno. Asimismo, se atribuye mayor estabilidad a la estructura hexacíclica-pentacíclica (a) que a la pentacíclica-pentacíclica (b), debido a que la condensación de dos anillos de 5 átomos ofrece más tensión que la condensación de uno de 6 y otro de 5 átomos.

La disposición más estable (a) puede asumir una conformación "rígida" como la ilustrada a continuación.



El anillo de seis miembros propuesto puede adoptar una forma de silla análoga a la de un ciclohexano, con los sustituyentes voluminosos (núcleo aromático y sustituyente del átomo de nitrógeno) en disposición ecuatorial. De este modo sólo se origina una interacción 1,3-diaxial (entre los protones H_γ y H_α), interacción que puede quedar minimizada por distorsión de la forma de silla adoptada.

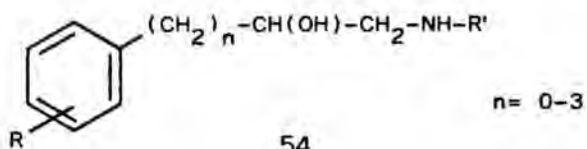
La conformación propuesta, debida a los dos enlaces intramoleculares por puente de hidrógeno, viene apoyada por la falta de actividad bloqueadora β de las aminas terciarias³ en las que sólo existe un protón NH, así como por la acusada pérdida de potencia que experimentan las ariloxipropanolaminas⁵ cuando se sustituye el grupo hidroxilo por una agrupación tiol, cloro o metoxilo, todos ellos incapaces de actuar como dadores de hidrógeno intramoleculares.

En cuanto a la unión de la parte aromática de las ariloxipropanolaminas y las ariletanolaminas con el receptor

β -adrenérgico, existen varias hipótesis, aunque ninguna ha podido ser comprobada experimentalmente. Hay autores⁸⁶ que proponen una superposición de la cadena lateral en ambas familias de adrenérgicos, postulando en cambio una orientación distinta para el núcleo aromático en cada una de ellas. Otros^{30,86}, por el contrario, sugieren la unión con una misma zona del receptor para el anillo aromático de ariletanolaminas y ariloxipropanolaminas. También se ha postulado^{27a} que, debido a la posible conjugación entre el átomo de oxígeno y el anillo aromático, la agrupación oximetileno (-O-CH₂-) introducida en las ariloxipropanolaminas ocuparía parte de la zona reservada al núcleo aromático de las ariletanolaminas. Además existen otras hipótesis⁸⁷ que indican que ariletanolaminas y ariloxipropanolaminas actúan en zonas distintas de los receptores adrenérgicos β .

Por último, hay quien afirma que el anillo aromático no es imprescindible para la actividad, puesto que puede reemplazarse por regiones π , como ocurre con los éteres de oxima^{24,25}. Sin embargo, las alquioxipropanolaminas, en las que el núcleo aromático se ha reemplazado por un grupo alquilo, son prácticamente inactivas²⁴.

Por otra parte, en una serie de análogos del metoprolol pudo determinarse¹⁸ que la distancia entre el anillo aromático y la cadena lateral es determinante de la potencia. Asimismo, en otro trabajo ya comentado²⁹ se estudió el efecto de la separación entre el anillo aromático y la cadena lateral de etanolamina, por incorporación de unidades de metileno, observándose dos máximos relativos, un primer máximo para $n=0$, estructura correspondiente a las ariletanolaminas, y un segundo máximo para $n=2$, distancia afín a la que se encuentra en las ariloxipropanolaminas.



Si bien la conversión de la función éter en un ester²⁷ o en éteres de oxima²² ha dado lugar a bloqueadores adrenérgicos potentes, hasta el momento la máxima actividad la han ostentado fármacos con estructura de ariloxipropanolamina.

3.1 Actividad β -bloqueadora de aril(alcoxi)propanolaminas









3.1.1 Compuestos con sustituyentes N-isopropilo y N-terc-butilo.

Por lo que respecta al primer objetivo de nuestro trabajo, los compuestos sintetizados cuya modificación referente a las ariloxipropanolaminas consiste en un alejamiento progresivo del átomo de oxígeno etéreo respecto al núcleo aromático (compuestos 55-70) presentaron las actividades que, expresadas en pA_2 , se recogen en la Tabla 30. El valor de pA_2 se ha obtenido como media de pA_2 individuales, siendo el valor de la pendiente de aproximadamente la unidad, lo que indica un antagonismo competitivo. Se han descartado todos los valores que presentan una dispersión elevada con respecto a la media.

En la Tabla 30 se han incluido los compuestos 55, 56 y el propanolol (3), todos ellos con estructura de ariloxipropanolamina. Aunque la síntesis de 55 y 56 ya se halla descrita en la bibliografía, no disponíamos de datos farmacológicos comparables para ellos, por lo que hubieron de sintetizarse y valorarse, de modo que los mencionados compuestos nos sirvieran para establecer comparaciones con las aril(alcoxi)propanolaminas 57-70, objeto de este estudio.

En general, todos los compuestos 57-70 resultaron ser menos activos que las ariloxipropanolaminas clásicas 55, 56 y 3 de quienes proceden por modificación molecular. La disminución de actividad de estos compuestos sobre los receptores adrenérgicos β no es constante; así, mientras que el compuesto 69 presenta una actividad, sobre los receptores β_1 , veinte veces inferior a la del propanolol (3), el compuesto 57 resultó ser 620 veces menos potente que su modelo 55, como bloqueador adrenérgico β_1 .

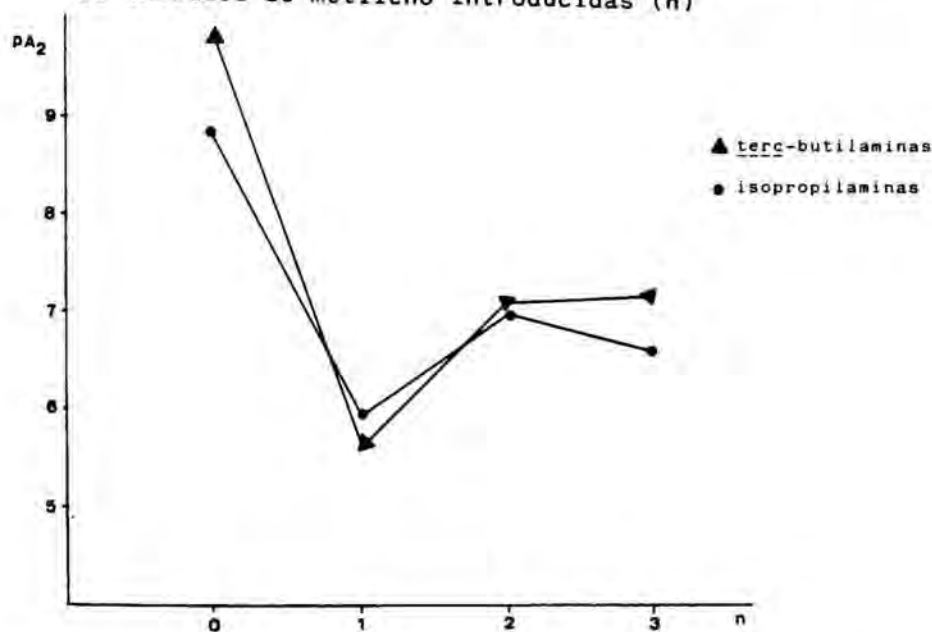
Tabla 30. Actividad beta-bloqueadora para los compuestos 55-62, expresada en pA₂.

Ar-X-	R	n ^e	pA ₂ (β ₁)*	pendiente	pA ₂ (β ₂)*	pendiente	Selec. β ₁ /β ₂	log P	log D	pKa
	Ipr	55	8,77±0,38	0,97	7,86±0,34	1,01	8,1	1,47	-0,71	9,18
	t-Bu	56	9,76±0,25	1,03	9,87±0,24	1,00	0,8	1,50	-0,92	9,46
	Ipr	57	5,98±0,24	1,05	5,96±0,36	1,09	1	1,62	-0,84	9,46
	t-Bu	58	6,66±0,16	0,80	7,95±0,47	0,98	0,05	1,70	-0,79	9,49
	Ipr	59	6,99±0,51	1,10	6,32±0,47	0,99	4,7	1,76	-0,28	9,04
	t-Bu	60	7,10±0,44	1,05	7,55±0,29	0,98	0,4	2,51	-0,13	9,63
	Ipr	61	6,60±0,28	0,99	6,94±0,38	1,14	0,5	1,54	-0,64	9,18
	t-Bu	62	7,18±0,48	1,04	7,51±0,43	0,83	0,5	2,18	-0,37	9,54
	Ipr	63	6,77±0,30	0,90	6,65±0,30	1,32	1,3	1,63	-0,67	9,28
	t-Bu	64	Agonista		7,01±0,58	1,08		2,35	-0,45	9,80
	Ipr	65	6,85±0,19	1,02	6,62±0,31	0,92	1,7	2,15	-0,12	9,27
	t-Bu	66	6,81±0,41	1,04	7,50±0,26	0,96	0,2	2,29	-0,34	9,63
	Ipr	67	6,54±0,26	1,00	6,55±0,48	1,11	1,0	2,95	0,62	9,32
	t-Bu	68	6,84±0,14	0,98	7,96±0,12	1,10	0,08	2,92	0,51	9,41
	Ipr	69	7,32±0,15	0,97	7,23±0,53	1,00	1,2	3,42	1,42	9,00
	t-Bu	70	7,02±0,46	1,07	7,76±0,37	1,09	0,2	3,55	1,42	9,12
Propranolol		3	8,60±0,32	0,98	8,47±0,25	1,05	1,5	2,92	0,79	9,13

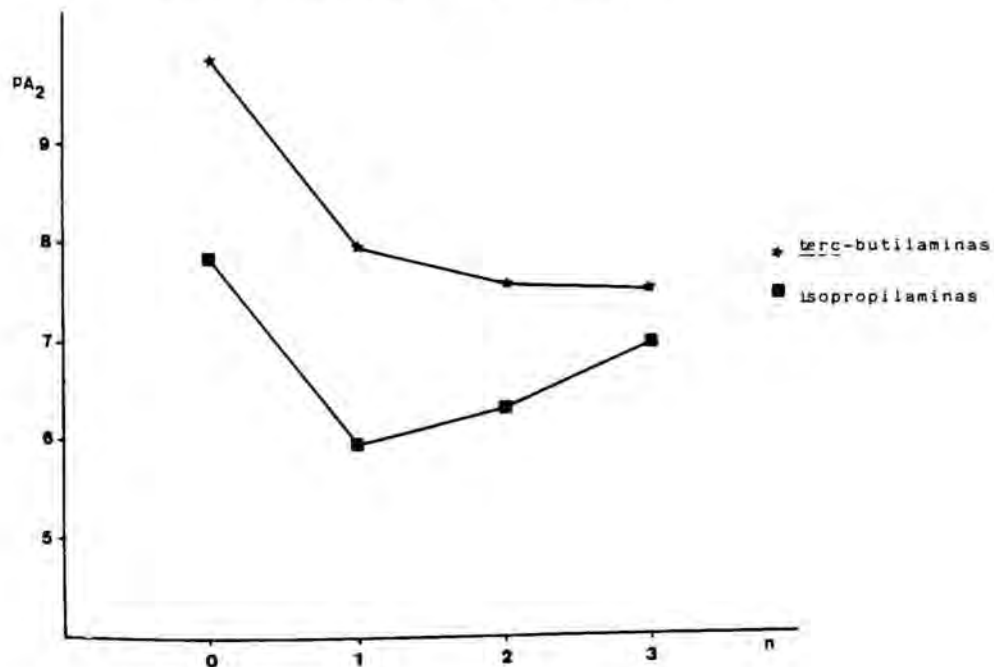
* El valor de pA₂ se ha obtenido como media de pA₂ individuales, siendo el valor de la pendiente de aproximadamente la unidad, lo que indica un antagonismo competitivo. Se han descartado todos los valores que presentan una dispersión elevada con respecto a la media.

Los productos 55-62 constituyen dos series homólogas, al presentar una elongación progresiva de la cadena que separa el anillo aromático y el átomo de oxígeno etéreo. En las gráficas 1 y 2 se representa la actividad de los mencionados compuestos con respecto al número de unidades de metileno intercaladas entre el anillo aromático y el oxígeno etéreo.

Gráfica 1. Actividad bloqueadora β_1 de los compuestos 55-70, en relación al número de unidades de metileno introducidas (n)



Gráfica 2. Actividad bloqueadora β_2 de los compuestos 55-70, en relación al número de unidades de metileno introducidas (n)



En términos generales, los valores de menor actividad corresponden a las aril(alcoxi)propanolaminas que incorporan un sólo grupo metileno entre el anillo aromático y el oxígeno etéreo (n=1), mientras que los compuestos en los cuales la separación entre el anillo aromático y la función amina aumenta (es decir, aquellos con n=2 y n=3) presentan una potencia ligeramente superior, aunque sin llegar a alcanzar la de las ariloxipropanolaminas 55 y 56. Quizás la cadena metilénica de dos o más unidades, al presentar mayor flexibilidad, cuenta con más probabilidades de adquirir una disposición semejante a la de las ariloxipropanolaminas clásicas, mientras que la fuerte pérdida de actividad observada en los compuestos 57 y 58, que presentan un sólo grupo metileno, podría atribuirse a que el anillo bencénico queda desplazado con respecto a la zona del receptor reservada para los grupos aromáticos, en compuestos como 55.

La variación de actividad en estas series homólogas no se corresponde con un aumento o disminución de lipofilia; para apreciarlo basta con observar en la Tabla 30 los valores de log D, logaritmo del coeficiente de reparto (octanol/tampón fosfatos pH≈ 7,0).

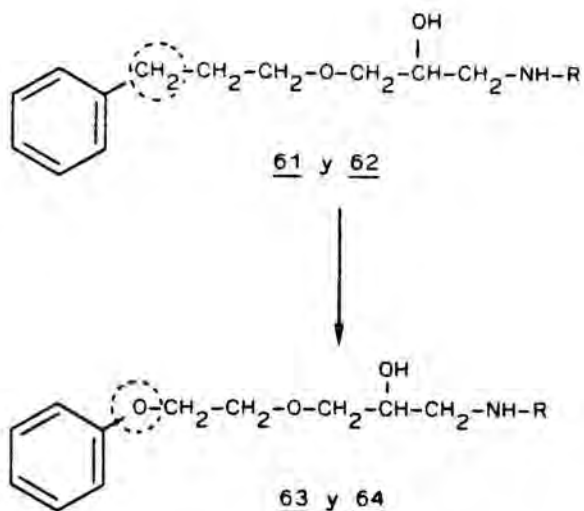
En general, la lipofilia presenta muy poca variación, tanto en la serie de compuestos N-isopropilados como en la de los derivados con N-terc-butilo. Así pues, la acentuada diferencia de actividad entre las ariloxipropanolaminas 55 y 56 y las aril(alcoxi)propanolaminas 57-62 no puede atribuirse a un aumento de lipofilia. En realidad el log D de todos estos compuestos presenta valores negativos, lo cual indica que la molécula en su conjunto posee propiedades hidrófilas, especialmente a causa de la protonación del nitrógeno, ya que los valores de log P (P es el coeficiente de reparto (D) corregido según el grado de ionización de cada compuesto) son todos positivos.

La diferencia de actividades entre los compuestos con estructura de ariloxi- y aril(alcoxi)propanolamina tampoco

puede atribuirse a una diferencia de basicidad del átomo de nitrógeno, puesto que todos estos compuestos están igualmente ionizados, con valores de pKa entre 9,0 y 9, normales para una amina secundaria.

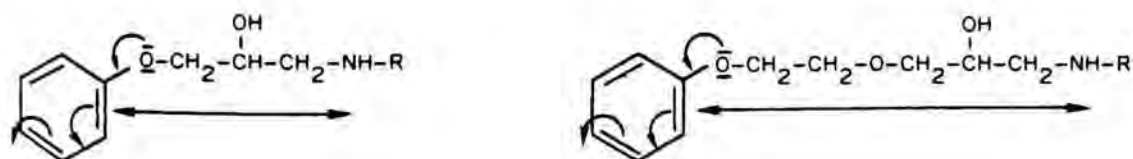
Un examen más detenido de la Tabla 30 nos indica que, generalmente, los compuestos que presentan un grupo *terc*-butilo como sustituyente del átomo de nitrógeno son más activos como bloqueadores adrenérgicos que los correspondientes *N*-isopropilados. El incremento de actividad es más notable sobre los receptores adrenérgicos β_2 (tráquea) que sobre los β_1 (aurícula), como queda ejemplificado mediante el compuesto 58, que resultó ser 20 veces más activo en tráquea que en aurícula de cobaya, mientras que el análogo isopropilado 57 carece por completo de selectividad y es claramente menos potente en ambos ensayos. La mayor actividad de los derivados con una agrupación *terc*-butilo puede deberse a diferencias de afinidad con el receptor, que podrían estar relacionadas con pequeñas variaciones de sus propiedades fisicoquímicas. Se observa que el valor de log P (coeficiente de reparto corregido con el valor del pKa) es ligeramente superior en todos los casos para los compuestos con *N-terc*-butilo que en los derivados *N*-isopropilados. Por otra parte, este pequeño aumento de lipofilia viene compensado por un aumento de ionización, tal como indican los valores medios de pKa. Así, en el caso de las isopropilaminas el pKa medio es de $9,22 \pm 0,14$ mientras que las *terc*-butilaminas tienen un pKa medio de $9,50 \pm 0,18$.

La sustitución isósterea de un grupo metileno (-CH₂-) en los compuestos 61 y 62 por un átomo de oxígeno conduce a los compuestos 63 y 64 respectivamente. En el par 61/63 no se observa variación de actividad β_1 ni β_2 ; tampoco hay ningún cambio de actividad bloqueadora β_2 para el par de compuestos 62/64.



Sin embargo, mientras que el compuesto 62 presenta una actividad antagonista sobre los receptores β , adrenérgicos con un pA_2 de 7,18, el diéter 64 resultó tener propiedades agonistas, ya que produjo un 67% de incremento de la estimulación cardíaca a la concentración de 10^{-7} M. Desconocemos la causa de esta diferencia cualitativa de actividades, para la cual no encontramos ninguna explicación razonable a partir de la estructura del diéter 64.

Un aspecto a resaltar en los anteriores compuestos consiste en que la incorporación de un segundo átomo de oxígeno en los mismos hace que 63 y 64 presenten la misma posibilidad de conjugación entre la función éter y el anillo aromático que en las ariloxipropanolaminas. No obstante, en este caso la distancia entre el anillo aromático y la porción de aminoalcohol es superior a la que presentan las ariloxipropanolaminas.



Puesto que en 63 y 64 no se han observado variaciones significativas de potencia β_2 con respecto a los análogos carbonados 61 y 62, no parece que la conjugación del oxígeno con el grupo fenilo sea la causa determinante de una elevada potencia bloqueadora β . Obsérvese, sin embargo, que el átomo de oxígeno que ocupa una posición análoga a la del éter de las ariloxipropanolaminas con respecto al aminoalcohol, sigue siendo en 63 y 64 un éter alifático no conjugado.

Los derivados del alcohol cinámico 65 y 66 muestran actividades muy semejantes a las de los compuestos 61 y 62, con el mismo número de átomos, aunque carentes del doble enlace en la cadena de elongación. De nuevo nos encontramos con pares de compuestos que presentan una gran similitud de propiedades físicas, en especial el pKa, aunque se manifiesta un ligero aumento de la lipofilia, más significativo en el caso del compuesto 65. Aunque la introducción de un doble enlace da lugar a una restricción parcial de la movilidad de la cadena, esta rigidez no es suficiente para provocar variaciones de la actividad adrenérgica. Tampoco parece modificarse la potencia por la introducción de una zona π en el fragmento de elongación, en una posición semejante a la que ocupa el anillo aromático de las ariloxipropanolaminas.

Los compuestos 69 y 70, que presentan en su estructura una restricción conformacional más importante, fueron sintetizados con el fin de estudiar cómo se afecta el comportamiento farmacológico, así como las propiedades fisicoquímicas, por la interposición de un ciclo entre el anillo aromático y el átomo de oxígeno etéreo. En realidad el compuesto 69 puede considerarse un análogo directo del propanolol, al presentar parcialmente reducido el grupo naftilo.

Por comparación de la actividad de los compuestos anteriores (69 y 70) con la del propanolol (3), así como con la potencia bloqueadora de los compuestos 67 y 68 de igual número de átomos de carbono pero de cadena abierta, se observa que las propiedades fisicoquímicas apenas resultan

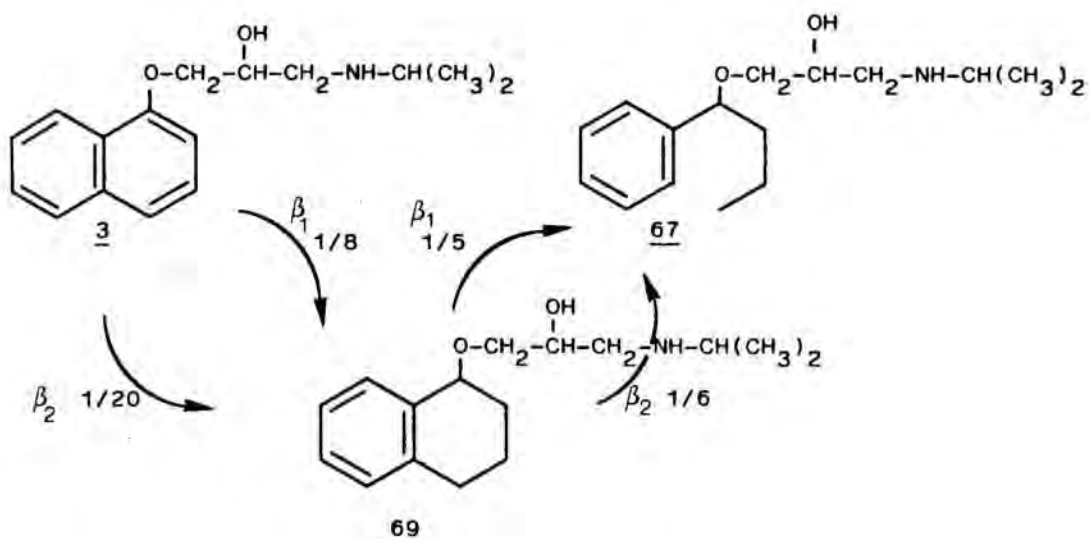
afectadas por las modificaciones moleculares aplicadas. Así, en general estos compuestos presentan un valor de log P próximo a 3, destacando como algo más lipófilos los compuestos 69 y 70. Los valores de pKa se mantienen alrededor de 9 para todas las ariloxipropanolaminas consideradas y también para el propanolol.

En cuanto a los compuestos 69 y 70, que presentan la misma modificación que 67 y 68 pero en forma de ciclo, manifiestan mayor actividad que los análogos abiertos. Sin embargo, el derivado parcialmente hidrogenado del propanolol, 69, resultó ser 20 veces menos potente β_1 y 17 veces menos potente β_2 que el propanolol. La pérdida de actividad puede atribuirse, por una parte, a la falta de conjugación entre el anillo aromático y el oxígeno etéreo y, por otra, a la presencia del anillo hidrogenado que, al no poder ser coplanar con el segundo anillo, podría ejercer un cierto impedimento estérico en la unión con el receptor.

No obstante, aunque la potencia de 69 y 70 es inferior a la del propanolol, su actividad todavía es elevada con valores de pA_2 superiores a 7. Este resultado hace suponer que la unión directa entre el oxígeno etéreo y el anillo aromático no es imprescindible para que exista actividad bloqueadora de los receptores β , aunque sí que sería preciso un contacto directo para alcanzar el grado óptimo de potencia, tal como muestra el compuesto 56, cuyo pA_2 es superior a 9.

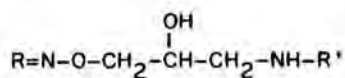
La disminución de actividad que presenta el compuesto 69, procedente del propanolol (3) por reducción de uno de los anillos del naftaleno, vuelve a producirse al pasar al análogo abierto 67. Este cambio puede interpretarse de nuevo en términos estéreos, ya que 67, al presentar el anillo abierto tiene mayor libertad de giro y permite que los grupos propilo y fenilo no sean coplanares, dificultando aún más la correcta interacción con el receptor.

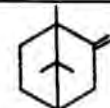
Figura 2. Relación de las actividades β_1 y β_2 de los compuestos 3, 67, y 69.



A una conclusión similar llegaron Leclerc y col. en un estudio de bloqueadores adrenérgicos con estructura de éteres de oxima²⁰, en el cual se describen compuestos cuyo sustituyente es un grupo voluminoso tal como el radical bornilideno.

Tabla 31. Actividad adrenérgica de éteres de oxima no aromáticos.



R	R'	β_1	β_2
	Ipr	5,90	6,38
	t-Bu	5,42	6,73
	t-Bu	8,01	7,09

La disminución de actividad no se debe a la ausencia de núcleo aromático en estas oximas, puesto que el compuesto con

un radical ciclopropilo en su estructura es mucho más potente que sus análogos más voluminosos. El receptor más afectado por un aumento de volumen y el que más acusa la falta de planaridad del grupo R resultó ser el β_1 . En nuestro caso no se observa dicha estereoselectividad por parte de los receptores β_1 y β_2 , pero es necesario tener en cuenta que comparamos compuestos adrenérgicos de estructura distinta.

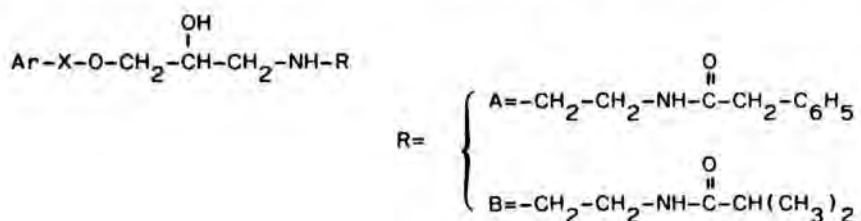
La mayor actividad de los compuestos 67 y 68, que pueden considerarse análogos ramificados de 57 y 58 respectivamente, por incorporación de un radical propilo en el grupo metileno bencílico, hace suponer que dicho radical alquilo introducido en la posición bencílica no constituye un impedimento estereo para la unión con el receptor, sino que más bien aumenta la afinidad. Quizás sea la mayor lipofilia de los compuestos ramificados el factor que favorece la actividad bloqueadora sobre los adrenoceptores. De todos modos, aunque la introducción del grupo propilo da lugar a un notable incremento de la lipofilia (el coeficiente de reparto, con esta modificación, experimenta un aumento de 20 veces), este aumento no se correlaciona con una variación proporcional de la actividad adrenérgica, que apenas se afecta. Así, el compuesto 67 resulta ser tres veces más activo que su análogo 57, mientras que el par de compuestos 68/58 pueden considerarse equipotentes tanto sobre los receptores adrenérgicos β_1 como sobre los β_2 .

A partir del conjunto de resultados obtenidos llegamos a la conclusión de que ni la lipofilia, ni el volumen, ni la limitación conformacional son factores que afecten positiva o negativamente a la actividad de las aril(alcoxi)propanolaminas sobre los receptores adrenérgicos β_1 y β_2 . En general, la inferior actividad que ostentan los compuestos en los que se ha introducido una separación entre el oxígeno etéreo y el núcleo aromático puede atribuirse a la falta de interacción electrónica directa entre los pares de electrones no

compartidos del oxígeno y el anillo aromático. Debido a esta relación directa, se produce una variación de la densidad electrónica tanto del átomo de oxígeno como del núcleo aromático, que resultaría favorable para la unión con el receptor. Una vez se ha perdido esta conjugación entre ambos grupos, ya no parece ser importante la distancia exacta que los separa, pues las actividades encontradas para compuestos con 1, 2 ó 3 átomos de separación han resultado muy semejantes.

3.1.2 Relaciones estructura-actividad en las N-amidoetil(arilalcoxi)propanolaminas.

La sustitución de los radicales N-isopropilo y N-terc-butilo en las aril(alcoxi)propanolaminas consideradas en el apartado anterior por un radical 2-amidoetilo, da lugar a una serie de N-amidoetil(arilalcoxi)propanolaminas. Dichos compuestos presentan en su estructura una doble modificación molecular con respecto a las ariloxipropanolaminas clásicas, puesto que, además de la mencionada de unidades de metileno entre la zona aromática y el átomo de oxígeno etéreo, que comporta una variación de la distancia entre dicho grupo aromático y la función amina presente en la molécula, contienen como sustituyente del átomo de nitrógeno un radical de tipo alquilamidoetilo o (arilalquil)amidoetilo, que comunica propiedades características al nuevo compuesto.



Es de esperar que la introducción de este tipo de sustituyentes, que incorporan un nuevo grupo funcional polar a la molécula, provoque cambios tanto en sus propiedades fisicoquímicas como en la actuación de dichas estructuras sobre los receptores adrenérgicos.

Los compuestos 90-103 han sido ensayados como antagonistas adrenérgicos β en la aurícula derecha (β_1) y en la tráquea (β_2) de cobaya. La metodología seguida figura ampliamente detallada en la parte experimental de esta Memoria.

Las propiedades fisicoquímicas ($\log D$ y pK_a) de esta serie de compuestos se han determinado con arreglo a los métodos que asimismo se especifican en la parte experimental.









Además de las amidoetil(arilalcoxi)propanolaminas estudiadas, a fin de poder establecer comparaciones con compuestos que presenten la estructura de ariloxipropanolamina y la misma modificación en la sustitución del átomo de nitrógeno, se han obtenido y valorado del mismo modo los compuestos 88 y 89, que pueden ser considerados como prototipos de las dos series de N-amidoetil(arilalcoxi)propanolaminas y cuya potencia resulta ser un dato imprescindible a la hora de establecer relaciones estructura-actividad.

Las actividades expresadas en pA_2 y características físicas de los compuestos 88-103 figuran en la Tabla 32

Todos los compuestos pertenecientes a la serie de las aril(alcoxi)propanolaminas resultaron ser menos activos que los patrones 88 y 89, a excepción del compuesto 101, que es ligeramente más potente que su análogo 89 sobre los receptores β_2 adrenérgicos.



Tabla 32. Actividad antagonista adrenérgica y características fisicoquímicas de los compuestos 88-103.

Ar-X-	compuesto	R	$pA_2 (\beta_1)$	pendiente	$pA_2 (\beta_2)$	pendiente	Selec. β_1/β_2	log P	log D	pKa
	<u>88</u>	A	9,21±0,19	0,96	8,53±0,21	1,12	4,8	0,63	0,11	7,38
	<u>89</u>	B	8,80±0,23	1,05	8,12±0,32	1,01	4,8	1,14	0,21	7,87
	<u>90</u>	A	7,97±0,34	1,21	7,67±0,35	1,01	2	1,05	1,05	7,39
	<u>91</u>	B	7,04±0,45	1,07	5,05±0,30	1,06	97,7	0,63	0,63	7,81
	<u>92</u>	A	7,94±0,13	1,18	7,42±0,35	0,94	3,3	1,24	0,50	7,65
	<u>93</u>	B	7,13±0,43	1,10	5,16±0,62	0,82	93,3	0,95	0,03	7,83
	<u>94</u>	A	7,73±0,51	1,21	7,63±0,38	1,05	1,3	1,62	0,77	7,81
	<u>95</u>	B	7,40±0,23	1,03	4,68±0,35	0,98	524,8	1,25	0,32	7,89
	<u>96</u>	A	7,80±0,24	1,00	7,45±0,37	1,16	2,3	0,75	-0,32	8,03
	<u>97</u>	B	7,58±0,16	1,04	6,77±0,60	1,05	6,5	0,48	-0,38	7,79
	<u>98</u>	A	7,67±0,58	0,86	6,10±0,30	1,18	37,2	1,76	0,60	7,91
	<u>99</u>	B	7,94±0,36	1,02	6,79±0,21	0,84	14,1	0,51	-0,24	7,69
	<u>100</u>	A	7,68±0,30	1,15	6,80±0,27	0,96	7,6	0,94	0,32	7,51
	<u>101</u>	B	7,70±0,44	1,06	8,17±0,19	0,97	0,4	1,49	0,49	7,97
	<u>102</u>	A	8,50±0,37	0,98	7,77±0,43	0,99	5,4	1,68	1,02	7,55
	<u>103</u>	B	7,11±0,26	0,97	7,81±0,38	1,18	0,2	1,99	1,08	7,89

● El valor de pA_2 se ha obtenido como media de pA_2 individuales, siendo el valor de la pendiente de aproximadamente la unidad, lo que indica un antagonismo competitivo. Se han descartado todos los valores que presentan una dispersión elevada con respecto a la media.

Si se efectua una comparación global con respecto a las isopropil y *terc*-butilaminas 57-70 (Tabla 30), tanto los compuestos con una agrupación fenilacetamida como las isobutiramidas resultan en conjunto más potentes sobre los receptores adrenérgicos β_1 , tal como lo indican los valores medios tabulados a continuación (Tabla 33).

Tabla 33. Valores medios de pA_2 en aurícula y tráquea de cobaya para las cuatro series de compuestos con estructura de arilalcoxiopropanolamina.

Tipo de sustituyente sobre el átomo de nitrógeno	Valor medio de pA_2 (aurícula)	Valor medio de pA_2 (tráquea)
Isopropilo (compuestos <u>57</u> , <u>59</u> , <u>61</u> , <u>63</u> , <u>65</u> , <u>67</u> , <u>69</u>)	6,70 \pm 0,38	6,61 \pm 0,38
<i>terc</i> -Butilo (Compuestos <u>58</u> , <u>60</u> , <u>62</u> , <u>66</u> , <u>68</u> , <u>70</u>)	6,94 \pm 0,18*	7,61 \pm 0,30
2-(Fenilacetamido)etilo (<u>88</u> , <u>90</u> , <u>92</u> , <u>94</u> , <u>96</u> , <u>98</u> , <u>100</u> , <u>102</u>)	7,90 \pm 0,27	7,24 \pm 0,60
2-(Isobutiramido)etilo (<u>89</u> , <u>91</u> , <u>93</u> , <u>95</u> , <u>97</u> , <u>99</u> , <u>101</u> , <u>103</u>)	7,42 \pm 0,33	6,35 \pm 1,30

* Media arimética de la actividad antagonista de 6 compuestos; el compuesto 64 muestra actividad agonista y no se ha incluido.

La serie de compuestos que presentan un grupo isopropilo como sustituyente del átomo de nitrógeno es la que muestra una menor actividad antagonista adrenérgica sobre los receptores β_1 .

La introducción de un radical (isobutiramido)etilo o bien 2-(fenilacetamido)etilo origina un aumento de potencia β_1 , más notable en la serie de compuestos que incluyen el grupo fenilacetamida, en los que el incremento de pA_2 medio es de 1,20 unidades con respecto a las N-isopropil(arilalcoxi)propanolaminas.

Al establecer una comparación entre las dos series que contienen sustituyentes de naturaleza amidica, se observa que, en conjunto, los compuestos cuyo sustituyente del átomo de nitrógeno es el radical 2-(isobutiramido)etilo presentan una potencia β_1 tres veces menor que la de sus análogos con el sustituyente 2-(fenilacetamido)etilo.

Un aspecto importante a destacar son las pequeñas desviaciones standard que se encuentran al hacer la media aritmética de las actividades de los compuestos de cada serie ($\sigma_n \approx 0,2-0,3$ unidades de pA_2). Ello significa que las modificaciones estructurales introducidas sobre un bloqueador adrenérgico β con estructura de arilalcoxipropanolamina (es decir, sin conjugación directa entre el anillo aromático y el átomo de oxígeno etéreo) apenas influyen sobre la unión de estos compuestos con los adrenoceptores β_1 .

Sobre los adrenoceptores β_2 , la relación de actividades de las series mencionadas, expresadas mediante los valores medios de pA_2 , es distinta de la encontrada para dichos compuestos sobre los receptores adrenérgicos β_1 , tal como se indica en la segunda columna de la Tabla 33.

La desviación standard que presenta la media de actividades de las isopropil y terc-butilaminas es del mismo orden que la hallada al promediar los resultados de la actividad adrenérgica sobre los receptores β_1 . En cambio, las amidas presentan una mayor dispersión de actividades, más acusada en el caso de los compuestos con un radical N-2-(isobutiramido)etilo ($\sigma_n \approx 1,3$).

Destaca en este aspecto el compuesto 101 ($pA_2=8,17$), que manifiesta una potencia 3000 veces superior a la del compuesto 95 ($pA_2=4,68$) en tráquea de cobaya.

Los compuestos 100 y 101 pueden considerarse análogos de 90 y 91, por introducción de un radical propilo en la posición bencílica. Esta modificación, a pesar del mayor volumen y lipofilia que confiere a la molécula, no comporta paralelamente una variación de actividad bloqueadora β_1 .

Por el contrario resulta de interés el notable aumento de actividad β_2 (1300 veces) que experimenta el compuesto 91 por introducción del radical propilo como sustituyente del grupo metileno que separa el anillo aromático y el átomo de oxígeno etéreo (compuesto 101). Estos datos parecen indicar que un aumento de volumen cerca de la zona aromática afecta positivamente a la afinidad con los receptores β_2 , pero no a la unión con los receptores β_1 .

En general, se ha descrito que el sustituyente N-amidoetilo incorporado a las ariloxipropanolaminas produce una reducción de la potencia β_2 que, combinada con un aumento de la actividad β_1 , da lugar a fármacos cardioselectivos^{33,34}.

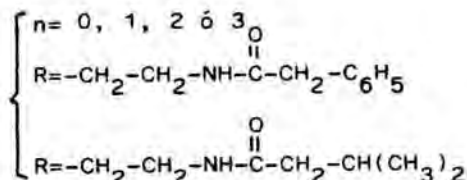
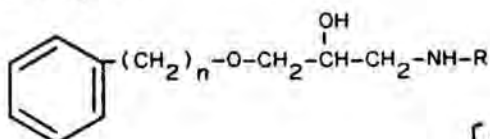
Aunque esta tendencia general se cumple en la serie 88-103 considerada, el compuesto 101 anteriormente mencionado puede considerarse una excepción, puesto que presenta un pequeño grado de broncoselectividad, contrariamente a lo que se esperaba.

Si se examinan los valores medios recogidos en la Tabla 32, puede verse que el sustituyente del átomo de nitrógeno que origina mayor actividad sobre los adrenoceptores β_2 resulta ser el grupo terc-butilo, aproximadamente diez veces más que el radical isopropilo. Por otra parte, el conjunto de las N-fenilacetamidoetil(arilalcoxi)propanolaminas muestra una actividad β_2 aproximadamente ocho veces superior a la que manifiestan los compuestos con un radical isobutiramidoetilo.

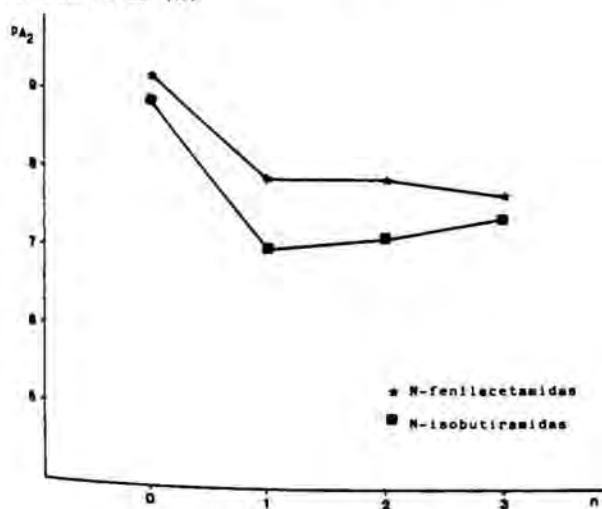
Si se analizan en detalle los valores de pA_2 para los compuestos que posean los dos tipos de sustituyentes con función amida, queda claro que el radical 2-(fenilacetamido)etilo comunica una mayor potencia, tanto sobre los receptores β_1 como β_2 , proporcionando compuestos activos pero con escasa selectividad. No obstante, todos los compuestos que contienen una fenilacetamida presentan mayor afinidad por los receptores β_1 que β_2 , destacando el compuesto 98, que muestra una potencia 37 veces superior en aurícula que en tráquea de cobaya y puede por tanto considerarse como cardioselectivo. El resto de miembros de la serie manifiestan

una actividad en aurícula sólo ligeramente superior a la que presentan sobre los receptores adrenérgicos β_2 .

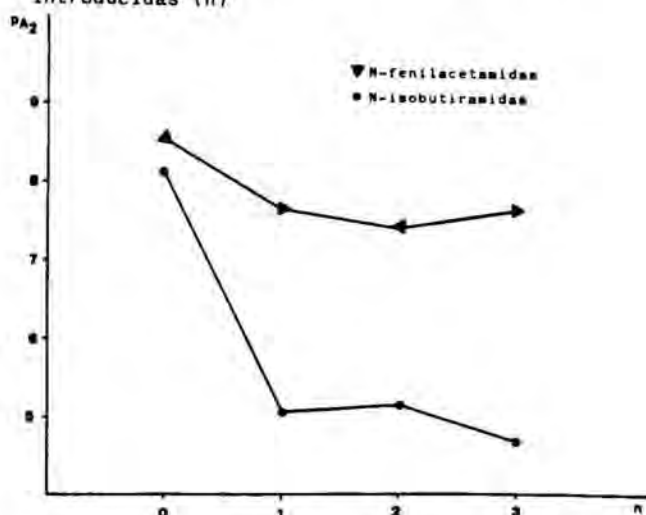
Por otro lado, el radical 2-(isobutiramido)etilo da lugar a compuestos en general menos potentes, pero la reducción de potencia se manifiesta más sobre los receptores adrenérgicos β_2 que β_1 . Esta disminución de actividad en tráquea origina un incremento de la selectividad de dichos compuestos, que puede alcanzar valores elevados. Así, el compuesto 95, al presentar 525 veces más actividad sobre los receptores β_1 que sobre los β_2 , se convierte en el compuesto más cardiosselectivo de todos los estudiados en el presente trabajo. El comportamiento anteriormente indicado, se cumple perfectamente en la subserie homóloga de las aril y aril(alcoxi)propanolaminas 88-95, como puede observarse en las gráficas 3 y 4.



Gráfica 3.
Actividad bloqueadora β_1 de los compuestos 88-103, en relación al número de unidades de metileno introducidas (n)



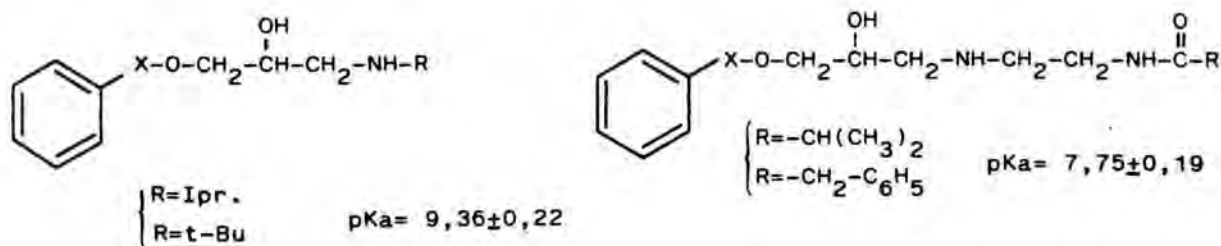
Gráfica 4.
Actividad bloqueadora β_2 de los compuestos 88-103, en relación al número de unidades de metileno introducidas (n)



A diferencia de los compuestos con un sustituyente N-isopropilo o con N-terc-butilo, en este caso no se observa un mínimo aparente para n= 1. En realidad, después de la caída brusca de actividad entre n= 0 y n= 1, las curvas indican que la variación de potencia, al alejarse el anillo aromático de la función éter, es mínima.

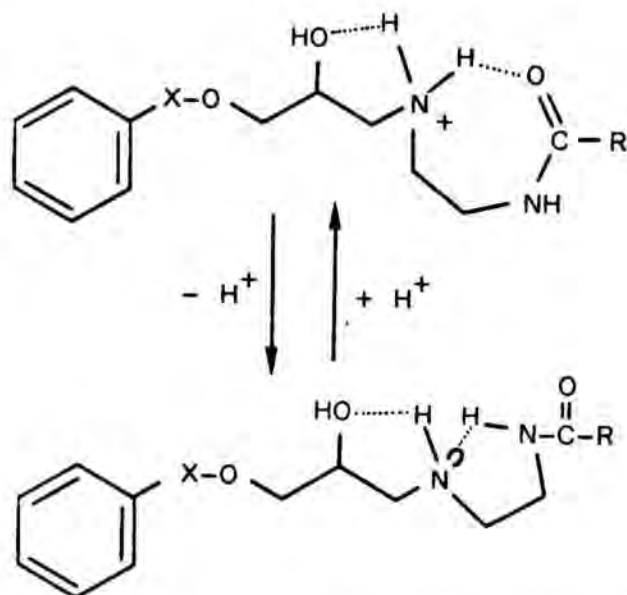
El gran descenso de actividad al pasar de ariloxi- a aril(alcoxi)propanolaminas no puede en ningún caso atribuirse a una variación de lipofilia. Por ejemplo, podría destacarse que los compuestos patrón 88 y 89, comparados con los derivados bencílicos 90 y 91, presentan una gran similitud de sus características físicas, log P y pKa y, en cambio, muestran una gran dispersión de actividades; así, 88 y 89 resultan ser de 100 a 1000 veces más potentes que sus análogos 90 y 91 respectivamente, tanto en la aurícula como en la tráquea.

Un aspecto importante, desde el punto de vista fisicoquímico, lo constituye la diferencia de basicidad existente entre las aril(alcoxi)propanolaminas (55-70) y las N-amidoetil(arilalcoxi)propanolaminas (88-103). Tanto las N-fenilacetamidoetil(arilalcoxi)propanolaminas como las N-isobutiramidoetil(arilalcoxi)propanolaminas presentan valores de pKa entre una y dos unidades inferiores al pKa de las aril(alcoxi)propanolaminas carentes de la agrupación amidoetilo, como queda reflejado en los valores promedio siguientes.



La menor basicidad que presentan las amidoetilaminas (pKa medio= 7,75) con respecto a las correspondientes alquilaminas (pKa medio= 9,36) la hemos atribuido a dos factores. Por un

lado, el efecto atrayente inductivo del átomo de nitrógeno sp^2 del grupo amida, que reduciría la densidad electrónica de la amina secundaria y, por otro, la formación de puentes de hidrógeno entre la función amida y la función amina de una misma molécula.



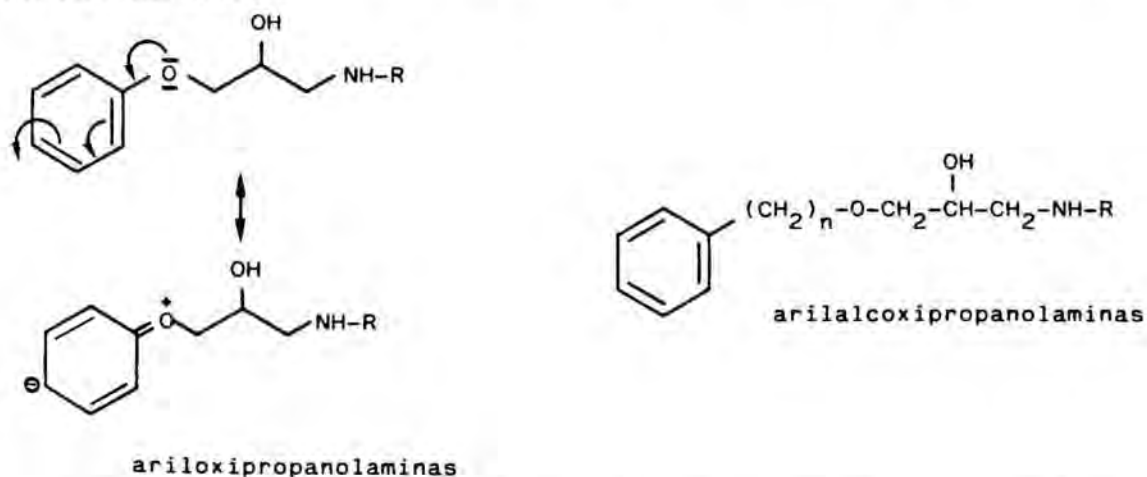
Las N-amidoetil(arilalcoxi)propanolaminas pueden dar lugar a las dos estructuras indicadas, ambas con dos puentes de hidrógeno intramoleculares, aunque de distinto tipo según estén o no protonadas. El sistema bicíclico de cinco y cinco miembros es más estable en relación al de cinco y siete átomos, dotando así de mayor estabilidad relativa a la base no protonada.

La falta de basicidad de las N-amidoetil(arilalcoxi)propanolaminas queda compensada por la mayor lipofilia que presentan dichos compuestos, como indica el valor de $\log P$. De todos modos, no nos ha sido posible encontrar ninguna relación cuantitativa entre lipofilia y actividad bloqueadora adrenérgica, ni en la serie de las aril(alcoxi)propanolaminas ni en la de las N-amidoetil(arilalcoxi)propanolaminas. Al intentar establecer correlaciones mediante rectas de regresión se obtienen coeficientes de correlación muy inferiores a la unidad. Tampoco se ha podido hallar una relación al introducir dos

variables simultáneas (pKa y log D) en un cálculo de correlación múltiple.

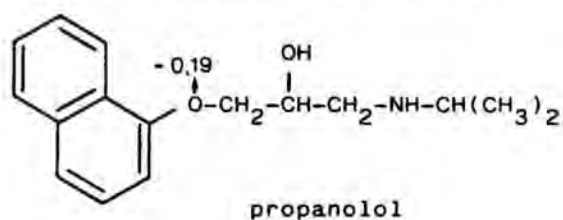
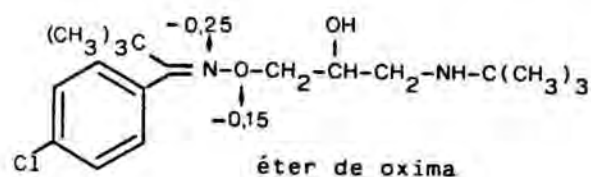
De todo lo expuesto hasta este punto, ha quedado claro que al pasar de la estructura de ariloxi- a la de aril(alcoxi)propanolaminas, tanto en la serie de las N-alquilaminas como en la de las N-amidoetilaminas, se observa una discontinuidad en lo referente a la actividad bloqueadora adrenérgica β_1 y β_2 . Este dato experimental apoyaría la hipótesis de que es necesaria una conexión directa entre el átomo de oxígeno etéreo y el anillo aromático. El salto brusco de actividad ocurre en las cuatro series de modificaciones estudiadas, aunque es más pronunciado en los compuestos con radicales isopropilo y terc-butilo que en las amidoetilaminas correspondientes.

La conexión directa entre el átomo de oxígeno etéreo y el anillo aromático da lugar a dos cambios estructurales importantes. Por un lado, el átomo de oxígeno, al tener compartidos sus pares de electrones, pierde densidad de carga negativa y, por otro, el anillo aromático se enriquece electrónicamente.

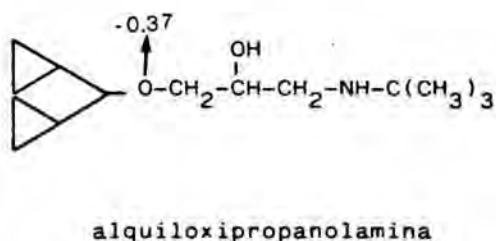
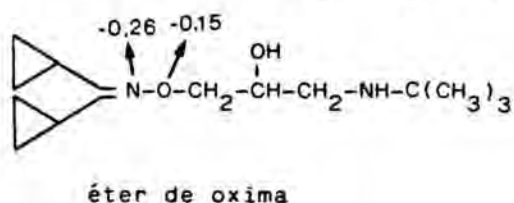


En un trabajo muy reciente⁹⁹ en el que se estudia la importancia del átomo de oxígeno etéreo de las ariloxipropanolaminas, a través de su sustitución por una función éter de oxima, con o sin núcleo aromático, se encuentra que ambos tipos de estructuras presentan una actividad equiparable sobre los receptores adrenérgicos. Este

hecho se atribuye a la semejanza entre las densidades de carga del átomo de oxígeno en ariloxipropanolaminas y éteres de oxima. Así, la densidad de carga neta calculada mediante el método de Gesteiger y Marsili⁹⁹ es equivalente para el átomo de oxígeno etéreo en el propanolol y para el oxígeno de la función oxima, tal como se indica en las fórmulas siguientes.



En cambio, en compuestos análogos carentes del núcleo aromático o del átomo de nitrógeno oxímico que puedan deslocalizar la carga, nos encontramos con una gran diferencia de densidad de carga negativa.



Los éteres de oxima alifáticos presentan una potencia sobre los receptores adrenérgicos β equiparable a la de los éteres de oxima aromáticos, y este resultado se corresponde de nuevo con una misma densidad electrónica calculada para el átomo de oxígeno. En cambio, las alquioxipropanolaminas muestran una notable disminución de la actividad sobre los adrenoceptores β , comparadas con las ariloxipropanolaminas, lo que podría atribuirse a la superior densidad electrónica del átomo de oxígeno etéreo. Las series de compuestos estudiados en el presente trabajo, al carecer de resonancia entre el átomo de oxígeno y el núcleo aromático, pueden compararse con las alquioxipropanolaminas, siendo en ambos casos previsible una mayor densidad electrónica para el átomo de oxígeno. Es así como podría interpretarse la brusca disminución de

actividad que hemos hallado para este tipo de compuestos, comparados con los patrones con estructura de éter aromático.

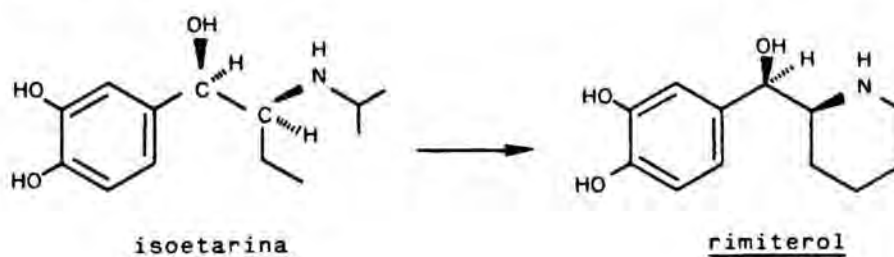
Finalmente, un dato que vendría a apoyar esta hipótesis es la gran similitud de acción bloqueadora que encontramos para todos los compuestos que no poseen la conjugación directa del átomo de oxígeno. Como ya se ha indicado, los valores medios de pA_2 para cada serie de N-sustituyentes presentan una desviación standard muy baja, lo que permite concluir que, una vez se ha separado el oxígeno etéreo del anillo aromático, las restantes variaciones estructurales en esta zona tienen muy poca influencia sobre la actividad bloqueadora adrenérgica.

3.2 Relaciones estructura-actividad en 2-ariloxi- y 2-(arilalcoxi)-1-(2-piperidil)etanolos

Uno de los grupos de fármacos adrenérgicos donde más detalladamente se ha estudiado el efecto de la sustitución sobre la cadena lateral es en las ariletanolaminas, tanto agonistas como antagonistas β .

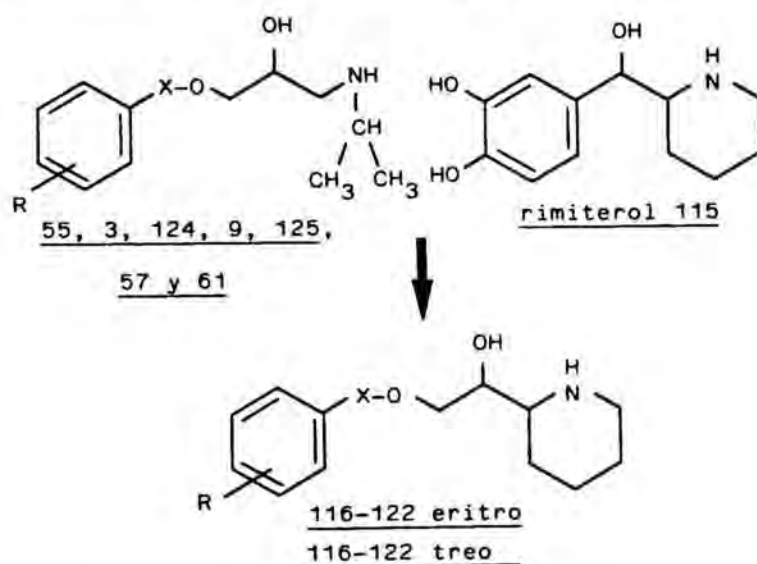
Una primera conclusión que se desprende del estudio de las relaciones estructura-actividad de estos compuestos es que la introducción de un sustituyente alquilo en α del átomo de nitrógeno conlleva una reducción de la potencia, con respecto al prototipo sin sustituir.

Concretamente, dentro de las ariletanolaminas agonistas cabe destacar el fármaco isoetarina que muestra una gran selectividad por los receptores β_2 , aunque presenta menor actividad que la isoprenalina. Una de las modificaciones moleculares estudiadas en la isoetarina consiste en la ciclación entre el sustituyente en α y el radical presente en el grupo amino, para dar el fármaco rimiterol. Este, al igual que la isoetarina, presenta una gran broncoselectividad pero, sorprendentemente, el rimiterol posee una actividad agonista β_2 superior a la de la isoetarina⁵², lo que podría atribuirse a la limitación conformacional que supone la introducción de un ciclo en la molécula.



En ambos fármacos, la presencia del sustituyente en la posición α del nitrógeno da lugar a un nuevo centro asimétrico; en consecuencia, se originan un par de diastereómeros *eritra* y *treo*, cuya actividad puede ser

distinta dependiendo del grado de estereoespecificidad del receptor. En efecto, en los compuestos anteriormente mencionados el isómero más activo es el *eritro*. Como ya se ha comentado con anterioridad, la modificación consistente en la creación de un anillo de piperidina no se ha estudiado en el caso de los bloqueadores β . En consecuencia, forman parte del tercer objetivo de este trabajo los compuestos 116-122 eritro y sus diastereómeros 116-122 treo (las estructuras concretas pueden encontrarse en la Tabla 34). Se trata de una serie de compuestos que exhiben en su estructura el mismo tipo de farmacomodulación que presenta el rimiterol dentro de las ariletanolaminas, con el fin de comprobar si la restricción conformacional también afecta positivamente a la actividad antagonista sobre los receptores β -adrenérgicos.

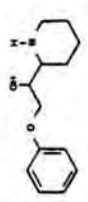
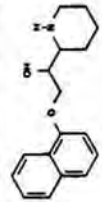
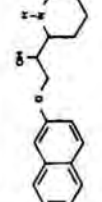
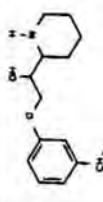
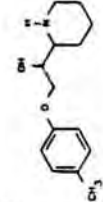


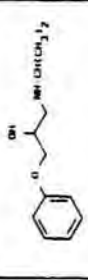
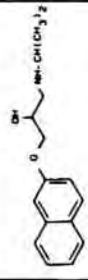
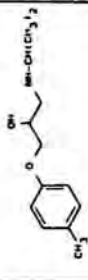
Además de los compuestos 116-122 eritro y 116-122 treo, se incluyen en esta sección las ariloxi- y aril(alcoxi)propanolaminas de cadena abierta 55, 3, 124, 9, 125, 57 y 61. Algunos de estos compuestos forman parte también del primer objetivo de este trabajo, pero sus actividades se vuelven a citar aquí para facilitar el estudio comparativo. Todos ellos se ensayaron como antagonistas adrenérgicos β , en aurícula (β_1) y en tráquea (β_2) de cobaya, del mismo modo que el resto de los compuestos anteriormente mencionados y según

la metodología descrita en la parte experimental. Los resultados obtenidos se recogen en la Tabla 34

Contando con la excepción del derivado 3-fenilpropílico 122-treo, los restantes compuestos que presentan en su estructura un anillo de piperidina son activos tanto sobre los receptores adrenérgicos β_1 como sobre los β_2 . Aunque, en general, los compuestos con estructura de ariloxipropanolamina 116-122 presentan mayor actividad que las correspondientes aril(alcoxi)propanolaminas 121 y 122, este tipo de modificación, consistente en la introducción de un anillo de piperidina, parece motivar que la diferencia de potencias entre ambas series no sea tan marcada como como en los compuestos de cadena abierta.

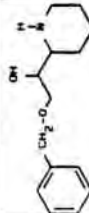
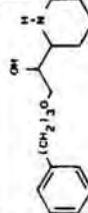
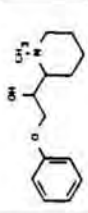
Tabla 34. Actividad bloqueadora adrenérgica β_1 y β_2 de los compuestos 116-122 eritro, 116-122 treo y de sus análogos de cadena abierta.

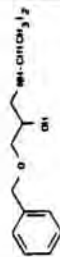
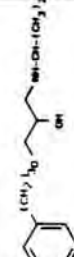
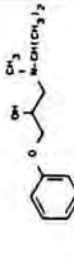
Compuesto	n°	pA_2 (β_1)	pendiente	pA_2 (β_2)	pendiente	Selec. β_1/β_2
	116-E	8,21±0,65	0,92	7,86±0,32	1,00	2,3
	116-T	6,99±0,18	1,06	7,12±0,30	1,09	0,7
	117-E	9,82±0,33	1,09	9,99±0,77	1,02	0,7
	117-T	8,83±0,47	1,06	9,04±0,74	0,98	0,6
	118-E	8,17±0,46	0,97	7,81±0,34	0,97	2,3
	118-T	7,39±0,22	1,03	7,21±0,49	0,99	1,5
	119-E	7,14±0,59	1,06	8,47±0,35	1,14	0,05
	119-T	6,71±0,49	1,04	6,79±0,80	1,05	0,8
	120-E	7,24±0,37	0,98	7,32±0,32	1,07	0,8
	120-T	7,15±0,33	0,94	7,07±0,36	1,23	1,2

Compuesto	n°	pA_2 (β_1)	pendiente	pA_2 (β_2)	pendiente	Selec. β_1/β_2
	55	8,77±0,38	0,97	7,86±0,34	1,01	8,1
	3	8,60±0,32	0,98	8,47±0,25	1,05	1,5
	124	7,71±0,24	1,02	7,85±0,46	0,94	0,7
	9	8,57±0,55	1,02	7,94±0,25	0,99	4,3
	125	8,06±0,54	0,98	8,09±0,60	0,98	1

* El valor de pA_2 se ha obtenido como media de pA_2 individuales, siendo el valor de la pendiente de aproximadamente la unidad, lo que indica un antagonismo competitivo. Se han descartado todos los valores que presentan una dispersión elevada con respecto a la media.

Tabla 34. Continuación

Compuesto	nº	pA_2^* (β_1)	pendiente	pA_2^* (β_2)	pendiente	Selec. β_1/β_2
	121-E	7,19±0,50	1,11	7,14±0,56	1,14	1
	121-T	7,09±0,22	0,97	7,47±0,35	1,04	0,4
	122-E	6,56±0,38	0,98	7,80±0,53	1,04	0,06
	122-T	6,42±0,32	1,16	inactivo		
	123-E	7,25±0,33	0,95	7,10±0,27	0,97	1,4
	123-T	6,80±0,37	0,91	6,95±0,12	0,99	0,7

Compuesto	nº	pA_2 (β_1)	pendiente	pA_2 (β_2)	pendiente	Selec. β_1/β_2
	57	5,98±0,24	1,05	5,96±0,36	1,09	1
	61	6,60±0,28	0,99	6,94±0,38	1,14	0,5
		7,00±0,32	1,06	6,65±0,13	1,06	2,2

* El valor de pA_2 se ha obtenido como media de pA_2 individuales, siendo el valor de la pendiente de aproximadamente la unidad, lo que indica un antagonismo competitivo. Se han descartado todos los valores que presentan una dispersión elevada con respecto a la media.

En términos generales, del examen de la Tabla 34 se desprende que los estereoisómeros *eritro* muestran mayor actividad que los correspondientes *treo*. La diferencia de actividades entre ambos isómeros se manifiesta tanto en la interacción del fármaco sobre los receptores adrenérgicos β_1 como en su acción β_2 . Tal divergencia en los resultados farmacológicos de ambos isómeros no puede atribuirse a una variación de las propiedades fisicoquímicas. Con el fin de comprobarlo, en el presente trabajo se determinaron el coeficiente de reparto (D) entre el octanol y un tampón de pH=7,0, valor que permite expresar la lipofilia, así como el pKa de un par de estereoisómeros *eritro* y *treo*, concretamente los compuestos 116-eritro y 116-treo. Los valores obtenidos, recogidos en la Tabla 35 siguiente, resultaron ser prácticamente idénticas para ambos isómeros *eritro* y *treo*.

Tabla 35. Características fisicoquímicas experimentales de los compuestos eritro-116 y treo-116.

Compuesto	pKa	log D	log p
<u>eritro-116</u>	9,42	-1,08	1,12
<u>treo-116</u>	9,34	-1,12	1,22

En efecto, la diferencia de pKa, con unos valores de 9,42 y 9,34 para los respectivos isómeros *eritro* y *treo*, no puede considerarse significativa y tampoco lo es la diferencia en los coeficientes de reparto. Además, es de interés destacar la coincidencia de los valores de pKa y de log D de los compuestos eritro-116 y treo-116 con sus respectivos análogos de cadena abierta 55 y 56 (véase Tabla 30).

La gran similitud de características físicas entre ambos estereoisómeros *eritro* y *treo*, y también con respecto a las ariloxipropanolaminas análogas de cadena abierta, nos indica que la introducción de un anillo de piperidina o la estereoquímica adquirida por tal ciclación no modifican significativamente las propiedades fisicoquímicas del

compuesto. Por tanto, esta no será nunca la causa de un cambio de la actividad bloqueadora β .

La introducción de un anillo de piperidina en las ariloxi- y aril(alcoxi)propanolaminas no sigue un camino paralelo al descrito para esta modificación en las ariletanolaminas^{43,44}, puesto que no hay uniformidad en cuanto a las variaciones de actividad observadas.

Así, en algunos casos se produce una disminución de la actividad con respecto a los compuestos análogos de cadena abierta, como ocurre en los pares de compuestos 9/119 y 125/120, ambos con un grupo metilo como sustituyente del anillo aromático. Ni aún para un mismo compuesto se mantiene constante la variación de actividad causada por la modificación introducida; por ejemplo, en el compuesto eritro-119 se origina una reducción de treinta veces en la actividad bloqueadora adrenérgica β_1 con respecto al prototipo abierto 9, siendo en cambio la potencia sobre los receptores β_2 cuatro veces superior a la de 9. Por otra parte, en los pares de compuestos eritro-116/55 y eritro-118/124 se observa que la potencia bloqueadora se mantiene invariante, de forma que la modificación considerada no influiría sobre la actividad en estos casos.

Los sustituyentes sobre la posición aromática de la molécula afectan de manera distinta a la actividad de los miembros de la serie estudiada, sobre los receptores adrenérgicos tanto de tipo β_1 como β_2 .

Así, la introducción de un grupo metilo en las posiciones *meta* y *para* del anillo bencénico, en los compuestos con estructura de fenoxipropanolamina de cadena abierta, apenas modifica su potencia bloqueadora adrenérgica. Los compuestos 55, 9 y 125 pueden considerarse equipotentes, tanto sobre los adrenoreceptores β_1 como sobre los β_2 . En los compuestos treo-116, treo-119 y treo-120 se observa un comportamiento paralelo, aunque en un orden de potencia unas diez veces inferior, ya que todos ellos muestran una acción bloqueadora adrenérgica muy similar. En cambio, en los correspondientes

isómeros *eritro* se observa una disminución de actividad al pasar del grupo fenoxi al grupo toliiloxi, con la excepción del ensayo de la actividad adrenérgica β_2 para *eritro-119*.

Otra modificación a tener en cuenta dentro de la serie considerada es el cambio de un grupo fenilo por un radical naftilo, modificación molecular que generalmente da lugar a un notable incremento de la potencia bloqueadora adrenérgica β_1 y β_2 .

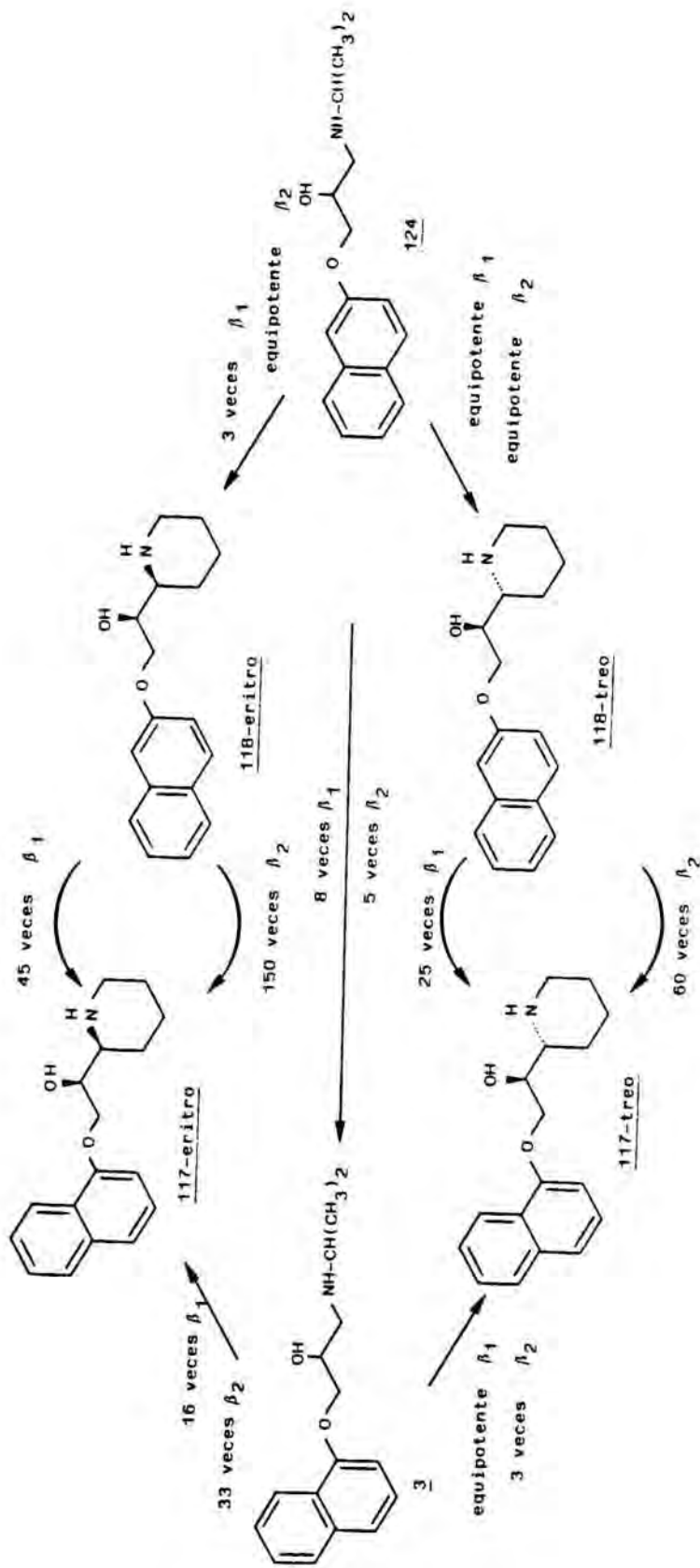
Pese a lo que se ha indicado en la bibliografía, dicha modificación no resulta tan favorable en los compuestos con estructura de ariloxipropanolamina de cadena abierta, como muestran los valores de actividad para los análogos isopropilados 55, 3 y 124. Sobre los receptores β_1 , 55 y el propanolol (3) pueden considerarse equipotentes, mientras que el isómero 2-naftoxi (124) es unas diez veces menos activo. Tampoco es muy notable el aumento de potencia sobre los receptores β_2 , en los que 55 y 124 son equipotentes y el propanolol algo más activo.

Por lo que se refiere a la posición idonéa para la unión de la cadena lateral de oxipropanolamina con el anillo aromático del naftaleno, se ha mencionado ya en la bibliografía³ que el radical 1-naftoxi comunica una mayor actividad bloqueadora β que su isómero 2-naftoxi. La diferencia de actividades de ambos isómeros se comprobó en este trabajo, al ensayar los compuestos 3 y 124; el propanolol (3) presentó una potencia 8 veces superior en la aurícula y 5 veces superior en la tráquea a la de su isómero 124. En los análogos piperídínicos 117 y 118 se observa una tendencia paralela; así, el compuesto *eritro-117* es 45 veces más activo que el correspondiente *eritro-118* sobre los receptores β_1 . Por lo que se refiere a los isómeros *treo*, *treo-117* presenta 25 veces más actividad que su isómero de posición *treo-118* sobre los receptores cardíacos. Sobre los receptores β_2 esta diferencia es aún más acentuada; en el caso del par de isómeros *eritro-117/eritro-118* se observa una variación de potencia de 150 veces, mientras que *treo-117* resulta ser 60

veces más potente que el derivado 2-naftoxi *trans*-118. Las relaciones estructura-actividad indicadas se esquematizan en la Figura 3 siguiente.

La introducción de un anillo de piperidina en la estructura de ariloxipropanolamina, por ciclación entre el sustituyente de la posición α y el radical sobre el átomo de nitrógeno, constituye una modificación molecular de interés relevante debido a que comporta un considerable aumento de potencia, sin apenas afectar a la selectividad, tal como ejemplifica el compuesto 117. Tanto el estereoisómero *eritro*-117 como el correspondiente *trans* presentan una mayor actividad bloqueadora β que el compuesto de cadena abierta propanolol (3), del cual proceden por ciclación. Además, el compuesto 117 puede considerarse excepcional, por mostrar un aumento considerable de potencia con respecto a 3, tanto para el estereoisómero *eritro* como para el *trans*, y no solamente sobre los receptores adrenérgicos β_1 sino también sobre los receptores β_2 .

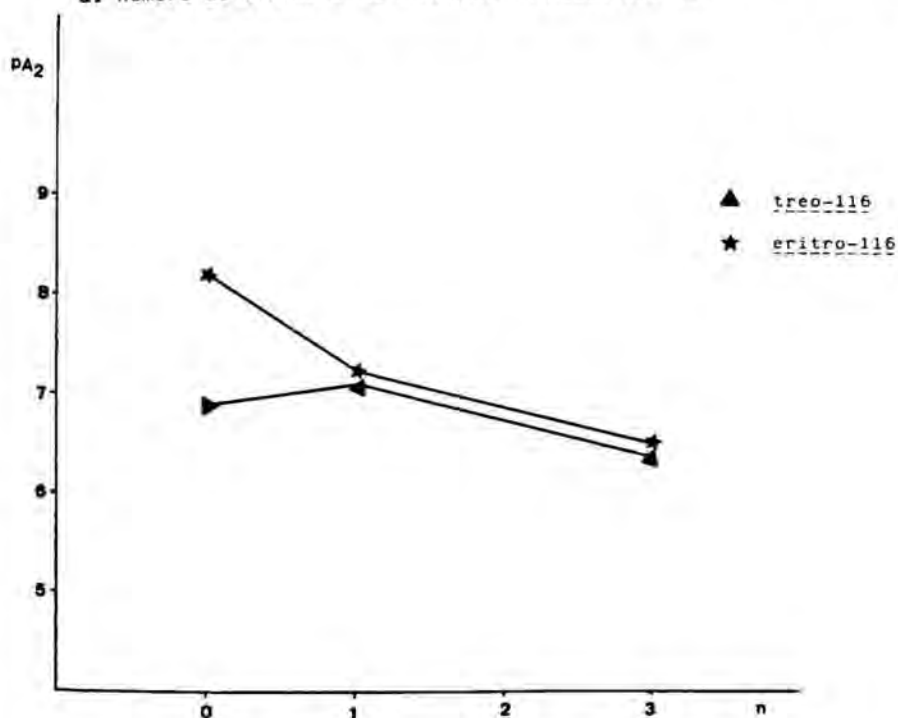
Figura 3. Relaciones de aumento de potencia entre los compuestos con anillo de naftaleno. Las flechas van del compuesto menos activo al de mayor actividad, indicándose mediante cifras el cociente de actividades entre ambos. Los valores concretos de pA_2 figuran en la Tabla 34.

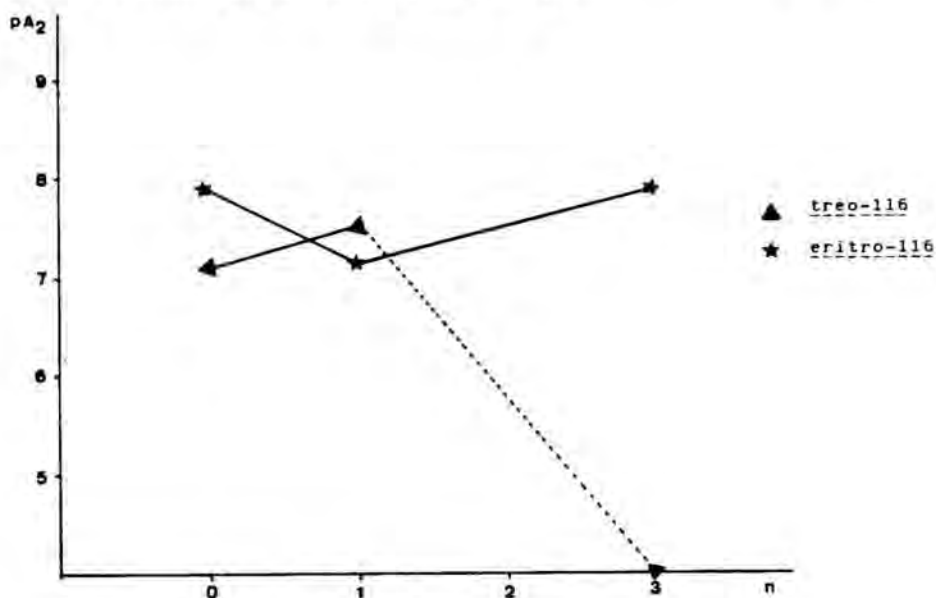


En cuanto a los compuestos 121 y 122, que presentan una doble modificación, por un lado un anillo de piperidina y por otro una cadena de elongación que impide la conexión directa entre el anillo aromático y el átomo de oxígeno etéreo, aunque se observa un cierto aumento de actividad con respecto a sus análogos abiertos 57 y 61, este incremento no es general ni muy pronunciado. El compuesto más activo resulta ser *eritro-121*, en el que se pone de manifiesto también un ligero aumento de potencia sobre los receptores adrenérgicos β_1 , en relación a su análogo 57.

De todos modos, la intercalación de unidades de metileno entre el anillo aromático y el átomo de oxígeno etéreo no da lugar a una caída de actividad tan brusca como la observada en las aril(alcoxi)propanolaminas de cadena abierta, al pasar a aril(alcoxi)propanolaminas. Así, la actividad para los compuestos 116, 121 y 122, respecto al número de grupos metileno (n) introducidos en la cadena de separación entre el anillo aromático y el átomo de oxígeno etéreo, se representa en las gráficas 5 y 6. Si se comparan éstas con las gráficas 1-4, puede verse que la falta de contacto directo entre el anillo aromático y el oxígeno produce un efecto menos acusado en la serie de compuestos cíclicos, aunque sigue observándose una reducción de potencia.

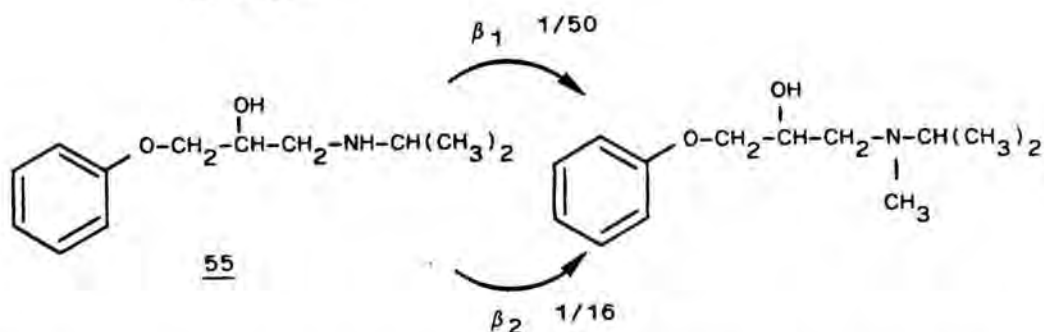
Gráfica 5. Actividad bloqueadora β_1 de los compuestos eritro-116 y treo-116, en relación al número de unidades de metileno introducidas (n)





Según estudios realizados por Crowther³ y Howe³⁹, los compuestos que presentan en su estructura una amina terciaria o una amina primaria son considerablemente menos activos que las correspondientes isopropil- y terc-butilaminas. En concordancia con estos resultados, en el presente trabajo hemos determinado que la metilación en el átomo de nitrógeno de la ariloxipropanolamina 55 provoca una notable reducción de actividad bloqueadora β .

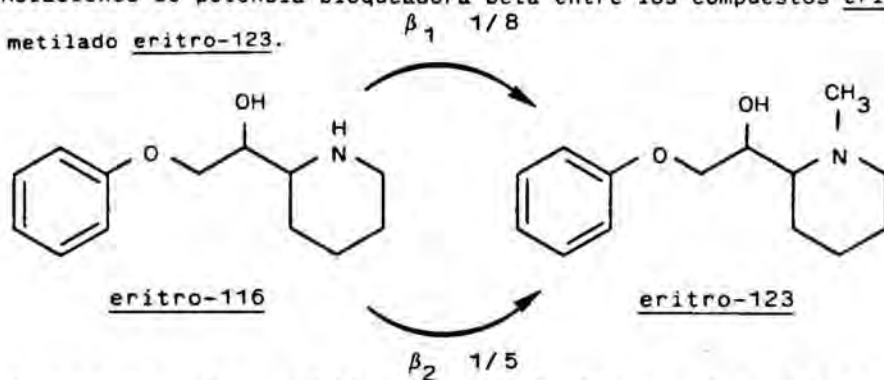
Figura 4. Relaciones de potencia bloqueadora beta entre los compuestos 55 y 174.



En la serie de derivados piperidínicos, si se compara el compuesto 123 con su análogo sin metilar 116, puede apreciarse una disminución de actividad, aunque no tan marcada como en los prototipos de cadena abierta. Concretamente, para el isómero *eritro*, el paso de piperidina 116 a N-metilpiperidina

123 da lugar a una reducción de la potencia de ocho veces sobre los receptores adrenérgicos β_1 y de 5 veces sobre los β_2 . Por lo que se refiere a los isómeros *treo*-116 y *treo*-123, dicha modificación no afecta ni positiva ni negativamente a la actividad, pudiendo considerarse ambos compuestos como equipotentes, tanto sobre los adrenoceptores β_1 como sobre los β_2 .

Figura 5. Relaciones de potencia bloqueadora beta entre los compuestos eritro-116 y su análogo metilado eritro-123.



Como vemos, la metilación del átomo de nitrógeno en los derivados piperidínicos no resulta tan importante como la metilación correspondiente en las ariloxipropanolaminas de cadena abierta, en lo referente a la potencia bloqueadora adrenérgica β_1 y β_2 .

Considerados en su conjunto, los resultados experimentales obtenidos con las distintas modificaciones realizadas en el presente trabajo sobre las ariloxipropanolaminas, no nos parecen suficientes para establecer unos requisitos estructurales nuevos para los receptores adrenérgicos β . No obstante, si resultan de utilidad para ampliar e incluso modificar en algún aspecto los ya existentes. De una manera esquemática, parecen desprenderse de nuestro estudio algunas conclusiones generales. En primer lugar, la necesidad de un contacto directo entre la región aromática y el oxígeno etéreo de la cadena lateral, que podría dar pie a la hipótesis de que la actividad óptima requiere de una baja densidad electrónica en dicho átomo de oxígeno. Por otro lado, la escasa especificidad estructural del receptor adrenérgico β en la

región que debe asociarse al anillo aromático, pues hemos realizado variaciones notables sin registrar cambios en la potencia bloqueadora. Este resultado podría relacionarse también con la falta de correlación encontrada entre las propiedades fisicoquímicas (pKa y coeficiente de reparto) y la potencia antagonista de nuestras series. Finalmente, el hallazgo de un nuevo tipo de modificación estructural en las ariloxipropanolaminas, consistente en la inclusión del átomo de nitrógeno y el carbono alfa en un anillo de piperidina, que conduce a compuestos extremadamente activos y que parece responder al mismo tipo de relaciones estructura-actividad que afectan a las ariloxipropanolaminas clásicas.

4. EXPERIMENTAL QUIMICA

4.1 DATOS GENERALES

Los puntos de fusión se han determinado en tubos capilares abiertos en un aparato Büchi y no están corregidos. Los espectros de infrarrojo se han registrado en los espectrofotómetros Perkin-Elmer modelos 577 ó 1430, según los casos. Los espectros de resonancia magnética nuclear se han registrado en espectrómetros Perkin-Elmer modelo R-24B (60 MHz) o Varian XL-200 (200 MHz). Los desplazamientos químicos se indican en valores de δ en partes por millón (ppm) y como referencia interna se ha utilizado el tetrametilsilano (TMS). Las abreviaturas empleadas en la asignación de las bandas son: s, singulete; d, doblete; t, triplete; m, multiplete; dd, doble doblete; sa, singulete ancho; ba, banda ancha; sc, señal compleja. Los espectros de resonancia magnética nuclear de carbono 13 (50,6 MHz) se han registrado en un espectrómetro modelo Varian XL-200. Los desplazamientos químicos se indican en valores de δ (ppm) empleando en algunos casos el TMS como referencia interna. La multiplicidad de las señales se determinó mediante el programa ADEPT (automatic distortionless enhancement by polarization transfer). Para los experimentos de simulación se ha empleado el programa LAOCOON 3.

Para la cromatografía en capa fina se han utilizado cromatoplacas de gel de sílice Merck HF254 (ref. 5554) o Alugram Sil G/UV254 (ref. 818133) localizándose las manchas a la luz ultravioleta. Para la cromatografía en columna se ha utilizado como adsorbente gel de sílice Merck 60 (0,063-0,200

mm) (ref. 7734) en unos casos y Macherey Nagel (0,04-0,063 mm) (ref. 81538) en otros.

Las microdestilaciones se han realizado en un horno de destilación de bolas rotatorias Büchi modelo GKR-50.

Las disoluciones orgánicas se han desecado sobre sulfato sódico anhidro y todas las concentraciones se han realizado a presión reducida en rotavapores Büchi (ref. 270375) y Takyo Rikakikai Co. LTD (ref. 24300249).

La purificación de los reactivos y disolventes utilizados se ha llevado a cabo según los métodos descritos en la bibliografía.

Los análisis elementales se han realizado en el Departamento de Química Orgánica Biológica (C.S.I.C., Barcelona).

4.2 SINTESIS DE N-ISOPROPIL Y N-*terc*-BUTIL
ARILALCOXIPROPANOLAMINAS

Butirofenona (175)

Se disponen 16,78 g (157,5 mmoles) de cloruro de butilo y 125 ml de benceno en un matraz de 3 bocas, provisto de refrigerante y agitación mecánica. Lentamente y con ayuda de una espátula se adicionan 84,03 g (630,2 mmoles) de tricloruro de aluminio; durante la adición se enfría externamente la reacción mediante un baño de agua. Se deja la mezcla a temperatura de reflujo durante 12 horas, transcurridas las cuales se vierte sobre 150 ml de ácido clorhídrico concentrado y 500 g de hielo triturado. Seguidamente se extrae con benceno (3X60 ml), los extractos obtenidos se secan sobre sulfato sódico anhidro, se filtran y se evapora el benceno a presión reducida. El residuo obtenido se purificó posteriormente por destilación (p.eb. 110-114°C, 10-15 mm Hg), obteniéndose 20,30 g de un líquido transparente que fue identificado como la butirofenona (Rdto. 87%).

IR (KBr): 1650 cm^{-1} (-C=O).

RMN-¹H (CCl₄, 60MHz): 0,83 (t, 3H, CH₃); 1,63 (m, 2H, C²H₂); 2,77 (t, 2H, C³H₂); 7,33 (m, 5H, Ar).

1-Fenilbutanol (138)

En un matraz provisto de agitación magnética, se disponen 5 g (33,78 mmoles) de butirofenona disueltos en 80 ml de metanol absoluto. Manteniendo el matraz de reacción a temperatura aproximada de 0°C (baño de hielo), se adicionan 1,6 g (33,78 mmoles) de borohidruro sódico, a pequeñas porciones.

La mezcla de reacción se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora, transcurrida la cual se vierte sobre 100 ml de agua y se elimina el metanol por evaporación a presión reducida. La disolución acuosa resultante se extrae con 3X40 ml de diclorometano, los extractos reunidos se secan y se evaporan a presión reducida, obteniéndose 4,5 g de 1-fenilbutanol (Rdto. 89%).

IR (KBr): 3400 cm^{-1} (-OH); 1090 cm^{-1} (-C-O-)

RMN-¹H (CCl₄, 60 MHz): 0,8 (m, 3H, CH₃); 1,5 (m, 4H, C²H₂, C³H₂); 3,06 (s, 1H, -OH); 4,23 (m, 1H, C¹H); 7,03 (s, 5H, Ar.)

2-Fenoxietanol (139)

En un matraz provisto de agitación magnética y refrigerante de reflujo se disponen 24 g (255,3 mmoles) de fenol y 10,2 g (255,3 mmoles) de hidróxido sódico disueltos en 120 ml de agua. A continuación se adicionan 61,66 g (745,9 mmoles) de 2-cloroetanol y la mezcla se mantiene a la temperatura de reflujo durante dos horas. Transcurrido dicho tiempo, la mezcla resultante se extrae con éter (3X40 ml), los extractos étereos se lavan con una solución de hidróxido sódico 2N y se secan sobre sulfato sódico anhidro. Tras filtrar y evaporar a presión reducida, se obtuvo un líquido aceitoso que purificado por destilación a presión reducida (p.eb. 115-120°C, 10-12 mm Hg) proporcionó 33,20 g (Rdto. 94%) de 2-fenoxietanol.

IR (KBr): 3300 cm^{-1} (-OH); 1090 cm^{-1} (-C-O-).

RMN-¹H (CCl₄, 60 MHz): 3,6 (m, 5H, C²H₂, C³H₂, OH); 6,43-7,23 (m, 5H, Ar.).

3,4-Dihidro-2H-1-naftalenona (176)

En un matraz de 3 bocas provisto de agitación mecánica y refrigerante de reflujo se disponen 40 g (0,464 mmoles) de γ -butirolactona, 400 ml de benceno como disolvente y, a pequeñas porciones por espacio de una hora, se adicionan 231 g (1,73 moles) de tricloruro de aluminio. La mezcla se deja a reflujo durante 18 horas, tras las cuales se enfría y se vierte sobre 200 ml de ácido clorhídrico 5N y 500 g de hielo triturado. A continuación se extrae el producto con benceno (3X50 ml), los extractos se secan y se evaporan a presión reducida, obteniéndose un aceite oscuro que posteriormente se purifica por destilación (p.eb. 92-100°C, 2-3 mm Hg) obteniéndose 64,3 g de 1-tetralona (Rdto. 94%).

IR (KBr): 1730 cm⁻¹ (-C=O).

RMN-¹H (CCl₄, 60 MHz): 1,6-2,03 (m, 2H, CH₂); 2,16-2,42 (m, 2H, C⁴H₂); 2,60-2,90 (m, 2H, C²H₂); 6,73-6,87 (m, 4H, Ar.).

1,2,3,4-Tetrahidro-1-naftalenol (137)

Una disolución de 12 g (82,19 mmoles) de 3,4-dihidro-2H-1-naftalenona en 200 ml de metanol se dispone en un matraz provisto de agitación magnética. Manteniendo la temperatura de reacción a 0-5°C mediante un baño de hielo, se adicionan 4,64 g (106,8 mmoles) de borohidruro sódico. La mezcla se deja en continua agitación a temperatura ambiente durante 1 hora; transcurrido dicho tiempo se vierte el contenido del matraz sobre 100 ml de ácido clorhídrico 2N y a continuación se evapora el metanol a presión reducida.

La fase acuosa se extrae con 3X40 ml de diclorometano y los extractos una vez secos y evaporados, proporcionan 11,6 g de 1-tetralol (Rdto. 96%).

IR (NaCl): 3350 cm^{-1} (-OH); 1450 cm^{-1} (Ar.).

RMN- ^1H (CCl_4 , 60 MHz): 1,56 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$); 2,40 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH(OH)-}$); 4,03 (s, -OH); 4,2 (ba, 1H, CH(OH)-); 6,83 (m, 5H, Ar.)

FORMACION DE 2-(ARILOXIMETIL)OXIRANOS A PARTIR DE FENOLES. METODO GENERAL 1.

En un matraz provisto de agitación magnética se dispone 1 equivalente del fenol adecuadamente sustituido, sobre el que se adiciona 1 equivalente de hidróxido sódico, en disolución acuosa 2N. La mezcla se mantiene en continua agitación y sobre ella se añade mediante una pipeta 1 equivalente de epiclorhidrina. Se deja en continua agitación a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla resultante se extrae con 3X20 ml de éter, las fases etéreas reunidas se lavan con agua saturada de carbonato sódico, se secan y posteriormente se evapora el disolvente a presión reducida. El epóxido resultante se purifica por destilación en un horno de bolas a temperatura y presión dependiente de cada epóxido en particular.

FORMACION DE 2-(ARILALCOXIMETIL)OXIRANOS A PARTIR DE ALCOHOLES. METODO GENERAL 2.

En un matraz de 3 bocas de 250 ml de capacidad, provisto de agitación magnética y acondicionado con atmósfera de nitrógeno, se pesa 1 equivalente de hidruro sódico, en dispersión en aceite mineral. El hidruro se lava con 3X20 ml

de hexano anhidro que posteriormente se elimina por decantación, seguidamente se añade tetrahydrofurano, manteniendo el sistema bajo atmósfera inerte. Se adicionan de 1 a 2 equivalentes (depende del compuesto a sintetizar) de epíclorhidrina lentamente y a continuación se añade, gota a gota mediante un embudo de adición, el alcohol correspondiente 0,8-1 equivalentes (dependiendo del producto a sintetizar) disueltos en tetrahydrofurano, La mezcla de reacción se deja a reflujo durante 2 horas; transcurrido este tiempo se vierte el contenido del matraz sobre 100 ml de agua, a fin de destruir el exceso de hidruro sódico, y se extrae con 3X50 ml de éter. Las fases etéreas se lavan con disolución saturada de cloruro sódico, se secan y evaporan a presión reducida, obteniéndose el epóxido correspondiente, que posteriormente se purifica por destilación en un horno de bolas

2-(Fenoximetil)oxirano (126)

Según el procedimiento general 1 descrito anteriormente, a partir de 4 g (42,5 mmoles) de fenol, 1,70 g (42,5 mmoles) de hidróxido sódico y 3,93 g (42,5 mmoles) de epíclorhidrina, se obtienen 6,39 g de un aceite que, sometido a destilación en un horno de bolas (p.eb. 78-80°C, 0,3 mm Hg), proporciona 5,4 g de fenoximetiloxirano (Rdto. 85%).

IR (NaCl): 1100 cm^{-1} (-C-O-)

RMN-¹H (CCl₄, 60 MHz): 2,4-2,8 (m, 2H, -CH₂); 3,0-4,2 (m, 3H, -CH₂-CH(OH)); 6,6-7,3 (m, 5H, Ar.).

2-[(3-Metilfenoxi)metil]oxirano (127)

Si se parte de 4 g (36,9 mmoles) de *meta*-cresol, 3,5 g (36,9 mmoles) de epíclorhidrina y 1,5 g (36,9 mmoles) de hidróxido sódico y se procede según el método descrito en el

apartado 1, se obtienen 5,23 g del epóxido correspondiente (Rdto. 86%).

IR(NaCl): 1105 cm^{-1} (-C-O-)

RMN-¹H (CCl₄, 60 MHz): 2,2 (s, 3H, CH₃-); 2,5 (m, 2H, -CH₂-O-); 3,1 (m, 2H, -CH₂-O-) 3,7 (m, 1H, -CH-O-); 6,4 (m, 3H, C⁶H,C⁵H,C⁴H); 6,8 (m, 1H, C²H).

2-(4-Toliloximetil)oxirano (128)

Partiendo de 4 g (36,9 mmoles) de *para*-cresol, 3,5 g (36,9 mmoles) de epiclorhidrina y 1,5 g (36,9 mmoles) de hidróxido sódico se obtienen 5,45 g de 2-(4-toliloximetil)oxirano (Rdto. 89%).

IR(NaCl): 1100 cm^{-1} (-C-O-)

RMN-¹H (CCl₄, 60 MHz): 2,1 (s, 3H, -CH₃); 2,5 (m, 2H, -CH₂-O-); 3,0 (m, 1H, -CH-O-); 3,7 (m, 2H, -CH₂-O-); 6,6 (m, 4H, Ar.)

2-(2-Naftoximetil)oxirano (129)

Partiendo de 1,5 g (10,4 mmoles) de 2-naftol, 0,99 g (10,4 mmoles) de epiclorhidrina y 0,41 g (10,4 mmoles) de hidróxido sódico, al proceder según el método general descrito en el apartado 1; se obtienen 1,77 g de un aceite transparente, identificado como 2-(2-naftoximetil)oxirano (Rdto. 85%).

IR(NaCl): 1080 cm^{-1} (-C-O-)

RMN-¹H (CCl₄, 60 MHz): 2,6 (m, 2H, -CH₂-O-); 3,2 (m, 1H, -CH-O-); 4,0 (m, 2H, -CH₂-O-); 6,8-7,6 (m, 7H, Ar.).

2-(Benciloximetil)oxirano (130)

Según el procedimiento descrito en el apartado 2, partiendo de 3,45 g (32 mmoles) de alcohol bencílico, 7,64 g

(80 mmoles) de epíclorhidrina y 1,92 g (40 mmoles) de hidruro sódico, se obtiene un aceite amarillento que posteriormente, por destilación en un horno de bolas (p.eb. 70-90°C, 0,5-0,7 mm de Hg) proporciona 4,27 g de bencíloximetiloxirano (Rdto. 66%).

IR (NaCl): 1110 cm^{-1} (-C-O-)

RMN- ^1H (CCl_4 , 60 MHz): 2,3 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{-O-}$); 2,8 (m, 1H, $-\text{CH-O-}$); 3,4 (m, $-\text{O-CH}_2-$); 4,3 (s, 2H, Ar- CH_2); 7 (s, 5H, Ar).

2-[2-(Feniletóxi)metiloxirano (131)]

A partir de 6 g (49 mmoles) de 2-feniletanol, 12,1 g (126 mmoles) de epíclorhidrina y 2,96 g (61,7 mmoles) de hidruro sódico y operando según el método 2 descrito, se obtiene un aceite oscuro que posteriormente purificado por destilación en un horno de bolas (p.eb. 86-90°C, 0,5 mm de Hg) proporciona 6,40 g de 2-[2-(feniletóxi)metiloxirano (Rdto. 73%).

IR(NaCl): 1090 cm^{-1} (-C-O-)

RMN- ^1H (CCl_4 , 60 MHz): 2,2-2,3 (m, 2H, Ar- CH_2-); 2,3-2,4 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{-O-}$); 2,73 (m, 1H, $-\text{CH-O-}$); 3,0-3,6 (m, 4H, $-\text{CH}_2$); 6,9 (m, 5H, Ar.)

2-[3-Fenilpropóxi)metiloxirano (132)]

Procediendo según el método general 2 y a partir de 10 g (73,5 mmoles) de fenilpropanol, 7,02 g (73,5 mmoles) de epíclorhidrina y 3,52 g (73,5 mmoles) de hidruro sódico se obtiene un aceite que purificado por destilación en un horno de bolas (p.eb. 105-110°C, 0,01 mm de Hg) proporciona 10,7 g de 2-[3-(fenilpropóxi)metiloxirano (Rdto. 75%).

IR(NaCl): 1110 cm^{-1} (-C-O-)

RMN- ^1H (CCl_4 , 60MHz): 1,5-2,0 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$); 2,2-2,9 (m, 5H, Ar- CH_2- , $-\text{CH-O-}$, $-\text{CH}_2\text{-O-}$); 3,1-3,5 (m, 4H, $-\text{CH}_2\text{-O-}$); 6,93 (s, 5H, Ar)

3-[(2-Fenoxietoxi)metilloxirano (133)

Según el procedimiento general descrito en el apartado 2, se parte de 10 g (72,5 mmoles) de 2-fenoxietanol, 20,76 g (72,5 mmoles) de epiclorhidrina y 3,48 g (72,5 mmoles) de hidruro sódico. Se obtiene un aceite oscuro que tras purificarlo por microdestilación (p.eb. 95-105°C, 0,2-0,3 mm de Hg) proporciona 8,15 g de un líquido viscoso transparente identificado como 3-[(2-fenoxietoxi)metilloxirano (Rdto. 61%).

IR(NaCl): 1100 cm^{-1} (-C-O-)

RMN- ^1H (CCl_4 , 60MHz): 2,4-2,5 (m, 2H, -CH₂-O-); 2,91 (m, 1H, -CH-O-); 3,0-3,9 (m, 6H, -CH₂-O-); 6,4-7,1 (m, 5H, Ar)

2-[(Cinamiloxi)metilloxirano (134)

Partiendo de 5,36 g (40 mmoles) de alcohol cinámico, 9,56 g (100 mmoles) de epiclorhidrina y 2,4 g (50 mmoles) de hidruro sódico, y operando según el método general 2, se obtienen 6 g de un aceite amarillento que posteriormente purificado por destilación (p.eb. 105-108°C, 0,3-0,4 mm de Hg) proporciona 3,72 g de 2-[(cinamiloxi)metilloxirano (Rdto. 62%).

IR(NaCl): 1120 cm^{-1}

RMN- ^1H (CCl_4 , 60 MHz): 2,2-2,6 (m, 2H, -CH₂-O-); 2,6-3,1 (m, 1H, -CH-O-); 3,3 (m, 2H, -O-CH₂-); 3,8-4,0 (d, 2H, CH₂-O-); 5,6-6,2 (m, 2H, -CH=CH-); 6,8-7,3 (m, 5H, Ar.)

2-[(1-Fenilbutoxi)metilloxirano (135)

Procediendo según el método general 2, a partir de 18,35 g (122,3 mmoles) de 1-fenilbutanol, 29,2 g (305 mmoles) de epiclorhidrina y 7,32 g (152,5 mmoles) de hidruro sódico se obtiene un aceite amarillento que purificado por destilación en un horno de bolas (p.eb. 70-75°C, 0,3 mm de Hg)

proporciona 13,84 g de un aceite transparente identificado como 2-[(1-fenilbutoxi)metiloxirano (Rdto. 56%).

IR(KBr): 1090 cm^{-1} (-C-O-)

RMN- ^1H (CCl_4 , 60 MHz): 0,6-1,7 (m, 7H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$); 2,3 (m, 2H, $\text{-CH}_2\text{-O-}$); 2,7 (m, 1H, -CH-O-); 3,2 (m, 2H, $\text{-O-CH}_2\text{-}$); 3,6-4,5 (m, 1H, Ar-CH-); 6,9 (s, 5H, Ar.)

2-[(1,2,3,4-Tetrahidro-1-naftoxi)metiloxirano (136)

Según el método general descrito en el apartado 2, 6 g (41 mmoles) de 1,2,3,4-tetrahidro-1-naftol y 9,7 g (101 mmoles) de epiclorhidrina, 2,5 g (51,5 mmoles) de hidruro sódico proporcionan un aceite oscuro que purificado por destilación (p.eb. 90-110°C, 0,4-0,5 mm de Hg) rinde 4,82 g del epóxido esperado (Rdto. 61%).

IR(NaCl): 1080 cm^{-1} (-C-O-)

RMN- ^1H (CCl_4 , 60MHz): 1,4-1,9 (m, 6H, $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$); 2,2-3,0 (m, 3H, -CH-O- , $\text{-CH}_2\text{-O-}$); 3,3-3,6 (m, 2H, $\text{-O-CH}_2\text{-}$); 4,0-4,3 (m, 1H, Ar-CH-O-); 6,6-7,2 (m, 4H, Ar)

APERTURA DE EPOXIDOS CON ISOPROPILAMINA. METODO GENERAL 3.

A una disolución de 1 equivalente del epóxido apropiado en etanol destilado se añaden 7 equivalentes de isopropilamina. La mezcla de reacción se calienta a temperatura de reflujo durante 2 horas, transcurridas las cuales se evapora el disolvente, así como el exceso de isopropilamina, a presión reducida. El residuo obtenido se trata con ácido clorhídrico 5N hasta pH ácido y se extrae con 3X30 ml de éter. A continuación la fase acuosa se alcaliniza con NaOH 2N y se extrae con 3X50 ml de diclorometano, los últimos extractos se

secan sobre sulfato sódico anhidro y se evaporan a presión reducida, obteniéndose la 2-propanolamina correspondiente, que se purifica por el método indicado en cada caso.

APERTURA DE EPOXIDOS CON TERC-BUTILAMINA. METODO GENERAL 4.

Esta reacción se lleva a cabo mediante un procedimiento idéntico al descrito en el apartado anterior, con la única salvedad de que la amina empleada para la apertura del epóxido en ese caso es la *terc*-butilamina.

1-Fenoxi-3-isopropilamino-2-propanol (55)

Según el método general 3, partiendo de 2,65 g (17,6 mmoles) de fenoximetiloxirano (126) 10,56 g (123,2 mmoles) de isopropilamina y 11 ml de etanol destilado, se obtienen 2,98 g de 1-fenoxi-3-isopropilamino-2-propanol (Rdto. 78%). El sólido resultante recristalizado de éter anhidro presenta un punto de fusión de 89-93°C.

Análisis elemental calculado para $C_{12}H_{19}O_2N$: C, 68,86%; H, 9,15%; N, 6,69%. Encontrado: C, 68,83%; H, 9,37%; N, 6,61%.

IR (KBr): 2900-3100 cm^{-1} (ba, OH-, NH-); 1090 cm^{-1} (-C-O-)

RMN- 1H ($CDCl_3$, 60 MHz): véase Tabla 14

1-*terc*-Butilamino-3-fenoxi-2-propanol (56)

Partiendo de 2,65 g (17,6 mmoles) de fenoximetiloxirano (126), 1,3 ml (123,2 mmoles, $d=0,693 g/cm^3$) de *terc*-butilamina y 12 ml de etanol destilado y procediendo según el método 4, se obtienen 2,97 g del producto 56 (Rdto. 75%). El sólido recristalizado de hexano presenta un punto de fusión de 91-93°C.

Análisis elemental calculado para $C_{12}H_{21}O_2N$: C, 69,92%; H, 9,47%; N, 6,27%. Encontrado: C, 70,10%; H, 9,50%; N, 6,37%.

IR (KBr): 3000-3300 cm^{-1} (ba, -OH, -NH); 1110 cm^{-1} (-C-O-)

RMN- 1H ($CDCl_3$, 60 MHz): véase Tabla 15

1-Benciloxi-3-isopropilamino-2-propanol (57)

Siguiendo el método general 3, anteriormente descrito, a partir de 4,38 g (26,7 mmoles) de benciloximetiloxirano (130), 16,02 ml (186 mmoles, $d=0,688 g/cm^3$) de isopropilamina y 19 ml de etanol destilado, se obtienen 4,46 g de la correspondiente amina 57 (Rdto. 75%). Una muestra recristalizada de etanol presenta un punto de fusión de 89-91°C. De una parte alícuota se precipitó el oxalato que recristalizado de acetona anhidra ofreció un punto de fusión de 105-107°C.

Análisis elemental calculado para $C_{15}H_{23}O_2N$: C, 57,49%; H, 7,40%; N, 4,47%. Encontrado: C, 57,62%; H, 7,39%; N, 4,51%.

IR (KBr): 3000-3200 cm^{-1} (ba, -OH, -NH); 1100 cm^{-1} (-C-O-)

RMN- 1H ($CDCl_3$, 60 MHz): véase Tabla 14.

1-Benciloxi-3-terc-butilamino-2-propanol (58)

Partiendo de 5,23 g (31,89 mmoles) de benciloximetiloxirano (130) y 23,55 ml (223 mmoles, $d=0,693 g/cm^3$) de terc-butilamina disueltos en 22 ml de etanol destilado, y procediendo según el método general 4, se obtuvieron 5,75 g (Rdto. 76%) de la amina 58. El sólido obtenido recristalizado de etanol absoluto presentó un punto de fusión de 91-93°C.

Análisis elemental calculado para $C_{14}H_{23}O_2N$: C, 70,84%; H, 9,77%; N, 5,90%. Encontrado: C, 70,52%, H, 10,05%, N, 5,89%.

IR (KBr): 3000-3300 cm^{-1} (ba, -OH, -NH); 1090 cm^{-1} (-C-O-)

RMN- 1H ($CDCl_3$, 60MHz):véase Tabla 15.

1-(2-Feniletoksi)-3-isopropilamino-2-propanol (59)

Se parte de 3 g (16,85 mmoles) de 2-feniletoximetiloxirano (131), 10,11 ml (117,9 mmoles, $d = 0,688 \text{ g/cm}^3$) de isopropilamina y 12 ml de etanol destilado, procediendo según el método general 3 se obtienen 2,35 g (Rdto. 59%) de un aceite incoloro que corresponde a la propanolamina 59. De una muestra se precipita su oxalato que recristalizado de acetona-etanol muestra un punto de fusión de 115-117°C.

Análisis elemental calculado para $C_{14}H_{23}O_2N$: C, 70,84%; H, 9,77%; N, 5,90%. Encontrado: C, 70,96%; H, 9,73%; N, 5,79%.

IR (NaCl): 3300-3500 cm^{-1} (ba, -NH, -OH); 1120 cm^{-1} (-C-O-)

RMN- ^1H (CDCl_3 , 60MHz): véase Tabla 14.

1-terc-Butilamino-3-(2-feniletoksi)-2-propanol (60)

Procediendo según el apartado 4, con 3 g (16,85 mmoles) de 2-feniletoximetiloxirano (131), 12,44 ml (118 mmoles) de terc-butilamina y 12 ml de etanol destilado se obtienen 2,1 g de 1-terc-butilamino-1-(2-feniletoksi)-2-propanol (Rdto. 50%). El producto resultante se recristaliza de éter-hexano hasta obtener un sólido blanco de consistencia cerosa, de punto de fusión 46-48°C. De una parte alícuota se precipita el oxalato que recristalizado de acetona-etanol presenta un punto de fusión de 164-167°C.

Análisis elemental calculado para $C_{18}H_{29}O_2N$: C, 71,67%; H, 10,02%; N, 5,57%. Encontrado: C, 71,61%; H, 10,15%; N, 5,57%.

IR (NaCl): 3200-3300 cm^{-1} (ba, -OH, -NH); 1100 cm^{-1} (-C-O-)

RMN- ^1H (CCl_4 , 60MHz): véase Tabla 15.

1-(3-Fenilpropoxi)-3-isopropilamino-2-propanol (61)

Partiendo de 5,77 g (30 mmoles) de 3-fenilpropoximetiloxirano (132), 22 ml (210 mmoles, $d=0,688 \text{ g/cm}^3$) de isopropilamina y 22 ml de etanol y operando según el método 3 se obtiene un aceite que purificado por destilación en un horno de bolas (p.eb. $110-115^\circ\text{C}$, $0,2-0,3 \text{ mm Hg}$) proporciona 5,81 g de un líquido aceitoso transparente (Rdto. 76%).

Análisis elemental calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{N}$: C, 71,67%; H, 10,03%; N, 5,57%. Encontrado: C, 71,37%; H, 10,16%; N, 5,58%.

IR (NaCl): $3100-3400 \text{ cm}^{-1}$ (ba, -NH, -OH); 1100 cm^{-1} (-C-O-).

RMN- ^1H (CCl_4 , 60 MHz): véase Tabla 14.

1-(terc-Butilamino)-3-(3-fenilpropoxi)-2-propanol (62)

Partiendo de 5 g (26 mmoles) de 3-fenilpropoximetiloxirano (132) y 19,2 ml (182 mmoles, $d=0,693 \text{ g/cm}^3$) de terc-butilamina disueltos en 20 ml de etanol y operando según el método 4 se obtiene la 2-propanolamina (62), que se purifica por destilación en un horno de bolas a presión reducida (p.eb. $100-110^\circ\text{C}$, $0,1-0,3 \text{ mm de Hg}$), obteniéndose 5,57 g de un aceite transparente puro (Rdto. 80%).

Análisis elemental calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{O}_2\text{N}$: C, 72,41%; H, 10,25%; N, 5,27%. Encontrado: C, 72,37%; H, 10,43%; N, 5,42%.

IR (NaCl): $3300-3400 \text{ cm}^{-1}$ (ba, -NH, -OH); 1090 cm^{-1} (-C-O-).

RMN- ^1H (CCl_4 , 60 MHz): véase Tabla 15.

1-(2-Fenoxietoxi)-3-isopropilamino-2-propanol (63)

Procediendo según el método general 3, con 6,5 g (33,5 mmoles) de 2-fenoxietoximetiloxirano (133) y 20,10 ml (235 mmoles, $d=0,688 \text{ g/cm}^3$) de isopropilamina, disueltos en 23 ml de etanol destilado se obtiene el producto esperado 63, que

destilado a presión reducida (p.eb.125-130°C, 0,1-0,2 mm de Hg) proporciona 5,91 g de un aceite incoloro (Rdto. 70%).

Análisis elemental calculado para $C_{14}H_{23}O_3N$: C, 66,37%; H, 9,15%; N, 5,53%. Encontrado: C, 66,48%; H, 9,48%; N, 5,87%.

IR (NaCl): 3000-3300 cm^{-1} (ba, -OH, -NH); 1110 cm^{-1} (-C-O-)
RMN-¹H (CCl₄, 60 MHz): véase Tabla 14.

1-terc-Butilamino-3-(2-fenoxietoxi)-2-propanol (64)

Partiendo de 2 g (10,3 moles) de 2-fenoxietoximetiloxirano (133) y 7,60 ml (72,1 mmoles, $d=0,693$ g/cm³) de terc-butilamina disueltos en 11 ml de etanol y operando según el método 4, se obtiene un aceite que por destilación en un horno de bolas (p.eb. 170-180°C, 0,1-0,3 mm Hg) proporciona 2,09 g de la correspondiente 2-propanolamina (Rdto. 76%). De una fracción se precipita el oxalato, que recristalizado de etanol absoluto muestra un punto de fusión de 163-165°C.

Análisis elemental calculado para $C_{16}H_{25}O_3N$: C, 67,38%; H, 9,43%; N, 5,24%. Encontrado: C, 67,71%; H, 9,48%; N, 5,12%.

IR (NaCl): 3200-3300 cm^{-1} (ba, -NH, -OH); 1090 cm^{-1} (-C-O-).
RMN-¹H (CCl₄, 60 MHz): véase Tabla 15.

1-Cinamiloxi-3-isopropilamino-2-propanol (65)

Partiendo de 4,72 g (24,84 mmoles) de cinamiloximetiloxirano (134), 14,7 ml (171 mmoles, $d=0,688$ g/cm) de isopropilamina y 18 ml de etanol, se sigue el método general 3, el producto resultante se recristaliza de hexano obteniéndose 4,39 g (Rdto. 71%) de 1-cinamiloxi-3-isopropilamino-2-propanol con un punto de fusión de 57-59°C. De una alícuota se precipita el oxalato que recristalizado de acetona-etanol presenta un punto de fusión de 110-112°C.

Análisis elemental calculado para $C_{15}H_{23}O_2N$: C, 72,25%; H, 9,30%; N, 5,62%. Encontrado: C, 72,29%; H, 9,34%; N, 5,51%.

IR (KBr): 3100-3400 cm^{-1} (ba, -OH, -NH); 1100 cm^{-1} (-C-O-)

RMN- 1H (CCl_4 , 60 MHz): véase Tabla 14.

1-terc-Butilamino-3-cinamiloxi-2-propanol (66)

Siguiendo el proceso descrito en el apartado 4, con 3,70 g (19,47 mmoles) de cinamiloximetiloxirano (134), 14,4 ml (136 mmoles, $d=0,693 g/cm^3$) de terc-butilamina y 15 ml de etanol absoluto, se obtienen 3,97 g de la correspondiente 2-propanolamina (66) (Rdto. 77%), que recristalizada de hexano ofrece un punto de fusión de 49-51°C. De una fracción se precipita el oxalato y se recristaliza de acetona-etanol. El sólido blanco resultante presenta un punto de fusión de 85-87°C.

Análisis elemental calculado para $C_{15}H_{23}O_2N$: C, 72,96%; N, 5,32%; H, 9,57%. Encontrado: C, 72,49%, N, 5,47%; H, 9,65%.

IR (KBr): 3100-3500 cm^{-1} (ba, -NH, -OH); 1100 cm^{-1} (-C-O-)

RMN- 1H (CCl_4 , 60 MHz): véase Tabla 15.

1-(1-Fenilbutoxi)-3-isopropilamino-2-propanol (67)

Siguiendo el método 3 anteriormente descrito, con 5,5 g (26,7 mmoles) de (1-fenilbutoxi)metiloxirano (135) y 16,1 ml (186 mmoles, $d=0,688 g/cm^3$) de isopropilamina, disueltos en 22 ml de etanol destilado, se obtienen 3,8 g de un líquido aceitoso (Rdto. 53%). De una parte alícuota se precipita el oxalato, que recristalizado de acetona-etanol a partes iguales muestra un punto de fusión de 110-112°C.

Análisis elemental calculado para $C_{15}H_{27}O_2N$: C, 72,42%; N, 5,28%; H, 10,25%. Encontrado: C, 72,76%, N, 5,31%; H, 10,50%.

IR (NaCl): 3300 cm^{-1} (ba, -OH, -NH); 1100 cm^{-1} (C-O-)

RMN- 1H ($CDCl_3$, 60 MHz): véase Tabla 14.

1-terc-Butilamino-3-(1-fenilbutoxi)-2-propanol (68)

Partiendo de 5,5 g (26,7 mmoles) de (1-fenilbutoxi)-metiloxirano (135) y 19,36 ml (186 mmoles, $d=0,693 \text{ g/cm}^3$) de terc-butilamina disueltos en 22 ml de etanol destilado y según el procedimiento descrito en el apartado general 4, se obtienen 3,23 g (Rdto. 43%) del compuesto 68. De una alicuota se precipita el oxalato y se recristaliza de acetona-etanol obteniéndose un sólido blanco de punto de fusión 110-112°C.

Análisis elemental calculado para $C_{19}H_{21}O_2N$: C, 61,76%; N, 3,79%; H, 8,46%. Encontrado: C, 61,59%; N, 3,65%; H, 8,47%.

IR(KBr): 3200-3500 cm^{-1} (ba, -NH, -OH)

RMN- ^1H (Cl_2CD , 60 MHz): véase Tabla 15.

1-Isopropilamino-3-(1,2,3,4-tetrahidro-1-naftoxi)-2-propanol (69)

La aplicación del método 3 a 3 g (14,7 mmoles) de (1,2,3,4-tetrahidro-1-naftoxi)metiloxirano (136) y 8,8 ml (103 mmoles, $d=0,688 \text{ g/cm}^3$) de isopropilamina, en 12 ml de etanol, conduce a un aceite que se destila a presión reducida (110-115°C, 0,2-0,3 mm de Hg) y rinde 1,39 g de un aceite transparente e incoloro (Rdto. 36%). De una muestra se precipita el oxalato que recristalizado de acetona-etanol presenta un punto de fusión de 128-130°C.

Análisis elemental calculado para $C_{16}H_{25}O_2N$: C, 72,96%; H, 9,57%; N, 5,32%. Encontrado: C, 72,76%; H, 9,67%; N, 5,28%.

IR (NaCl): 3400 cm^{-1} (-OH, -NH); 1080 cm^{-1} (-C-O-)

RMN- ^1H (CCl_4 , 60 MHz): véase Tabla 14.

1-terc-Butilamino-3-(1,2,3,4-tetrahidro-1-naftoxi)-2-propanol (70)

A partir de 2,5 g (12,3 mmoles) de (1,2,3,4-tetrahidro-1-naftoxi)metiloxirano (136) y 9,1 ml (86,1 mmoles) de terc-butilamina disueltos en 10 ml de etanol, y según el método 4, se obtiene el producto esperado, que posteriormente se purifica por recristalización de hexano, proporcionando 1,92 g (Rdto. 56%) de un sólido blanco. Punto de fusión 70-72°C.

Análisis elemental calculado para $C_{17}H_{27}O_2N$: C, 73,60%; H, 9,81%; N, 5,05%. Encontrado: C, 73,72%; H, 10,12%; N, 5,22%.

IR (KBr): 3300 cm^{-1} (ba, -OH, -NH)

RMN- 1H (CCl_4 , 60 MHz): véase Tabla 15.

1-Isopropilamino-3-(2-naftoxi)-2-propanol (124)

Se procede según el método general descrito en el apartado 3, para ello se parte de 1,5 g (7,5 mmoles) de 2-naftoximetiloxirano (129) y 3,48 g (52,5 mmoles) de isopropilamina disueltos en 5 ml de etanol destilado. Se obtienen 1,18 g de la correspondiente ariloxipropanolamina 122 (Rdto. 58%). Una parte alícuota recristalizada de éter/acetato de etilo muestra un punto de fusión de 130-132°C.

IR (KBr): 3300 cm^{-1} (ba, -NH, -OH)

RMN- 1H (CCl_4 , 60 MHz): 1,1 (d, 6H, $-C(CH_3)_2$); 2,8 (m, 5H, $-CH_2-NH$, $-CH-NH$, $-OH$, $-NH$); 4,1 (m, 3H, $-CH_2-O-CH(OH)$); 6,8-7,7 (m, 7H, Ar).

1-Isopropilamino-3-(3-toliloxi)-2-propanol (9)

Procediendo según el método general 3, 4,2 g (25,45 mmoles de 3-toliloximetiloxirano (127) y 15 g (254,5 mmoles) de

isopropilamina disueltos en 20 ml de etanol destilado, proporcionan 4,1 g de 1-isopropilamino-3-(3-toliloxi)-2-propanol (Rdto. 72%). De una alícuota se precipita el hidrocioruro, que recristalizado de etanol-éter presenta un punto de fusión de 134-136°C.

IR (NaCl): 3100-3400 cm^{-1} (ba, -OH, -NH)

RMN-¹H (CCl₄, 60 MHz): 1,1 (d, 6H, -C(CH₃)₂); 2,2 (s, 3H, CH₃-Ar); 2,6 (m, 3H, -CH₂-N, -CH-N); 2,9 (ba, 2H, -NH, -OH); 3,7 (m, 3H, CH₂-O y CH(OH)); 6,4-6,8 (m, 4H, Ar)

1-Isopropilamino-3-(4-toliloxi)-2-propanol (125)

A partir de 5,4 g (32,72 mmoles) de 4-toliloximetiloxirano (128) y 15,46 g (261,6 mmoles) de isopropilamina disueltos en 22 ml de etanol, se obtienen 4,23 g de un sólido blanco (Rdto. 57%). De una parte alícuota se precipita su hidrocioruro que recristalizado de etanol absoluto presenta un punto de fusión de 108-110°C.

IR (NaCl): 3100-3400 cm^{-1} (ba, -NH, -OH)

RMN-¹H (CCl₄, 60 MHz): 1,1 (d, 6H, -C(CH₃)₂); 2,2 (s, 3H, CH₃); 2,7 (m, 3H, -CH₂-NH, -CH-NH); 3,1 (m, 2H, -OH, -NH); 3,8 (m, 3H, -O-CH₂-CH(OH)); 6,5-6,9 (m, 4H, Ar).

4.3 SINTESIS DE N-(2-AMIDOETIL) ARILALCOXIPROPANOLAMINAS Y ARILOXIPROPANOLAMINAS.

1-(2-Aminoetil)amino-3-fenoxi-2-propanol (140)

Una mezcla de 3 g (20 mmoles) de fenoximetiloxirano (126) y 4,8 g (80 mmoles) de etilendiamina se mantiene a $100\pm 10^{\circ}\text{C}$ durante 2 horas, en agitación continua. Seguidamente se elimina el exceso de etilendiamina a presión reducida y al residuo obtenido se le añaden 100 ml de agua. Se extrae con cloroformo mediante un extractor continuo y los extractos orgánicos se secan, filtran y evaporan. Se obtienen 2,93 g del producto esperado (Rdto. 70%), que se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con cloroformo/metanol (95:5).

Análisis elemental calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{N}_2$: C, 62,83%; H, 8,62%; N, 13,32%. Encontrado: C, 62,63%; H, 8,71%; N, 13,29%.

IR (KBr): $3200\text{-}3400\text{ cm}^{-1}$ (-O-H, N-H-).

RMN- ^1H (CCl_4 , 60 MHz): 2,4 (s, 4H, OH, NH, NH_2); 2,8 (ba, 6H, $\text{CH}_2\text{-N}$); 3,9 (m, 3H, CH(OH) , $\text{-CH}_2\text{-O}$); 6,9 (m, 5H, Ar.).

1-(2-Aminoetil)amino-3-(1,2,3,4-tetrahydro-1-naftoxi)-2-propanol (141)

Una mezcla de 2 g (9,9 mmoles) de (1,2,3,4-tetrahydro-1-naftoxi)metiloxirano (136) y 2,38 g (39,6 mmoles) de etilendiamina se calienta a $100\pm 10^{\circ}\text{C}$ durante 2 horas, manteniendo agitación constante. Transcurrido dicho tiempo, se elimina el exceso de etilendiamina a presión reducida, el residuo obtenido se trata con 100 ml de agua y se extrae con cloroformo mediante un extractor continuo. Los extractos orgánicos evaporados a sequedad proporcionan 1,43 g de la diamina 141 (Rdto. 55%), que se purificó por destilación en un horno de bolas (p.eb. $200\text{-}220^{\circ}\text{C}$, 0,2 mm de Hg).

Análisis elemental calculado para $C_{15}H_{22}O_2N_2$: C, 68,15%; H, 9,15%; N, 10,59%. Encontrado: C, 68,20%, H, 9,35%; N, 10,54%.

IR (KBr): 3300 cm^{-1} (N-H, O-H)

RMN (CCl_4 , 60 MHz): 1,8 (m, 6H, $CH_2-CH_2-CH_2$); 2,63 (ba, 10H, OH, NH, NH_2 y CH_2-N); 3,56 (m, 3H, $CH(OH)$ y CH_2-O); 4,26 (m, 1H, Ar-CH-O); 6,6-7,2 (m, 4H, Ar.).

1-(2-Fenilacetamidoetil)amino-3-fenoxi-2-propanol (88)

En un matraz provisto de agitación magnética se dispone 1 g (4,76 mmoles) de la diamina 140, disuelta en 10 ml de tetrahidrofurano y se adicionan 0,76 g (4,76 mmoles) de carbonato sódico disueltos en 10 ml de agua. A continuación se añaden lentamente 0,73 g (4,76 mmoles) de cloruro de fenilacetilo, disueltos en 10 ml de tetrahidrofurano. La mezcla se deja en agitación constante durante 30 minutos. Transcurrido dicho tiempo se extrae con éter (3X40 ml) y las capas etéreas reunidas se lavan una vez con agua, se secan, filtran y evaporan a sequedad proporcionando un residuo sólido que recristalizado de acetato de etilo/éter pesa 310 mg (Rdto. 21%).

Los datos espectroscópicos así como el análisis elemental concuerdan con los obtenidos para el mismo producto preparado por un método distinto y figuran más adelante.

1-(2-Fenilacetamidoetilamino)-3-(1,2,3,4-tetrahydro-1-naftoxi-2-propanol (102)

Una mezcla de 1,25 g (4,73 mmoles) de la diamina 141 disuelta en 10 ml de tetrahidrofurano y 0,75 g (4,73 mmoles) de carbonato sódico disueltos en 20 ml de agua se dispone en un matraz provisto de agitación magnética. Mediante un embudo se adicionan 0,73 g (4,73 mmoles) de cloruro de fenilacetilo,

disueltos en 10 ml de tetrahidrofurano. Terminada la adición, la mezcla se deja en agitación continua durante 30 minutos a temperatura ambiente. A continuación se extrae con éter, lavando las fases etéreas reunidas con agua. Posteriormente se secan, filtran y evaporan proporcionando un residuo que tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice ($\text{CHCl}_3\text{-CH}_3\text{OH}$ 90:2) rindió 0,50 g del compuesto 103 esperado (Rdto. 27%).

Los datos espectroscópicos concuerdan con los obtenidos para el mismo producto preparado por un método distinto y figuran más adelante.

N-(2-Aminoetil)fenilacetamida (144)

En un matraz de reacción provisto de refrigerante de reflujo y agitación magnética se disponen 22,26 g (148,4 mmoles) de fenilacetato de metilo y 35,61 g (593,6 mmoles) de etilendiamina. La mezcla se calienta externamente durante 24 horas a la temperatura de $100\pm 10^\circ\text{C}$ mediante un baño de silicona. Seguidamente se deja enfriar y se vierte sobre 130 ml de agua destilada, la suspensión resultante se filtra y el líquido filtrado se evapora a sequedad obteniéndose 23,34 g del producto impurificado con N,N'-etilenbis(fenilacetamida) (146). Se consigue separar la monoamida de la diamida por cromatografía en columna sobre gel de sílice, en la que al eluir con $\text{Cl}_2\text{CH/CH}_3\text{OH}$ (90:10) se obtuvieron 17,2 g de N-(2-aminoetil)fenilacetamida (Rdto. 65%). Los puntos de fusión fueron de $192\text{-}194^\circ\text{C}$ para la monoamida 144 y de $158\text{-}159^\circ\text{C}$ para la diamida 146.

IR (KBr) de la monoamida 144 : $3200\text{-}3500\text{ cm}^{-1}$ (ba, -N-H); 1690 cm^{-1} (-C=O).

RMN- ^1H (CDCl_3 , 60 MHz) de la monoamida 144: 1,4 (ba, 2H, $\text{NH}_2\text{-}$); 2,6 (t, 2H, $\text{-CH}_2\text{-NH}$); 3,1 (t, 2H, $\text{-CH}_2\text{-NH-CO-}$); 3,4 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-Ar}$); 6,8 (ba, 1H, NH-CO-); 7,0 (s, 5H, Ar.)

IR (KBr) de la diamida 146: 3100-3500 cm^{-1} (ba, -N-H); 1680 cm^{-1} (-C=O, amida I); 1550 cm^{-1} (N-C=O, amida II).

RMN- ^1H ($\text{CDCl}_3/\text{DMSO-d}_6$) de la diamida 146: 3,2 (t, 2H, $\text{CH}_2\text{-NH-}$); 3,4 (s, 4H, $-\text{CH}_2\text{-Ar.}$); 6,6 (ba, 2H, $-\text{NH-CO-}$); 7,0 (s, 10H, Ar.)..

Isobutirato de etilo (177)

En un matraz provisto de agitación magnética y refrigerante, se disponen 5 ml de ácido sulfúrico, 100 ml de etanol absoluto y 50 ml de ácido isobutírico (0,55 mmoles) ($d=0,968 \text{ g/cm}^3$), la mezcla anterior se deja a reflujo durante 16 horas y a continuación se destila. A 35-40°C se elimina el éter y a 110-112°C (presión atmosférica) destilaron 43,6 g de isobutirato de etilo (Rdto. 68%).

N-(2-Aminoetil)isobutiramida (145)

Una mezcla de 10 g (86,2 mmoles) de isobutirato de etilo y 31,03 g (5,172 moles) de etilendiamina se introduce en un reactor de tubo cerrado y se calienta durante 5 horas a 150°C. Transcurrido dicho tiempo, se deja enfriar, se evapora el exceso de etilendiamina y a continuación se destila el residuo (p.eb. 148-150°C, 0,1-0,2 mm de Hg) obteniéndose 3,58 g de la isobutiramida (145) (Rdto. 32%).

IR (KBr) de la monoamida 145: 3100-3500 cm^{-1} (ba, -N-H); 1660 cm^{-1} (-C=O, amida I); 1550 cm^{-1} (N-C=O, amida II).

RMN- ^1H (CDCl_3 , 60 MHz) de la monoamida 145: 1,1 (d, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{-}$); 2,4 (m, 1H, $-\text{CH-}$); 2,8 (t, 2H, $-\text{CH}_2\text{-NH}$); 3,2 (t, 2H, $-\text{CH}_2\text{-NH-CO-}$); 7,1 (ba, 1H, NH-CO-).

RMN- ^{13}C (CDCl_3) de la monoamida (145): 19,14 ($\text{CH}_3\text{-}$); 19,80 ($\text{CH}_3\text{-}$); 34,73 ($-\text{CH-}$); 40,90 ($\text{CH}_2\text{-amida}$); 41,43 ($\text{CH}_2\text{-amina}$); 177,5 (C=O).

IR (KBr) de la diamida 147: 3100-3500 cm^{-1} (-N-H); 1670 cm^{-1} (-C=O, amida I); 1550 cm^{-1} (N-C=O, amida II).

RMN- ^1H (CDCl_3 , 60 MHz) de la diamida 147: 1,05 (d, 6H, - CH_3); 2,3 (m, 1H, -CH-); 3,2 (m, 4H, - $\text{CH}_2\text{-N}$ -); 6,9 (ba, 2H, NH-CO-).

RMN- ^{13}C (DMSO-d_6) de la diamida 147: 19,37 (CH_3 -); 33,91 (-CH-); 38,27 ($\text{CH}_2\text{-NH-C=O}$); 176,01 (-C=O).

N-(2-FENILACETAMIDOETIL)PROPANOLAMINAS. METODO GENERAL 5.

En un matraz de reacción provisto de agitación magnética, se dispone una mezcla de 0,01 moles del epóxido adecuado, 0,01 moles de N-(2-aminoetil)fenilacetamida (144) y 122 ml de isopropanol. La mezcla se deja a temperatura de reflujo durante 16 horas; transcurrido dicho tiempo, se evapora a presión reducida a fin de eliminar el disolvente. Posteriormente el residuo obtenido se somete a sucesivas recristalizaciones de acetato de etilo en unos casos o bien de acetato de etilo-hexano en otros.

1-(2-Fenilacetamidoetil)amino-3-fenoxi-2-propanol (88)

Según el procedimiento general 5, se parte de 2 g (13 mmoles) de fenoximetiloxirano (126), 2,37 g (13 mmoles) de N-(2-aminoetil)fenilacetamida (144) y 122 ml de isopropanol como disolvente. Se obtienen 2,20 g de 1-(2-fenilacetamidoetil)amino-3-fenoxi-2-propanol, tras recristalización de acetato de etilo (Rdto 51%). El sólido blanco obtenido presentó un punto de fusión de 110-112°C.

Análisis elemental calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{N}_2$: C, 69,48%; N, 8,53%; H, 7,36%. Encontrado: C, 69,24%; N, 8,57%; H, 7,37%.

IR (CHCl_3); 3400-3500 cm^{-1} (ba, -OH, -NH); 1660 cm^{-1} (-C=O, amida I); 1550 cm^{-1} (N-C=O, amida II).

RMN- ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): véase Tabla 16

RMN- ^{13}C (CDCl_3): véase Tabla 19

1-Benciloxi-3-(2-fenilacetamidoetil)-2-propanol (90)

Se parte de 3 g (18,2 mmoles) de benciloximetiloxirano (130) 3,25 g (18,2 mmoles) de la fenilacetamida (144) y 180 ml de isopropanol y se obtienen 2,85 g de la correspondiente amida (Rdto. 45%). El sólido obtenido recristalizado de acetato de etilo muestra un punto de fusión de 91-93°C.

Análisis elemental calculado para $C_{20}H_{26}O_3N$: C, 70,15%; H, 7,65%; N, 8,18%. Encontrado: C, 69,87%; H, 7,47%; N, 8,42%.

IR ($CHCl_3$): 3300-3500 cm^{-1} (ba, -NH y -OH); 1650 cm^{-1} (-C=O, amida I); 1500 cm^{-1} (N-C=O, amida II)

RMN- 1H ($CDCl_3$, 200 MHz): véase Tabla 16

RMN- ^{13}C ($CDCl_3$): véase Tabla 19

1-(2-Fenilacetamidoetil)amino-3-(2-feniletoksi)-2-propanol (92)

A partir de 3 g (16,8 mmoles) de (2-feniletoksi)metiloxirano (131), 3 g (16,8 mmoles) de la fenilacetamida (144) y 150 ml de isopropanol, operando según el método general 5 se obtuvieron 3,06 g de la correspondiente amida (92), recristalizada de acetato de etilo (Rdto. 51%). Punto de fusión 98-103°C.

Análisis elemental calculado para $C_{21}H_{26}O_3N_2$: C, 69,68%; H, 8,04%; N, 7,60%. Encontrado: C, 70,75%; H, 7,91%; N, 7,85%.

IR (KBr): 3400 cm^{-1} (ba, -NH y -OH); 1660 cm^{-1} (-C=O, amida I); 1500 cm^{-1} (N-C=O, amida II)

RMN- 1H ($CDCl_3$, 200 MHz): véase Tabla 16

RMN- ^{13}C ($CDCl_3$): véase Tabla 19

1-(2-Fenilacetamidoetil)amino-3-(3-fenilpropoxi)-2-propanol (94)

Partiendo de 2 g (10,2 mmoles) de (3-fenilpropoxi)metiloxirano (132), 1,9 g (10,2 mmoles) de la fenilacetamida (144) y 100 ml de isopropanol como disolvente, se obtuvieron 2,69 g de producto, que posteriormente se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con $\text{Cl}_3\text{CH} / \text{CH}_3\text{OH}$ (98:2). A continuación, el sólido obtenido se recrystalizó de acetato de etilo obteniéndose 1,81 g de 1-(2-fenilacetamidoetil)amino-3-(3-fenilpropoxi)-2-propanol, de punto de fusión 84-86°C (Rdto. 47%).

Análisis elemental calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{N}_2$: C, 71,32%; H, 8,16%; N, 7,56%. Encontrado: C, 71,55%; H, 8,45%; N, 7,62%.

IR (KBr): 3200-3500 cm^{-1} (ba, -NH y -OH); 1670 cm^{-1} (-C=O, amida I); 1500 cm^{-1} (N-C=O, amida II)

RMN- ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): véase Tabla 16

RMN- ^{13}C (CDCl_3): véase Tabla 19

1-(2-Fenilacetamidoetil)amino-3-(2-fenoxietoxi)-2-propanol (96)

Partiendo de 2 g (10,3 mmoles) de 2-fenoxietoximetiloxirano (133), 1,83 g (10,3 mmoles) de fenilacetamida (144) y 100 ml de isopropanol como disolvente y operando según el método general 5, se obtuvieron 1,7 g del producto 96, una vez recrystalizado de acetato de etilo (Rdto. 44%). Punto de fusión 81-83°C.

Análisis elemental calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{N}_2$: C, 67,71%; H, 7,57%; N, 7,52%. Encontrado: C, 67,87%; H, 7,86%, N, 7,58%.

IR (KBr): 3200-3500 cm^{-1} (ba, -NH y -OH); 1670 cm^{-1} (-C=O, amida I); 1550 cm^{-1} (N-C=O, amida II)

RMN- ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): véase Tabla 16

RMN- ^{13}C (CDCl_3): véase Tabla 19

1-Cinamiloxi-3-(2-fenilacetamidoetil)amino-2-propanol (98)

Siguiendo el método general 5 descrito, a partir de 2 g (10,5 mmoles) de cinamiloximetiloxirano (134), 1,87 g (10,5 mmoles) de la aminoamida (144) y 105 ml de isopropanol como disolvente se obtuvieron 3,80 g de producto bruto de reacción. Una vez recristalizado de acetato de etilo rindieron 2,2 g de la amida 98 (Rdto. 56%). Punto de fusión 85-87°C.

Análisis elemental calculado para $C_{22}H_{28}O_3N_2$: C, 71,71%; H, 7,65%; N, 7,60%. Encontrado: C, 71,16%; H, 7,61%; N, 7,53%.

IR (KBr): 3200-3500 cm^{-1} (ba, -NH y -OH); 1670 cm^{-1} (C=O, amida I); 1500 cm^{-1} (N-C=O, amida II).

RMN- 1H ($CDCl_3$, 200 MHz): véase Tabla 16

RMN- ^{13}C ($CDCl_3$): véase Tabla 19

1-(2-Fenilacetamidoetil)amino-3-(1-fenilbutoxi)-2-propanol (100)

A partir de 1 g (4,85 mmoles) de (1-fenilbutoxi) metiloxirano (135) y 0,86 g (4,85 mmoles) de la fenilacetamida (144) disueltos en 50 ml de isopropanol, siguiendo el método general 5 se obtuvieron 2,1 g del producto bruto de reacción, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con CCl_4/CH_3OH (90:10 - 88:12) y posteriormente se recristalizó de acetato de etilo, obteniendo 1,01 g de la amida (100) correspondiente (Rdto. 54%). Punto de fusión 117-119°C.

Análisis elemental calculado para $C_{25}H_{34}O_7N_2$: C, 63,27%; H, 7,22%; N, 5,90. Encontrado: C, 63,33%; H, 7,23%; N, 5,88%.

RMN- 1H ($CDCl_3$, 200 MHz): véase Tabla 16

RMN- ^{13}C ($CDCl_3$): véase Tabla 19

1-(2-Fenilacetamidoetil)amino-3-(1,2,3,4-tetrahidro-1-naftoxi)-2-propanol (102)

Partiendo de 2 g (9,9 mmoles) de (1,2,3,4-tetrahidro-1-naftoxi)metiloxirano (136), 1,76 g (9,9 mmoles) de la fenilacetamida (144) y 100 ml de isopropanol, se obtuvieron 3,43 g de producto bruto de reacción, que posteriormente se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con $\text{CCl}_4\text{H}/\text{CH}_3\text{OH}$ (92:8). Tras una recristalización de acetato de etilo, se obtuvieron 1,43 g de la amida 104 (Rdto. 37%). Punto de fusión 68-70°C.

Análisis elemental calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{N}_2$: C, 72,22%, N, 7,32%; H, 7,90%. Encontrado: C, 72,24%; N, 7,50%; H, 8,11%.

IR (KBr): 3200-3400 cm^{-1} (ba, -OH y -NH); 1660 cm^{-1} (C=O, amida I); 1500 cm^{-1} (N-C=O, amida II).

RMN- ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): véase Tabla 16

RMN- ^{13}C (CDCl_3): véase Tabla 19

N-(2-ISOBUTIRAMIDOETIL)PROPANOLAMINAS. METODO GENERAL 6.

En un matraz provisto de agitación magnética y refrigerante de reflujo se disponen 10 mmoles del epóxido adecuado en cada caso y 10 mmoles de N-(2-aminoetil)isobutiramida (145) junto con 120 ml de isopropanol como disolvente. La mezcla se deja a temperatura de reflujo durante 16 horas y transcurrido dicho tiempo se elimina el disolvente a presión reducida. Seguidamente se extrae con diclorometano y se purifica el extracto por cromatografía en columna, por recristalización de la base ó en algunos casos formación de un derivado sólido (oxalato o clorhidrato).

1-Fenoxi-3-(2-isobutiramidoetil)amino-2-propanol (89)

Según el método general 6 descrito, a partir de 1,5 g (10 mmoles) de fenoximetiloxirano (126), 1,3 g (10 mmoles) de N-(2-aminoetil)isobutiramida (145) y 120 ml de isopropanol, se obtuvieron 1,25 g de la correspondiente amida 89 (Rdto. 45%) que, recristalizada de acetato de etilo, mostró un punto de fusión de 120-123°C.

Análisis elemental calculado para $C_{15}H_{24}O_3N_2$: C, 64,26%; H, 8,63%; N, 9,99%. Encontrado: C, 63,98%; H, 8,65%; N, 9,75%.

IR($CHCl_3$): 3400-3500 cm^{-1} (ba, -OH, -NH); 1680 cm^{-1} (C=O, amida I); 1500 cm^{-1} (N-C=O, amida II)

RMN- 1H ($CDCl_3$, 200 MHz): véase Tabla 17.

RMN- ^{13}C ($CDCl_3$): véase Tabla 20

1-Benciloxi-3-(2-isobutiramidoetil)amino-2-propanol (91)

Partiendo de 2 g (12,2 mmoles) de benciloximetiloxirano (131), 1,58 g (12,2 mmoles) de la isobutiramida (145) y 100 ml de isopropanol como disolvente se obtuvieron 2,1 g de la amida 91 (Rdto. 58%). De una fracción se precipitó el oxalato, que recristalizado de acetona-etanol mostró un punto de fusión de 124-128°C.

Análisis elemental calculado para $C_{16}H_{26}O_3N_2$: C, 56,24%; H, 7,34%; N, 7,28%. Encontrado: C, 55,84%; H, 7,38%; N, 7,08%.

IR ($CHCl_3$): 3200-3300 cm^{-1} (ba, -OH, -NH); 1670 cm^{-1} (C=O, amida I); 1530 cm^{-1} (N-C=O, amida II)

RMN- 1H ($CDCl_3$, 200 MHz): véase Tabla 17.

RMN- ^{13}C ($CDCl_3$): véase Tabla 20

1-(2-Feniletoksi)-3-(2-isobutiramidoetil)amino-2-propanol

(93)

A partir de 3 g (16,8 mmoles) de 2-feniletoximetiloxirano (131), 2,19 g (16,85 mmoles) de la isobutiramida (145) y 150 ml de isopropanol como disolvente, procediendo según el método general 6 se obtuvieron 2,2 g de la correspondiente amida (Rdto. 42%). Recristalizada de acetato de etilo presentó un punto de fusión de 112-116°C.

IR (KBr): 3290 cm^{-1} (ba, -OH, -NH); 1655 (C=O, amida I); 1500 (N-C=O, amida II)

Análisis elemental calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{O}_3\text{N}_2$: C, 66,20%; H, 9,15%; N, 9,08%. Encontrado: C, 66,26%; H, 9,29%; N, 9,05%.

RMN- ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): véase Tabla 17.

RMN- ^{13}C (CDCl_3): véase Tabla 20

1-(3-Fenilpropoxi)-3-(2-isobutiramidoetil)amino-2-propanol

(95)

A partir de 3 g (15,6 mmoles) de 3-fenilpropoximetiloxirano (132) y 2,03 g (15,6 mmoles) de la isobutiramida (145) disueltos en 150 ml de isopropanol, se obtuvieron 4,15 g de la amida 95 (Rdto.79%). Una vez precipitado su oxalato y recristalizado de acetona-etanol, el sólido resultante ofreció un punto de fusión de 101-105°C.

Análisis elemental calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_7\text{N}_2$: C, 58,23%; H, 7,82%; N, 6,79%. Encontrado: C, 58,25%; H, 7,90%; N, 6,73%.

IR (KBr): 3300 cm^{-1} (ba, -OH, -NH); 1660 (C=O, amida I); 1500 (N-C=O; amida II).

RMN- ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): véase Tabla 17.

RMN- ^{13}C (CDCl_3): véase Tabla 20

1-(3-Fenoxietoxi)-3-(2-isobutiramidoetil)amino-2-propanol
(97)

Partiendo de 2 g (9,9 mmoles) de 2-fenoxietoximetiloxirano (133) y 1,29 g (9,9 mmoles) de la isobutiramida (145) disueltos en 100 ml de isopropanol, se obtuvieron 1,73 g de la amida esperada (Rdto. 51%). Posteriormente se precipitó el oxalato, que recristalizado de acetona-etanol resultó ser un sólido blanco que funde a 119-124°C.

Análisis elemental calculado para $C_{19}H_{20}O_6N_2$: C, 55,06%; H, 7,29%; N, 6,75%. Encontrado: C, 54,64%; H, 7,29%; N, 6,46%.

IR ($CHCl_3$): 3400-3500 cm^{-1} (ba, -OH, -NH); 1680 cm^{-1} (C=O, amida I); 1500 cm^{-1} (N-C=O, amida II).

RMN- 1H ($CDCl_3$, 200 MHz); véase Tabla 17.

RMN- ^{13}C ($CDCl_3$): véase Tabla 20

1-Cinamiloxi-3-(2-isobutiramidoetil)amino-2-propanol (99)

Según el método general descrito, partiendo de 3 g (15,7 mmoles) de cinamiloximetiloxirano (134) y 2,05 g (15,7 mmoles) de la aminoamida (145) disueltos en 160 ml de isopropanol, se obtuvieron 1,01 g de la amida correspondiente (Rdto. 50%). Precipitado el oxalato y posteriormente recristalizado de acetona-etanol, ofreció un punto de fusión de 115-117°C.

Análisis elemental calculado para $C_{20}H_{20}O_7N_2$: C, 58,52%; H, 7,37%; N, 6,82%; Encontrado: C, 58,56%; H, 7,49%; N, 6,77%.

IR ($CHCl_3$): 3300 cm^{-1} (ba, -OH, -NH); 1650 cm^{-1} (C=O, amida I); 1500 cm^{-1} (N-C=O, amida II).

RMN- 1H ($CDCl_3$, 200 MHz): véase Tabla 17.

RMN- ^{13}C ($CDCl_3$): véase Tabla 20

1-(2-Isobutiramidoetil)amino-3-(1-fenilbutoxi)-2-propanol
(101)

Partiendo de 2 g (9,7 mmoles) de (1-fenilbutoxi)metiloxirano (135), 1,3 g (9,7 mmoles) de N-(2-aminoetil)isobutiramida (145) y 100 ml de isopropanol, se obtuvieron 2,04 g de la correspondiente amida 101 (Rdto 89%). De una fracción se precipitó el oxalato que recrystalizado de acetona-etanol mostró un punto de fusión de 154-157°C.

Análisis elemental calculado para $C_{21}H_{32}O_7N_2$: C, 59,13%; H, 8,03%; N, 6,57%. Encontrado: C, 58,89%; H, 8,39%; N, 6,56%.

IR (KBr): 3200-3500 cm^{-1} (ba, -OH, -NH); 1660 cm^{-1} (C=O, amida I); 1500 cm^{-1} (N-C=O, amida II)

RMN- 1H ($CDCl_3$, 200 MHz): véase Tabla 17.

RMN- ^{13}C ($CDCl_3$): véase Tabla 20

1-(2-Isobutiramidoetil)amino-3-(1,2,3,4-tetrahydro-1-naftoxi)-2-propanol (103)

Partiendo de 2 g (9,9 mmoles) de (1,2,3,4-tetrahydro-1-naftoxi)metiloxirano (136) y 128 g (9,9 mmoles) de la isobutiramida (145) disueltos en 100 ml de isopropanol y procediendo según el método general 6 se obtuvieron 1,97 g de la amida correspondiente 103 (Rdto. 60%). De una fracción se precipitó el oxalato que recrystalizado de acetona-etanol presentó un punto de fusión de 130-134°C.

Análisis elemental calculado para $C_{21}H_{32}O_7N_2$: C, 59,42%; H, 7,60%; N, 6,59%. Encontrado: C, 59,24%; H, 7,63%; N, 6,28%.

IR ($CHCl_3$): 3300 cm^{-1} (ba, -OH, -NH); 1660 cm^{-1} (C=O, amida I); 1500 cm^{-1} (N-C=O, amida II)

RMN- 1H ($CDCl_3$, 200 MHz): véase Tabla 17.

RMN- ^{13}C ($CDCl_3$): véase Tabla 20

4.4 SINTESIS DE eritro Y ereo 2-ARILOXI- 1-(2-PIPERIDIL)ETANOLES.

2-Oxiranilpiridina (155)

En un matraz de 250 ml, provisto de agitación magnética, se disponen 5 g (47,6 mmoles) de 2-vinilpiridina recién destilada (58-60°C, P=15 mm de Hg), 125 ml de una mezcla de dioxano-agua (3:7) y 2,5 ml de ácido acético destilado. A continuación se añaden lentamente (unos 15 minutos) 9 g (50,6 mmoles) de N-bromosuccinimida, dejando la mezcla en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Transcurrido dicho tiempo y enfriando exteriormente con un baño de hielo, se adicionan en pequeñas porciones 10 g (94,3 mmoles) de carbonato sódico. La mezcla de reacción se mantiene en constante agitación a temperatura ambiente durante 5 horas. Se añade una cantidad de agua suficiente para disolver el resto de carbonato sódico, extrayéndose a continuación primero con éter (2X30 ml) y, seguidamente, con diclorometano (3X30 ml). Los extractos obtenidos se secan conjuntamente sobre sulfato sódico anhidro, se filtran y evaporan a presión reducida. Con el fin de eliminar por completo el dioxano y las trazas de agua, el residuo se disuelve en benceno y se evapora a sequedad, repitiéndose varias veces esa misma operación. El aceite resultante se purifica por destilación (26°C, 0,01 mm de Hg) obteniéndose 3,68 g (Rdto. 64%) de 2-oxiranilpiridina, que fue identificada por sus datos espectroscópicos.

IR (NaCl): 1090 cm^{-1} (-C-O-)

RMN-¹H (CCl₄, 60 MHz): 2,6-2,9 (dd, 2H, -C²H₂); 3,7 (dd, 1H, -C¹H); 6,7-7,1 (m, 2H, C⁵H- y C³H-); 7,2-7,6 (m, 1H, C⁴H-); 8,2 (m, 1H, C⁶H-).

2-Fenoxi-1-(2-piridil)etanol (148)

En un matraz de tres bocas provisto de refrigerante de reflujo, entrada de gases y agitación magnética, se disponen 5,75 g (49,6 mmoles) de fenóxido sódico, sobre el que se añaden 12 ml de dioxano destilado, agitando hasta total disolución. Seguidamente, se introducen en el matraz mediante un embudo de adición 3 g (24,8 mmoles) de 2-oxiranilpiridina (155), disueltos en 12 ml de dioxano y se mantiene la mezcla a temperatura de reflujo, bajo atmósfera inerte, durante 1 hora 30 minutos. Transcurrido dicho tiempo y después de evaporar el disolvente a sequedad, se extrae con benceno (3X50 ml), se lavan primero los extractos con disolución de hidróxido sódico 2N y después con disolución saturada de bicarbonato sódico. Las fases orgánicas se secan, se filtran y posteriormente, se evapora el disolvente a presión reducida, obteniéndose 5,4 g de un residuo oleoso que se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con benceno-cloroformo (90:10). De este modo se recuperan 3,6 g de 2-fenoxi-1-(2-piridil)etanol (Rdto. 58%). De una parte alícuota se precipitó su hidrocioruro, que recristalizado de etanol-éter presentó un punto de fusión de 134-136°C.

Análisis elemental calculado para $C_{13}H_{14}O_2NCl$: C, 62,03%; H, 5,61%; N, 5,56%; Cl, 14,08%. Encontrado: C, 61,75%; H, 5,60%; N, 5,54%; Cl, 14,07%.

RMN-¹H (CDCl₃, 60 MHz): 4,2 (m, 2H, -O-CH₂-); 4,5 (ba, 1H, -OH); 4,9 (t, 1H, -CH-O-); 6,4-7,5 (m, 8H, C²H, C⁴H y C⁵H de la piridina y C²H, C³H, C⁴H, C⁵H y C⁶H del fenilo); 8,3 (d, 1H, C⁶H de la piridina)

El subproducto 156 que acompaña al compuesto 148 en esta reacción se aisló por cromatografía en columna sobre gel de sílice al eluir con benceno-cloroformo (80:20). De una fracción se precipitó su hidrocioruro, que recristalizado de etanol-éter presentó un punto de fusión de 118-120°C.

RMN-¹H (CDCl₃, 60 MHz): 3,96 (m, 2H, -O-CH₂); 4,3 (ba, 1H, -OH); 5,30 (m, 1H, -CH-O-); 6,3-7,8 (m, 8H, C³H, C⁴H y C⁵H de la piridina y C²H, C³H, C⁴H, C⁵H y C⁶H del fenilo); 8,1 (d, 1H, C⁶H de la piridina).

2-(1-Naftoxi)-1-(2-piridil)etanol (149)

Se disponen 1,10 g (6,61 mmoles) de 1-naftóxido sódico disueltos en 35 ml de dimetilformamida, en un matraz de tres bocas provisto de agitación magnética, refrigerante de reflujo y entrada de gases. Mediante un embudo de adición se añaden a la disolución 400 mg (3,31 mmoles) de 2-oxiranilpiridina (155) disueltos en 15 ml de dimetilformamida, manteniendo la mezcla de reacción bajo atmósfera inerte de nitrógeno. La mezcla se deja en agitación a una temperatura aproximada de 60±5°C durante 17 horas. Transcurrido dicho tiempo, se vierte el contenido del matraz sobre 100 ml de agua y se extrae con éter (3X50 ml). Los extractos etéreos reunidos se lavan primero con agua, a continuación con una disolución de hidróxido sódico 1N y de nuevo con agua. Después de secar sobre sulfato sódico anhidro, filtrar y evaporar a sequedad, se recuperan 770 mg de un residuo oleoso que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con hexano-acetato de etilo (80:20). Se obtuvieron 440 mg de 2-(1-naftoxi)-1-(2-piridil)etanol (Rdto. 50%). Una parte alícuota recristalizada de éter-acetato de etilo presenta un punto de fusión de 102-104°C.

Análisis elemental calculado para C₁₇H₁₅O₂N: C, 76,96%; N, 5,28%; H, 5,69%. Encontrado: C, 77,02%; N, 5,25%; H, 5,63%.

RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz): 4,28-4,45 (m, 2H, -O-CH₂-); 4,55 (ba, 1H, -OH); 5,26 (t, 1H, -CH-O-); 6,82 (dd, 1H, -C²H naftilo); 7,17-7,55 (m, 6H, C³H y C⁵H del piridilo, C³H, C⁴H, C⁵H y C⁷H del naftilo); 7,65-7,82 (m, 2H, C⁴H piridilo y C⁵H naftilo); 8,12-8,22 (m, 1H, C⁶H naftilo); 8,55-8,63 (m, 1H, C⁶H piridilo).

El subproducto 157 aislado de la mezcla de reacción por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) se purificó por formación del hidrocioruro y posterior recristalización de etanol-éter. El sólido resultante presentó un punto de fusión de 169-171°C. Dicho compuesto fue identificado por su análisis elemental y por sus datos espectroscópicos.

Análisis elemental calculado para $C_{17}H_{16}O_2NCl$: C, 67,62%; H, 5,34%; N, 4,64%; Cl, 11,74%. Encontrado: C, 67,59%; H, 5,41%; N, 4,60%; Cl, 11,69%.

RMN-¹H (DMSO, 200 MHz): 4,0 (d, 2H, C¹H₂); 5,1 (ba, 1H, OH); 5,8 (t, 1H, C²H); 6,8 (d, 1H, C²H del naftilo); 7,2-7,6 (sc, 5H, C³H, C⁴H, C⁶H, C⁷H del naftilo y C⁸H de la piridina); 7,7 (t, 1H, C³H); 7,6-7,9 (m, 1H, C⁵H); 8,2 (t, 1H, C⁴H); 8,4-8,5 (m, 1H, C⁸H); 8,72 (d, 1H, C⁶H).

2-(2-Naftoxi)-1-(2-piridil)etanol (150)

En un matraz de 3 bocas provisto de refrigerante, entrada de gases y agitación magnética se pesan 0,95 g (que equivalen a 19,8 mmoles) de hidruro sódico, en dispersión en aceite mineral. El hidruro se lava tres veces con hexano, que se separa por decantación, y finalmente se suspende en 50 ml de dimetilformamida. Seguidamente se añaden 1,25 g (8,67 mmoles) de β-naftol disueltos en 50 ml de dimetilformamida y manteniendo la reacción bajo atmósfera inerte de nitrógeno, se adiciona 1 g (8,26 mmoles) de 2-oxiranilpiridina. La mezcla resultante se deja en continua agitación a 60°C durante 12 horas. Transcurrido dicho tiempo se vierte el contenido del matraz sobre 100 ml de agua y se extrae con éter (3x50 ml), lavando las capas etéreas con disolución de hidróxido sódico 2N y después, con agua. Los extractos orgánicos se secan, se filtran y evaporan a presión reducida, proporcionando 1,39 g de un residuo oleoso que se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con hexano-acetato de etilo

(80:20). Se obtuvieron 830 mg de 2-(2-naftoxi)-1-(2-piridil)etanol (Rdto. 38%). De una muestra se precipitó su hidrocioruro, que recristalizado de éter-acetato de etilo mostró un punto de fusión de 165-167°C.

Análisis elemental calculado para $C_{17}H_{15}O_2N$: C, 76,96%; H, 5,69%; N, 5,28%. Encontrado: C, 77,12%; H, 5,48%; N, 5,31%.

RMN-¹H (CDCl₃, 60 MHz): 3,9 (ba, 1H, -OH); 4,1 (d, 2H, -O-CH₂-); 5,0 (t, 1H, -O-CH-); 7,0 (m, C²H naftilo); 7,1 (m, 8H, piridilo y naftilo); 8,3 (d, 1H, C⁶H piridilo).

2-(3-Toliloxi)-1-(2-piridil)etanol (151)

En un matraz de tres bocas provisto de agitación magnética, entrada de gases y refrigerante de reflujo se pesan 1,90 g (que equivalen a 39,6 mmoles) de hidruro sódico (al 50%, suspensión en parafinas), que se lava 3 veces consecutivas con hexano, separando cada vez el disolvente por decantación. El sólido decantado se suspende en 100 ml de dimetilformamida recién destilada y, manteniendo la reacción bajo atmósfera inerte de nitrógeno, se adicionan 3,57 g (33,0 mmoles) de *meta*-cresol y 2 g (16,5 mmoles) de 2-oxiranilpiridina. La mezcla resultante se mantiene en continua agitación a la temperatura de 60°C (mediante un baño de silicona termostatzado) durante 7 horas. Transcurrido dicho tiempo se vierte sobre agua y se extrae con éter (3x50 ml), lavando los extractos con disolución acuosa de hidróxido sódico 2N. Las fases orgánicas se secan sobre sulfato sódico anhidro, se filtran y se evapora el éter a presión reducida, obteniéndose 2,53 g de producto bruto, que posteriormente se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (40:60). Se obtienen así 2,0 g (Rdto. 53%) del producto 151.

Análisis elemental calculado para $C_{14}H_{13}O_2N$: C, 73,43%; N, 6,11%; H, 6,59%. Encontrado: C, 73,42%; N, 6,16%; H, 6,62%.

RMN-¹H (CDCl₃, 60 MHz): 2,1 (s, 3H, -CH₃); 4,1 (d, 2H, -O-CH₂-); 4,4 (s, 1H, -OH); 4,9 (t, 1H, -CH-O); 6,5-7,5 (m, 7H, Ar.); 8,4 (d, 1H, C⁶H de la piridina)

2-(4-Toliloxi)-1-(2-piridil)etanol (152)

En un matraz de tres bocas provisto de agitación magnética, refrigerante de reflujo y entrada de gases, se disponen 2,84 g (que equivalen a 59,16 mmoles) de hidruro sódico (dispersión en parafinas al 50% P/P), que debe lavarse 3 veces consecutivas con pequeñas porciones de hexano, separando este por decantación. El residuo obtenido se trata con 160 ml de dimetilformamida y, manteniendo la reacción en agitación y bajo atmósfera de nitrógeno, se adicionan 5,36 g (49,56 mmoles) de *para*-cresol y 3 g (24,8 mmoles) de 2-oxiranilpiridina. La mezcla resultante se mantiene en agitación a temperatura de 60±10°C durante 7 horas. Transcurrido dicho tiempo, se vierte el contenido del matraz sobre 100 ml de agua y se extrae con éter (3X40 ml), lavando 2 veces los extractos orgánicos con disolución acuosa de hidróxido sódico 2N y posteriormente con agua. Las fases etéreas se secan, se filtran y se evapora el éter a presión reducida. El producto resultante se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexano-acetato de etilo (30:70) a fin de eliminar la 2-acetilpiridina formada durante la reacción, obteniéndose 3,40 g (Rdto. 60%) de 2-(4-metilfenoxi)-1-(2-piridil)etanol.

Análisis elemental calculado para C₁₄H₁₅O₂N: C, 73,34%; N, 6,11%; H, 6,59%. Encontrado: C, 73,38%; N, 6,06%; H, 6,54%.

RMN-¹H (CDCl₃, 60 MHz): 3,3 (s, 3H, -CH₃); 4,1 (d, 2H, -O-CH₂-); 4,2 (ba, 1H, -OH); 4,8 (m, 1H, -CH-O); 6,4-7,5 (m, 7H, Ar.); 8,2 (d, 1H, C⁶H piridina)

2-Benciloxi-1-(2-piridil)etanol (153)

En un matraz de tres bocas, provisto de agitación magnética, refrigerante de reflujo, entrada de gases y embudo de adición, se disponen 3,21 g (29,7 mmoles) de alcohol bencílico disueltos en 45 ml de diclorometano. Bajo atmósfera inerte se adicionan 2,33 g (16,4 mmoles) de trifluoruro de boro-eterato y, seguidamente, mediante un embudo de adición se añaden 0,9 g (7,44 mmoles) de 2-oxiranilpiridina (155). La mezcla se mantiene a la temperatura de reflujo durante 12 horas, transcurridas las cuales se elimina el diclorometano por evaporación a presión reducida. El residuo resultante se trata con HCl 2N hasta pH ácido y se extrae con éter (3X40 ml). La fase acuosa se alcaliniza con hidróxido sódico 2N y se extrae con diclorometano (3X50 ml). Estas últimas capas orgánicas se lavan dos veces con agua, se secan y se evaporan a presión reducida, proporcionando 1,56 g de un sólido blanco (Rdto. 91%), que fue identificado por sus datos espectroscópicos como el alcohol 153. Una parte alicuota recristalizada de éter-acetato de etilo mostró un punto de fusión de 123-126°C.

Análisis elemental calculado para $C_{14}H_{16}O_2N$: C, 73,34%; H, 6,56%; N, 6,10%. Encontrado: 73,52%; H, 6,59%; N, 6,04%.

RMN-¹H (CDCl₃, 60 MHz): 3,6 (m, 2H, -O-CH₂-); 4,1 (ba, 1H, -OH); 4,5 (s, 2H, -CH₂-Ar); 4,7 (t, 1H, -CH-O); 7,3 (s, 5H, fenilo); 6,8-7,6 (m, 3H, C³H, C⁴H y C⁵H de la piridina); 8,3 (d, 1H, C⁶H piridina).

2-(3-Fenilpropoxi)-1-(2-piridil)etanol (154)

Se disponen 4,5 g (33,03 mmoles) de 3-fenilpropanol en un matraz de 3 bocas provisto de agitación magnética, refrigerante de reflujo y entrada de gases. Sobre el alcohol se añaden 50 ml de diclorometano y 2,58 g (18,17 mmoles) de trifluoruro de boro-eterato. Seguidamente, mediante un embudo

de adición, se añade 1 g (8,26 mmoles) de 2-oxiranilpiridina (155). La mezcla de reacción se deja a la temperatura de reflujo durante 2 horas, transcurridas las cuales se evapora el disolvente a presión reducida hasta obtener un residuo aceitoso, que se trata con 50 ml de agua y se extrae con diclorometano (3X40 ml). Los extractos orgánicos se lavan con agua, y se secan y se evaporan a sequedad, destilando el residuo obtenido en un horno de bolas (p.eb. 200-220°C, 0,5 mm de Hg). El destilado pesa 1,08 g y es un aceite transparente e incoloro (Rdto. 51), identificado como 2-(3-fenilpropoxi)-1-(2-piridil)etanol por sus datos espectroscópicos.

Análisis elemental calculado para $C_{16}H_{19}O_2N$: C, 74,68%; N, 5,44%; H, 7,44%. Encontrado: C, 74,53%; N, 5,42%; H, 7,48%.

RMN-¹H (CDCl₃, 60 MHz): 1,3 (m, 2H, -O-CH₂); 2,4 (m, 2H, -CH₂-Ar); 2,5 (m, 4H, -CH₂-O-CH₂-); 4,2 (ba, 1H, -OH); 4,7 (t, 1H, -CH-O-); 6,8 (s, 6H, Ar); 7,3 (m, 2H, Ar); 8,2 (d, 1H, C⁶H piridina).

REDUCCION DE 1-(2-PIRIDIL)ETANOL A 1-(2-PIPERIDIL)ETANOL. METODO GENERAL 7

Una disolución de 1,86 mmoles del piridiletanol adecuado en 10-15 ml de metanol, primero se trata con ácido clorhídrico-metanólico hasta pH ácido. A continuación el metano y el exceso de ácido clorhídrico se eliminan a presión reducida, el residuo se redisuelve en 30 ml de metanol y se añade un 5% P/P de óxido de platino Adams. La suspensión se somete a hidrogenación a presión atmosférica y a temperatura ambiente. Una vez absorbido el volumen teórico de hidrógeno, se comprueba por cromatografía en capa fina la total hidrogenación, puesto que al eluir con éter/acetona/dietilamina (9:0.5:0.5), el derivado piridinico y el piperidinico muestran distinto Rf. Una vez hidrogenado el

producto, se filtra la suspensión y se evapora el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se disuelve en agua, se alcaliniza con una disolución de hidróxido sódico 2N, y se extrae con 3X50 ml de diclorometano. Los extractos orgánicos se secan y se evapora el disolvente a presión reducida proporcionando una mezcla de estereoisómeros *eritro* y *treo*.

La confirmación de una completa hidrogenación puede obtenerse mediante datos espectroscópicos de RMN-¹H, por la desaparición del doblete ($\delta \approx 8,3$ ppm), correspondiente al C⁶H de la piridina y la aparición de un multiplete a 1,1-2,3 ppm correspondiente a los grupos metileno de la piperidina.

2-Fenoxi-1-(2-piperidil)etanol (116 *eritro+treo*)

Partiendo de 400 mg (1,85 mmoles) de 2-fenoxi-1-(2-piridil)etanol (148), y según el método general 7 descrito, se obtienen 390 mg (Rdto. 95%) de una mezcla de estereoisómeros *eritro-treo* en la proporción 2:1.

2-(1-Naftoxi)-1-(2-piperidil)etanol (117 *eritro+treo*)

Con 400 mg (1,51 mmoles) de 2-(1-naftoxi)-1-(2-piridil)etanol (149) se obtienen 370 mg (Rdto. 91%) de una mezcla de estereoisómeros *eritro-treo* del compuesto 117 en una proporción aproximada de 2:1.

2-(2-Naftoxi)-1-(2-piperidil)etanol (118 *eritro+treo*)

Procediendo según el método general 7, con 800 mg (3,01 mmoles) de 2(2-naftoxi)-1-(2-piridil)etanol (150) se obtuvieron 790 mg de producto hidrogenado, mezcla de aminoalcoholes 118 *eritro-treo* (Rdto. 96%), en proporción aproximada de 1,5:1.

2-(3-Toliloxi)-1-(2-piperidil)etanol (119 *eritro+treo*)

Partiendo de 2 g (8,73 mmoles) de 2-(3-toliloxi-1-(2-piridil)etanol (151) y procediendo según el método general 7 se obtienen 1,60 g de una mezcla de aminoalcoholes *eritro-treo*, correspondientes al 2-(3-toliloxi-1-(2-piperidil)etanol (Rdto. 78%). Proporción *eritro-treo* 4:1.

2-(4-Toliloxi)-1-(2-piperidil)etanol (120 *eritro+treo*)

Una disolución de 2,06 g (8,99 mmoles) de 2-(4-toliloxi-1-(2-piridil)etanol (152) en metanol, se trata según se ha descrito en el método general 7, con lo que se obtienen 1,64 g de una mezcla de estereoisómeros *eritro-treo* en la proporción 2,5:1 respectivamente (Rdto. 82%).

2-Benciloxi-1-(2-piperidil)etanol (121 *eritro+treo*)

Según el método general 7, a partir de 300 mg (1,39 mmoles) de 2-benciloxi-1-(2-piridil)etanol (153), se obtienen 220 mg (Rdto. 71%) de una mezcla de estereoisómeros *eritro-treo* de 121, en la proporción 1,5:1.

2-(3-Fenilpropoxi)-1-(2-piperidil)etanol (122 *eritro+treo*)

Con 500 mg (1,95 mmoles) de 2-(3-fenilpropoxi)-1-(2-piridil)etanol (154), procediendo según el método descrito, se obtienen 400 mg (Rdto. 78%) de una mezcla de estereoisómeros *eritro-treo* de 122, en la proporción aproximada de 3:1 respectivamente.

Carbonato de fenilo y de (2-fenoxi)-1-(N-fenoxi-carbonil-2-piperidil) etilo (158)

A una disolución de 1,17 g (5,3 mmoles) de 2-fenoxi-1-(2-piperidil)etanol (148) en 20 ml de piridina anhidra se adicionan, enfriando exteriormente con un baño de hielo, 1,06 g (6,77 mmoles) de cloroformiato de fenilo. La mezcla se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante 15 horas. A continuación se vierte el contenido del matraz sobre una mezcla de agua y hielo, se adiciona ácido clorhídrico 4 N, hasta pH ligeramente ácido y se extrae con diclorometano (3X50 ml). Las capas orgánicas se lavan dos veces con disolución diluida de ácido clorhídrico, se secan y se evaporan a presión reducida proporcionando un residuo que se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CHCl₃ 100%). Se obtienen 1,4 g del compuesto 158 (Rdto. 57%).

Análisis elemental calculado para C₂₇H₂₇O₆N: C, 70,27%; H, 5,90%; N, 3,03%. Encontrado: C, 70,32%; H, 5,96%; N, 3,12%.

IR (KBr): 1710 cm⁻¹ (N-CO-) y 1770 (O-CO-)

RMN-¹H (CDCl₃, 60 MHz): 1,4-1,9 (m, 8H, C³H₂, C⁴H₂, C⁵H₂ y C⁶H₂); 4,1 (m, 2H, CH₂-O-); 4,6 (m, 1H, C²H); 5,5 (m, 1H, CH-O-); 6.9 (m, 15H Ar.).

ACETILACION DE LA MEZCLA DE ESTEREOISOMEROS DE LOS 1-(2-PIPERIDIL)ETANOL(S). PROCEDIMIENTO GENERAL 8.

En un matraz de tres bocas provisto de entrada de gases y agitación magnética, se pesan 3 mmoles del producto a acetilar y se disuelven en 35 ml de cloroformo. A continuación se añaden 1,2 g (30 mmoles) de hidróxido sódico disueltos en 10 ml de agua. Manteniendo la mezcla de reacción a una temperatura próxima a 0°C, se adicionan lentamente 10 mmoles de cloruro de acetilo, La mezcla bifásica resultante se mantiene en agitación constante, bajo atmósfera inerte y a la

temperatura ambiente durante 2 horas. Transcurrido dicho tiempo, se comprueba la conversión total del aminoalcohol por cromatografía en capa fina de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo (100%). Finalmente, el contenido del matraz se vierte sobre 100 ml de agua y se extrae con cloroformo (3X40 ml), los extractos orgánicos se lavan con agua, se secan sobre sulfato sódico anhidro, se filtran y se evaporan a presión reducida, obteniéndose un residuo que contiene los dos N-acetil-derivados en distinta proporción. Ambos isómeros se separan mediante una cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con hexano-acetato de etilo en distintas proporciones. Una vez separados los dos estereoisómeros, se identifican por sus datos espectroscópicos y análisis elemental.

1-(N-acetil-2-piperidil)-2-fenoxietanol. *eritro* y *treo*
(159)

Procediendo según el método anteriormente descrito, se parte de 680 mg (3,02 mmoles) de producto hidrogenado 116 *eritro+treo*. Terminada la acilación, el producto obtenido se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice. Al eluir con hexano-acetato de etilo (80:20) se obtienen 280 mg del isómero *eritro* y con hexano-acetato de etilo (60:40), 140 mg del isómero *treo* (Rdto. de la reacción 52%). La identificación se lleva a cabo por análisis elemental y datos espectroscópicos.

eritro-159

El primer producto eluido de la columna, es un sólido blanco que recristalizado de éter-etanol presenta un punto de fusión de 98-100°C.

Análisis elemental calculado para $C_{16}H_{21}O_2N$: C, 68,42%; H, 8,04%; N, 5,31%. Encontrado: C, 68,37%; H, 8,07%; N, 5,34%.

IR (KBr): 3400 cm^{-1} (ba, -O-H); 1600 cm^{-1} (-C=O, amida I); 1500 cm^{-1} (-N-C=O, amida II); 1050 cm^{-1} (-C-O-).

RMN- ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): véase Tabla 23

RMN- ^{13}C (CDCl_3): véase Tabla 26

tree-159

Es el segundo producto eluido y presenta aspecto de líquido oleoso.

Análisis elemental calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{N}$: C, 68,42%; H, 8,04%; N, 5,31%. Encontrado: C, 68,35%; H, 8,09%; N, 5,29%.

IR (NaCl): 3300 cm^{-1} (-O-H); 1650 cm^{-1} (-C=O, amida I); 1500 (-N-C=O, amida II); 1100 cm^{-1} (-C-O)

RMN- ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): véase Tabla 24.

RMN- ^{13}C (CDCl_3): véase Tabla 27

1-(N-Acetil-2-piperidil)-2-(1-naftoxi)etanol *eritra* y *tree* (160)

Se procede según el método general 8 descrito, partiendo de 820 mg (3,02 mmoles) de 1-(2-piperidil)-2-(1-naftoxi)etanol (117), la mezcla de acetamidas obtenida se somete a cromatografía en columna sobre gel de sílice. Al eluir con hexano-acetato de etilo (60:40) se obtienen 300 mg del isómero *eritra* y con hexano-acetato de etilo (30:70), 230 mg del isómero *tree*. (Rdto. global 56%).

eritra-160

El primer compuesto eluido es un sólido blanco que recristalizado de etanol-éter muestra un punto de fusión de 43-45°C.

Análisis elemental calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{N}$: C, 72,81%; H, 7,39%; N, 4,47%. Encontrado: C, 72,84%; H, 7,37%; N, 4,47%.

IR (KBr): 3200 cm^{-1} (-O-H); 1580 cm^{-1} (-C=O, amida I); 1490 cm^{-1} (N-C=O, amida II); 1110 cm^{-1} (-C-O-)

RMN- ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): véase Tabla 23.

RMN-¹³C (CdCl₂): véase Tabla 26

treo-160

El producto separado por cromatografía en columna presenta aspecto oleoso.

Análisis elemental calculado para C₁₉H₂₃O₃N: C, 72,81%; H, 7,39%; N, 4,47%. Encontrado: C, 72,77%; H, 7,38%; N, 4,48%.

IR (NaCl): 3400 cm⁻¹ (-O-H); 1650 cm⁻¹ (-C=O, amida I); 1500 (N-C=O, amida II).

RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz): véase Tabla 24.

RMN-¹³C (CDCl₃): véase Tabla 27

1-(N-Acetil-2-piperidil)-2-(2-naftoxi)etanol. *eritro* y *treo* (161)

Según el método general descrito, con 840 mg (3,09 mmoles) de 2-(2-naftoxi)-1-(2-piperidil)etanol (118), se obtuvieron 1,07 g de mezcla de amidas estereoisómeras *eritro* y *treo*, que se separaron por cromatografía en columna de gel de sílice. por elución con hexano-acetato de etilo (70:30) se obtuvieron 330 mg del estereoisómero *eritro*, y al aumentar la proporción de acetato de etilo (60:40) se eluyó el isómero *treo*, rindiendo 210 mg (Rdto. global 55%).

Eritro-161

El primer producto eluido resultó ser un sólido y recristalizado de etanol-éter, muestra un punto de fusión de 40-48°C.

Análisis elemental calculado para C₁₉H₂₃O₃N: C, 72,87%; H, 7,39%; N, 4,47%. Encontrado: C, 72,69%; H, 7,18%; N, 4,51%.

IR (KBr): 3300 cm⁻¹ (-O-H); 1660 (-C=O, amida I); 1550 cm⁻¹ (-N-C=O, amida II)

RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz): véase Tabla 23.

RMN-¹³C (CDCl₃): véase Tabla 26

treo-161

El segundo producto eluido presenta un aspecto de líquido aceitoso.

Análisis elemental calculado para C₁₆H₂₃O₃N: C, 69,28%; N, 5,05%; H, 8,36%. Encontrado: C, 69,45%; N, 5,23%; H, 8,16%.

IR (NaCl): 3300 cm⁻¹ (-O-H); 1660 cm⁻¹ (-C=O, amida I); 1560 cm⁻¹ (N-C=O, amida II)

RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz): véase Tabla 24.

RMN-¹³C (CDCl₃): véase Tabla 27

1-(N-Acetil-2-piperidil)-2-(3-toliloxi)etanol. *eritro* y *treo* (162)

A partir de 1,6 g (6,6 mmoles) de 2-(3-toliloxi)-1-(2-piperidil)etanol (119), procediendo según método general descrito, se obtienen 2,26 g de una mezcla de N-acil derivados *eritro* y *treo*, que se somete a cromatografía en columna de gel de sílice. Eluyendo con hexano-acetato de etilo (70:30), se obtuvieron 1,13 g del compuesto *eritro* (Rdto 60%), mientras que al eluir con hexano-acetato de etilo (50:50) se aislaron 0,60 g del isómero *treo* (Rdto. 31%).

eritro-162 Aceite transparente.

Análisis elemental calculado para C₁₆H₂₃O₃N: C, 69,28%; H, 8,36%; N, 5,05%. Encontrado: C, 69,34%; H, 8,52%; N, 5,07%.

RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz): véase Tabla 23

RMN-¹³C (CDCl₃): véase Tabla 26

treo-162

Análisis elemental calculado para C₁₆H₂₃O₃N: C, 69,28%; N, 5,05%; H, 8,36%. Encontrado: C, 69,45%; N, 5,23%; H, 8,16%.

RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz): véase Tabla 24.

RMN-¹³C (CDCl₃): véase Tabla 27

1-(N-Acetil-2-piperidil)-2-(4-toliloxi)etanol. *eritro* y *treo* (163)

Procediendo según el método general 8 descrito, 2,97 g (12,6 mmoles) de 2-(4-toliloxi)-1-(2-piperidil)etanol (120), proporcionan 2,8 g de mezcla de estereoisómeros (Rdto. 80%). La mezcla se somete a cromatografía en columna sobre gel de sílice, con hexano-acetato de etilo (60:40) se eluyen 1,36 g del isómero *eritro* (Rdto. 38%) y con acetato de etilo 100% se obtiene el correspondiente isómero *treo*, 1,47 g (Rdto. 26%).

eritro-163

Líquido aceitoso transparente de color amarillo.

Análisis elemental calculado para C₁₆H₂₃O₃N: C, 69,28%; N, 5,05%; H, 8,36%. Encontrado: C, 69,43%; N, 5,09%; H, 8,13%.

RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz): véase Tabla 23.

RMN-¹³C (CDCl₃): véase Tabla 26

treo-163

Sólido que recristalizado de etanol-éter muestra un punto de fusión de 72-74°C.

Análisis elemental calculado para C₁₆H₂₃O₃N: C, 69,28%; N, 5,05%; H, 8,36%. Encontrado: C, 69,43%; N, 5,09%; H, 8,13%.

RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz): véase Tabla 24.

RMN-¹³C (CDCl₃): véase Tabla 27

1-(N-Acetil-2-piperidil)-2-(benciloxi)etanol. *eritro* y *treo* 164

Según el método general, 3,44 g (15 mmoles) de 2-(benciloxi)-1-(2-piperidil)etanol (121) proporcionan 3,54 g de mezcla de N-acil derivados *eritro* y *treo* (Rdto. 87%).

Los estereoisómeros *eritro* y *treo* se separan por cromatografía en columna sobre gel de sílice a presión media "Flash-Chromatography". Eluyendo con acetato de etilo (100%), las primeras fracciones contienen 1,36 g de isómero *eritro* (Rdto. 33% del global) y las últimas 0,82 g del correspondiente *treo* (Rdto. 20%).

eritro-164

Líquido oleoso de color amarillento.

Análisis elemental calculado para $C_{16}H_{23}O_3N$: C, 69,29%; H, 8,35%; N, 5,05%. Encontrado: C, 69,14%; H, 8,12%; N, 5,03%.

IR (NaCl): 3200 cm^{-1} (-O-H); 1660 cm^{-1} (-C=O, amida I); 1560 cm^{-1} (-N-C=O, amida II)

RMN- 1H ($CDCl_3$, 200 MHz): véase Tabla 23.

RMN- ^{13}C ($CDCl_3$): véase Tabla 26

treo-164

Líquido oleoso transparente.

Análisis elemental calculado para $C_{16}H_{23}O_3N$: C, 69,29%; H, 8,35%; N, 5,05%. Encontrado: C, 69,35%; H, 8,37%; N, 5,09%.

IR (NaCl): 3300 cm^{-1} (-O-H); 1700 cm^{-1} (-C=O, amida I); 1500 cm^{-1} (N-C=O, amida II).

RMN- 1H ($CDCl_3$, 200 MHz): véase Tabla 24.

RMN- ^{13}C ($CDCl_3$): véase Tabla 27.

1-(N-Acetil-2-piperidil)-2-(3-fenilpropoxi)etanol. *eritro* y *treo* (165)

Con 1,65 g (6,26 mmoles) de 2-(3-fenilpropoxi-1-(2-piperidil)etanol (122) y procediendo según el método general 8 se obtuvieron 1,78 g de mezcla que contiene los dos estereoisómeros *eritro* y *treo* en distinta proporción.

La mezcla se somete a cromatografía en columna sobre gel de sílice a presión media "Flash chromatography". Eluyendo con acetato de etilo-etanol (50:50), primero se obtienen 0,6 g de

producto correspondiente al isómero *eritro* (Rdto. 33%). Con la misma polaridad se obtienen 0,44 g del isómero *treo* (Rdto. 23% del global)

eritro-165.

Líquido oleoso.

Análisis elemental calculado para $C_{18}H_{27}O_3N$: C, 70,78%; H, 8,91%; N, 4,58%. Encontrado: C, 70,57%; H, 8,96%; N, 4,63%.

IR (NaCl): 3300 cm^{-1} (-O-H); 1660 cm^{-1} (-C=O, amida I); 1550 cm^{-1} (-N-C=O, amida II).

RMN- 1H ($CDCl_3$, 200 MHz): véase Tabla 23.

RMN- ^{13}C ($CDCl_3$): véase Tabla 26

treo-165.

Líquido viscoso transparente e incoloro.

Análisis elemental calculado para $C_{18}H_{27}O_3N$: C, 70,78%; H, 8,91%; N, 4,58%. Encontrado: C, 70,42%; H, 8,57%; N, 4,33%.

IR (NaCl): 3200-3400 cm^{-1} (-O-H); 1650 cm^{-1} (-C=O, amida I); 1550 cm^{-1} (-N-C=O, amida II)

RMN- 1H ($CDCl_3$, 200 MHz): véase Tabla 24

RMN- ^{13}C ($CDCl_3$): véase Tabla 27

Hidrólisis del carbonato-carbamato 158

eritro-2-Fenoxi-1-(2-piperidil)etanol 116

En un matraz provisto de agitación magnética y refrigerante de reflujo se dispone una disolución de 300 mg (0,65 mmoles) del compuesto 158 en 7 ml de etanol destilado. A continuación se adicionan 0,56 g (9,9 mmoles) de hidróxido potásico disueltos en 7 ml de agua. La mezcla resultante se calienta a reflujo durante una hora y treinta minutos. A continuación se evapora el etanol a presión reducida, y se extrae con 3X40 ml de diclorometano. Los extractos orgánicos

evaporados a sequedad proporcionan 100 mg del compuesto eritro-116 (Rdto. 70%).

Los datos espectroscópicos así como su análisis elemental concuerdan con los obtenidos para el mismo producto sintetizado por el método 9 (véase más adelante).

HIDROLISIS DE 1-(N-ACETIL-2-PIPERIDIL)ETANOL. METODO GENERAL 9.

En un matraz de tres bocas provisto de agitación magnética, refrigerante de reflujo y entrada de gases, se dispone 1 mmol del N-acetil derivado, disuelto en 15 ml de etanol y se le adiciona gota a gota una disolución de 16 mmoles de KOH en 5 ml de agua. La mezcla se calienta a la temperatura de reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 5 horas. Transcurrido dicho tiempo se vierte sobre 100 ml de agua y se evapora el alcohol a presión reducida. La suspensión resultante se extrae con cloroformo (3X50 ml). Los extractos orgánicos se lavan con agua, se secan y se evaporan a sequedad. El aminoalcohol obtenido se purifica por el método indicado en cada caso particular.

eritro-2-Fenoxi-1-(2-piperidil)etanol (116)

La hidrólisis de 1,5 g de eritro 1-(N-acetil-2-piperidil)-2-fenoxietanol (159) operando según el método 9 descrito, proporciona 1,20 g del producto eritro-116 (Rdto. 96%). Una muestra recristalizada de éter presenta un punto de fusión de 114-119°C.

Análisis elemental calculado para $C_{13}H_{19}O_2N$: C, 70,96%; H, 8,65%; N, 6,32%. Encontrado: C, 70,37%; H, 8,93%; N, 6,26%.

IR (KBr): 2900-3200 cm^{-1} (-OH y -NH); 1090 cm^{-1} (-C-O-)

RMN- 1H ($CDCl_3$, 200 MHz): 1,18-1,96 (sc, 6H, C^3H_2 , C^4H_2 y C^5H_2 de la piperidina); 2,65 (dt, 1H, C^6H_{ax}): 2,72-2,80 (m, 1H,

C²Hax.); 2,97 (ba, 2H, -NH, -OH); 3,10 (dd, H, C⁶Hec.); 3,89-3,94 (m, 1H, -CH-); 3,96-4,06 (m, 2H, -O-CH₂); 6,85-6,98 (m, 3H, C⁶H, C²H y C⁴H Ar.); 7,20-7,30 (m, 2H, C³H y C⁵H).

RMN-¹³C (CDCl₃): véase Tabla 36.

treo-2-Fenoxi-1-(2-piperidil)etanol (116)

Según el método general 9, a partir de 263 mg del correspondiente *treo*-acilderivado (159) se obtienen 200 mg de *treo*-2-fenoxi-1-(2-piperidil)etanol (Rdto. 91%). Se identificó por sus datos espectroscópicos y su análisis elemental. Una parte alícuota recristalizada de éter muestra un punto de fusión de 114-119°C.

Análisis elemental calculado para C₁₃H₁₉O₂N: C, 70,56%; H, 8,65%; N, 6,32%. Encontrado: C, 70,29%; H, 8,84%; N, 6,24%.

IR (KBr): 3000-3200 cm⁻¹ (-OH y -NH); 1100 cm⁻¹ (-C-O-)

RMN-¹H (CDCl₃, 200MHz): 1,01-2,02 (sc, 6H, C³H₂, C⁴H₂ y C⁵H₂ de la piperidina); 2,64 (m, 4H, C⁶Hax. y C²Hax. -OH y NH-); 2,96 (dd, 1H, C⁶Hec.); 3,50-3,77 (m, H, -CH-); 3,80-4,00 (m, 2H, -O-CH₂); 6,70-6,84 (m, 3H, C²H, C⁶H y C⁴H Ar.); 7,06-7,21 (m, 2H, C³H y C⁵H Ar.)

RMN-¹³C (CDCl₃): véase Tabla 37.

eritro-2-(1-Naftoxi)-1-(2-piperidil)etanol (117)

Siguiendo el método general descrito, al hidrolizar 313 mg (1 mmol) del derivado acetilado *eritro*, se obtienen 202 mg de *eritro*-2-(1-naftoxi)-1-(2-piperidil)etanol (160) (Rdto. 75%). Una fracción recristalizada de hexano-acetato de etilo presenta un punto de fusión de 102-106°C.

Análisis elemental calculado para C₁₇H₂₁O₂N: C, 75,25%; H, 7,80%; N, 5,16%. Encontrado: C, 75,98%; H, 8,02%; N, 5,37%.

IR (KBr): 3000-3300 cm⁻¹ (-OH y -NH); 1100 cm⁻¹ (-C-O-)

RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz): 1,22-1,92 (sc, 6H, C³H₂, C⁴H₂ y C⁵H₂ de la piperidina); 2,60-2,98 (sc, 4H, C²H y C⁶H axiales, -OH, NH-); 3,11 (dd, 1H, C⁶Hec.); 4,01 (m, 1H, -CH-); 4,14-4,24 (m, 2H, -CH₂-O-); 6,82 (dd, 1H, C²H naftilo); 7,22-7,53 (m, 4H, C⁴H, C⁶H, C⁷H y C⁸H del naftilo); 7,72-7,82 (m, 1H, C⁵H naftilo); 8,14-8,24 (m, 1H, C⁸H naftilo).

RMN-¹³C (CDCl₃-CD₃OD): véase Tabla 36.

trans-2-(1-Naftoxi)-1-(2-piperidil)etanol (117)

Según el método general 9 descrito, a partir de 313 mg (1 mmol) del compuesto *trans* (160), se obtienen 209 mg del producto (117) (Rdto. 77%). Una muestra recristalizada de éter-acetato de etilo presenta un punto de fusión de 124-129°C.

Análisis elemental calculado para C₁₇H₂₁O₂N: C, 75,25%; H, 7,80%; N, 5,16%. Encontrado: C, 75,42%; H, 7,93%; N, 5,08%.

IR (KBr): 3000-3300 cm⁻¹ (-OH y -NH); 1100 cm⁻¹ (-C-O-)

RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz): 1,22-1,92 (sc, 6H, C³H₂, C⁴H₂ y C⁵H₂ de la piperidina); 2,57-2,90 (dd, sc, 2H, C²H y C⁶H axiales); 2,90-3,19 (dd, ba, 3H, -NH, -OH, C⁶Hec.); 3,82-3,93 (m, 1H, -CH-); 4,04-4,24 (m, 1H, -O-CH₂-); 6,81 (dd, 1H, C²H naftilo); 7,14-7,53 (m, 4H, C⁴H, C⁶H, C⁷H, C⁸H naftilo); 7,72-7,82 (m, 1H, C⁵H naftilo); 8,16-8,30 (m, 1H, C⁸H naftilo).

RMN-¹³C (CDCl₃/CD₃OD): véase Tabla 37.

eritro-2-(2-Naftoxi)-1-(2-piperidil)etanol (118)

Partiendo de 600 mg (1,92 mmoles) del correspondiente acetyl derivado (161) y procediendo según el método general 9 descrito se obtienen 450 mg de *eritro* (118) (Rdto. 86%). De una alícuota se precipita su hidrocloreuro, que recristalizado de acetato de etilo presenta un punto de fusión de 139-141°C.

Análisis elemental calculado para $C_{17}H_{21}O_2N$: C, 75,25%; H, 7,80%; N, 5,16%. Encontrado: C, 75,14%; H, 7,695; N, 5,11%.

IR (KBr): 2900-3200 cm^{-1} (-OH y -NH); 1090 cm^{-1} (-C-O-)

RMN- 1H ($CDCl_3$, 200 MHz): 1,24-1,92 (m, 6H, C^3H_2 , C^4H_2 y C^5H_2 de la piperidina); 2,58-2,74 (m, 1H, $C^6H_{ax.}$); 2,90 (m, 1H, $C^2H_{ax.}$); 3,16 (d, 1H, $C^6H_{ec.}$); 3,50 (s, 2H, -NH y -OH); 4,08 (m, 3H, -CH-O-, -CH₂-O-); 7,10-7,44 (m, 5H, C^1H , C^5H , C^6H , C^7H y C^8H del naftilo); 7,70 (m, 2H, C^2H y C^3H del naftilo).

RMN- ^{13}C ($CDCl_3$): véase Tabla 36.

trans-2-(2-Naftoxi)-1-(2-piperidil)etanol (118)

Procediendo según el método general descrito, con 320 mg (1,02 mmoles) del isómero *trans* (161) se obtienen 250 mg de *trans*-2-(2-naftoxi)-1-(2-piperidil)etanol (118) (Rdto. 90%). El producto resultante recristalizado de acetato de etilo presenta un punto de fusión de 82-85°C.

Análisis elemental calculado para $C_{17}H_{21}O_2N$: C, 72,25%; H, 7,80%; N, 5,16%. Encontrado: C, 72,28%; H, 7,75%; N, 5,19%.

IR (KBr): 3100-3300 cm^{-1} (-OH y -NH); 1100 cm^{-1} (-C-O-)

RMN- 1H ($CDCl_3$, 200 MHz): 1,24-1,86 (m, 6H, C^3H_2 , C^4H_2 , C^5H_2 de la piperidina); 2,44-2,76 (m, 2H, C^2H y C^6H axiales); 3,10 (d, 1H, $C^6H_{ec.}$); 3,58 (ba, 2H, -NH y -OH); 3,81 (m, 1H, -CH-OH-); 4,12 (m, 2H, -O-CH₂-); 7,12-7,34 (m, 5H, C^5H , C^1H , C^6H , C^7H y C^8H del naftilo); 7,70 (m, 2H, C^2H y C^3H del naftilo).

RMN- ^{13}C ($CDCl_3$): véase Tabla 37.

eritro-2-(3-Toliloxi)-1-(2-piperidil)etanol (119)

A partir de 1,23 g (4,44 mmoles) de *eritro* (162), operando según el método 9 descrito, se obtienen 830 mg del correspondiente producto hidrolizado (Rdto. 80%). El producto resultante es un aceite amarillo transparente, que se purifica

por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con hexano-acetato de etilo (60:40).

Análisis elemental calculado para $C_{14}H_{21}O_2N$: C, 71,45%; H, 8,99%; N, 5,95%. Encontrado: 71,51%; H, 9,05%; N, 5,90%.

IR (NaCl): 3100-3300 cm^{-1} (-OH y -NH); 1090 cm^{-1} (-C-O-)

RMN- 1H ($CDCl_3$, 200MHz): 1,24-1,90 (m, 6H, C^3H_2 , C^4H_2 y C^5H_2 de la piperidina); 2,12 (s, 3H, $-CH_3$); 2,32 (s, 3H, $-CH_3$); 2,68 (m, 1H, $C^6H_{ax.}$); 2,86 (m, 1H, $C^2H_{ax.}$); 3,20 (m, 3H, $C^6H_{ec.}$, -NH y -OH); 4,00 (m, 3H, $-CH-O-$, $-CH_2-O$); 6,72 (m, 3H, C^2H , C^4H y C^6H Ar.); 7,14 (m, 1H, C^5H Ar.)

RMN- ^{13}C ($CDCl_3$): véase Tabla 36.

treo-(3-Toliloxi)-1-(2-piperidil)etanol (119)

Siguiendo el método 9 descrito, la hidrólisis de 300 mg (1,08 mmoles) de N-acil derivado (162), proporcionan 238 mg del correspondiente isómero treo 119 (Rdto. 93%), purificado por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con mezclas de hexano-acetato de etilo (50:50).

Análisis elemental calculado para $C_{14}H_{21}O_2N$: C, 71,45%; H, 8,99%; N, 5,95%. Encontrado: C, 71,37%; H, 8,97%; N, 5,91%.

IR (NaCl): 3100-3300 cm^{-1} (-OH y -NH); 1090 cm^{-1} (C-O-)

RMN- 1H ($CDCl_3$, 200 MHz): 1,26-1,84 (m, 6H, C^3H_2 , C^4H_2 y C^5H_2 de la piperidina); 2,32 (s, 3H, $-CH_3$); 2,66 (m, 2H, C^6H y C^2H axiales); 3,08 (d, 1H, $C^6H_{ec.}$); 3,80 (m, 3H, $-CH-O$, -OH y -NH); 4,00 (m, 2H, $-CH_2-O$); 7,12 (m, 3H, C^2H , C^4H y C^6H Ar.); 7,14 (m, 1H, C^5H Ar.)

RMN- ^{13}C ($CDCl_3$): véase Tabla 37.

eritro-2-(4-Toliloxi)-1-(2-piperidil)etanol (120)

Según el método general 9 descrito, 1,23 g (4,44 mmoles) del compuesto eritro (163) rinden 840 mg de eritro (120) hidrolizado (Rdto. 80%). Una parte alicuota recristalizada de

hexano-acetato de etilo presenta un punto de fusión de 112-115°C.

Análisis elemental calculado para $C_{14}H_{21}O_2N$: C, 71,45%; H, 8,99%; N, 5,95%. Encontrado: C, 71,41%; H, 8,96%; N, 5,96%.

IR (KBr): 3000-3200 cm^{-1} (-NH y -OH); 1100 cm^{-1} (-C-O-)

RMN- 1H ($CDCl_3$, 200 MH): 1,20-1,90 (m, 6H, C^3H_2 , C^4H_2 y C^5H_2 de la piperidina); 2,28 (s, 3H, CH_3 -); 2,56-2,86 (m, 4H, -OH, -NH, C^2H_2 y C^6H_2 axiales); 3,10 (d, 1H, $C^6Hec.$); 3,90 (m, 1H, -CH-O-); 4,06 (m, 2H, - CH_2 -O-); 6,80 (m, 2H, C^2H y C^6H Ar.); 7,06 (m, 2H, C^3H y C^5H Ar.)

RMN- ^{13}C ($CDCl_3$): véase Tabla 36.

trans-2-(4-Toliloxi)-1-(2-piperidil)etanol (120)

Partiendo de 430 mg (1,55 mmoles) de *trans*-N-acetilado (163) y a través del método de hidrólisis descrito se obtienen 240 mg del correspondiente isómero *trans*-120 (Rdto. 66%). Una muestra recristalizada de acetato de etilo-éter muestra un punto de fusión de 86-91°C.

Análisis elemental calculado para $C_{14}H_{21}O_2N$: C, 71,45%; H, 8,99%; N, 5,95%. Encontrado: C, 71,41%; H, 8,94%; N, 5,98%.

IR (KBr): 3000-3400 cm^{-1} (-NH y -OH); 1090 cm^{-1} (-C-O-)

RMN- 1H ($CDCl_3$, 200 MHz): 1,12-1,90 (m, 6H, C^3H_2 , C^4H_2 y C^5H_2 de la piperidina); 2,28 (s, 3H, CH_3 -); 2,64 (m, 4H, C^5H y C^2H axiales, -OH, -NH); 3,10 (d, 1H, $C^6Hec.$); 3,72 (m, 1H, -CH-O-); 3,96 (m, 2H, -O- CH_2 -); 6,81 (m, 2H, C^2H y C^6H Ar.); 7,06 (m, 2H, C^3H y C^5H Ar.).

RMN- ^{13}C ($CDCl_3$): véase Tabla 37.

eritro-2-Benciloxi-1-(2-piperidil)etanol (121)

La hidrólisis de 500 mg (1,8 mmoles) de *eritro* (164), por el método general 9, proporcionan 400 mg de *eritro* 121 (Rdto.

94%). El producto resultante recristalizado de hexano-acetato de etilo muestra un punto de fusión de 69-71°C.

Análisis elemental calculado para $C_{14}H_{21}O_2N$: C, 71,45%; H, 8,99%; N, 5,95%. Encontrado: C, 71,21%; H, 9,04%; N, 5,87%.

IR (KBr): 2900-3200 cm^{-1} (-OH y -NH); 1100 (-C-O-)

RMN- 1H ($CDCl_3$, 200 MHz): 1,14 (m, 2H, C^4H_2); 1,44 (m, 2H, C^3H_2); 1,60 (m, 2H, C^5H_2); 1,82 (sa, 2H, -OH y -NH); 2,68 (m, 2H, C^2H_{ax} y C^6H_{ax}); 3,06 (d, 1H, C^6H_{ec}); 3,56 (m, 2H, -CH₂-O-); 3,72 (m, 1H, -CH-O-); 4,54 (s, 2H, -CH₂-Ar.); 7,32 (m, 5H, Ar.)

RMN- ^{13}C ($CDCl_3$): véase Tabla 36.

trans-2-Benciloxi-1-(2-piperidil)etanol (121)

A partir de 430 mg (1,55 mmoles) de *trans*-N-acetilado (164), procediendo según el método general 9 se obtienen 325 mg del producto hidrolizado *eritro*-121 (Rdto. 89%). Una alícuota recristalizada de hexano-acetato de etilo presenta un punto de fusión de 80-82°C.

Análisis elemental calculado para $C_{14}H_{21}O_2N$: C, 71,45%; H, 8,99%; N, 5,95%. Encontrado: C, 72,23%; H, 8,85%; N, 5,98%.

IR (KBr): 3000-3300 cm^{-1} (-NH y -OH); 1150 cm^{-1} (-C-O-)

RMN- 1H ($CDCl_3$, 200 MHz): 1,08-1,48 (m, 2H, C^4H_2); 1,49-1,80 (m, 4H, C^5H_2 y C^6H_2); 2,58 (m, 4H, -OH, -NH, C^6H_{ax} y C^2H_{ax}); 3,04 (d, 1H, C^6H_{ec}); 3,54 (m, 2H, -CH₂-O-); 3,72 (m, 1H, -CH-O-); 4,54 (s, 2H, -CH₂-Ar.); 7,30 (m, 5H, Ar.)

RMN- ^{13}C ($CDCl_3$): véase Tabla 37.

eritro-2-(3-Fenilpropoxi-1-(2-piperidil)etanol (122)

La hidrólisis de 860 mg (2,8 mmoles) del isómero *eritro* N-acilado (165), procediendo según el método general 9, proporciona 650 mg del correspondiente *eritro*-122 hidrolizado

(Rdto. 87%). Recristalizada una muestra de acetato de etilo-hexano, ofreció un punto de fusión de 98-102°C.

Análisis elemental calculado para $C_{16}H_{25}O_2N$: C, 72,96%; H, 9,57%; N, 5,32%. Encontrado: C, 72,92%; H, 9,55%; N, 5,28%.

IR (KBr): 3000-3300 cm^{-1} (-OH, -NH); 1125 cm^{-1} (-C-O)

RMN- 1H ($CDCl_3$, 200 MHz): 1,08-1,46 (m, 6H, C^3H_2 , C^4H_2 y C^5H_2 de la piperidina); 1,62 (m, 2H, $-CH_2-$); 1,90 (m, 2H, $-CH_2-Ar$); 2,66 (m, 4H, C^6H y C^2H axiales, -NH, -OH); 3,06 (d, 1H, $C^6Hec.$); 3,48 (m, 4H, $-CH_2-O-CH_2-$); 3,66 (m, 1H, $-CH-O-$); 7,26 (m, 5H, Ar.).

RMN- ^{13}C ($CDCl_3$): véase Tabla 36.

trans-2-(3-Fenilpropoxi-1-(2-piperidil)etanol (122)

A partir de 580 mg (1,90 mmoles) de trans-165, y procediendo según el método general 9, se obtienen 400 mg del correspondiente isómero trans 122 (Rdto. 80%).

Análisis elemental calculado para $C_{16}H_{25}O_2N$: C, 72,96%; H, 9,57%; N, 5,32%. Encontrado: C, 72,95%; H, 9,53%; N, 5,31%.

IR (KBr): 3100-3400 cm^{-1} (-OH y -NH); 1090 cm^{-1} (-C-O-)

RMN- 1H ($CDCl_3$, 200 MHz): 1,08-1,48 (m, 6H, C^3H_2 , C^4H_2 y C^5H_2 de la piperidina); 1,50-1,71 (m, 2H, C^2H-); 1,76-1,98 (m, 2H, $-CH_2-Ar$); 2,45-2,76 (m, 4H, C^6Hax , $C^2Hax.$, -NH, -OH); 3,10 (d, 1H, $C^6Hec.$); 3,38-3,60 (m, 4H, $-CH_2-O-CH_2-$); 3,78 (m, 1H, $-CH-O-$); 7,24 (m, 5H, Ar.).

RMN- ^{13}C ($CDCl_3$): véase Tabla 37.

1-Fenoximetil-3.5.6.7.8.8a-hexahidro-1H-oxazolo[3.4-a]piridina (172)

En un matraz provisto de agitación magnética, entrada de gases y refrigerante, se disponen 1,8 g (8 mmoles) de 2-fenoxi-1-(2-piperidil)etanol (116), se añade una disolución de 0,71 g (12,78 mmoles) de hidróxido potásico en 50 ml de

metanol y por último se adicionan 1,60 g (24 mmoles) de formaldehído en disolución acuosa al 45%. El sistema se purga con nitrógeno y la mezcla resultante se deja a reflujo durante 2 horas. Transcurrido dicho tiempo, se deja enfriar y se evapora el metanol a sequedad, seguidamente se trata el residuo con 100 ml de agua y se extrae con cloroformo. los extractos orgánicos se lavan con solución saturada de NaCl, se secan y finalmente se evapora el disolvente a presión reducida. Se obtienen 1,72 g de la oxazolopiridina (172) (Rdto. 91%).

La mezcla de estereoisómeros se somete a cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con hexano-acetato de etilo.

Al eluir con hexano-acetato de etilo (70:30), se obtienen 820 mg del correspondiente isómero *eritro*-172 (Rdto. 43%).

Análisis elemental calculado para $C_{14}H_{19}O_2N$: C, 72,07%; H, 8,21%; N, 6,00%. Encontrado: C, 72,11%; H, 8,19%; N, 6,01%.

RMN- 1H ($CDCl_3$, 200 MHz): 1,20-1,74 (m, 6H, C^3H_2 , C^4H_2 y C^5H_2 de la piperidina); 2,04 (m, 1H, $C^6H_{ax.}$); 2,36 (m, 1H, $C^6H_{ec.}$); 3,14 (m, 1H, C^2H); 3,76 (d, 2H, $-CH-O-$, $N-CH_2-O$, $J=1,8$ Hz); 3,94 (m, 1H, CH_2-O-); 4,38 (m, 1H, $-CH_2-O-$); 4,64 (d, 1H, $-O-CH_2-N-$, $J=1,8$ Hz); 6,90 (m, 3H, C^2H , C^4H y C^5H Ar.); 7,26 (m, 2H, C^3H y C^5H Ar.).

RMN- ^{13}C ($CDCl_3$): 24,09 (C^4H_2); 24,50 (C^5H_2 y C^3H_2); 48,11 (C^6H_2); 63,80 (C^2H); 67,57 ($-CH_2-O-$); 77,27 ($-CH-O-$); 86,08 ($-O-CH_2-O-$); 114,42 (C^4H); 120,72 (C^2H y C^6H); 129,35 (C^3H y C^5H); 158,55 (C^1H).

Con hexano-acetato de etilo (50:50) se obtienen 340 mg correspondientes al isómero *treo* (172) (Rdto. 18% del global).

Análisis elemental calculado para $C_{14}H_{19}O_2N$: C, 72,07%; H, 8,21%; N, 6,00%. Encontrado: C, 72,05%; H, 8,19%, N, 5,98%.

RMN- 1H ($CDCl_3$, 200 MHz): 1,22-1,80 (m, 6H, C^3H_2 , C^4H_2 y C^5H_2 de la piperidina); 2,38 (m, 1H, $C^6H_{ax.}$); 2,54 (m, 1H, $C^6H_{ec.}$);

2,90 (m, 1H, C²H); 4,04 (d, 1H, N-CH₂-O, J=1,9 Hz); 4,07 (m, 3H, -CH-O-, -CH₂-O-); 4,58 (d, 1H, -O-CH₂-N-, J=1,9 Hz); 6,92 (m, 3H, C⁴H, C⁶H y C²H Ar.); 7,26 (m, 2H, C³H y C⁵H Ar.)

RMN-¹³C (CDCl₃): 22,00 (C³H₂); 24,66 (C⁴H₂); 25,77 (C⁵H₂); 47,93 (C⁶H₂); 63,31 (C²H); 68,76 (CH₂-O-); 77,22 (-CH-O-); 86,68 (N-CH₂-O-); 114,49 (C⁴H); 120,94 (C²H y C⁶H); 129,41 (C³H y C⁵H); 158,71 (C¹H).

eritro-2-Fenoxi-1-(N-metil-2-piperidil)etanol (123)

En un matraz de tres bocas provisto de agitación magnética, refrigerante de reflujo y entrada de gases, se disponen 200 mg (0,85 mmoles) de eritro-172 disueltos en 3 ml de tetrahidrofurano. Manteniendo el matraz de reacción a temperatura aproximada de 0°C, se adicionan 95,9 mg (2,53 mmoles) de hidruro de aluminio y litio. La mezcla se calienta a temperatura de reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 4 horas. Transcurrido dicho tiempo, se vierte el contenido del matraz sobre agua y se extrae primero con éter y seguidamente con diclorometano (2X50 ml). Se seca, filtra y evapora a sequedad obteniéndose 140 mg del producto esperado 123 (Rdto. 70%). De una alícuota se precipita el hidrocioruro, que recristalizado de acetona presenta un punto de fusión de 142-145°C.

Análisis elemental calculado para C₁₄H₂₁O₂N: C, 71,45%; H, 8,99%; N, 5,95%. Encontrado: C, 71,48%; H, 8,96%; N, 5,97%.

RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz): 1,08-1,62 (m, 6H, C³H₂, C⁴H₂ y C⁵H₂ piperidina); 1,76 (m, 1H, C⁶Hax.); 2,12 (m, 1H, C²Hax.); 2,30 (s, 3H, -CH₃); 2,86 (da, C⁶Hec.); 3,82 (m, 1H, -CH₂-O-); 3,96 (m, 1H, -CH₂-O-); 4,26 (m, 1H, -CH-O-); 6,80 (m, 3H, C²H, C⁴H y C⁶H Ar.); 7,14 (m, 2H, C³H y C⁵H Ar.).

RMN-¹³C (CDCl₃): 23,75 (C⁴H₂); 23,83 (C⁵H₂); 25,48 (C³H₂); 42,97 (-CH₃); 57,21 (C⁶H₂); 64,48 (C²H); 67,89 (CH-O-); 69,35 (CH₂-O-); 114,54 (C⁴H); 120,93 (C²H y C⁶H); 129,44 (C³H y C⁵H); 158,75 (C¹H).

treo-2-Fenoxi-1-(N-metil-2-piperidil)etanol (123)

Siguiendo el mismo procedimiento descrito anteriormente para el isómero *eritro-123*, partiendo de 800 mg (3,37 mmoles) de *treo-172*, se obtienen 400 mg de un sólido cristalino (Rdto. 49%) identificado como *treo-2-fenoxi-1-(N-metil-2-piperidil)etanol (123)*. Una fracción recrystalizada de acetato de etilo-hexano, presenta un punto de fusión de 76-79°C.

Análisis elemental calculado para $C_{14}H_{21}O_2N$: C, 71,45%; H, 8,99%; N, 5,95%. Encontrado: C, 71,45%; H, 9,02%; N, 5,92%.

RMN- 1H ($CDCl_3$, 200 MHz): 1,24-1,80 (m, 6H, C^3H_2 , C^4H_2 y C^6H_2 de la piperidina); 2,26-2,44 (m, 3H, $C^6H_{ax.}$, $C^2H_{ax.}$ y -OH); 2,35 (s, 3H, -CH₃); 2,76 (m, 1H, $C^6H_{ec.}$); 3,78 (m, 1H, -CH-O-); 3,96 (m, 2H, -CH₂-O-); 6,60 (m, 3H, C^2H , C^4H y C^6H Ar.); 6,92 (m, 2H, C^3H y C^5H Ar.).

RMN- ^{13}C ($CDCl_3$): 21,48 (C^4H_2); 22,04 (C^5H_2); 22,65 (C^3H_2); 41,07 (CH₃-); 53,23 (C^6H_2); 63,11 (C^2H); 67,99 (CH-O-); 69,23 (CH₂-O-); 114,40 (C^4H); 120,66 (C^2H y C^6H); 129,17 (C^3H y C^5H); 158,59 (C^1).

5-Fenoximetil-N-isopropiloxazolidina (173)

A una disolución de 3 g (14,35 mmoles) de 1-fenoxi-3-isopropilamino-2-propanol (55) en 50 ml de metanol se le adicionan 0,96 g (14,35 mmoles) de formaldehído (disolución acuosa al 45%) y 1,28 g (14,35 mmoles) de hidróxido potásico disueltos en 50 ml de metanol. La mezcla resultante se mantiene a temperatura de reflujo durante 3 horas, con agitación continua. Transcurrido dicho tiempo se evapora el metanol a sequedad y se extrae con diclorometano (3X40 ml). Los extractos orgánicos se lavan con disolución saturada de cloruro sódico y a continuación se secan, filtran y evaporan a presión reducida proporcionando 3,1 g del producto esperado (Rdto. 95%).

Análisis elemental calculado para $C_{13}H_{19}O_2N$: C, 70,55%, H, 8,65%; N, 6,33%. Encontrado: C, 70,65%; H, 8,73%; N, 6,27%.

RMN- 1H ($CDCl_3$, 60 MHz): 1,0 (d, 6H, $(CH_3)_2-C$); 2,7 (m, 3H, $-CH-N$, $-CH_2-N$); 3,81 (m, 2H, $-CH_2-O$); 4,03 (m, 3H, $CH-O$ y CH_2-O); 6,4-7,1 (m, 5H, Ar.).

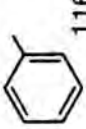
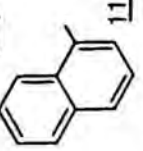

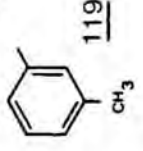
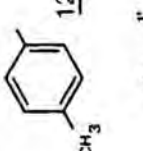
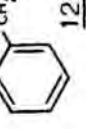
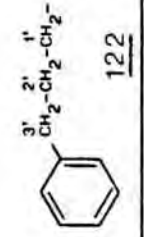
1-Fenoxi-3-(N-isopropil-N-metilamino)-2-propanol (174)

En un matraz de tres bocas provisto de refrigerante de reflujo, entrada de gases y agitación magnética se disponen 2 g (9,05 mmoles) de 5-fenoximetil-N-isopropiloxazolidina (173) disueltos en 25 ml de tetrahidrofurano. A continuación, enfriando exteriormente el matraz de reacción mediante un baño de agua-hielo, se adicionan 1,02 g (9,05 mmoles) de hidruro de aluminio y litio. La mezcla se mantiene a temperatura de reflujo durante cuatro horas. A continuación se vierte el contenido del matraz sobre 200 ml de agua y se extrae con éter (3X30 ml). Los extractos etéreos se secan, filtran y evaporan a sequedad proporcionando 1,2 g del aminoalcohol esperado (Rdto. 60%), que se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con mezclas de hexano/acetato de etilo (80:20).

Análisis elemental calculado para $C_{13}H_{21}O_2N$: C, 69,92%; H, 9,48%; N, 6,27%. Encontrado: C, 70,02%; H, 9,67%; N, 6,17%.

RMN- 1H ($CDCl_3$, 60 MHz): 0,9 (d, 6H, $(CH_3)_2-C$); 2,1 (s, 3H, $-CH_3$); 2,6 (m, 3H, $CH-N$ y CH_2-N); 3,8 (m, 3H, $-CH-O$ y CH_2-O); 6,5-7,1 (m, 5H, Ar.)

Tabla 36. Desplazamientos químicos de RMN- ^{13}C para los compuestos eritro 116-122.

Ar-X-	-CH ₂ -O-	-CH(OH)	C ²	C ^{3*}	C ⁴	C ^{5*}	C ⁶	C ^{1'}	C ^{2'}	C ^{3'}
	69,22	72,61	58,83	27,27	24,56	26,59	47,06	-	-	-
	69,53	72,43	58,95	26,97	24,50	26,62	47,04	-	-	-
	69,35	72,28	58,90	26,95	24,44	26,37	46,95	-	-	-
	69,29	71,84	58,51	26,43	24,19	26,17	46,59	-	-	-
	68,90	71,83	58,78	26,38	24,21	25,96	46,72	-	-	-
	71,58	72,79	58,89	27,18	24,53	26,51	46,89	73,44	-	-
	72,91	71,93	58,93	27,48	24,61	26,65	47,52	72,91	31,15	32,34

* intercambiables

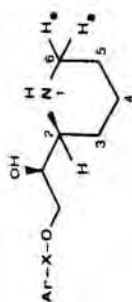

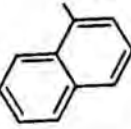

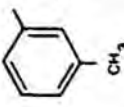
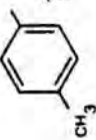

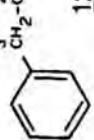
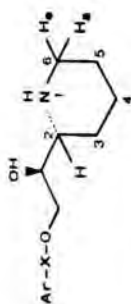
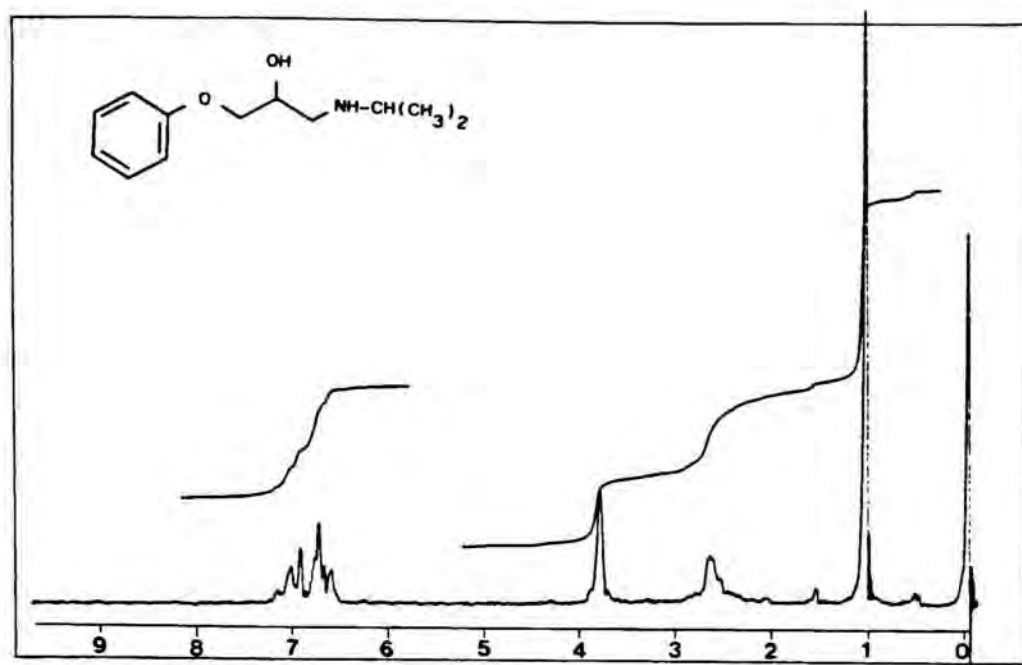


Tabla 37. Desplazamientos químicos de RMN- ^{13}C para los compuestos trece 116-122.

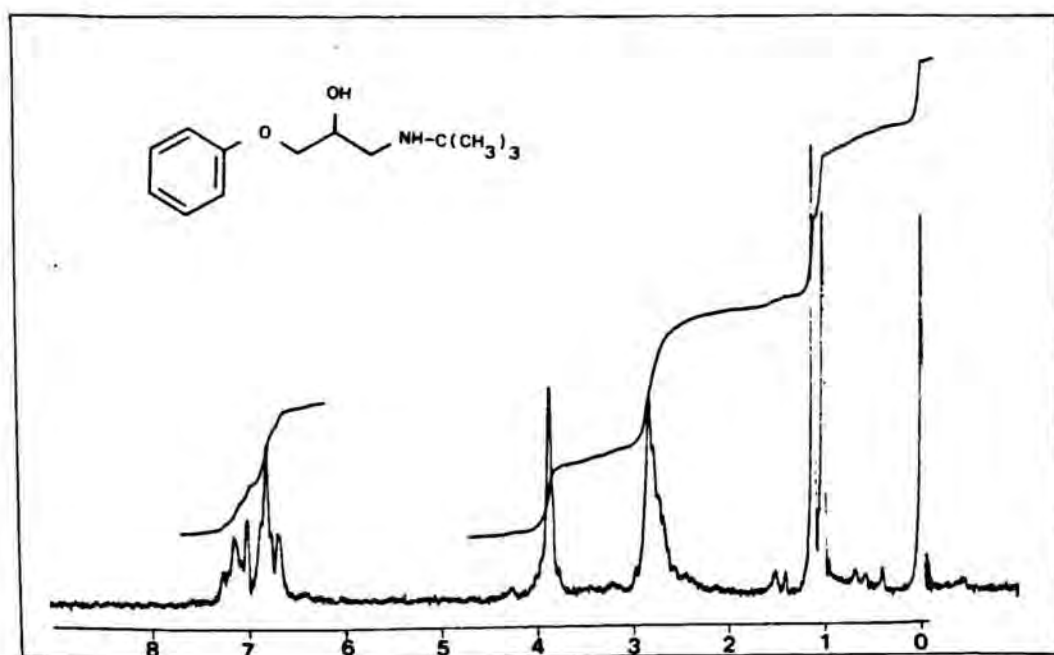
Ar-X-	-CH ₂ -O-	-CH(OH)	C ²	C ³	C ⁴	C ⁵	C ⁶	C ^{1'}	C ^{2'}	C ^{3'}
 <u>116</u>	69, 90	72, 88	58, 29	28, 92	24, 28	26, 23	46, 39	-	-	-
 <u>117</u>	70, 27	72, 90	58, 26	28, 95	24, 30	26, 16	46, 47	-	-	-
 <u>118</u>	70, 08	72, 91	58, 30	29, 03	24, 34	26, 31	46, 43	-	-	-
 <u>119</u>	69, 74	72, 50	58, 06	28, 07	23, 96	25, 46	46, 02	-	-	-
 <u>120</u>	69, 82	72, 56	58, 28	28, 62	24, 16	25, 86	46, 27	-	-	-
 <u>121</u>	71, 56	72, 91	58, 91	28, 76	24, 57	26, 57	46, 95	73, 46	-	-
 <u>122</u>	70, 71	72, 71	58, 60	28, 75	24, 32	26, 14	46, 36	73, 27	31, 15	32, 25



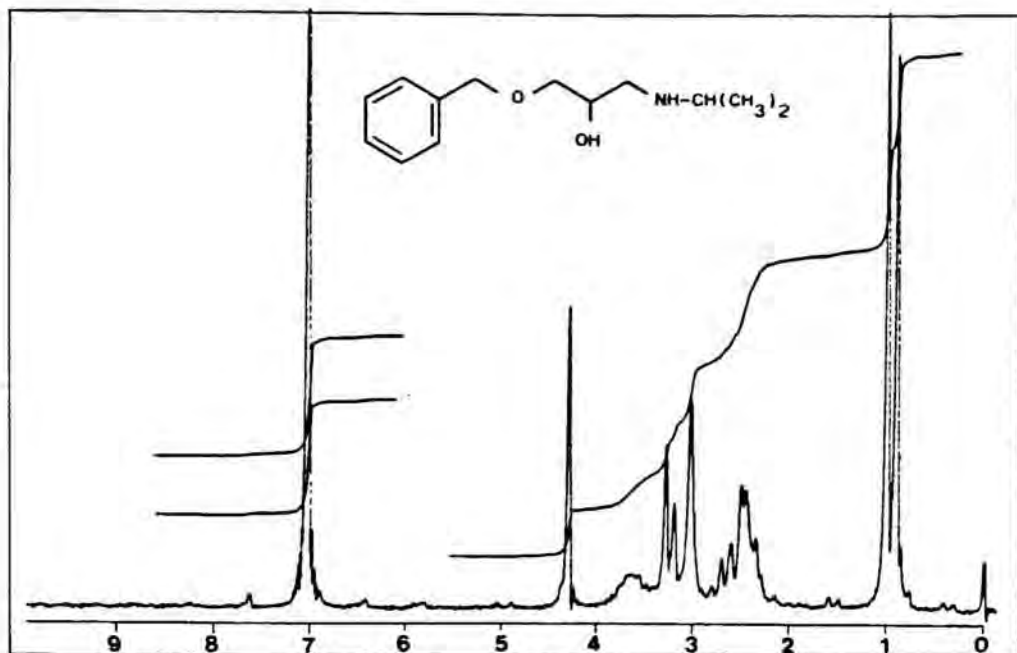
4.5 ESPECTROS



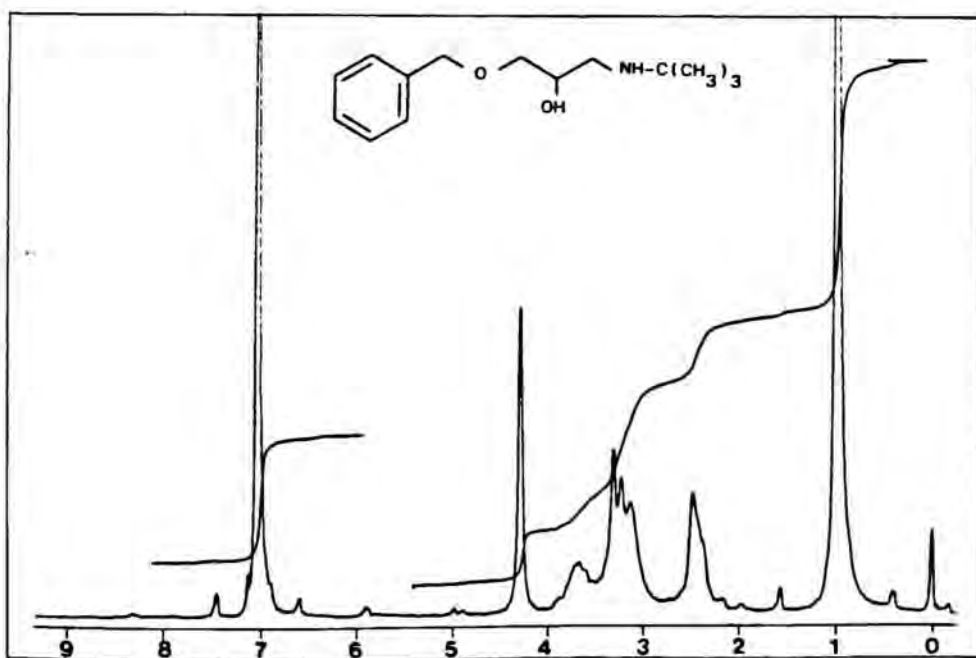
1-Fenoxi-3-isopropilamino-2-propanol (55)



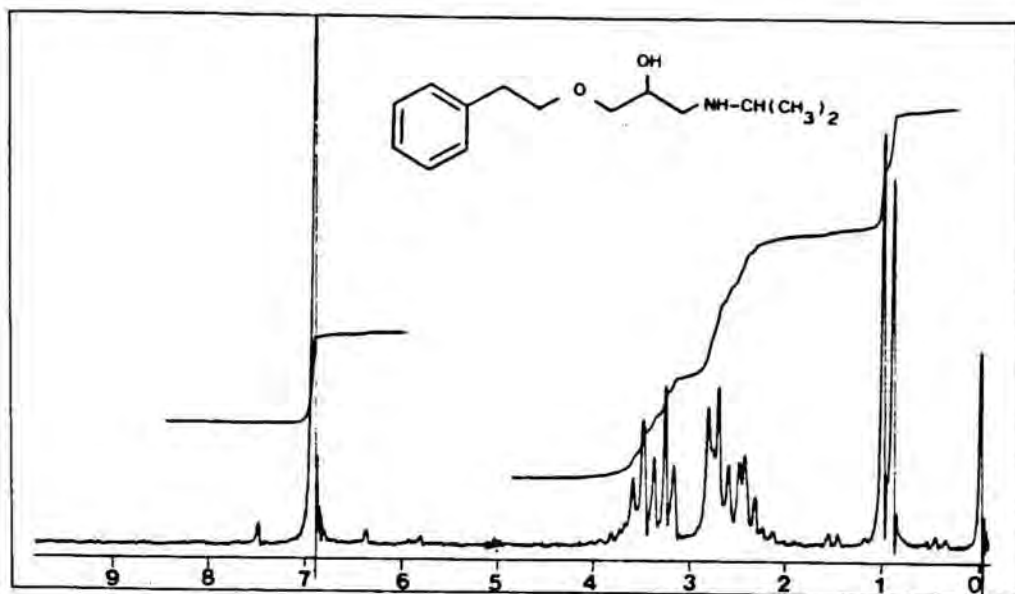
1-terc-Butilamino-3-fenoxi-2-propanol (56)



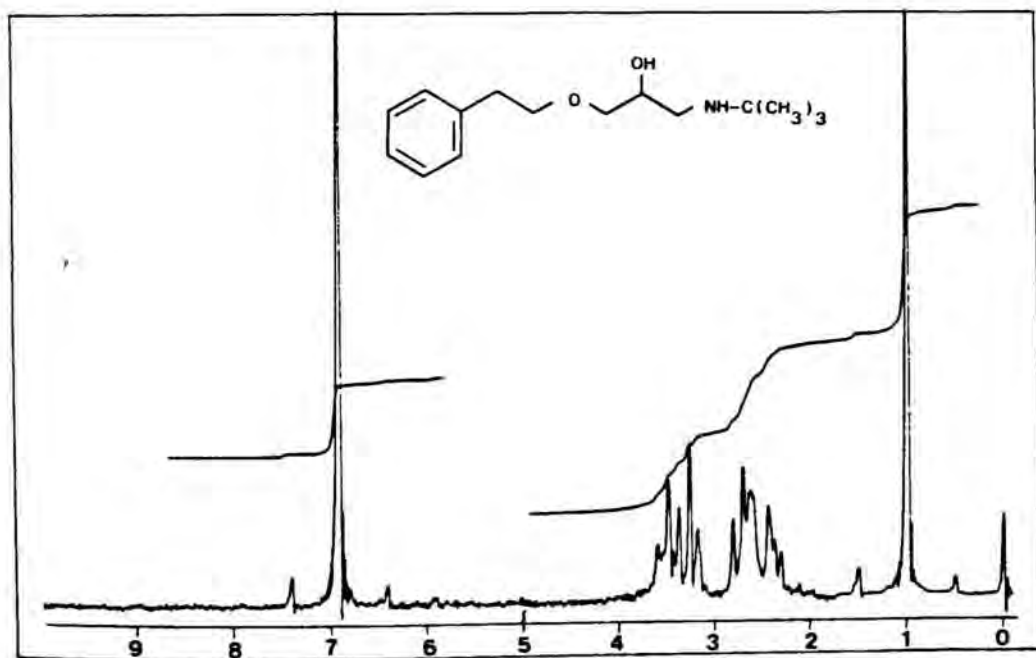
1-Benciloxi-3-isopropilamino-2-propanol (57)



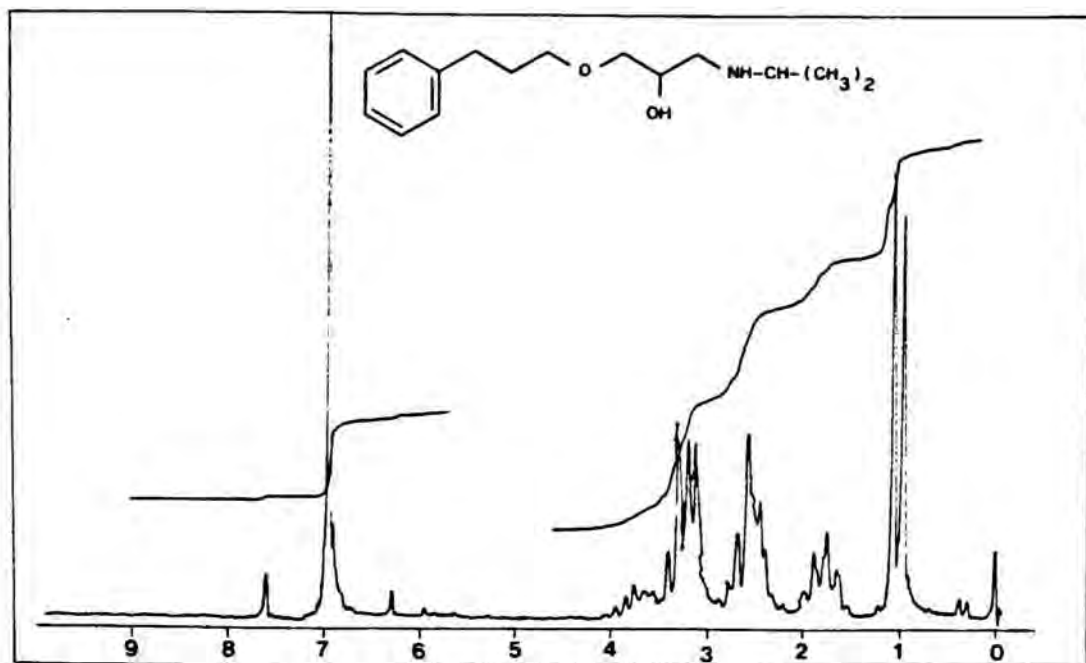
1-Benciloxi-3-terc-butylamino-2-propanol (58)



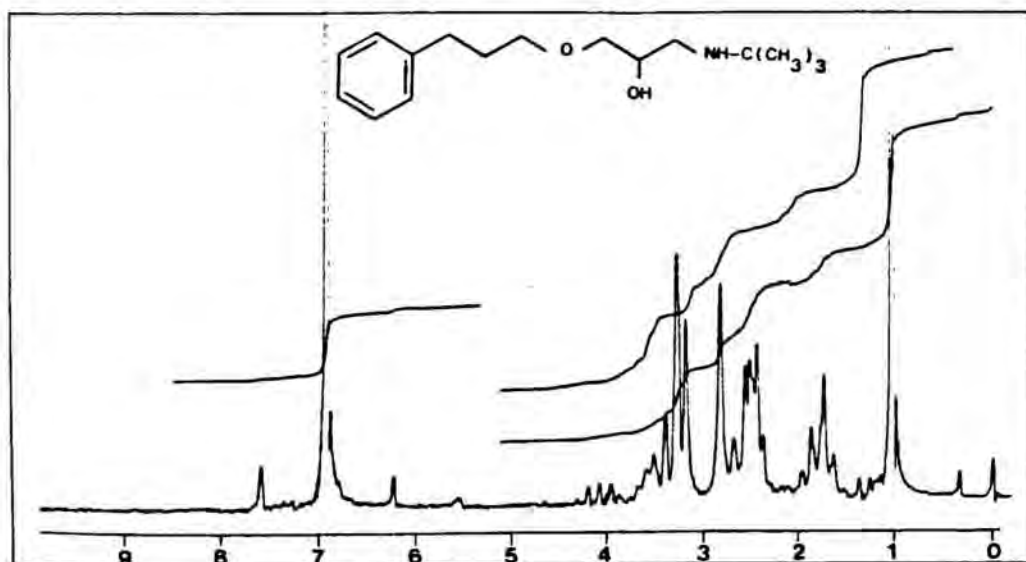
1-(2-Feniletoksi)-3-isopropilamino-2-propanol (59)



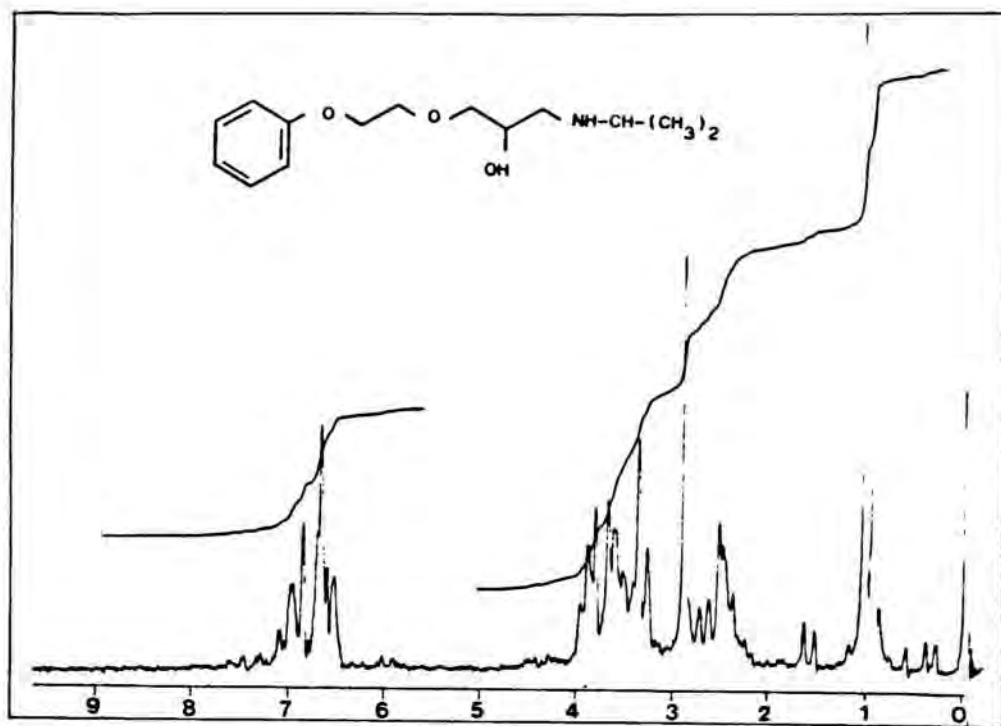
1-terc-Butilamino-3-(2-feniletoksi)-2-propanol (60)



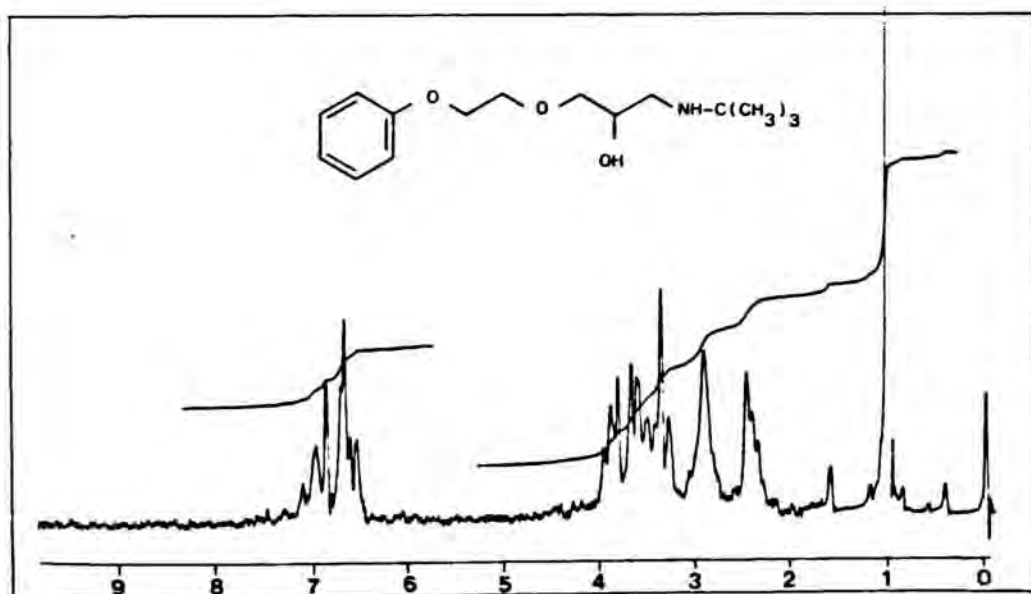
1-(3-Fenilpropoxi)-3-isopropilamino-2-propanol (61)



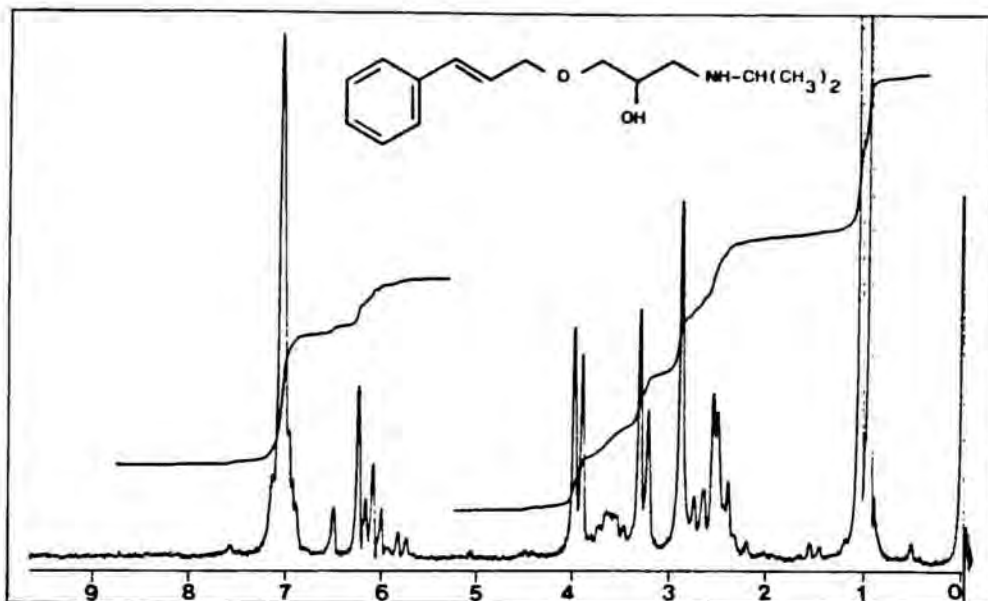
1-(terc-Butilamino)-3-(3-fenilpropoxi)-2-propanol (62)



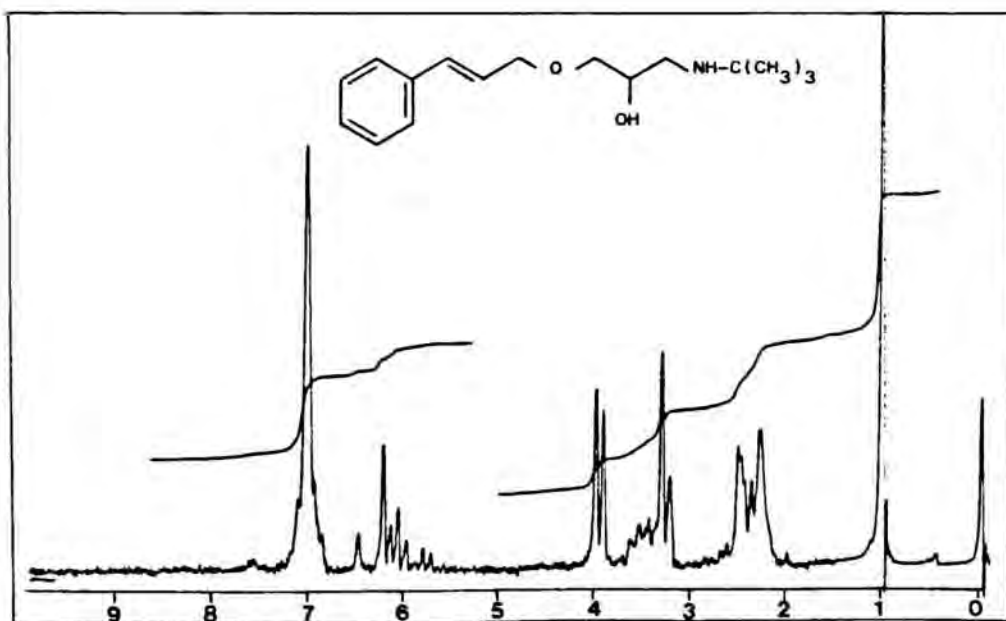
1-(2-Fenoxietoxi)-3-isopropilamino-2-propanol (63)



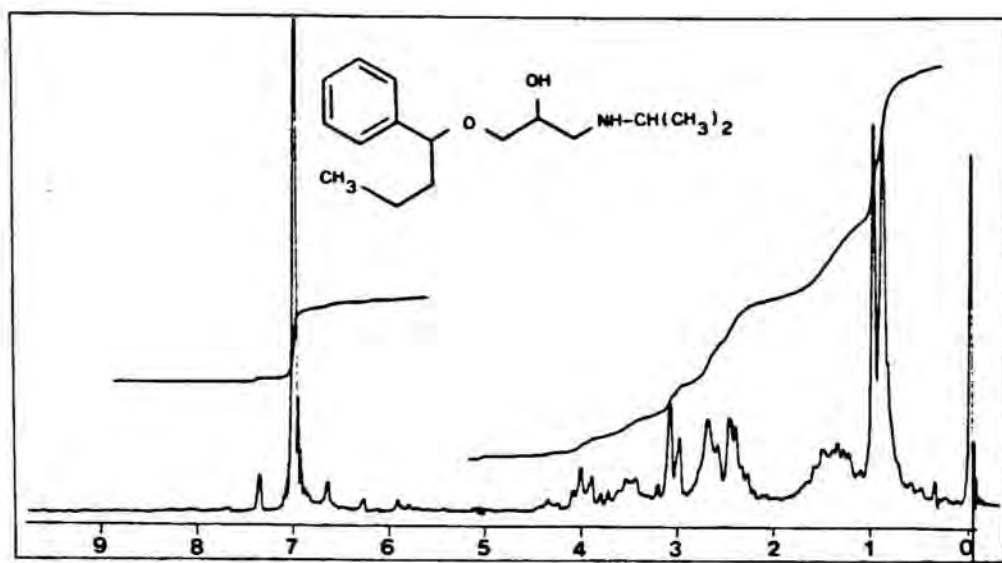
1-terc-Butilamino-3-(2-fenoxietoxi)-2-propanol (64)



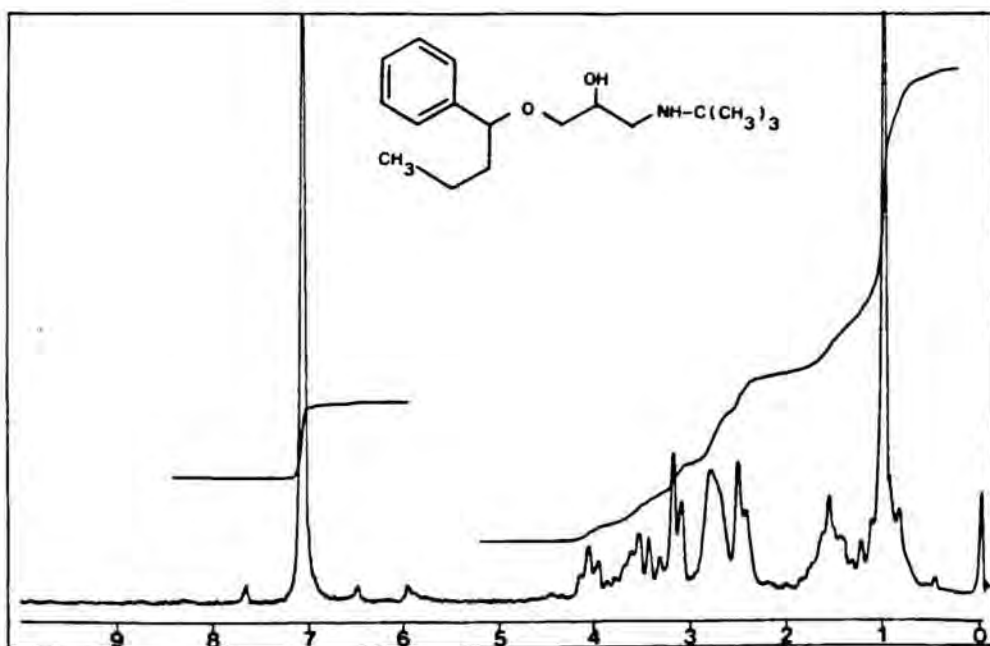
1-Cinamiloxi-3-isopropilamino-2-propanol (65)



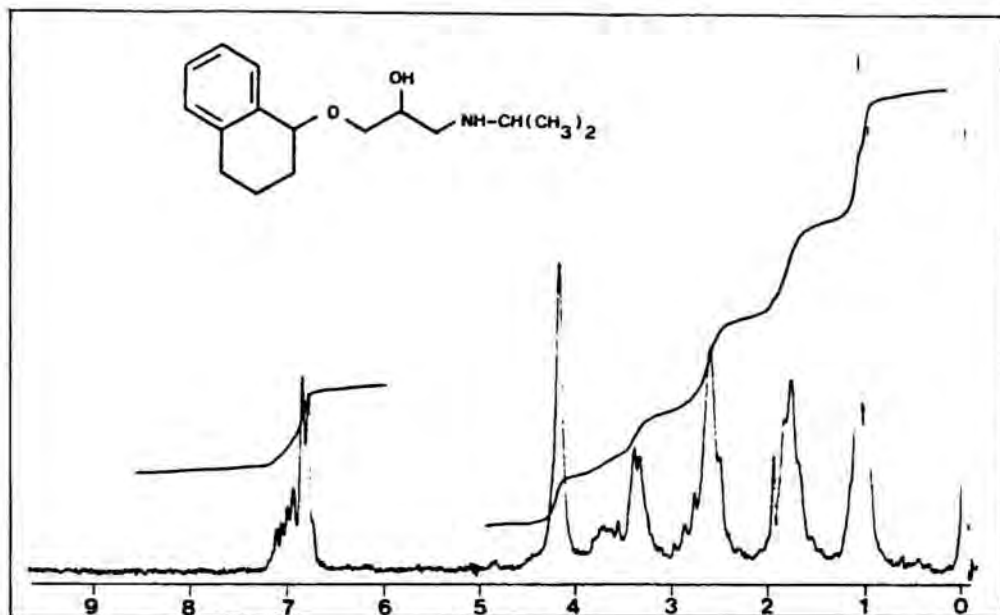
1-terc-Butilamino-3-cinamiloxi-2-propanol (66)



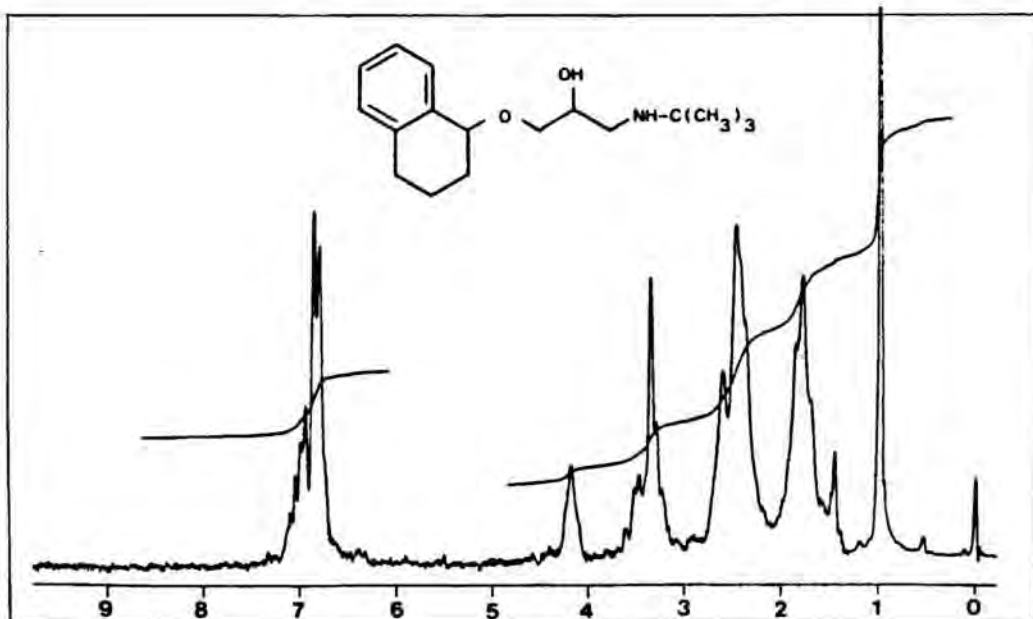
1-(1-Fenilbutoxi)-3-isopropilamino-2-propanol (67)



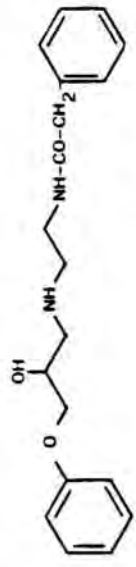
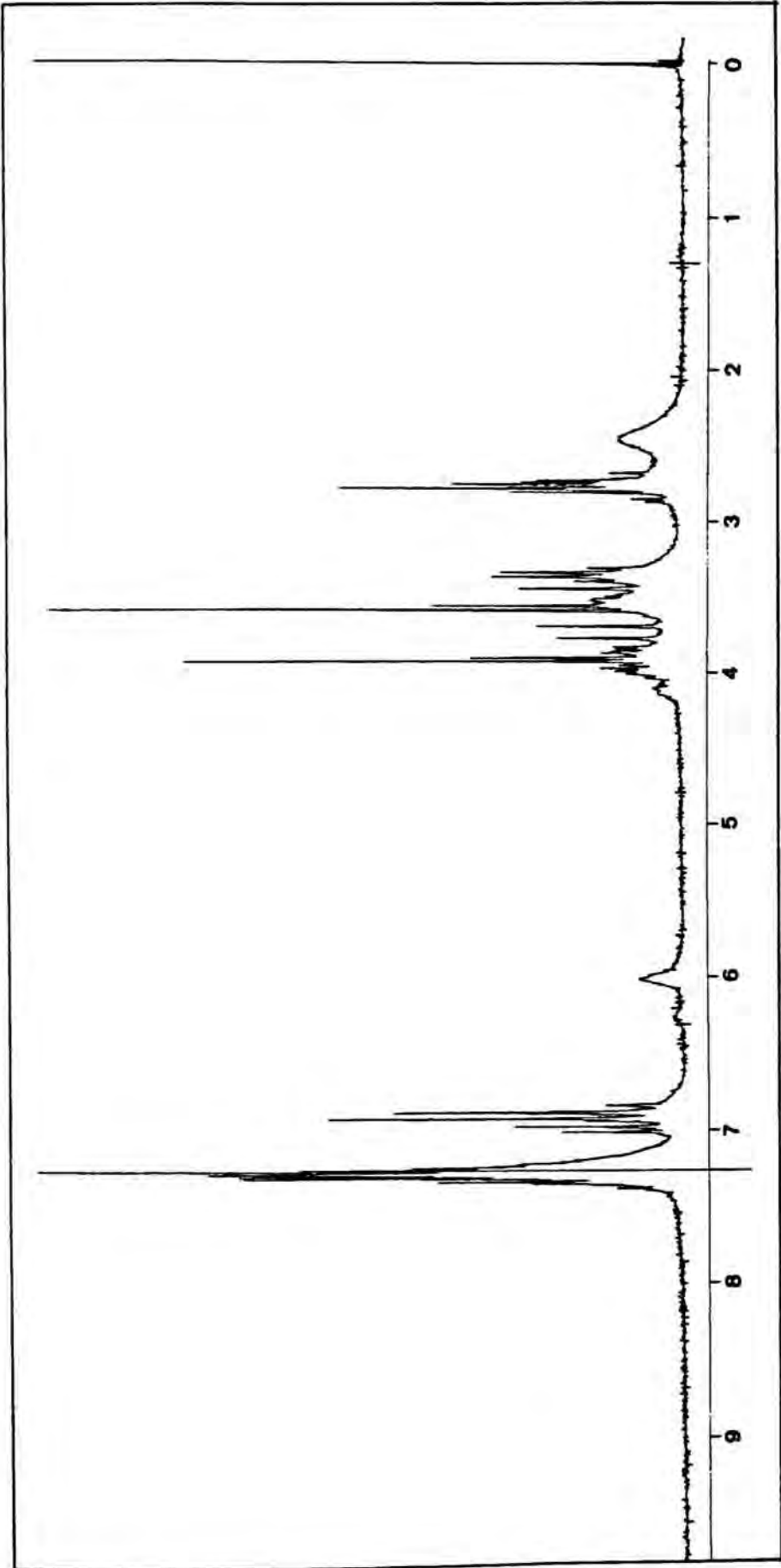
1-terc-Butilamino-3-(1-fenilbutoxi)-2-propanol (68)



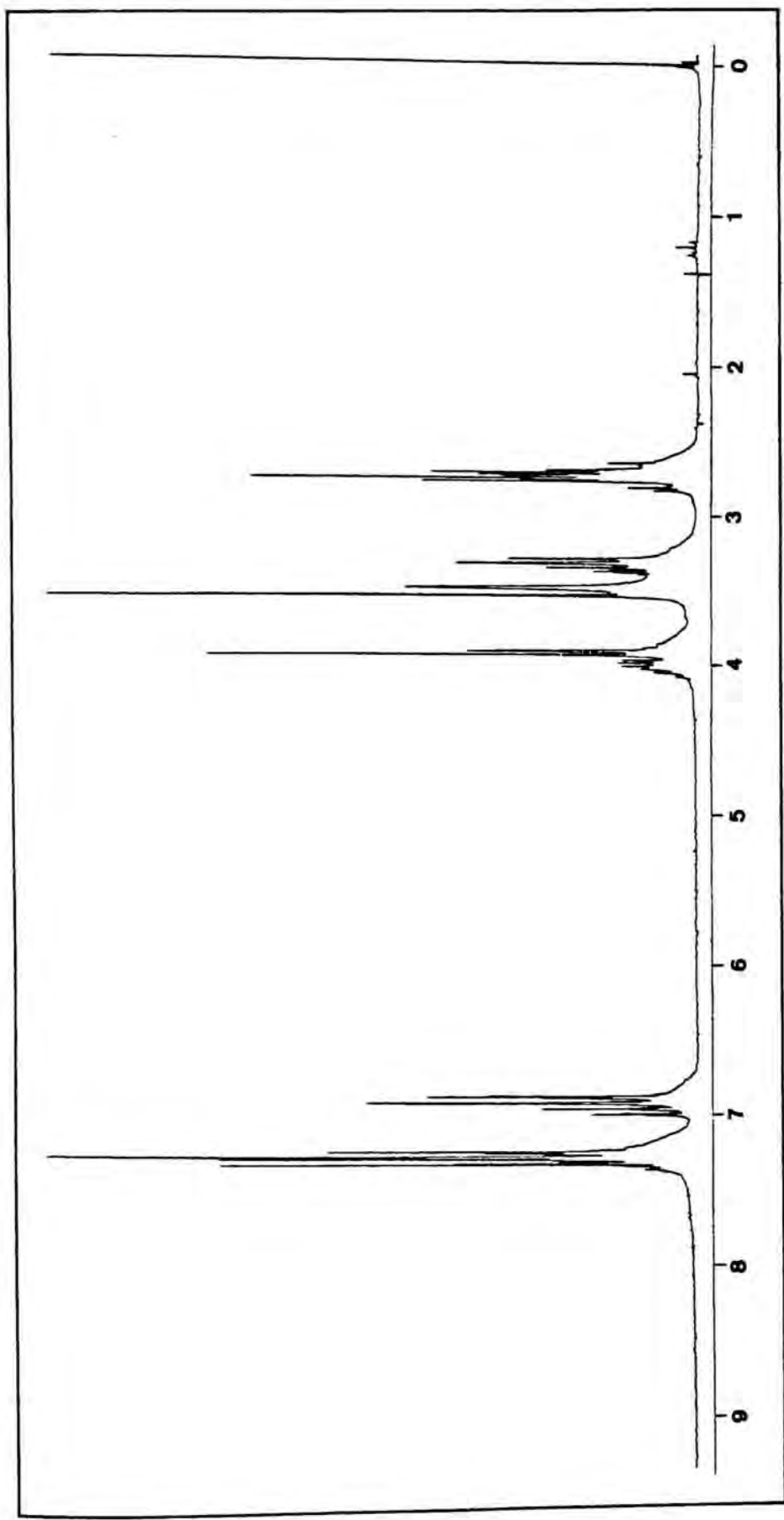
1-Isopropilamino-3-(1,2,3,4-tetrahidro-1-naftoxi)-2-propanol (69)



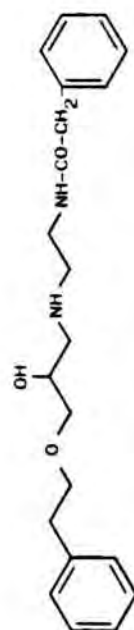
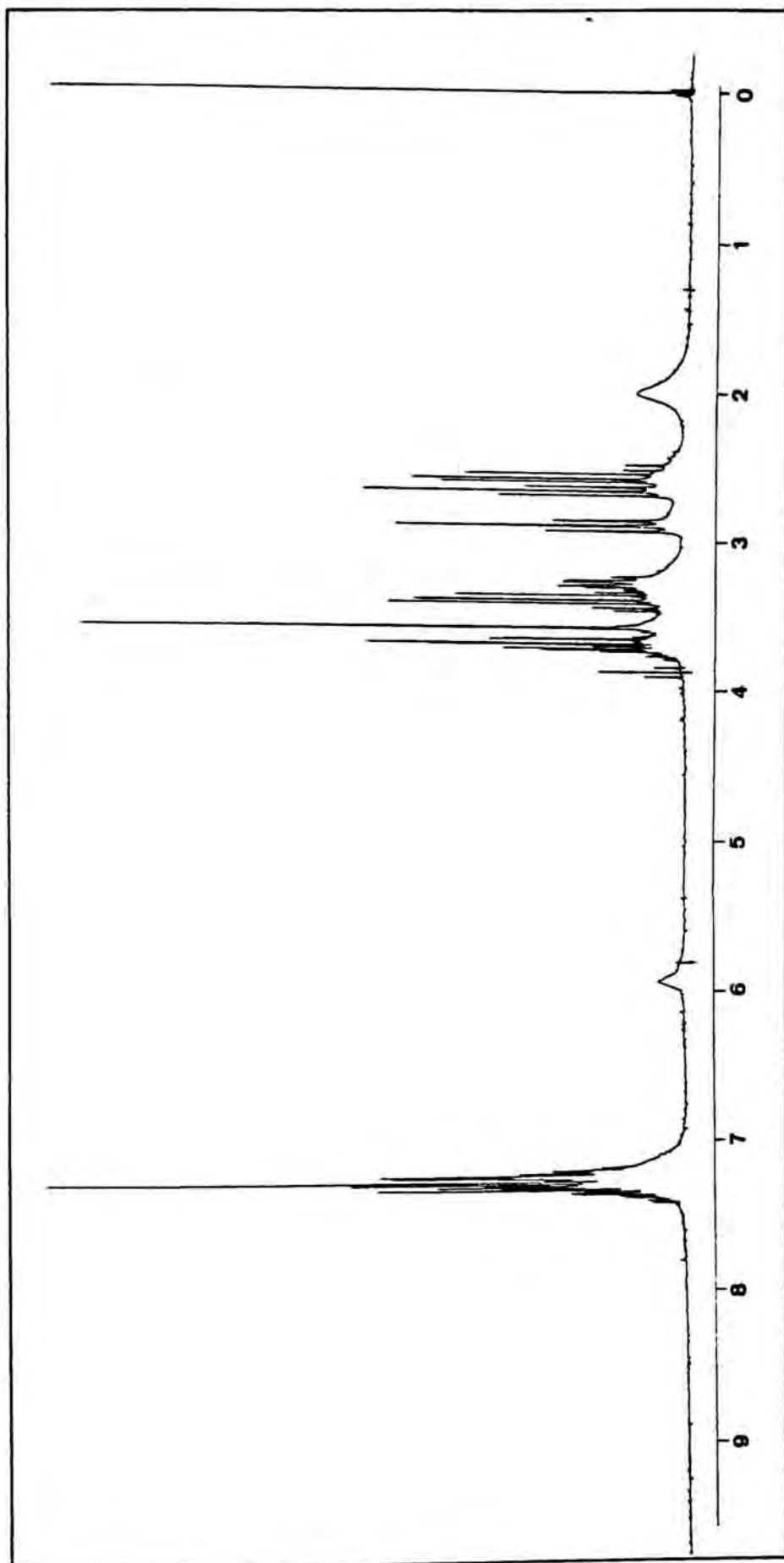
1-terc-Butilamino-3-(1,2,3,4-tetrahidro-1-naftoxi)-2-propanol (70)



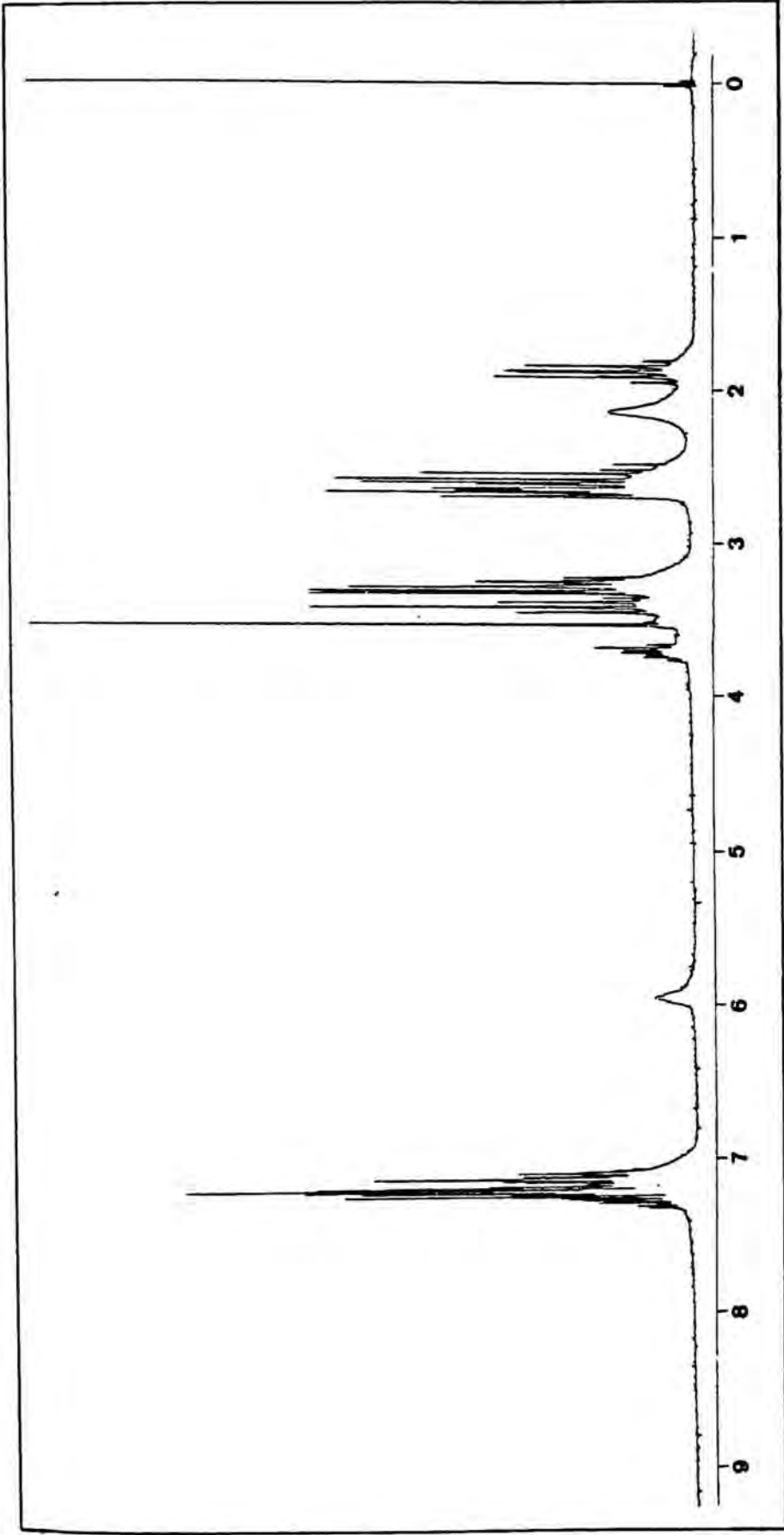
Espectro de RMN-¹H (CDCl₃) del 1-(2-Fenilacetamidoetil)amino-3-fenoxi-2-propanol (88)



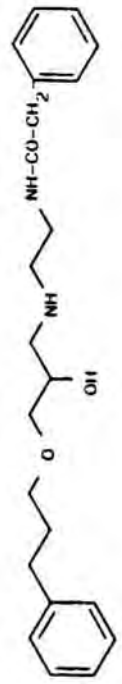
Espectro de RMN-¹H (CDCl₃) del 1-Benciloxi-3-(2-fenilacetamido-etil)amino-2-propanol (90)

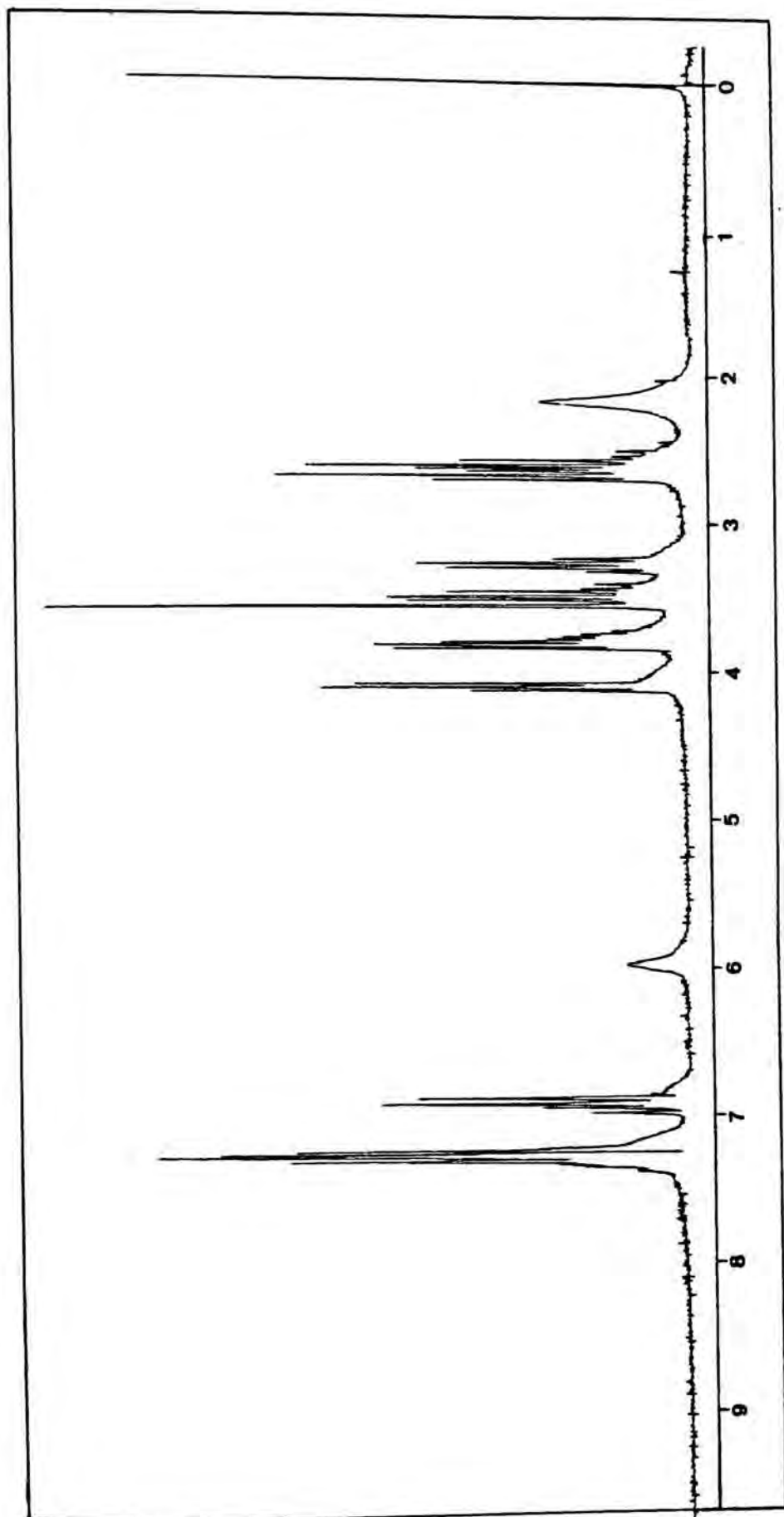


Espectro de RMN-¹H (CDCl₃) del 1-(2-Fenilacetamidoetil)amino-3-(2-feniletoxi)-2-propanol (92)

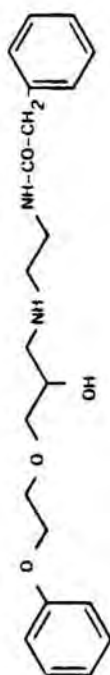


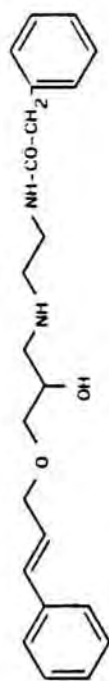
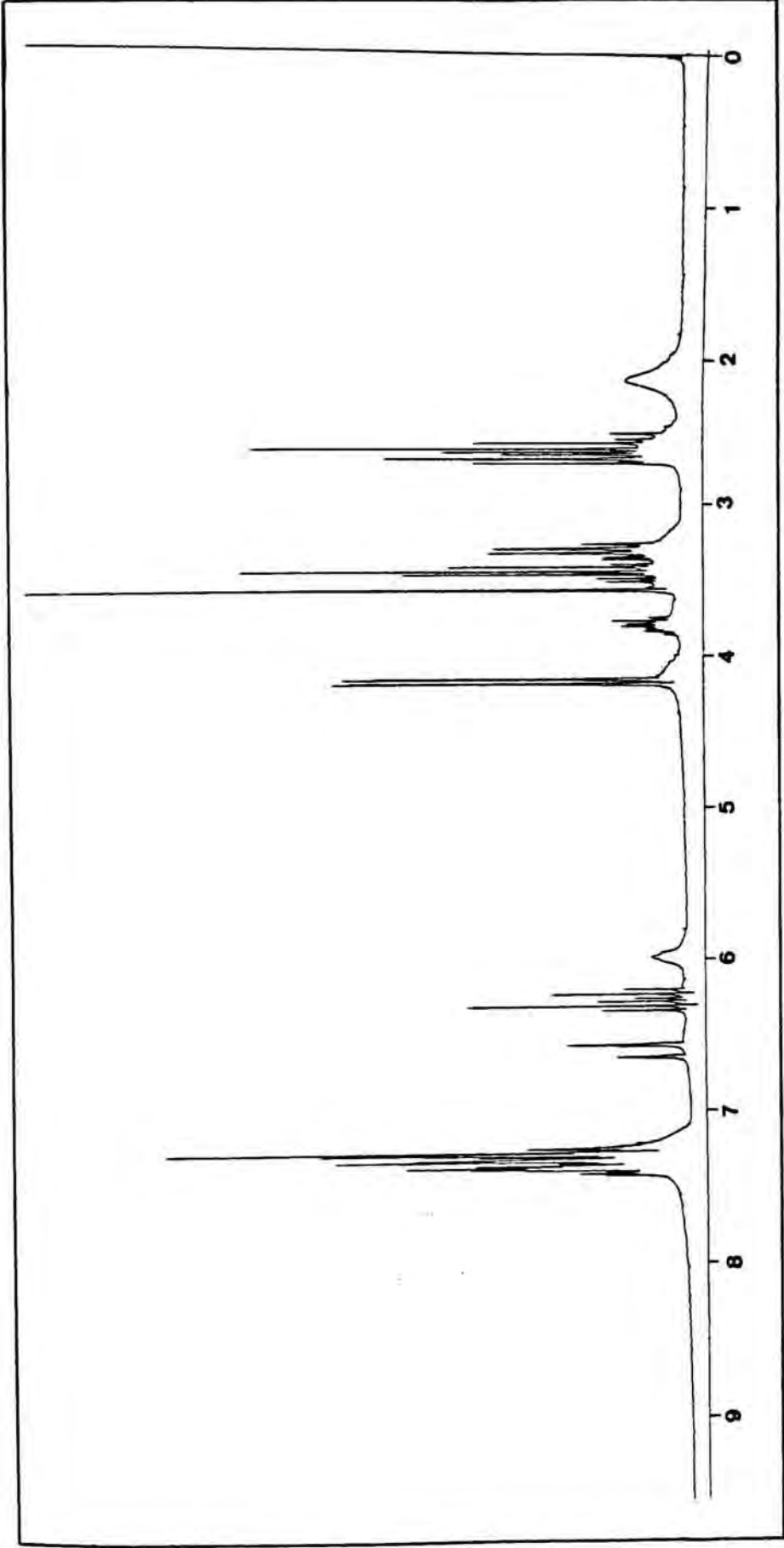
Espectro de RMN-¹H (CDCl₃) del 1-(2-Fenilacetamidoetil)amino-3-(3-fenilpropoxi)-2-propanol (94)



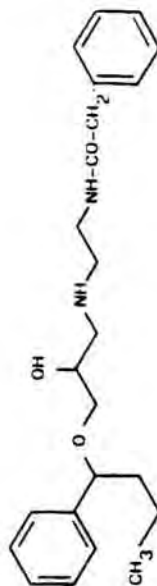
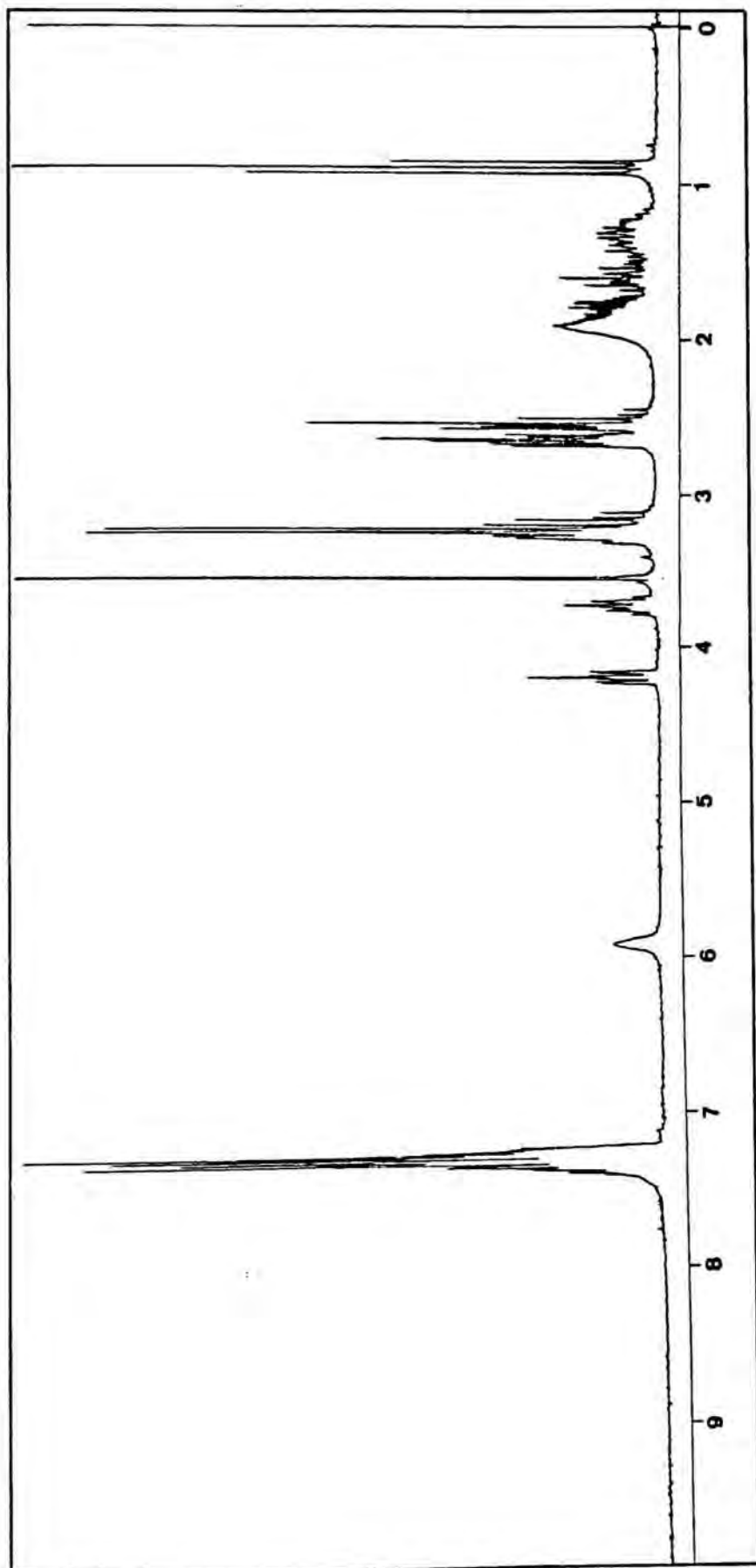


Espectro de RMN-¹H (CDCl₃) del 1-(2-Fenilacetamidoetil)amino-3-(2-fenoxi etoxi)-2-propanol (96)

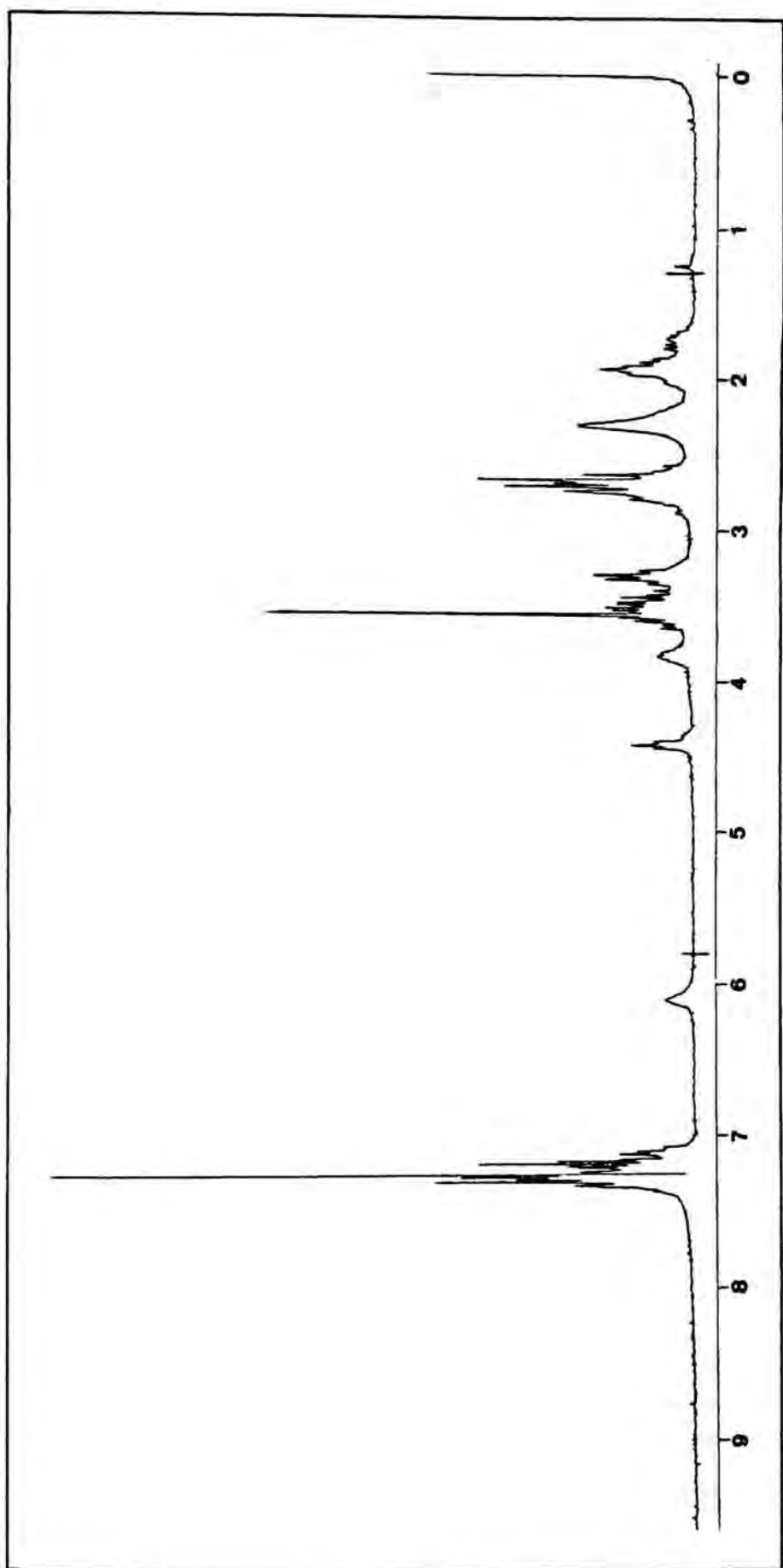




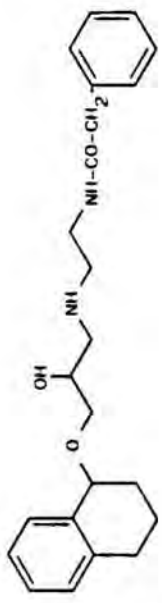
Espectro de RMN-¹H (CDCl₃) del 1-Cinamiloxi-3-(2-fenilacetamidoetil)amino-2-propanol (98)

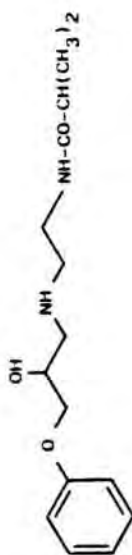
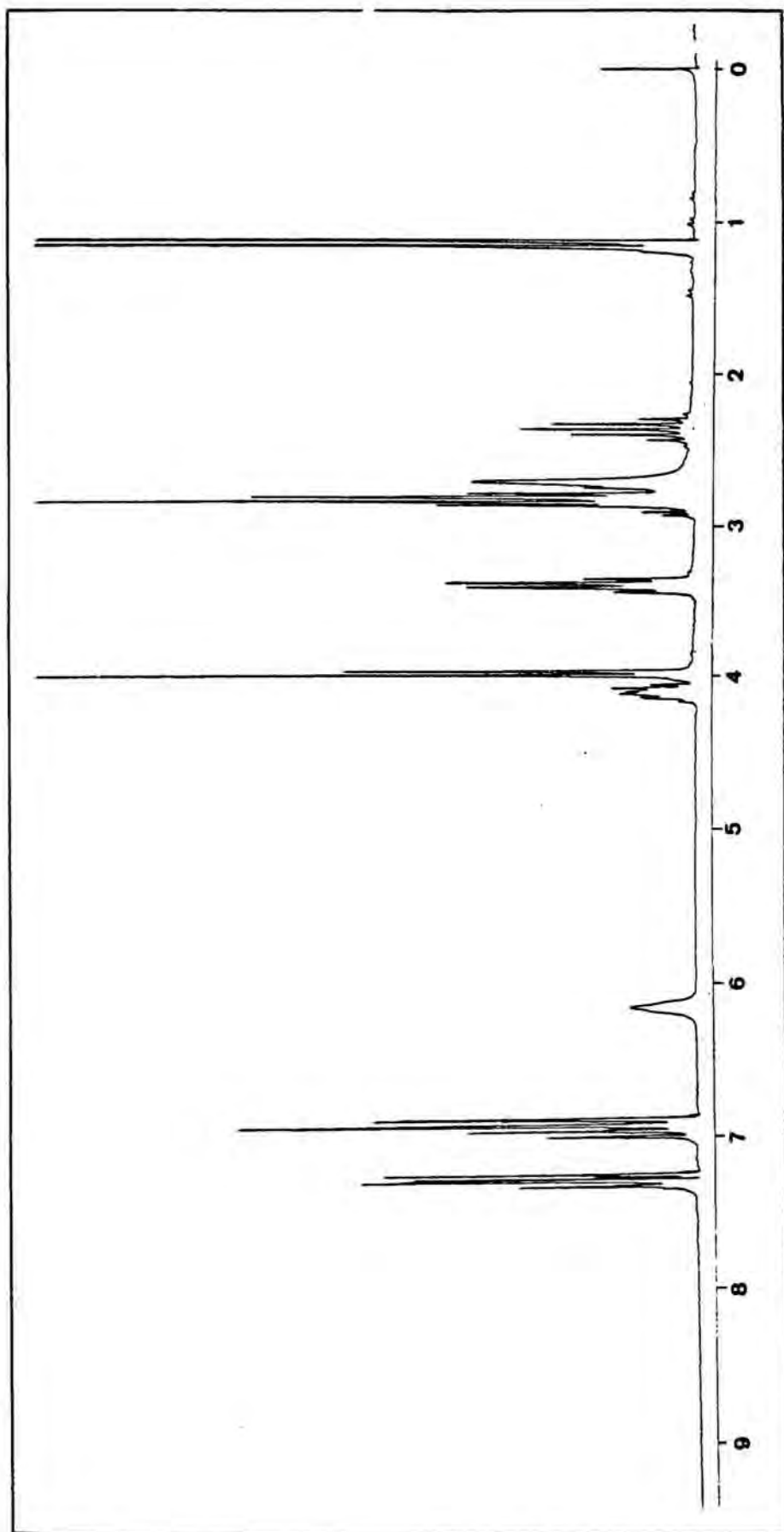


Espectro de RMN-¹H (CDCl₃) del 1-(2-Fenilacetamidoetil)amino-3-(1-fenilbutoxi)-2-propanol (100)

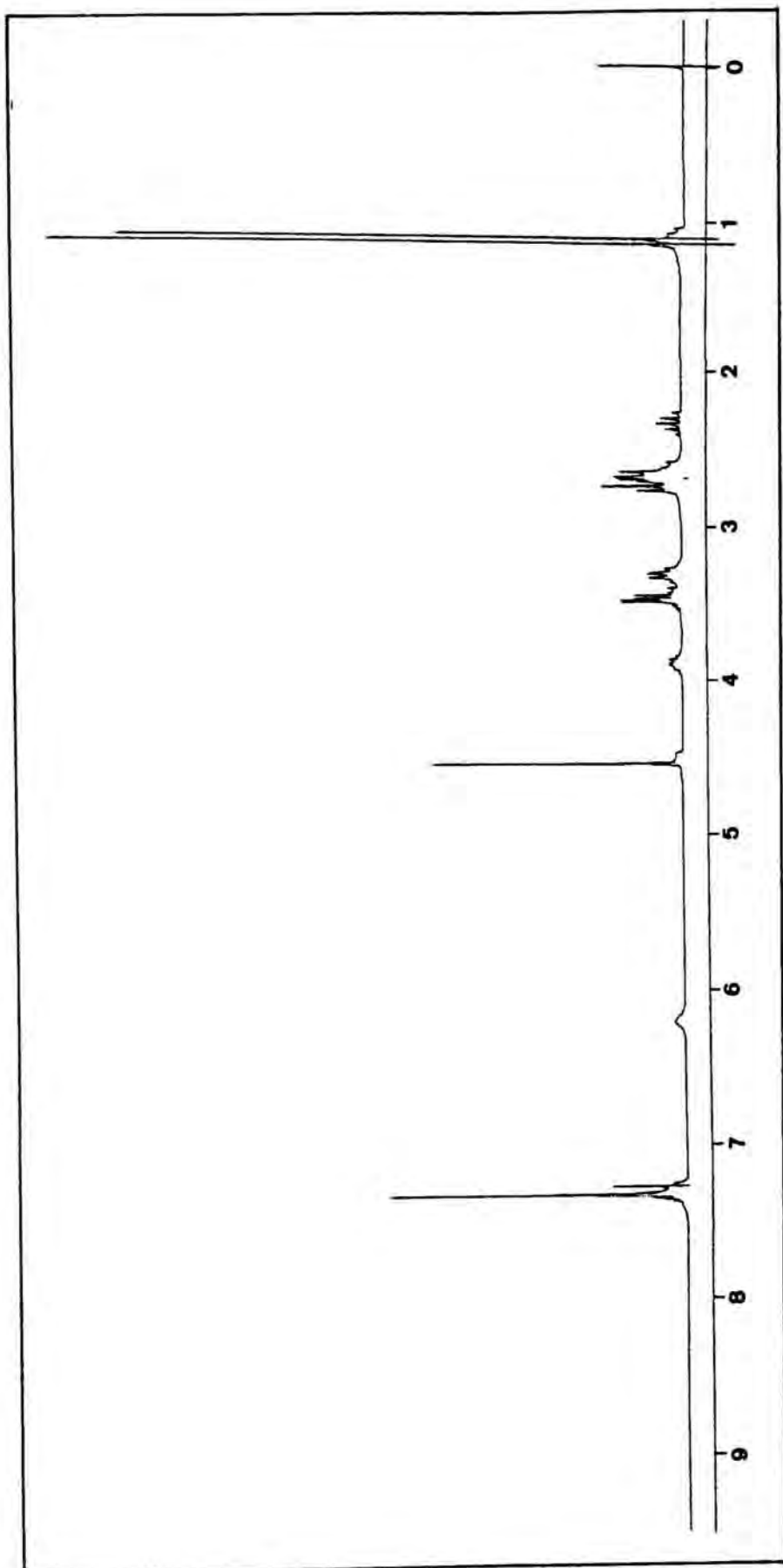


Espectro de RMN-¹H (CDCl₃) del 1-(2-Fenilacetamidoetil)amino-3-(1,2,3,4-tetrahidro-1-naftoxi)-2-propanol (102)

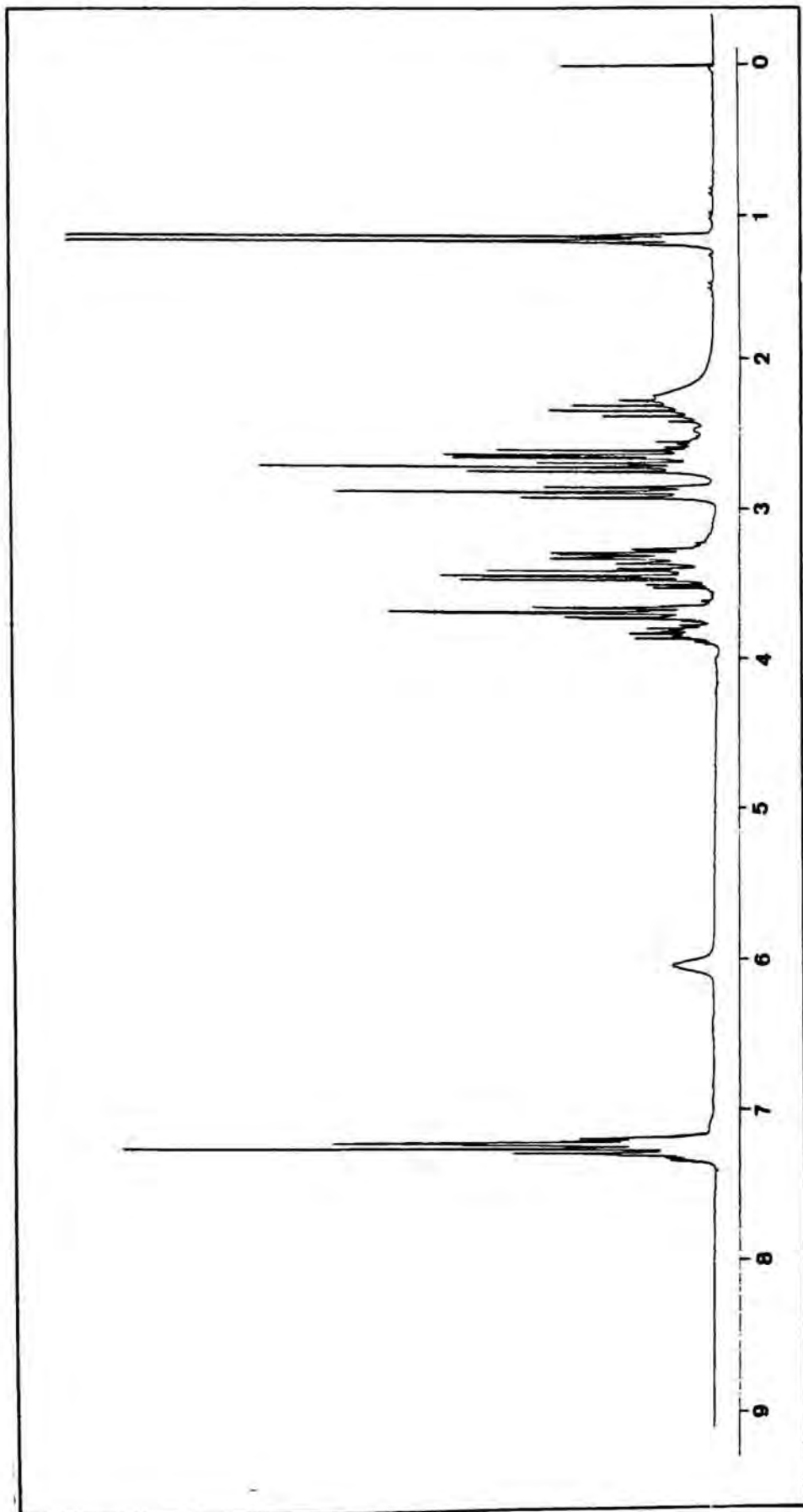




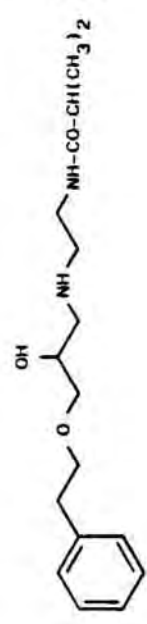
Espectro de RMN-¹H (CDCl₃) del 1-fenoxi-3-(2-isobutiramidoetil) amino-2-propanol (89)

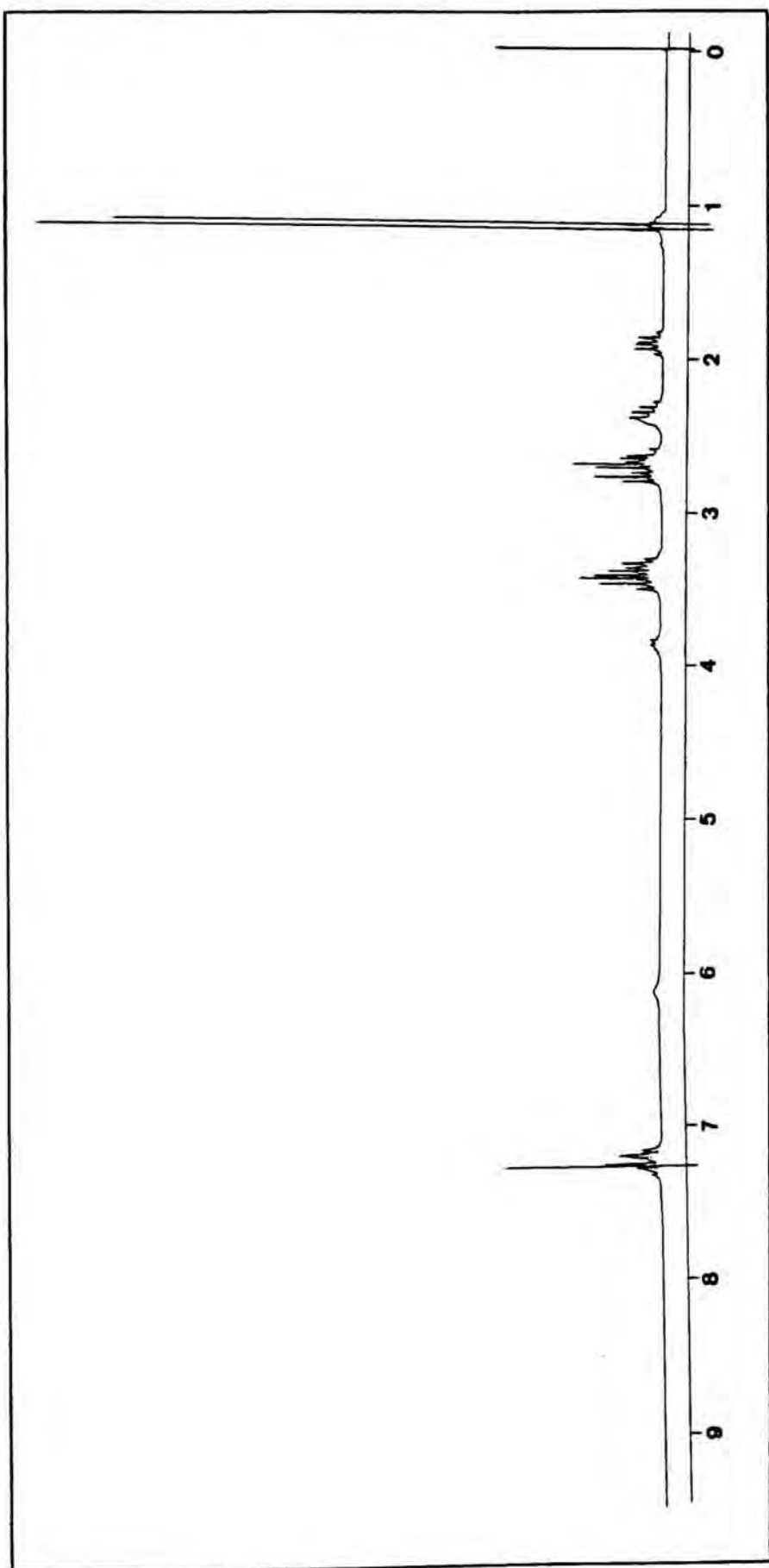


c1ccc(cc1)COCC(O)CNCCNC(=O)C(C)C
 Espectro de RMN-¹H (CDCl₃) del 1-benciloxi-3-(2-isobutiramidoetil)amino-2-propanol (91)

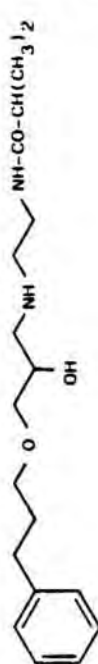


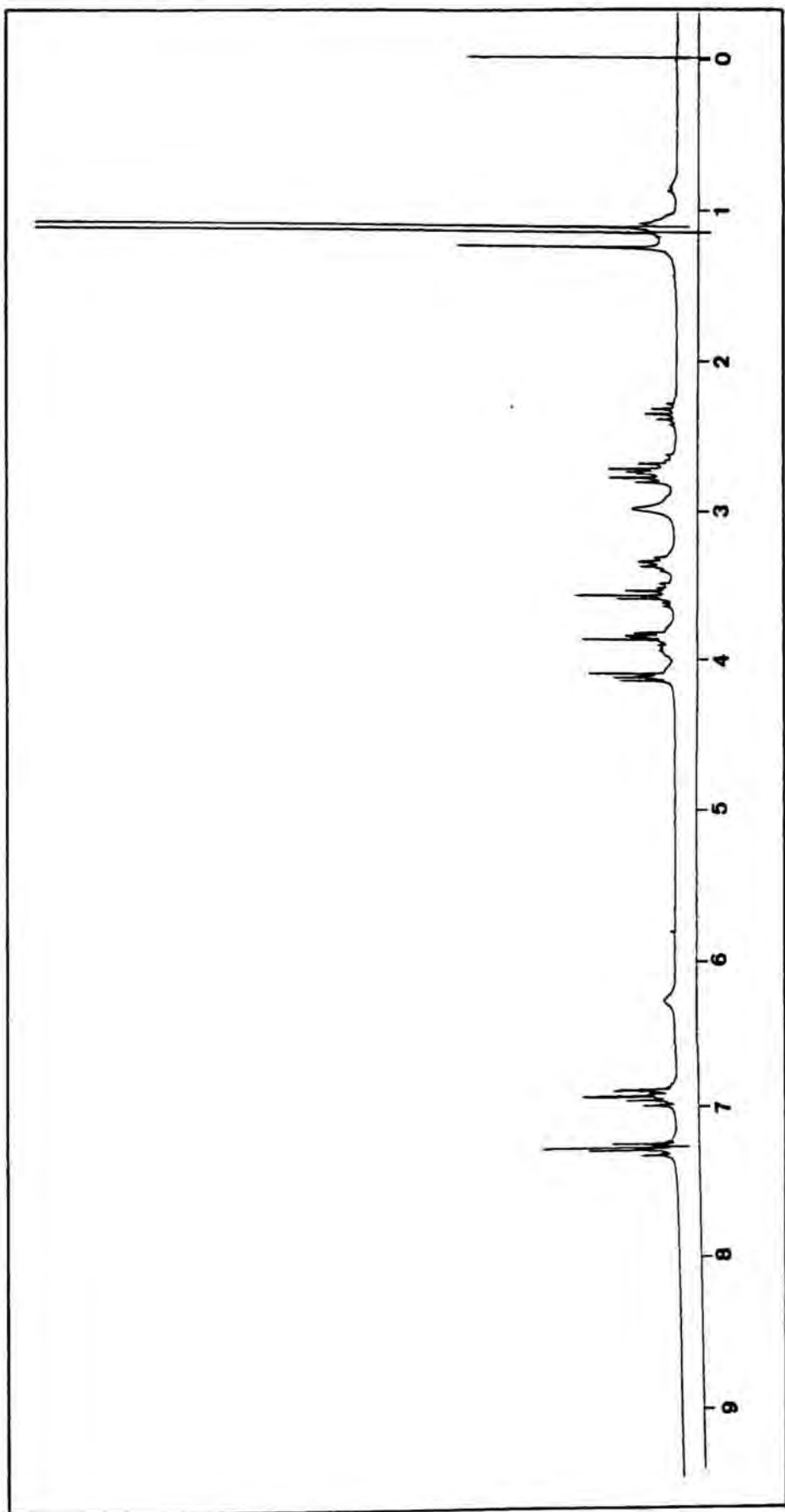
Espectro de RMN-¹H (CDCl₃) del 1-(2-feniletoksi)-3-(2-isobutiramido-
etil)amino-2-propanol (93)



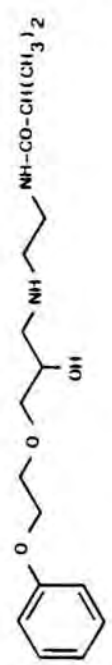


Espectro de RMN-¹H (CDCl₃) del 1-(3-fenilpropoxi)-3-(2-isobutira-
midoetil)amino-2-propanol (95)

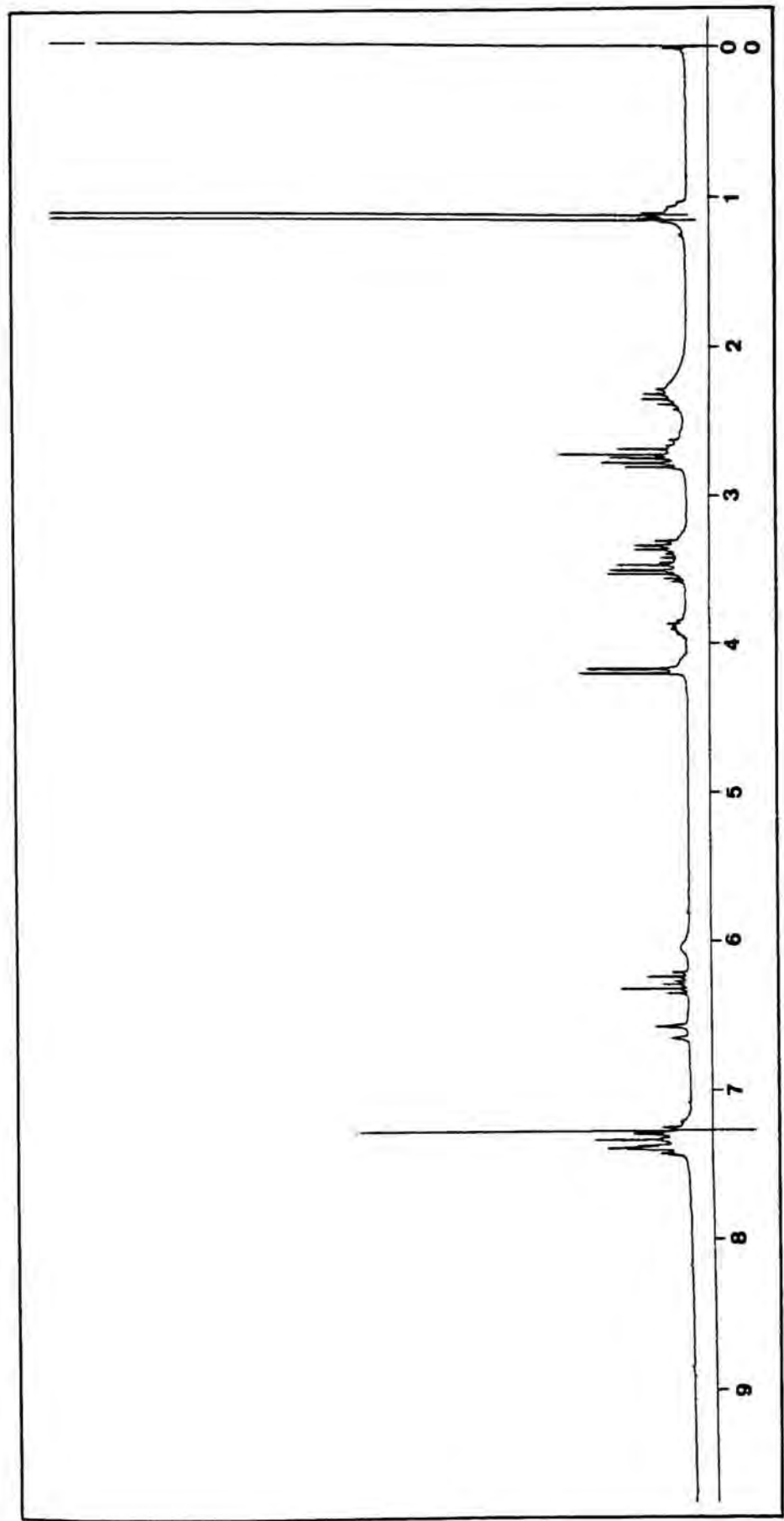
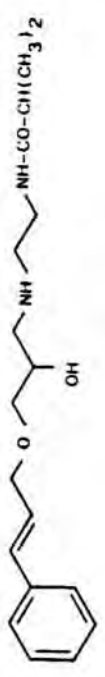


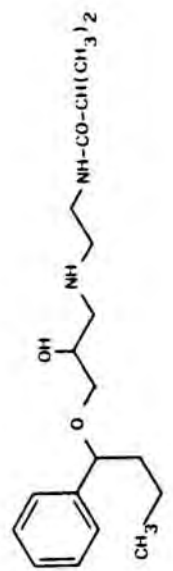
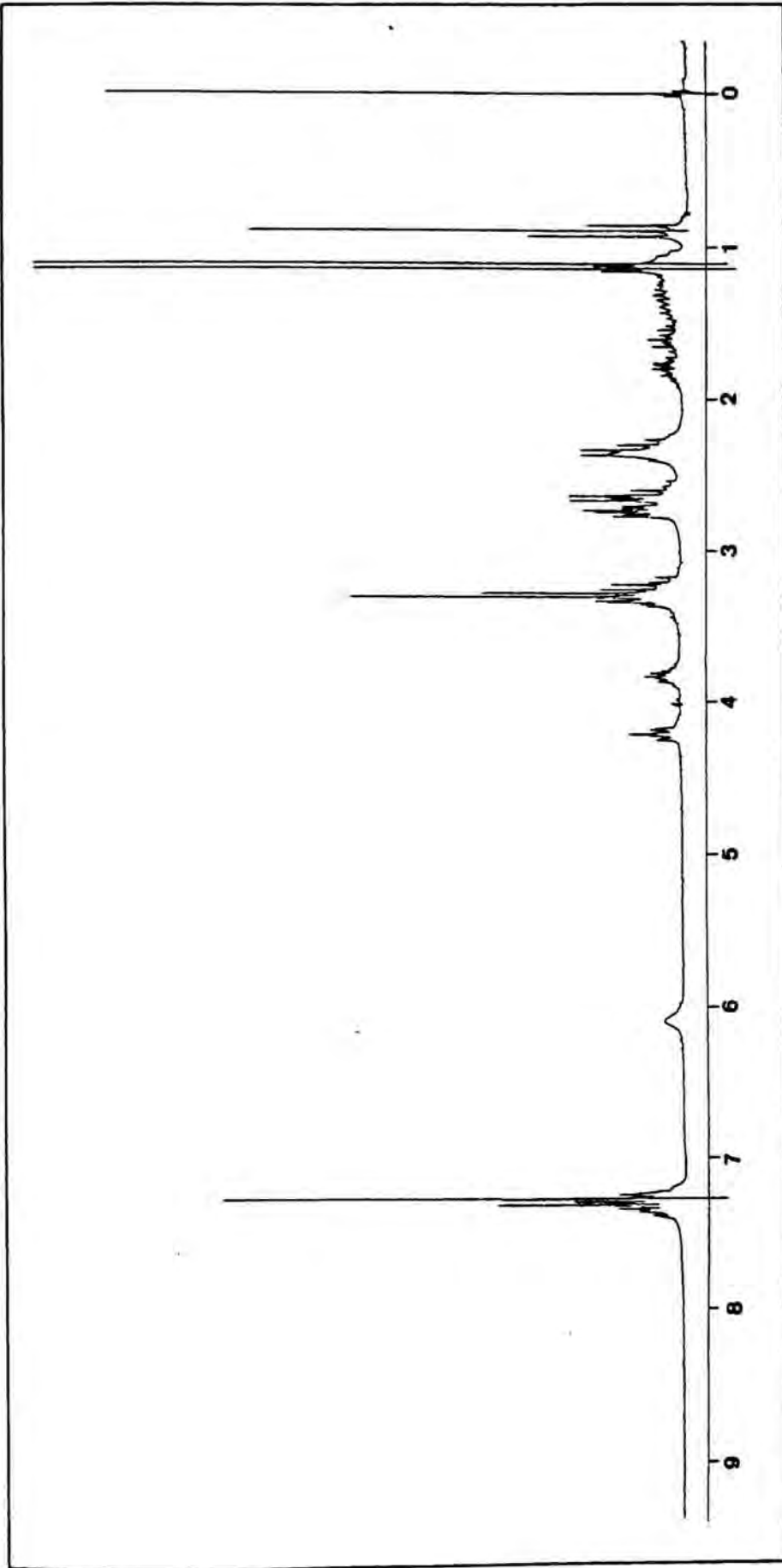


Espectro de RMN-¹H (CDCl₃) del 1-(3-fenoxietoxi)-3-(2-isobutiramidoetil)amino-2-propanol (97)

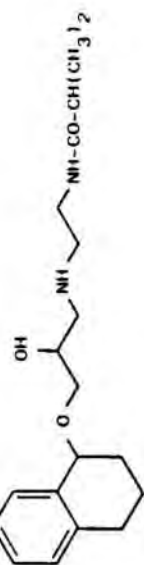
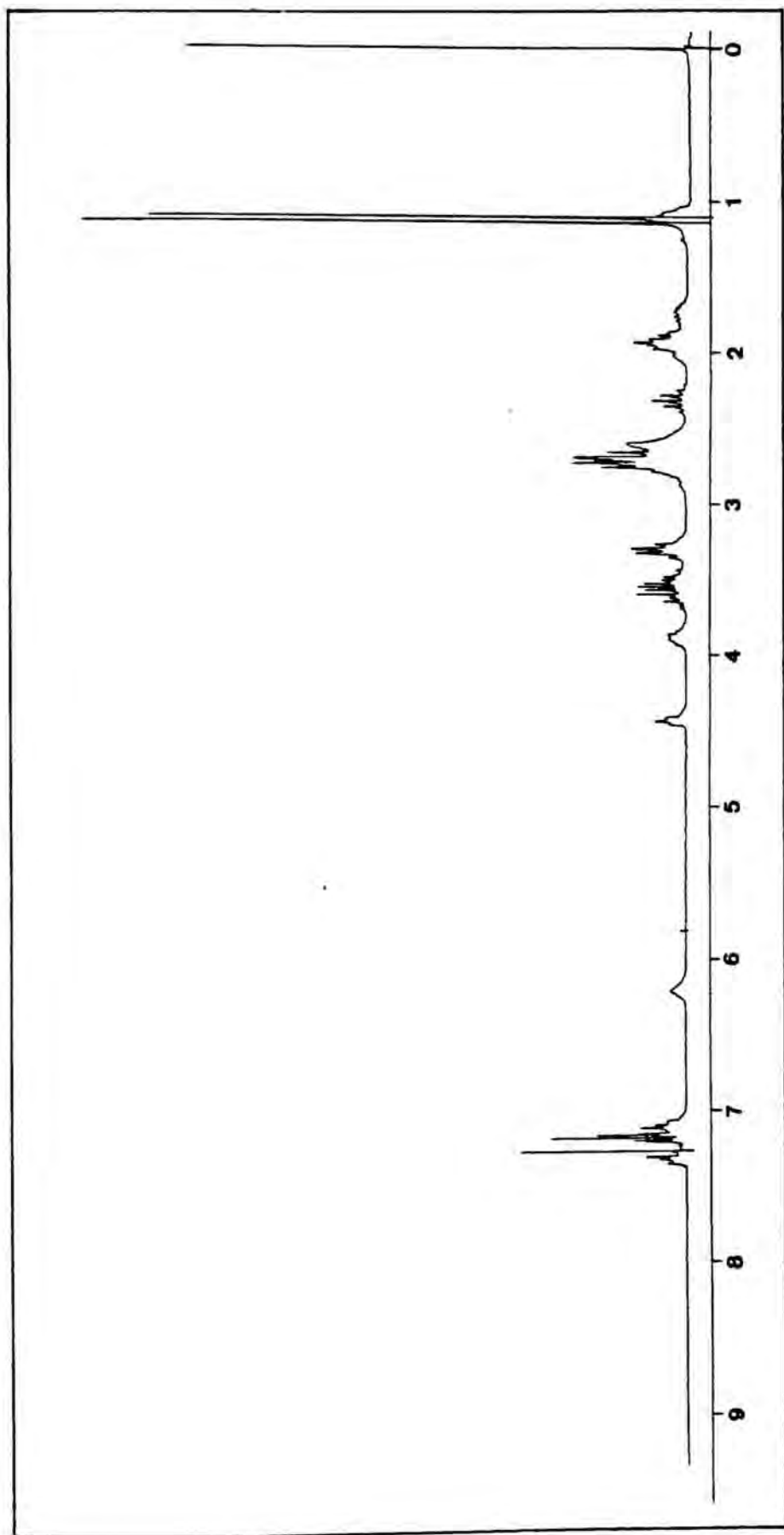


Espectro de RMN-¹H (CDCl₃) del 1-cinamiloxi-3-(2-isobutirami-
doetil)amino-2-propanol (99)

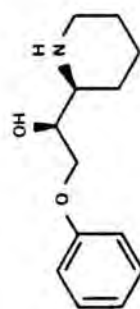
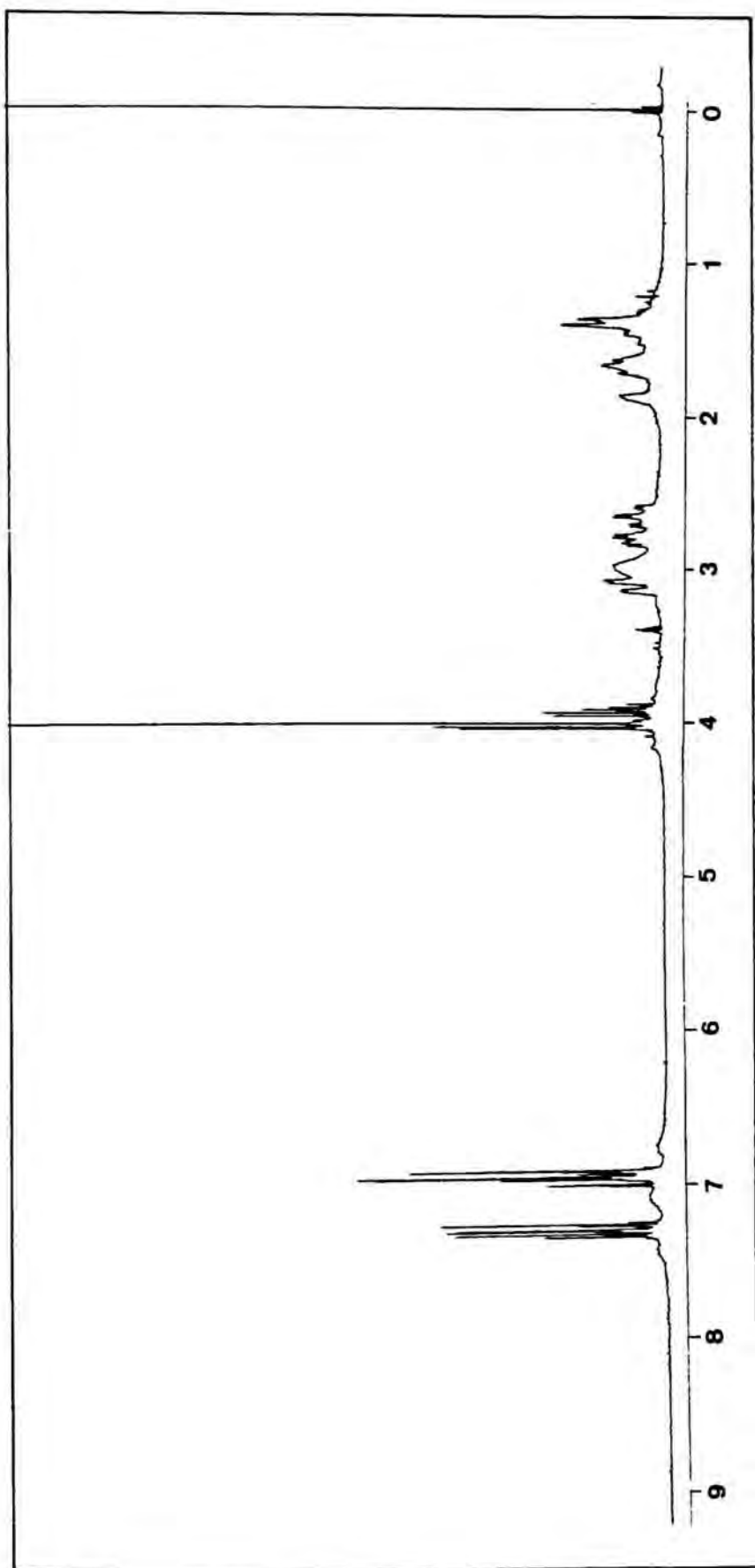




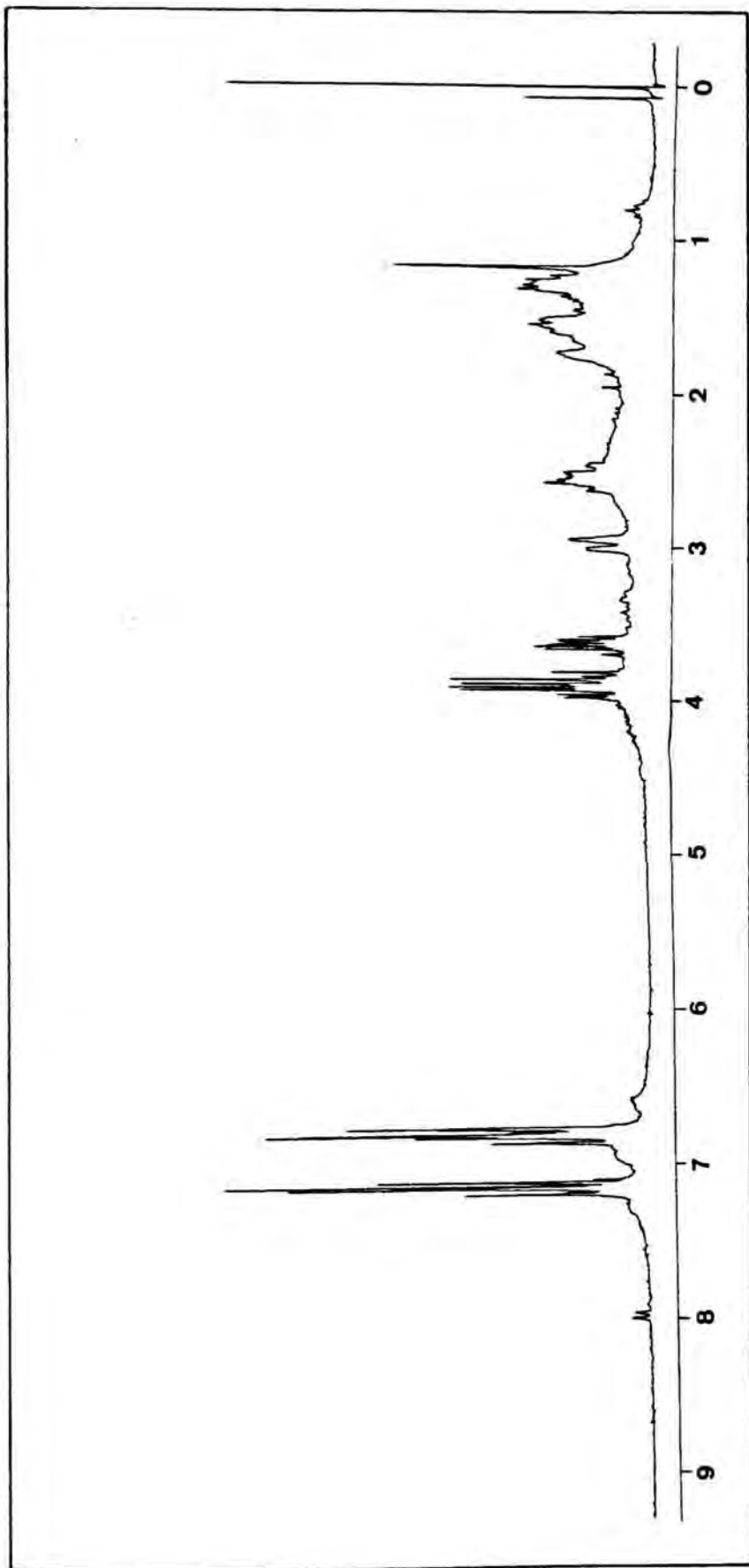
Espectro de RMN-¹H (CDCl₃) del 1-(2-isobutiramidoetil)amino-3-(1-fenilbutoxi)-2-propanol (101)



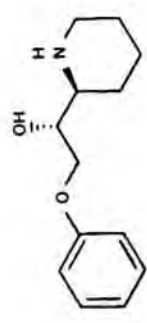
Espectro de RMN-¹H (CDCl₃) del 1-(2-isobutiramidoetil)amino-3-(1,2,3,4-tetrahydro-1-naftoxi)-2-propanol (103)

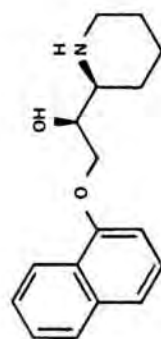
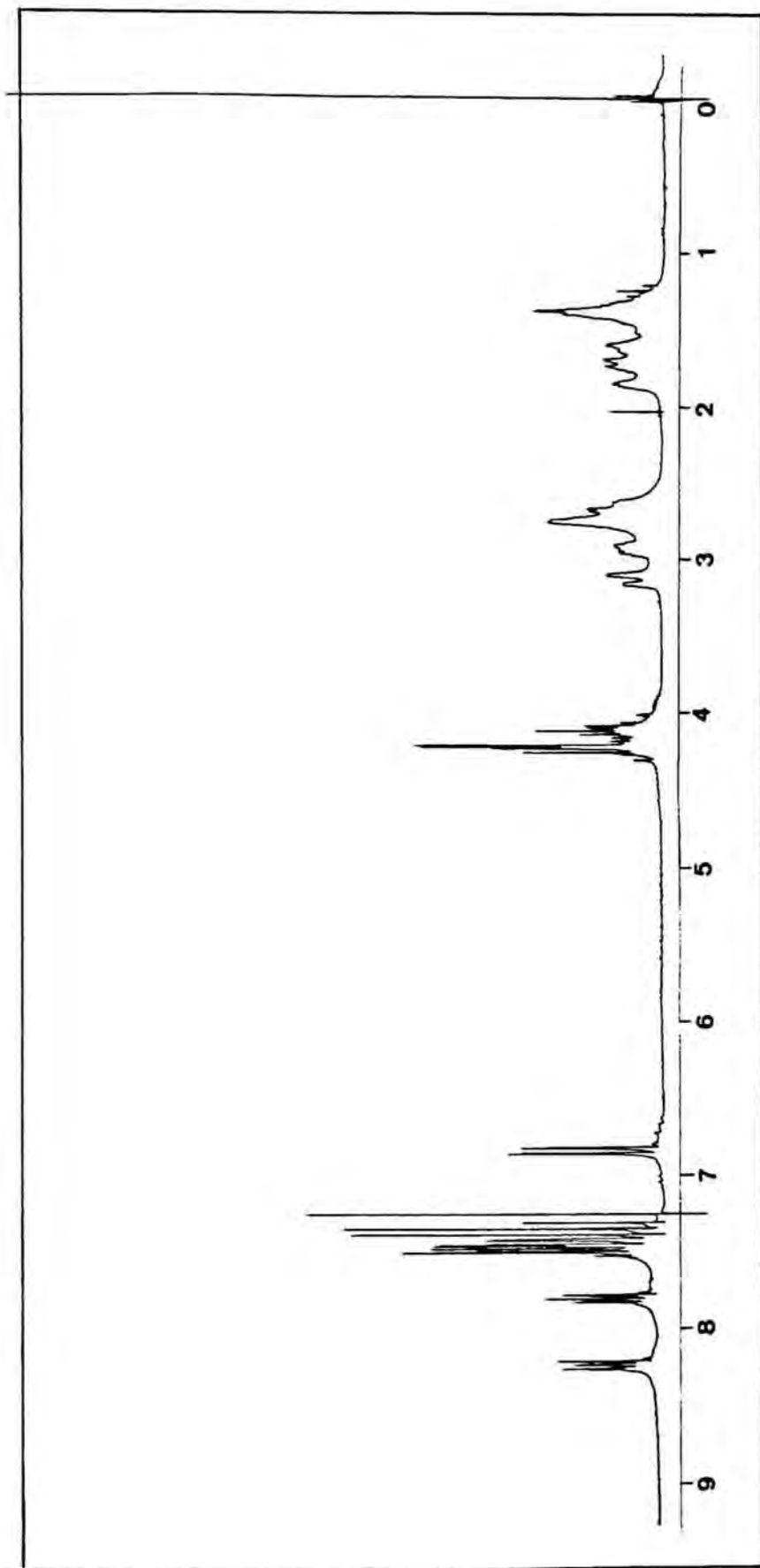


Espectro de RMN-¹H del eritro-2-fenoxi-1-(2-piperidil)etanol (116)

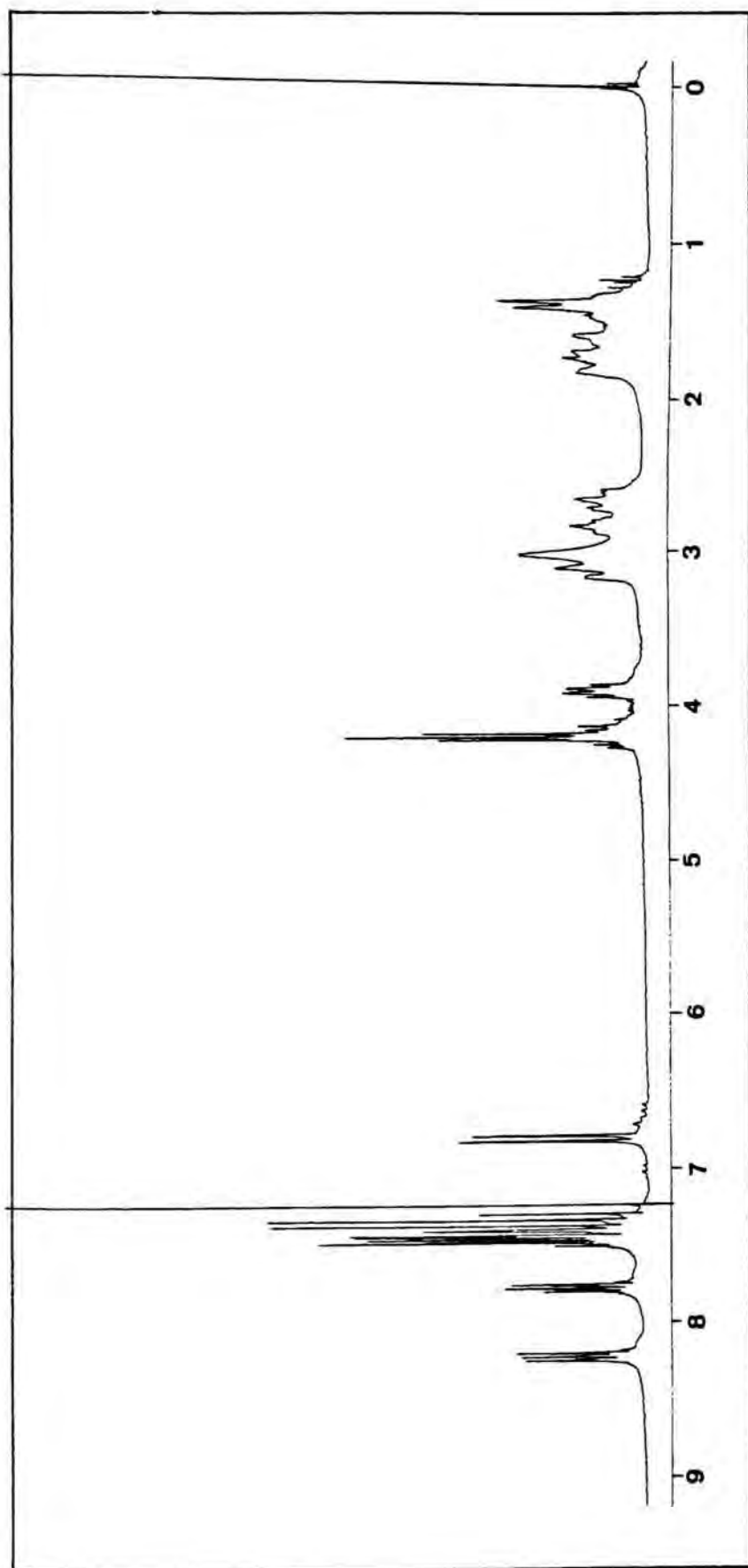


Espectro de RMN-¹H (CDCl₃) del treo-2-fenoxi-1-(2-piperidil)etanol (116)

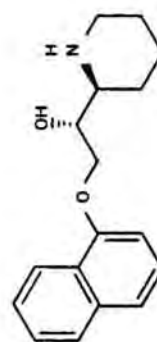


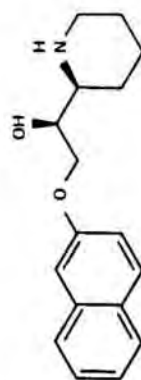
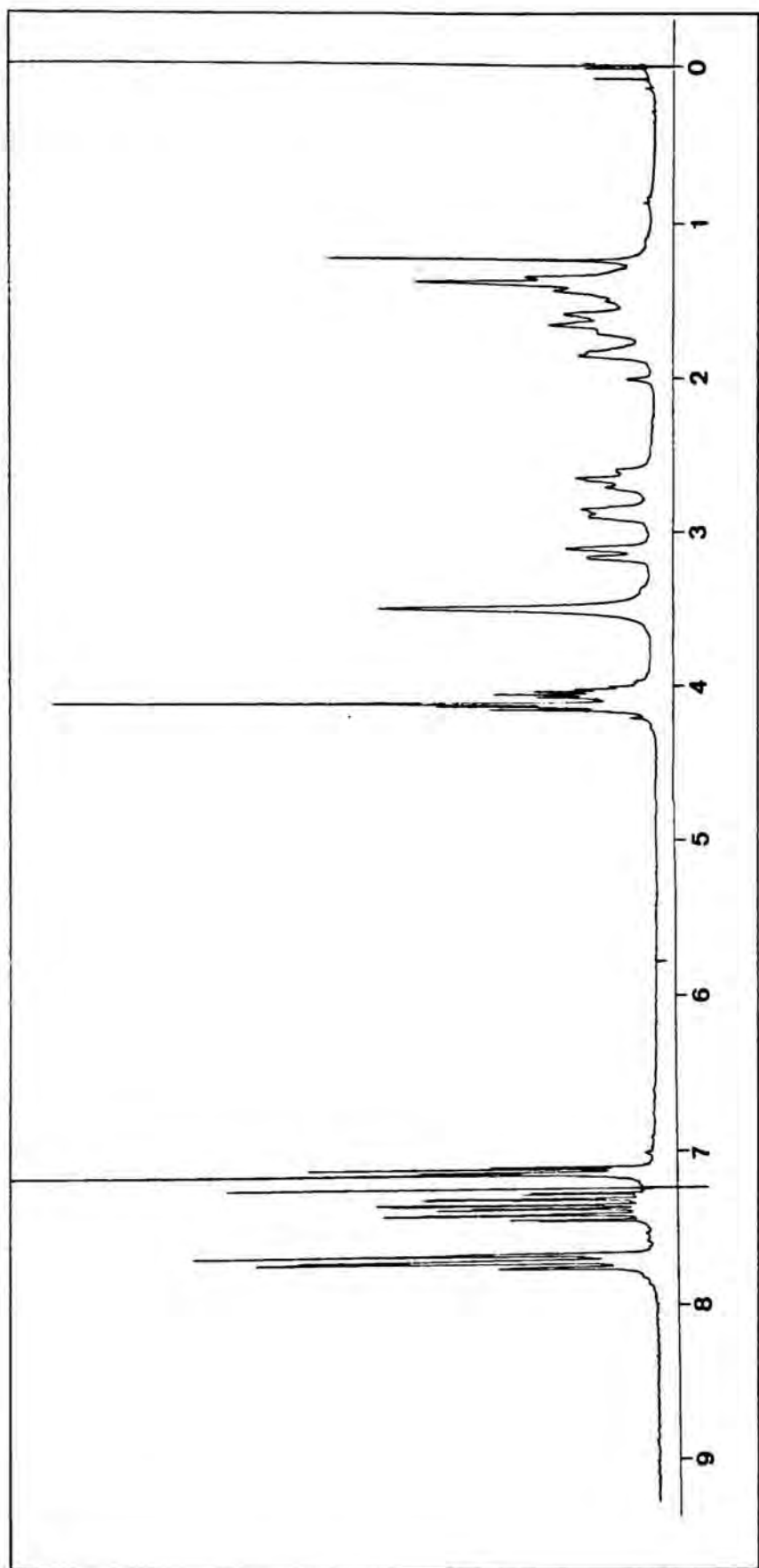


Espectro de RMN-¹H (CDCl₃) del eritro-2-(1-naftoksi)-1-(2-piperidil)etanol (117)

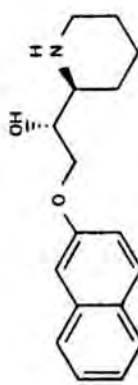
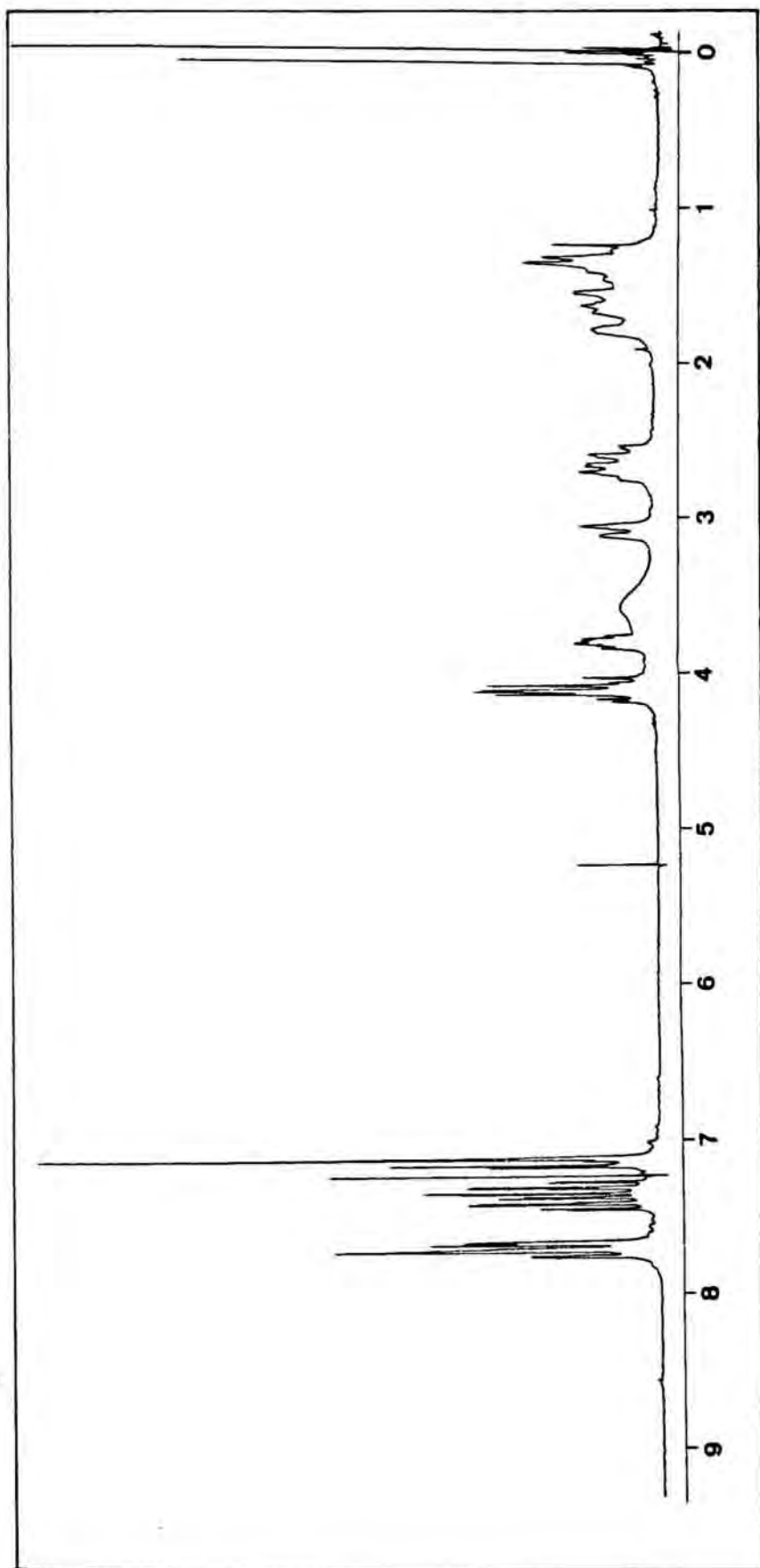


Espectro de RMN-¹H (CDCl₃) del treo-2-(1-naftoxi)-1-(2-piperidil)etanol (117)

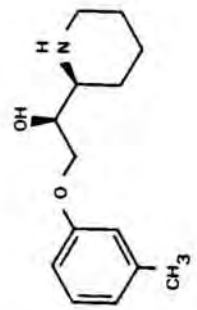
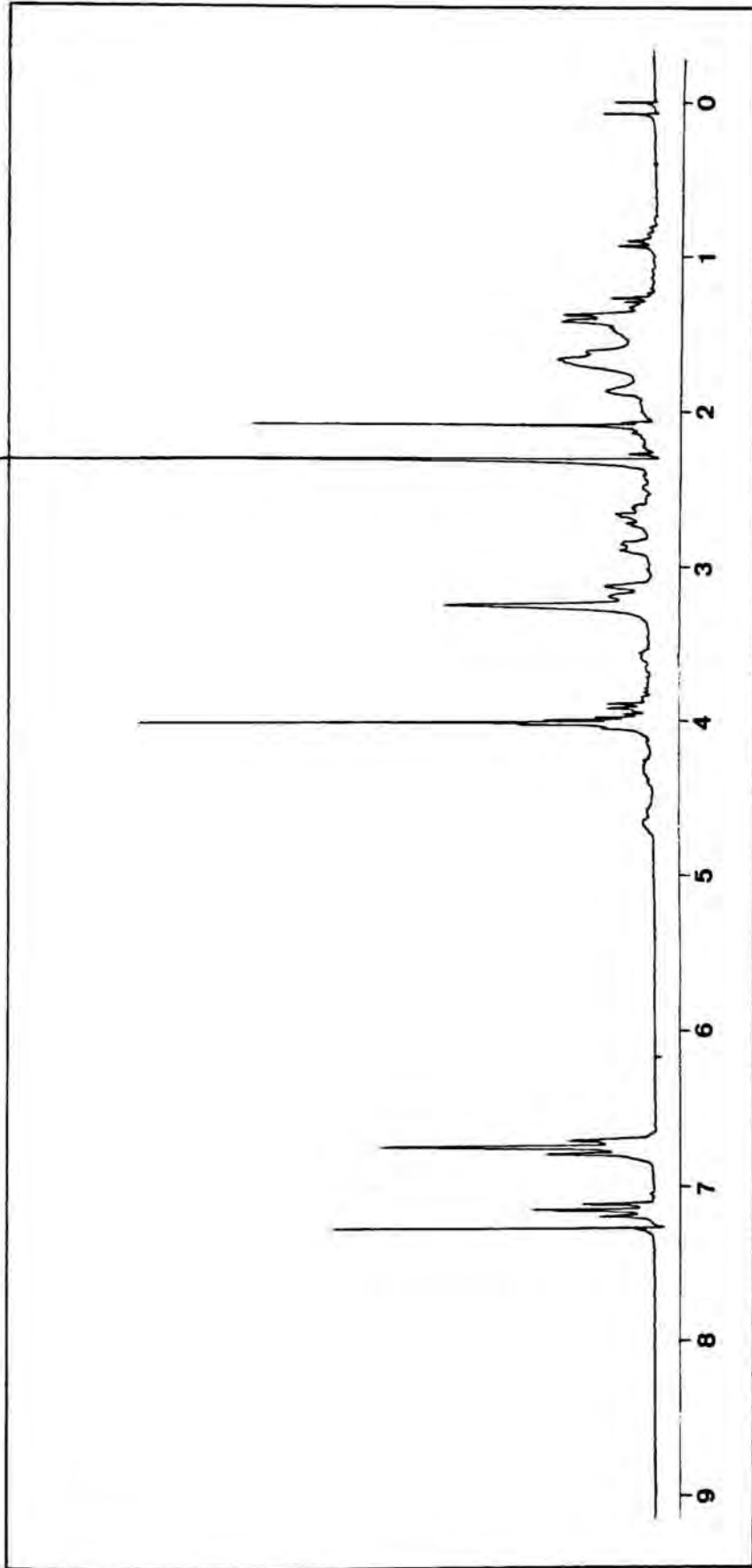




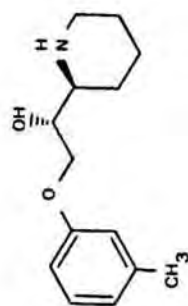
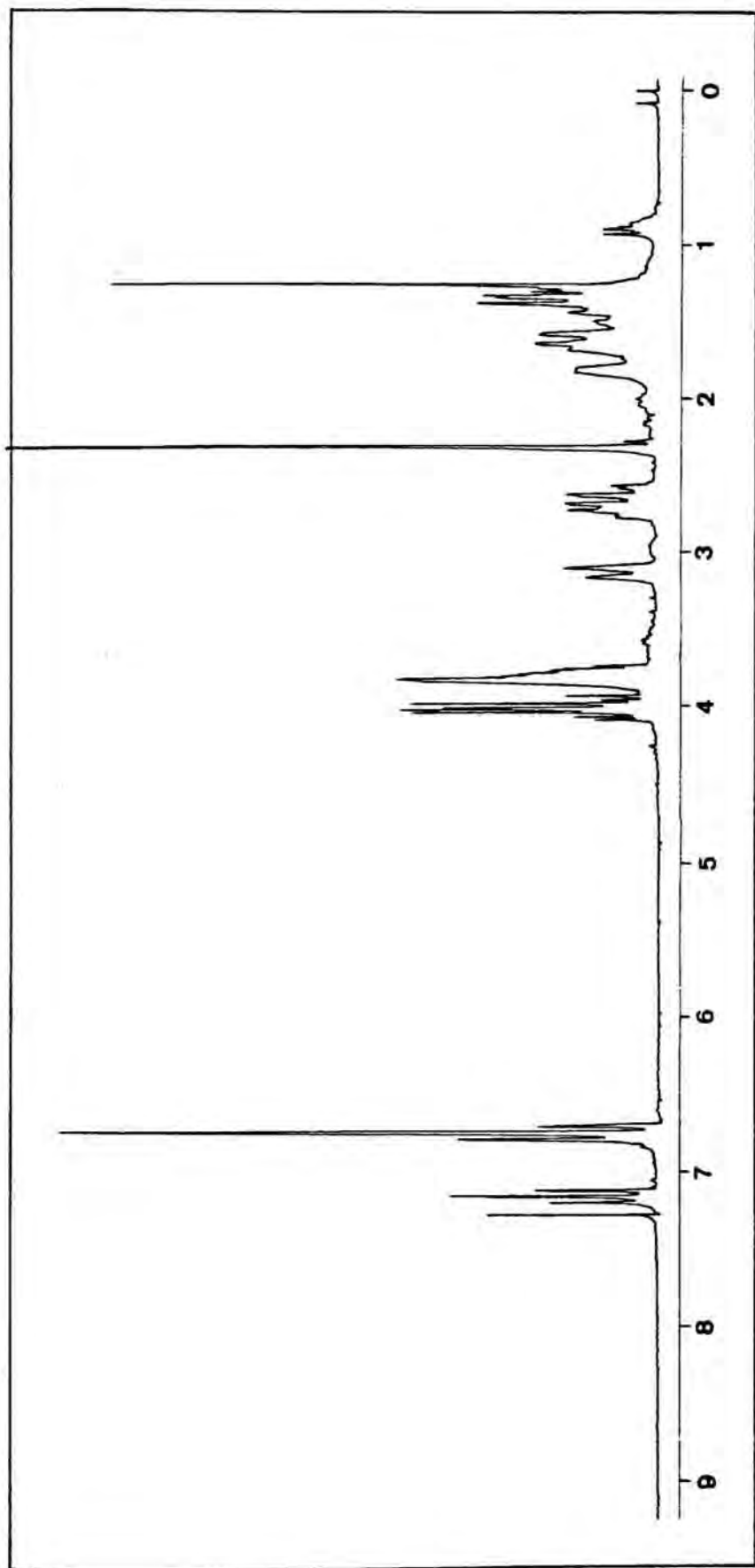
Espectro de RMN-¹H (CDCl₃) del eritro-2-(2-naftoxi)-1-(2-piperidil)etanol (118)



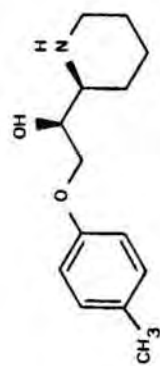
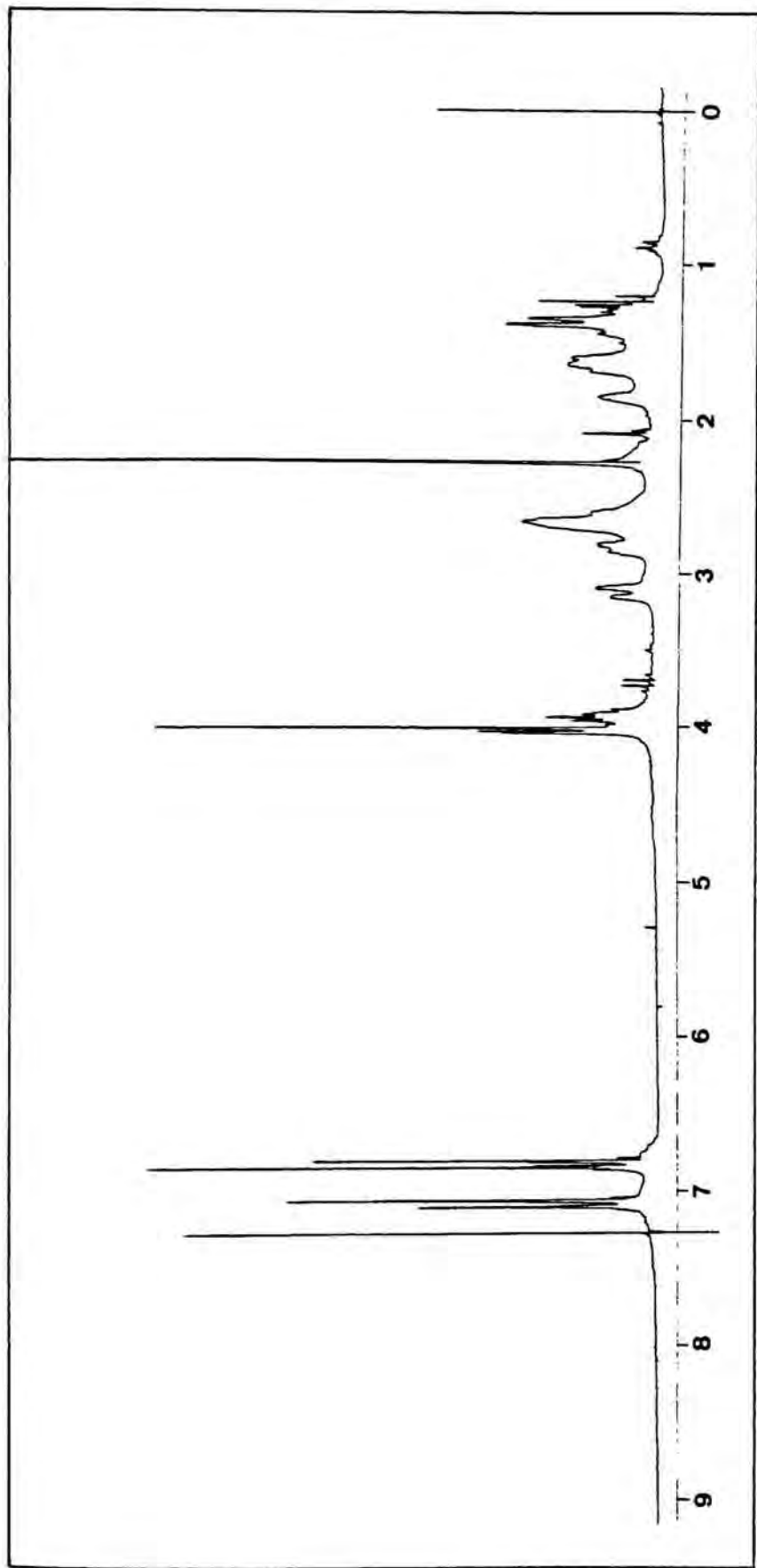
Espectro de RMN-¹H (CDCl₃) del treo-2-(2-naftoxi)-1-(2-piperidil)etanol (118)



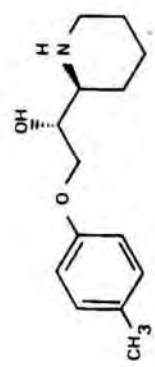
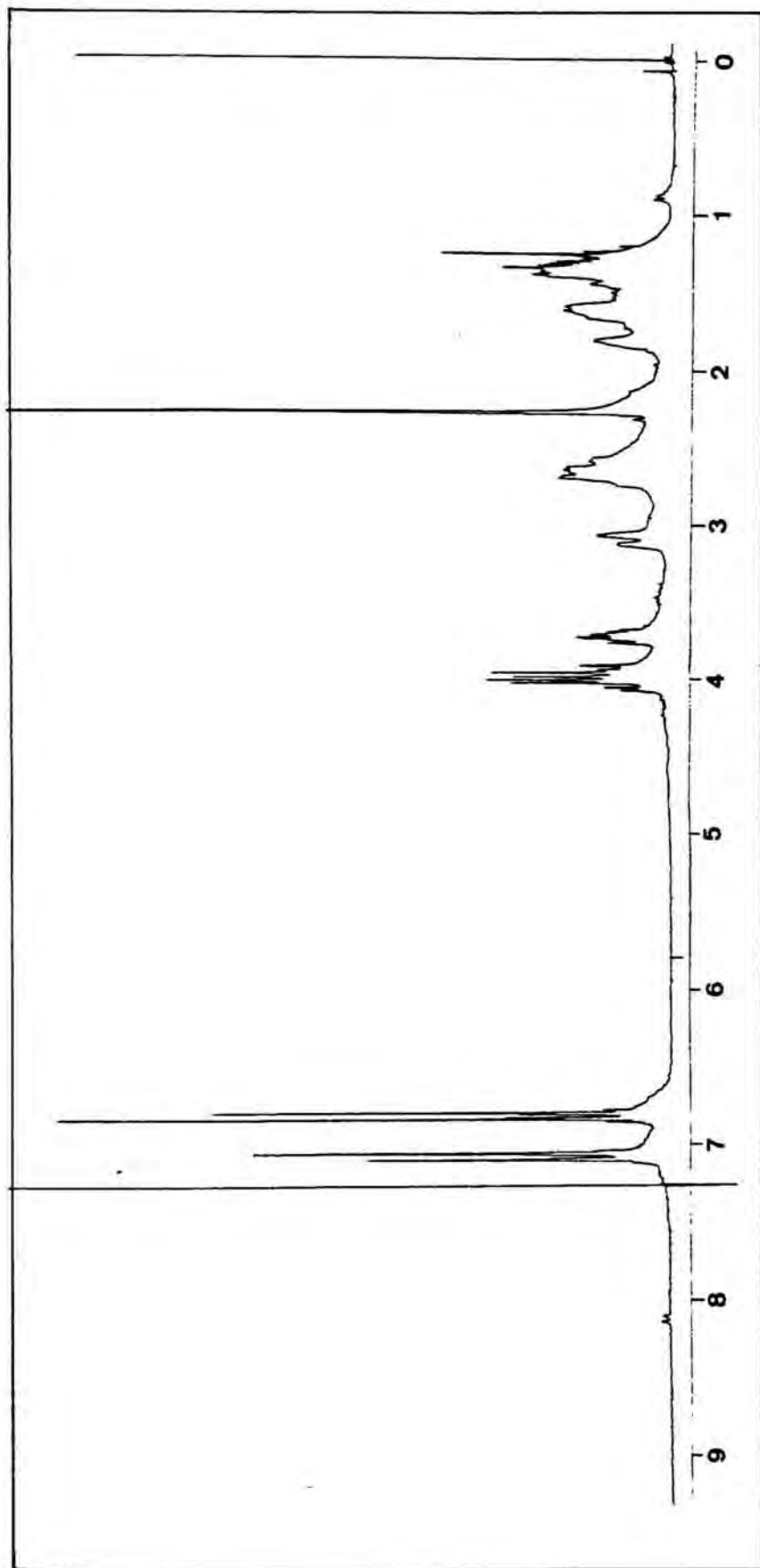
Espectro de RMN-¹H (CDCl₃) del eritro-2-(3-toliloxi)-1-(2-piperidil)etanol (119)



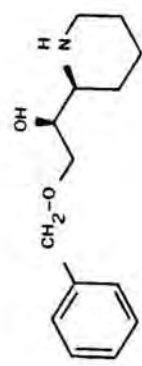
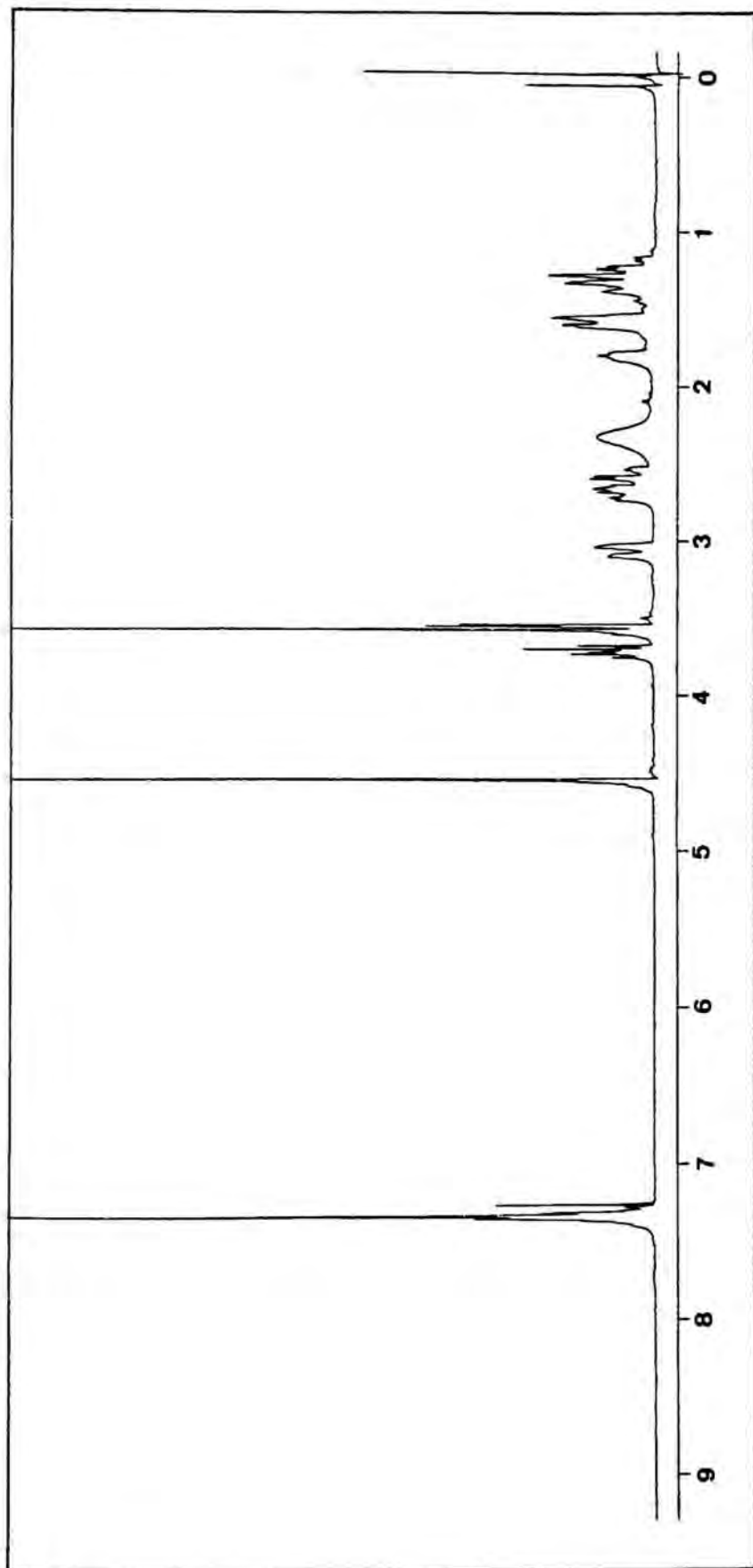
Espectro de RMN-¹H (CDCl₃) del treo-2-(3-toliloxi)-1-(2-piperidil)etanol (119)



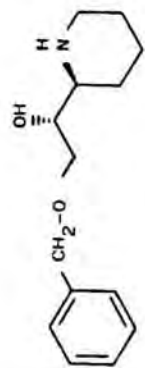
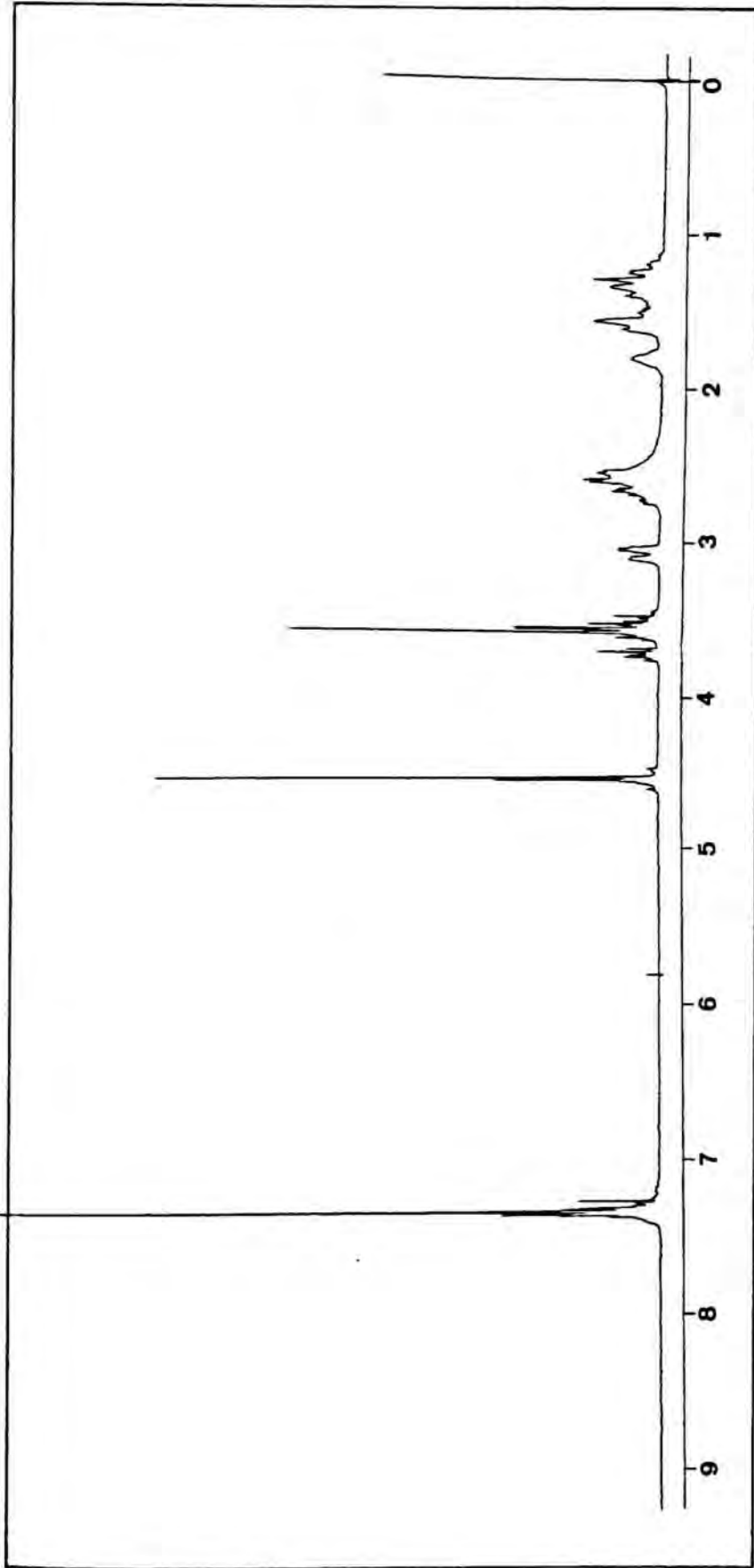
Espectro de RMN-¹H (CDCl₃) del eritro-2-(4-toliloxi)-1-(2-piperidil)etanol (120)



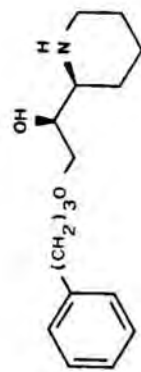
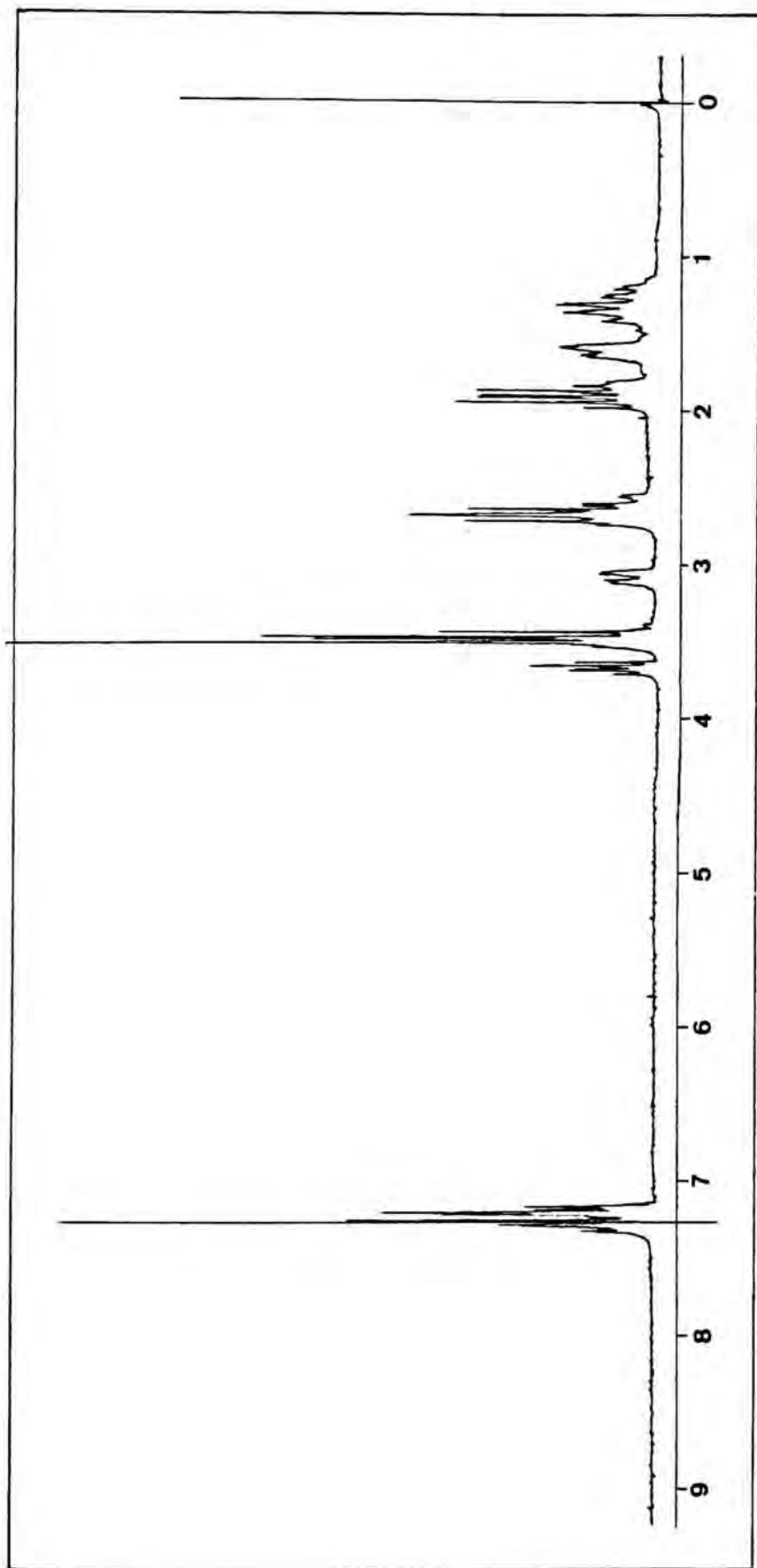
Espectro de RMN-¹H (CDCl₃) del treo-2-(4-toliloxi)-1-(2-piperidil)etano1 (120)



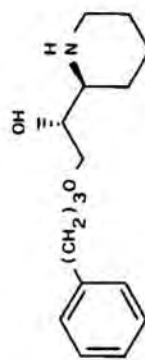
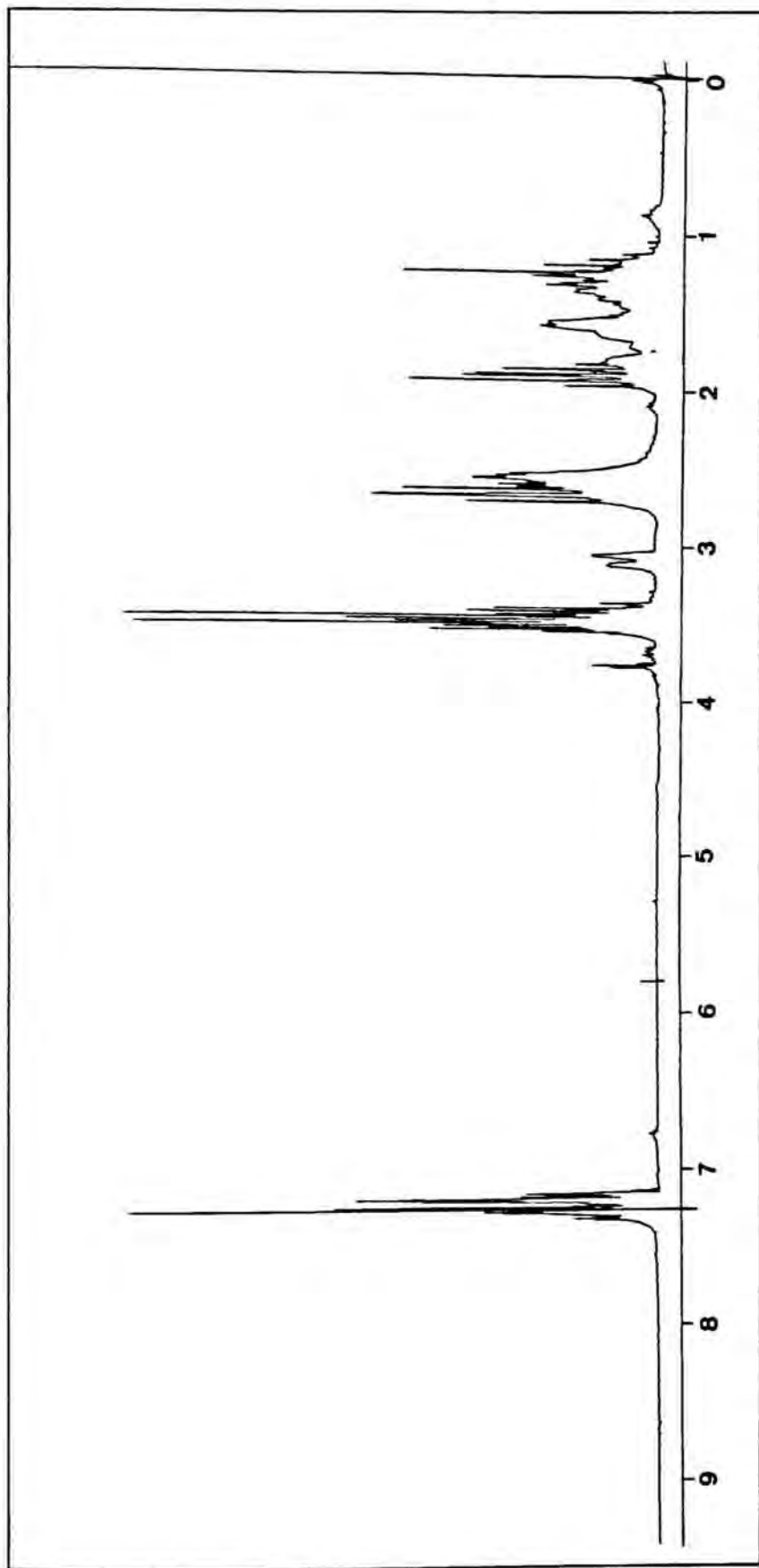
Espectro de RMN-¹H (CDCl₃) del eritro-2-benciloxy-1-(2-piperidil)etanol (121)



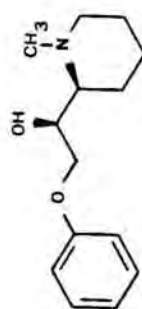
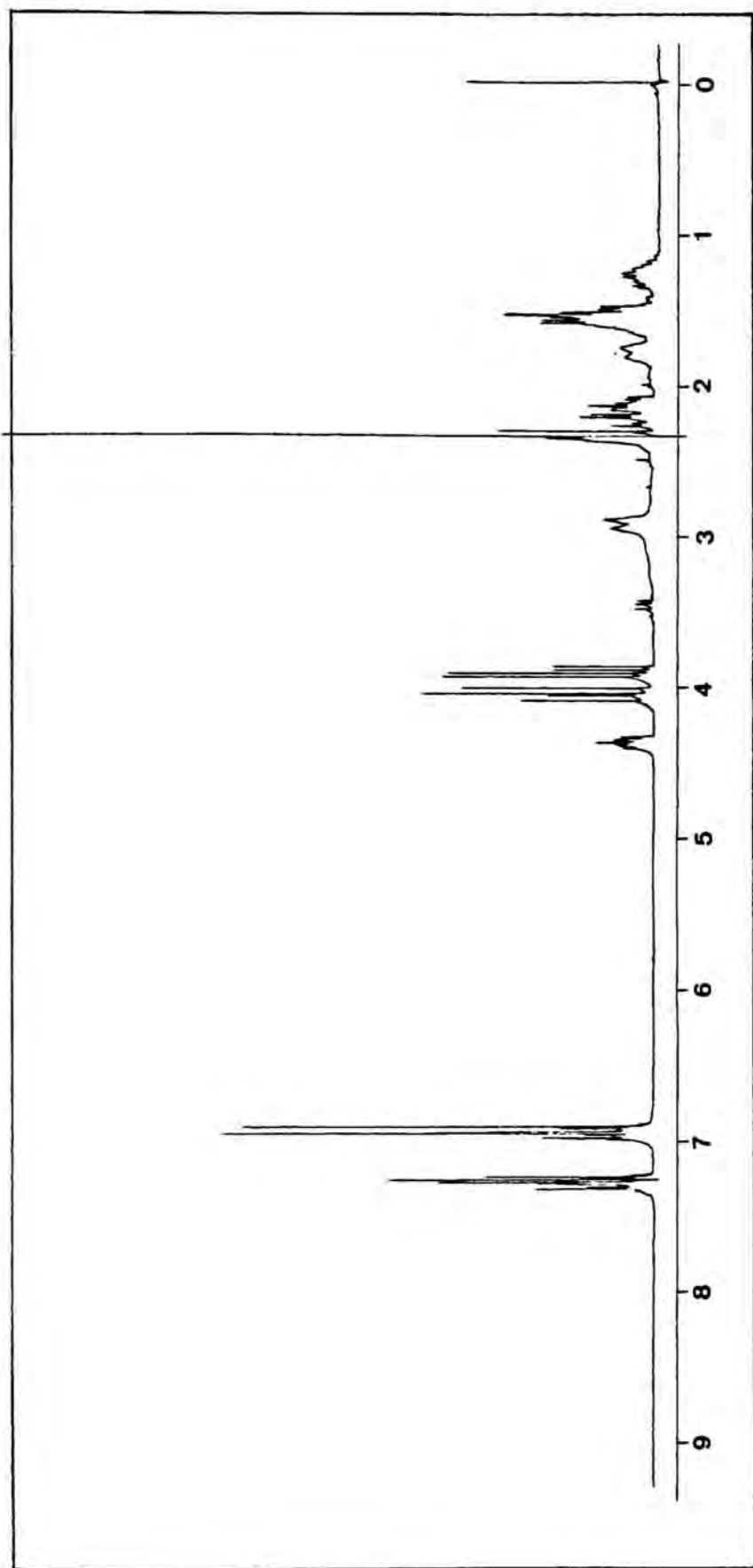
Espectro de RMN-¹H (CDCl₃) del treo-2-benciloxi -1-(2-piperidil)etanol (121)



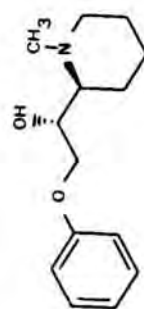
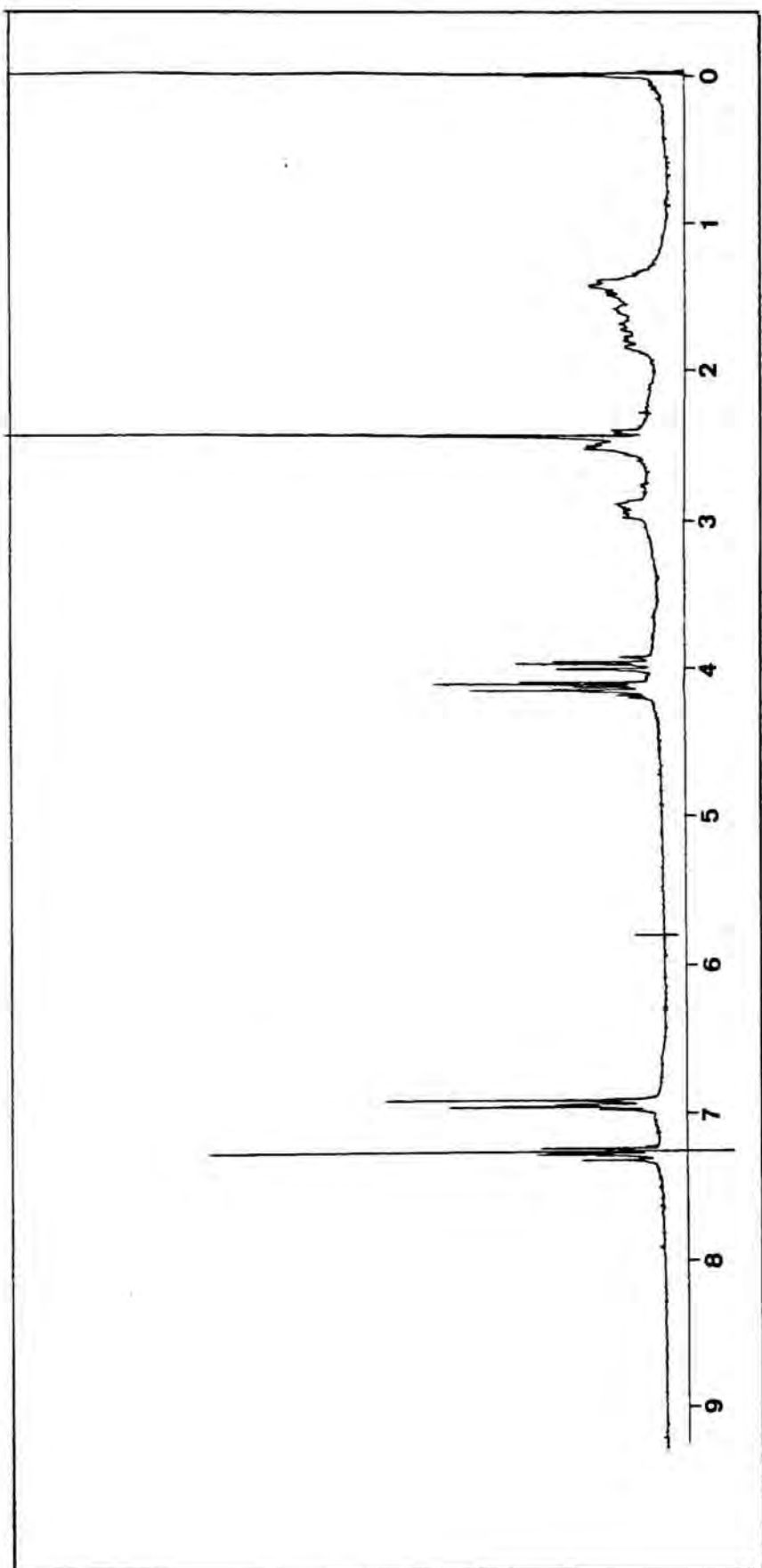
Espectro de RMN- ^1H (CDCl_3) del eritro-2-(3-fenilpropoxi)-1-(2-piperidil)etanol (122)



Espectro de RMN-¹H (CDCl₃) del treo-2-(3-fenilpropoxi)-1-(2-piperidil)etanol (122)



Espectro de RMN-¹H (CDCl₃) del eritro-2-fenoxi-1-(N-metil-2-piperidil)etanol (123)



Espectro de RMN-¹H (CDCl₃) del treo-2-fenoxi-1-1-(N-metil-2-piperidil)etanol (123)

5. EXPERIMENTAL DE FARMACOLOGIA

5.2.1. Material

Para los ensayos farmacológicos se han utilizado cobayas tricolores de ambos sexos, de un peso que oscila entre 300-350 g. Hasta el momento de ser sacrificados los animales se mantienen alojados en jaulas de plástico y con una alimentación adecuada. La temperatura del estabulario alcanza los 20-25°C.

Exceptuando los productos problema a ensayar, otros compuestos usados para la realización de los ensayos farmacológicos son los siguientes:

- Isoprenalina ((+)-isoproterenol hydrochloride. Sigma Chemical Co.)
- Carbacol (Carbamyl choline chloride. Sigma Chemical Co.)
- Propanolol ((D,L), cedido por los laboratorios Fides. Barcelona.)

Entre los aparatos usados cabe destacar, un baño de órganos termostático, provisto de 2 cubetas, que permite realizar dos ensayos simultáneos, cuyos resultados se registran en sendos transductores isométricos, conectados a registradores Omniscribe. Para la estimulación eléctrica de la aurícula se ha usado un electrodo especial conectado a un estimulador eléctrico Cibertec.

Asimismo, para el aislamiento y preparación de los órganos se ha utilizado material quirúrgico y cápsulas de Petri de 15 cm de diámetro.

5.2.2. MÉTODOS

5.2.2.1. Preparación de aurícula aislada de cobaya

El ensayo está basado en la acción que presenta la isoprenalina sobre el músculo cardíaco, órgano con gran densidad de receptores β_1 . Es sabido que este efecto consiste en un aumento de la frecuencia cardíaca (efecto cronotrópico positivo) y también en un aumento de la fuerza de contracción (efecto inotrópico positivo)⁹⁰. Ambos efectos son susceptibles de ser antagonizados por bloqueadores adrenérgicos β .

En nuestro trabajo, se mide la capacidad de un β -bloqueador para antagonizar el efecto inotrópico positivo de la isoprenalina.

Los animales se sacrifican⁹¹ desnucándolos y posteriormente desangrándolos por sección de la vena yugular. Seguidamente se practica toracotomía media (cortando las costillas por encima del apéndice xifoides), a continuación se disecciona el pericardio y se saca al exterior el órgano del animal, trasladándolo con sumo cuidado a una placa de Petri, que contiene disolución de Krebs-Hukovic⁹², manteniendo constantemente una corriente de carbógeno (95% de oxígeno, 5% de dióxido de carbono) mientras dure la manipulación.

En la placa se separa la aurícula izquierda del resto del corazón que sigue latiendo (fig.6)

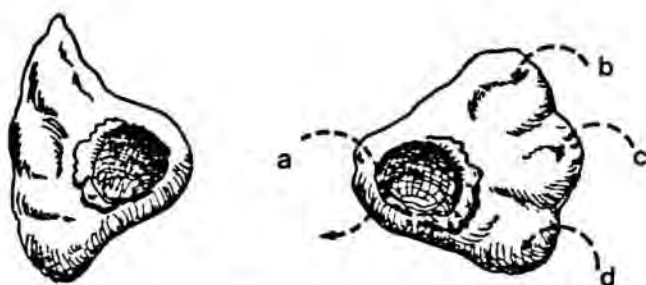


Fig. 6

Se pasa la aurícula a una segunda placa y se sutura el ápice "a" con un hilo que se anuda dejando más largo uno de los extremos. Se coloca la aurícula sobre el dedo índice de la mano izquierda, y con la derecha se le van clavando las agujas del electrodo en los puntos "b", "c" y "d" (fig. 6).

Se dispone la preparación en la cubeta del baño, ligando el hilo a un transductor isométrico conectado a su vez a un registrador y se tensiona el órgano hasta 1 g, habiendo previamente equilibrado el aparato a la misma tensión (fig. 7).

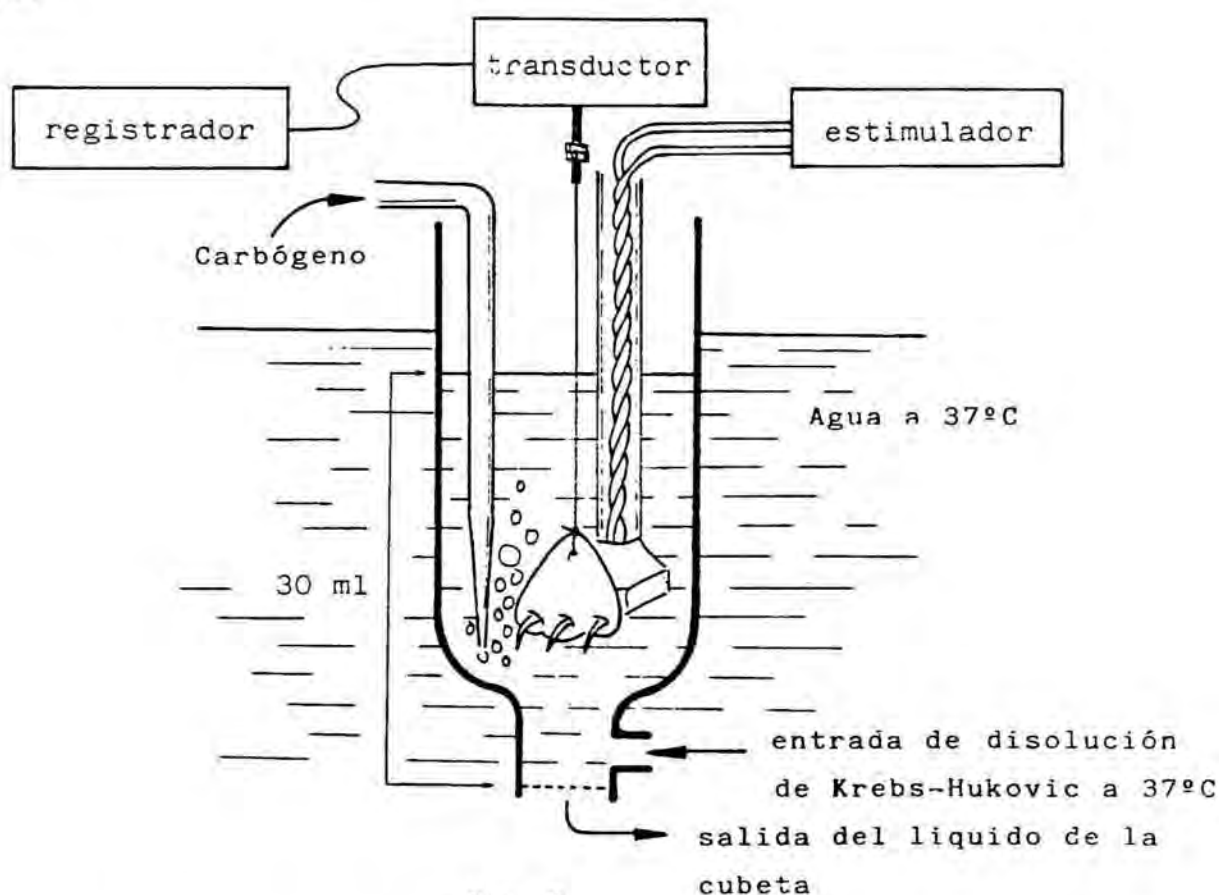


Fig. 7

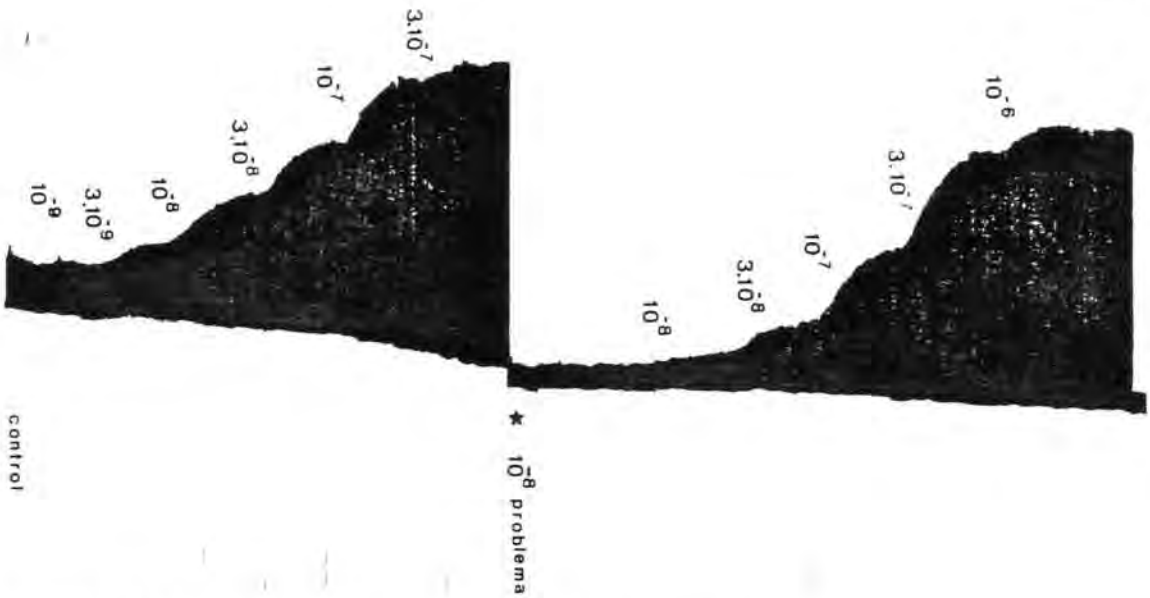
La cubeta del baño contiene 30 ml de solución nutritiva de Krebs-Hukovick, a la temperatura de $37 \pm 1^\circ\text{C}$, constantemente aireado con una corriente de carbógeno.

Es necesario que el tiempo que transcurre entre la muerte del animal y la disposición de la aurícula en el baño de órganos sea el menor posible, puesto que de ello depende la eficacia del preparado.

Para conseguir respuestas óptimas del músculo cardíaco es conveniente un periodo de estabilización de 45 minutos. Transcurrido este tiempo se pasa a estimular eléctricamente. El estimulador eléctrico nos proporciona un impulso de corriente continua con un voltaje que varía según el ensayo entre 1-5 Voltios (se selecciona el doble del voltaje basal), con una frecuencia de 1 Hz y una duración de 5 milisegundos para cada impulso. Después de 15 minutos de continua estimulación, se adiciona al baño el agonista isoprenalina en concentraciones acumulativas crecientes que alcanzan en el baño valores a partir de $1 \cdot 10^{-9}$ M, de razón 3,3, hasta la concentración que dé lugar a un efecto máximo. (Se han elegido estas concentraciones, para facilitar el posterior cálculo del pA_2). Después de renovar varias veces seguidas el líquido de la cubeta se deja en reposo 15 minutos, a fin de que el órgano recupere la amplitud de contracción inicial. Seguidamente se adiciona la concentración de problema a ensayar dejándolo actuar durante 15 minutos, para seguir con la valoración del agonista isoprenalina, igualmente a concentraciones progresivas de forma acumulativa.

Normalmente con un órgano aislado se ensayan de 3 a 5 concentraciones del compuesto problema en orden creciente. Cabe indicar que las concentraciones del antagonista varían en cada caso según la potencia que muestre el problema en cuestión.

A continuación se muestra un registro de este tipo de ensayo con las concentraciones de agonista y antagonista.



5.2.2.2. Preparación de cadena traqueal de cobaya

La isoprenalina produce un efecto de relajación en casi todas las variedades de músculo liso⁹³ cuando el tono del mismo es alto. Siendo dicho efecto especialmente pronunciado en la musculatura lisa bronquial, impidiendo o disminuyendo la broncoconstricción inducida por otros agentes, dicha acción resulta de la interacción sobre los receptores β_2 , muy abundantes en esta zona, siendo susceptible de ser antagonizada por los bloqueadores adrenérgicos β .

En este trabajo se mide la capacidad de un β -bloqueador para antagonizar la relajación que produce la isoprenalina sobre la musculatura lisa traqueal de cobaya, en la que previamente se induce una contracción mediante un fármaco colinérgico, tal como el carbacol.

Sacrificado el animal⁹⁴, se disecciona la tráquea trasladándola a una placa de petri, que contiene disolución de Krebs-Hukovic, donde se le quitan los restos de grasa y tejidos adyacentes. Seguidamente se cortan los anillos por los segmentos ya marcados, ligando ordenadamente cinco de los mismos de tal forma que las zonas musculares queden alternadas (fig. 8).

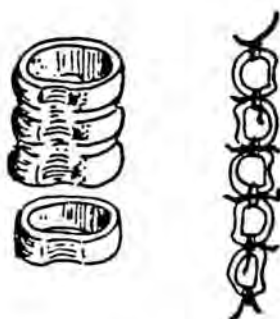


Fig. 8

Uno de los extremos de la cadena traqueal se une al tubo oxigenador y se dispone la preparación en el baño, donde se anuda el otro extremo del hilo a un transductor isométrico conectado a un registrador. La tensión a que está sometido el órgano se ajusta a un gramo. Análogamente a la preparación de la aurícula, el baño está a 37°C y la cubeta de 30 ml de capacidad contiene solución nutritiva de Krebs-Hukovic aireada suavemente con corriente de carbógeno (fig. 9).

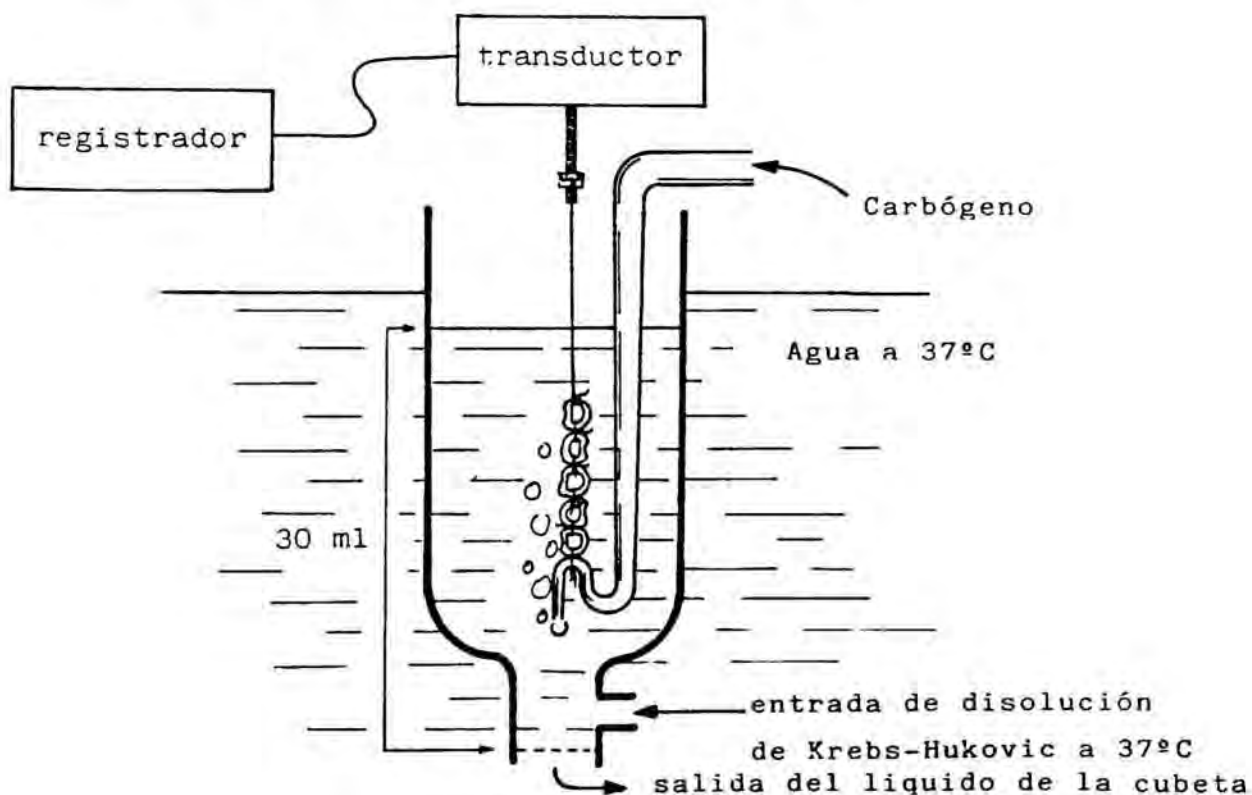
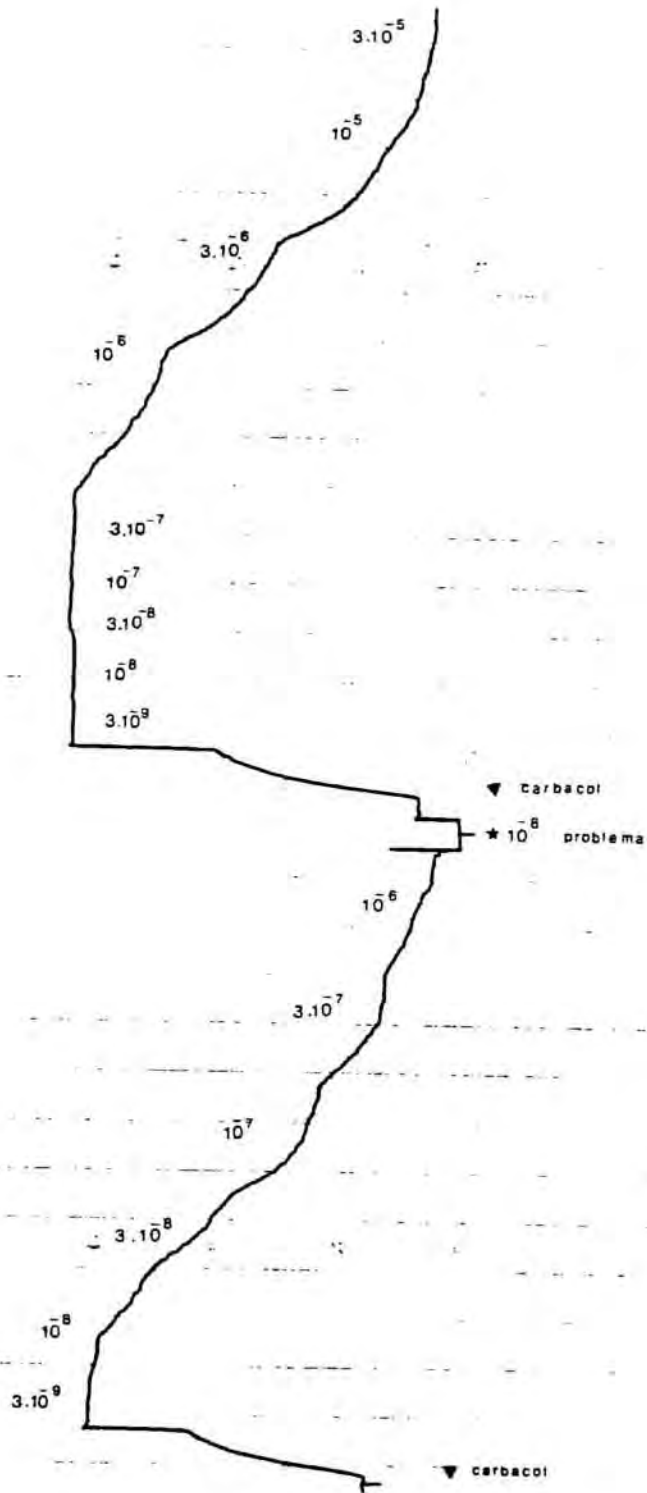


Fig. 9

Una vez obtenida la preparación, se deja estabilizar durante 90 minutos, cambiando el líquido de la cubeta cada 30 minutos. Antes de iniciar la valoración se adiciona a la preparación una disolución de carbacol ($1 \cdot 10^{-7}$ g/ml), que se deja actuar durante 15 minutos, tiempo necesario para que el órgano alcance un máximo de contracción. Transcurrido dicho tiempo, se añade la isoprenalina a concentraciones progresivas de forma acumulativa, de la misma forma que en el caso de la aurícula. Finalizada la valoración control, se cambia varias veces la disolución de la cubeta y se deja el órgano en reposo durante 30 minutos. A continuación, se adiciona la concentración del compuesto problema a ensayar, dejándolo actuar durante 15 minutos, al término de los cuales se añade el carbacol y a los 15 minutos siguientes se somete a la valoración con isoprenalina.

El preparado es capaz de soportar de 3 a 5 concentraciones de problema en orden creciente. Dichas concentraciones son función de la actividad del producto a ensayar.

A continuación se muestra un registro de este tipo de ensayo, con las concentraciones de los productos que han intervenido en la misma.



5.2.3. Expresión de los resultados. Cálculo del pA₂.

Una forma de expresar la potencia de un fármaco antagonista, es el pA₂. Se define el pA₂ como el logaritmo negativo de la concentración molar de antagonista, capaz de reducir al 50% el efecto de un agonista. Para realizar el cálculo de pA₂ se sigue la técnica indicada por Van Rossum⁹⁵.

Los resultados obtenidos en el registro, se representan gráficamente en forma de curvas concentración-respuesta para cada valoración con la isoprenalina (agonista), utilizando papel semilogarítmico. En abscisas se representan las concentraciones molares de agonista y en ordenadas el % de respuesta (tomando la respuesta máxima como el 100%), para cada concentración de agonista. Obteniéndose una curva control concentración agonista-respuesta (valoración sin antagonista) y, a continuación las restantes curvas de isoprenalina obtenidas en presencia de distintas concentraciones de problema ensayado (3 ó 4). Es necesaria una representación para cada órgano, puesto que cada ensayo está referido a su propio control.

Según Van Rossum, el valor de pA₂ corresponde a la ordenada en el origen de la recta siguiente.

$$\log (x-1) = -pA_1 + pA_2$$

El valor de la pendiente de dicha recta es -1. La variable independiente pA₁ corresponde al logaritmo negativo de las concentraciones molares de antagonista. La incógnita x que aparece en el término dependiente representa una relación entre concentraciones equiefectivas del agonista en ausencia o presencia del antagonista.

A partir de las representaciones gráficas concentración agonista-respuesta, se obtienen los valores correspondientes al término $\log (x-1)$, transformando, las distancias (mm) entre la curva control y cada una de las respectivas curvas problema, medidas en la línea horizontal del 50% de respuesta, de acuerdo con unos valores tabulados por Van Rossum.

Con los valores obtenidos, se pasa a calcular la recta de regresión, y como se ha comentado anteriormente, el valor de la ordenada en el origen corresponde al pA_2 (pendiente = -1). A fin de que los valores de pA_2 sean representativos de un antagonismo competitivo, es necesario que el valor absoluto de la pendiente de la recta esté próximo a la unidad. En este caso el pA_2 corresponde al valor de la ordenada en el origen partido por la pendiente de la recta. Asimismo, a fin de obtener mayor fiabilidad se espera que el coeficiente de correlación sea aproximadamente 1.

Cada producto se ha ensayado en 4 ó 5 animales distintos como mínimo (obteniendo por cada uno un valor de pA_2 medio con su respectiva pendiente), lo cual supone una media de 16-20 concentraciones de problema (16-20 pA_2 individuales).

En el caso de productos muy activos cuyo pA_2 sea superior a 9, el método de Van Rossum exige ensayar a concentraciones de $1 \cdot 10^{-10}$, puesto que concentraciones más elevadas, presentan un desplazamiento que se escapa de los valores tabulados (véase tabla de Van Rossum). El hecho de trabajar a concentraciones tan diluidas supone un considerable aumento de error.

Esta limitación hizo que en este trabajo, los mencionados cálculos de pA_2 , se llevaran a cabo mediante un ordenador, empleando un programa en lenguaje basic, que incorpora la misma relación que la mencionada tabla de Van Rossum, aunque sin limitación de desplazamientos (véase listado del programa en el apéndice).

El pA_2 final se expresa por la media aritmética de los pA_2 medios que presentan para la pendiente un valor próximo a la unidad, tal como se indica a continuación.

<u>pA_2 medio</u>	<u>pendiente</u>	
9,44	1,07	} pA_2 final = $9,54 \pm 0,54$
9,29	1,09	
8,99	1,12	
10,44	0,93	

Si la pendiente fuera exactamente la unidad, el pA_2 final coincidiría exactamente con la media aritmética de los pA_2 individuales, sin embargo, en la práctica el valor de la pendiente oscila y el hecho de obtener valores sin excesiva desviación, obliga a prescindir de muchos de los resultados individuales obtenidos. Además como ya se ha mencionado el método de Van Rossum exige que los valores de pA_2 se expresen como el cociente de la ordenada en el origen y la pendiente, entonces, para un mismo producto, si la ordenada en el origen presenta un valor X, pero la pendiente en un ensayo es menor de la unidad y en el otro mayor, los pA_2 que se obtienen difieren bastante entre si, y si además ambos valores deben someterse a una media aritmética, el resultado final no es representativo de la potencia del compuesto, ya que debido a la gran dispersión de datos se presenta dentro de un intervalo demasiado grande, incluso a veces absurdo cara a poder sacar conclusiones acerca de su propia actividad.

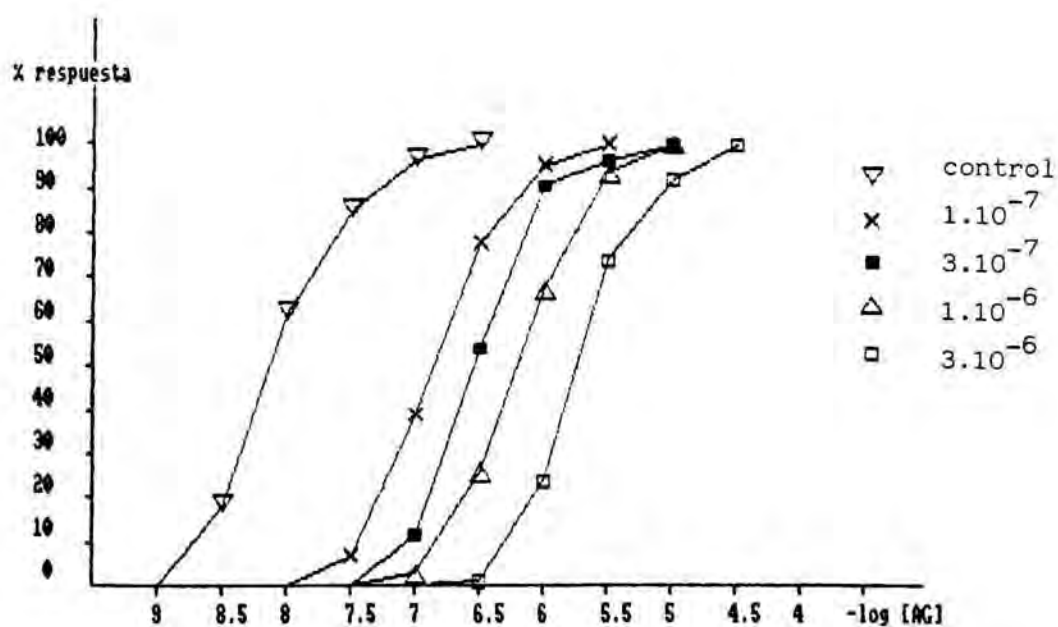
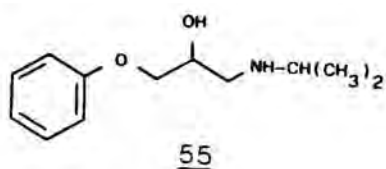
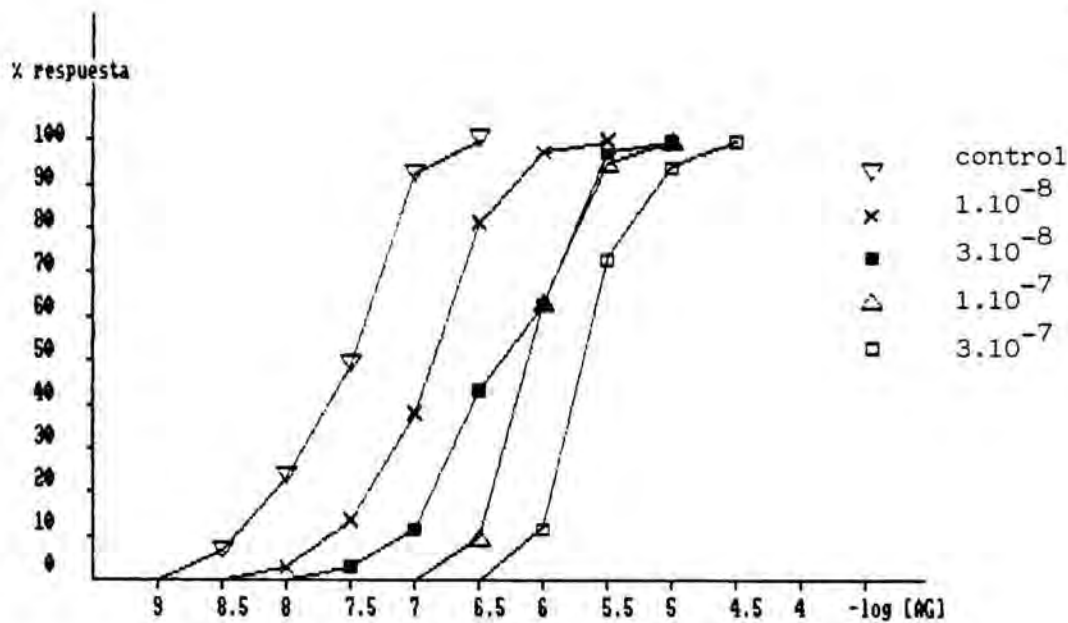
Después de un intenso estudio estadístico (quitar valores discordantes, estudio de desviaciones, etc.) creemos que lo más adecuado por presentar valores más próximos a la realidad, es expresar el pA_2 final como la media aritmética de todos los pA_2 individuales (15-20 datos) obtenidos antes de aplicar el cálculo de las rectas de regresión respectivas. De este modo, al poder utilizar mayor número de datos, los resultados se compensan unos con otros, y las desviaciones no son tan acusadas. Cabe destacar que este valor final de pA_2 está muy próximo al obtenido por el método de Van Rossum, con la ventaja de que es mucho menor la dispersión de resultados.

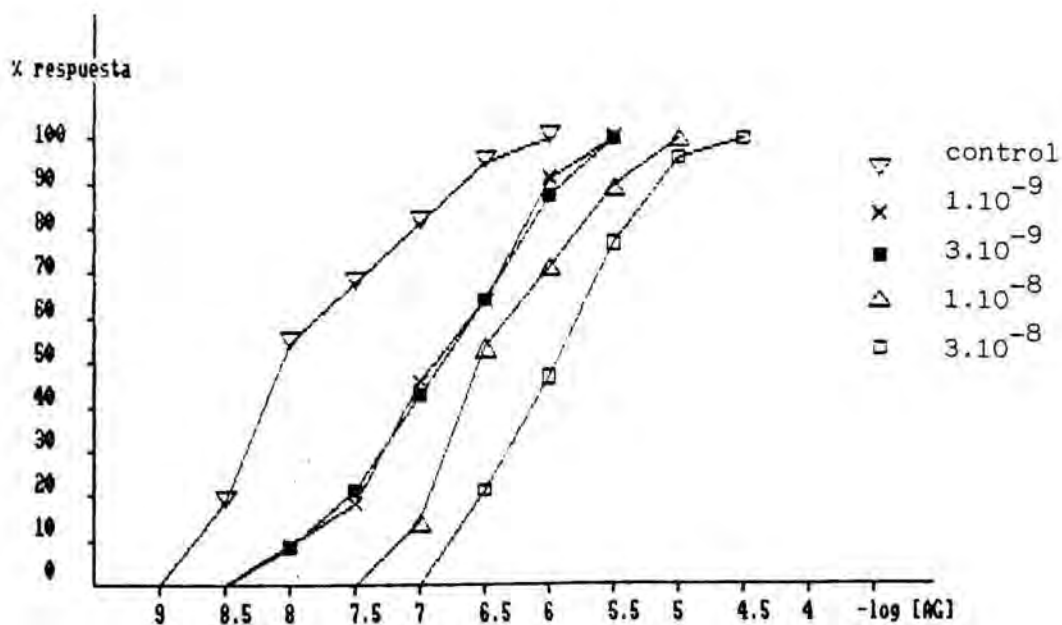
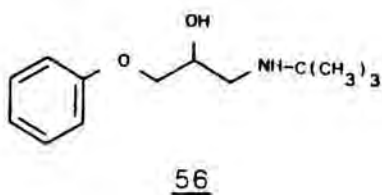
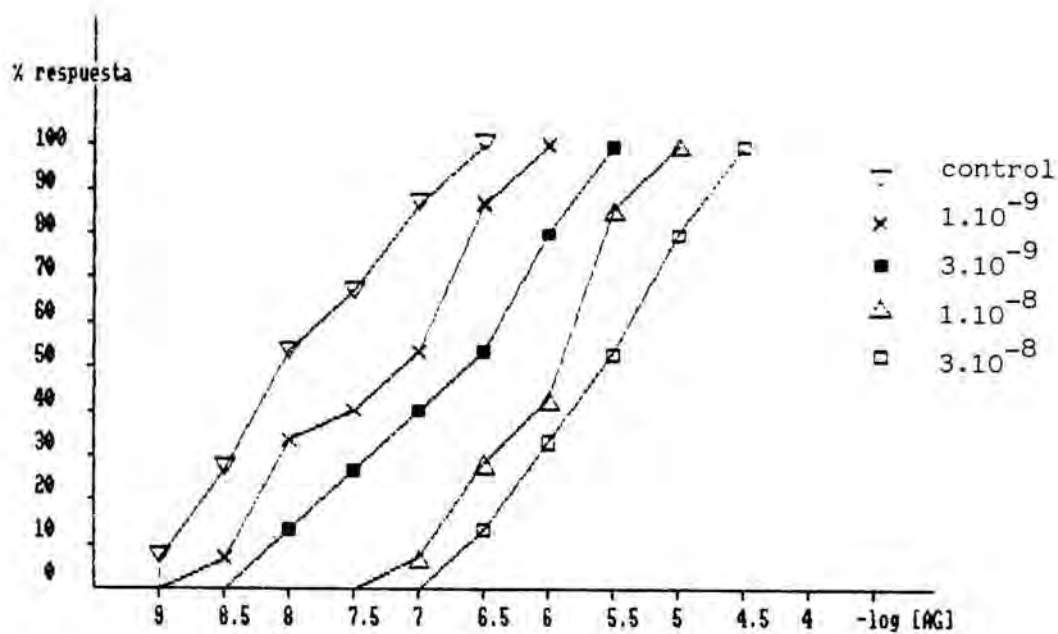
5.3 REPRESENTACION GRAFICA DE LAS CURVAS
CONCENTRACION-RESPUESTA PARA LA DETERMINACION DEL pA_2 .

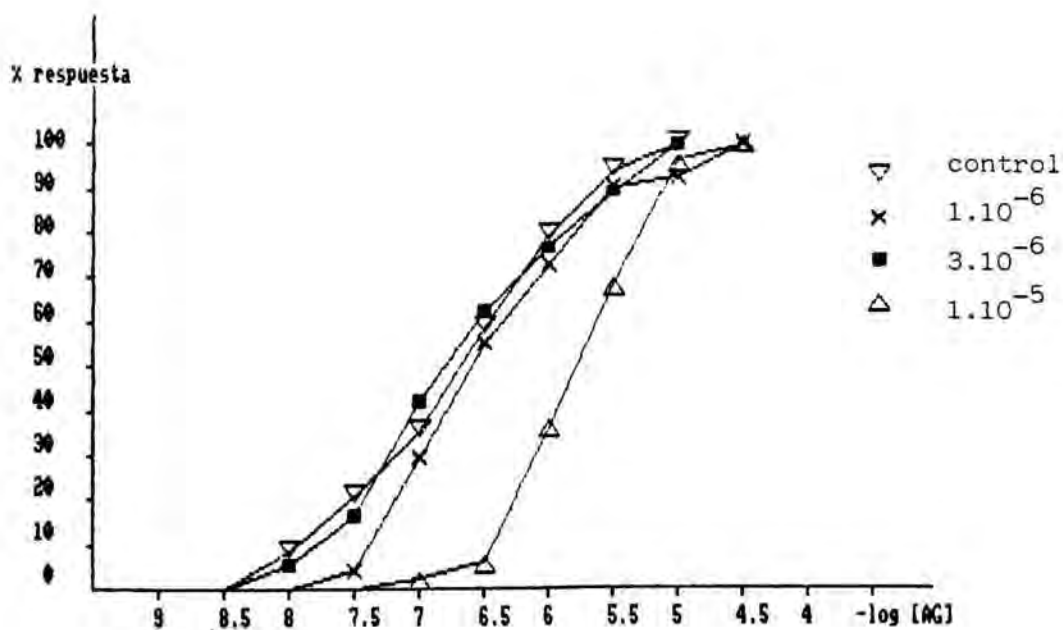
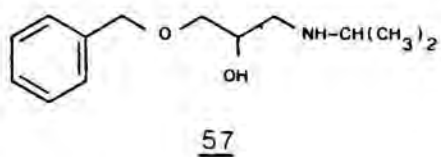
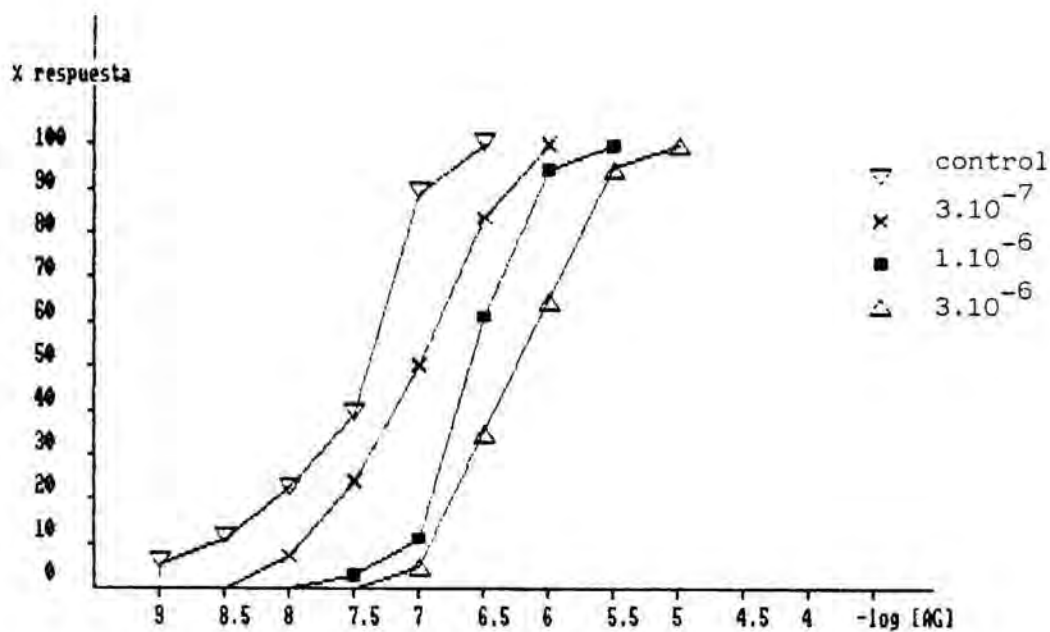
En las páginas siguientes (289-340) se encuentran representadas las curvas concentración/respuesta del agonista correspondientes a un ensayo representativo de cada uno de los problemas (antagonistas) valorados.

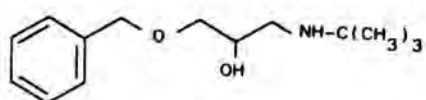
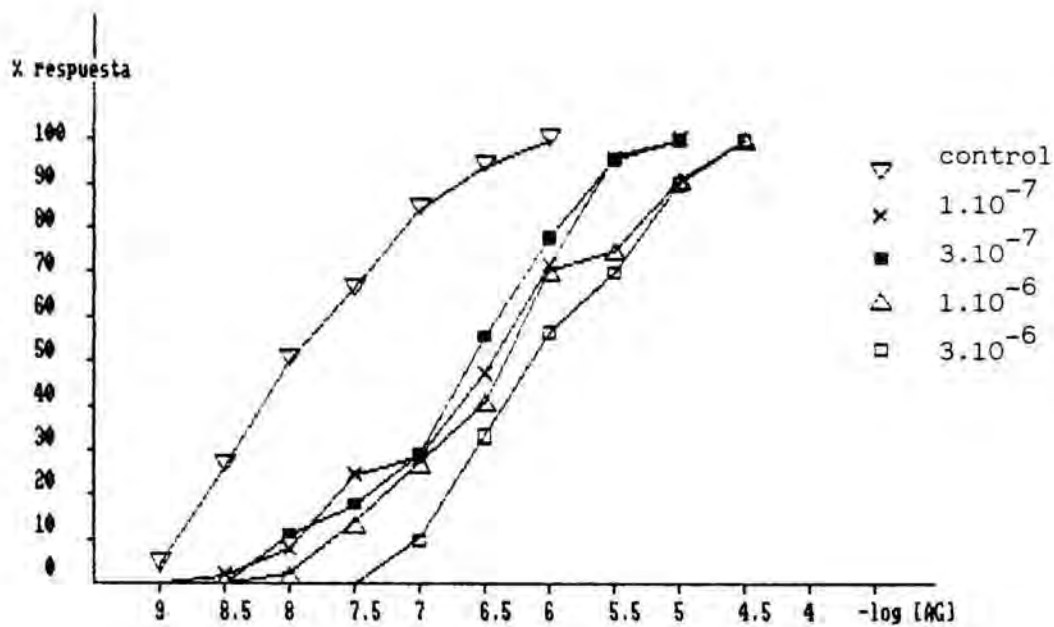
En ordenadas figura el % de respuesta y en abscisas las concentraciones molares de isoprenalina. La concentración de antagonista ensayada figura al margen derecho de cada curva.

La curva representada en la mitad superior de cada página corresponde al ensayo realizado en aurícula de cobaya y la representada en la parte inferior pertenece a un ensayo en tráquea realizado para el mismo producto.

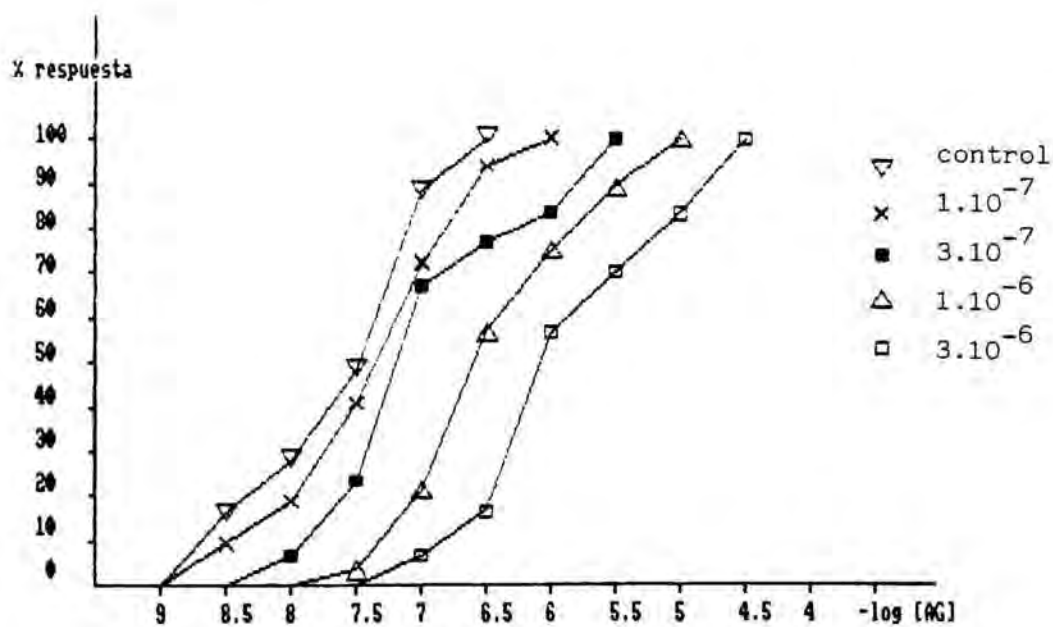


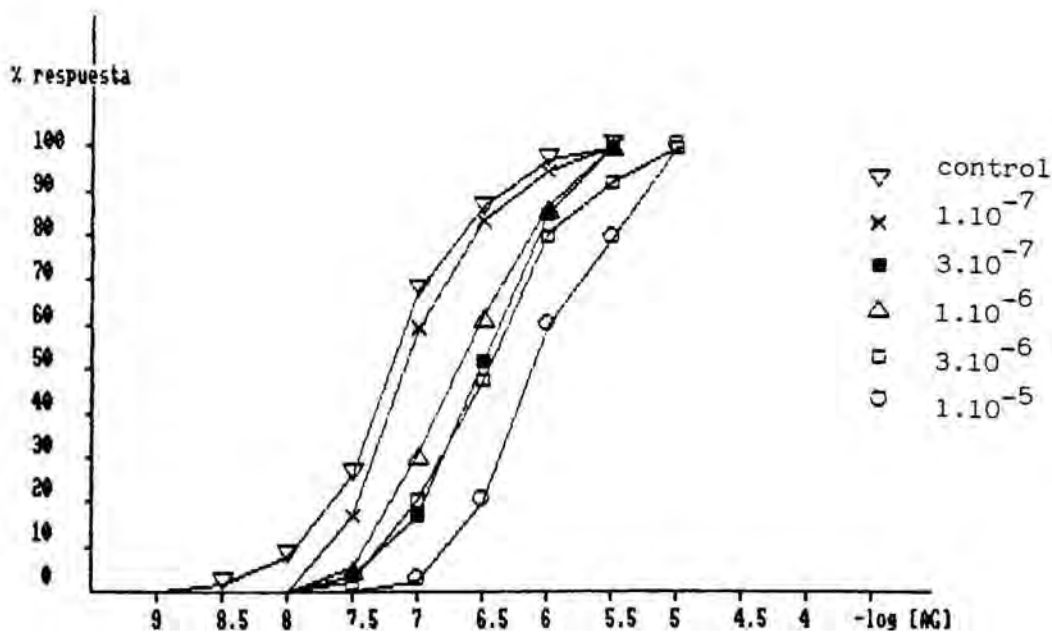
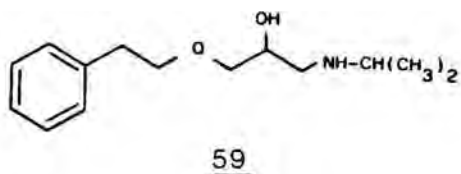
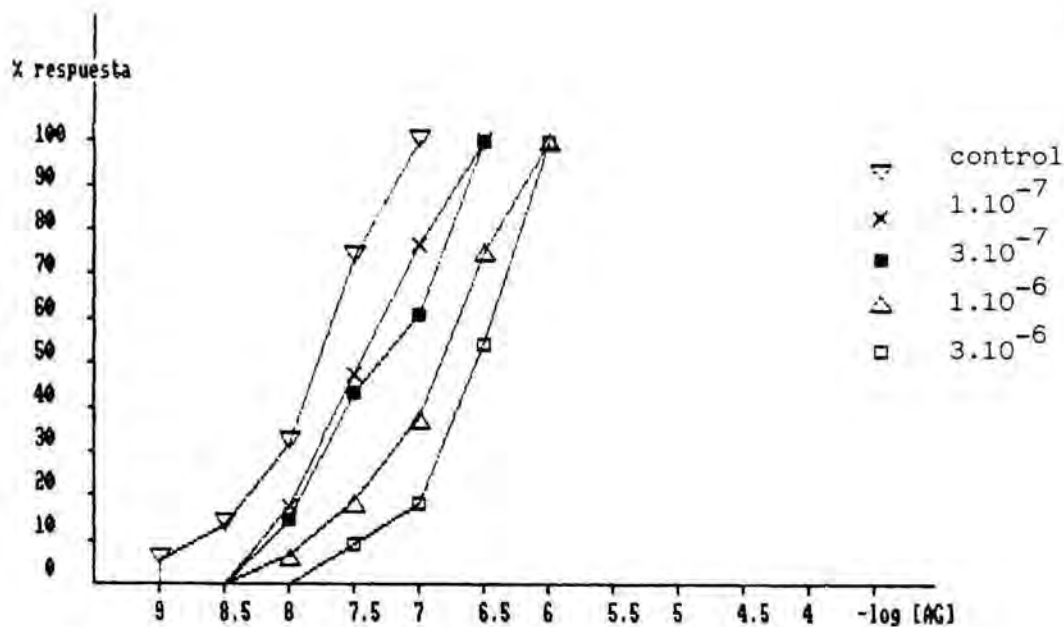


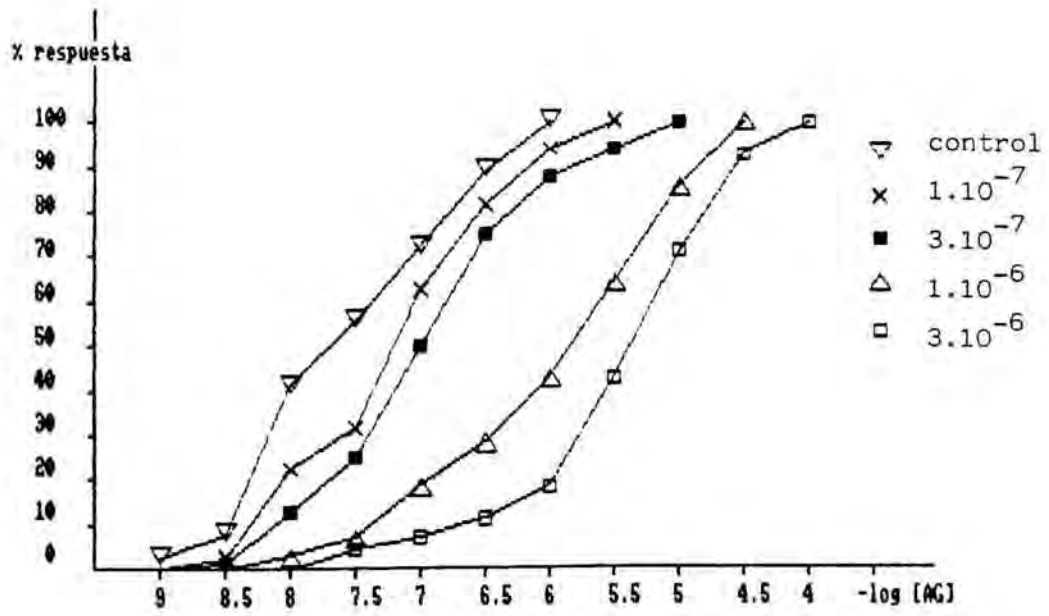
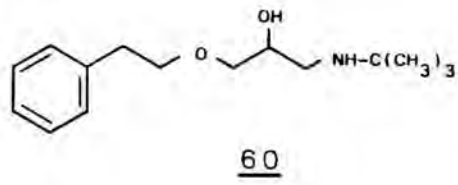
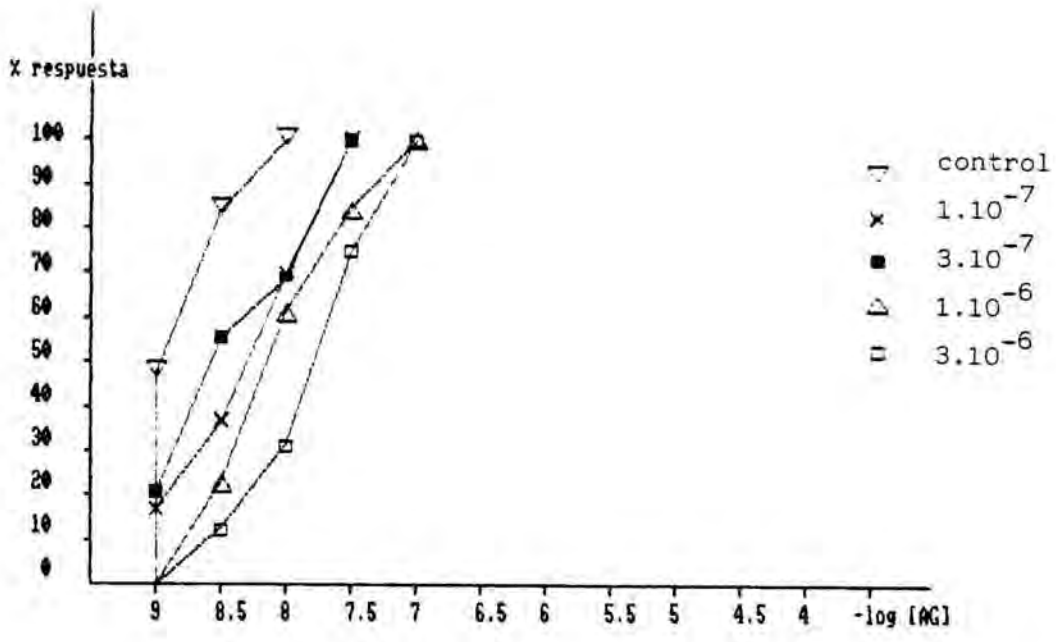


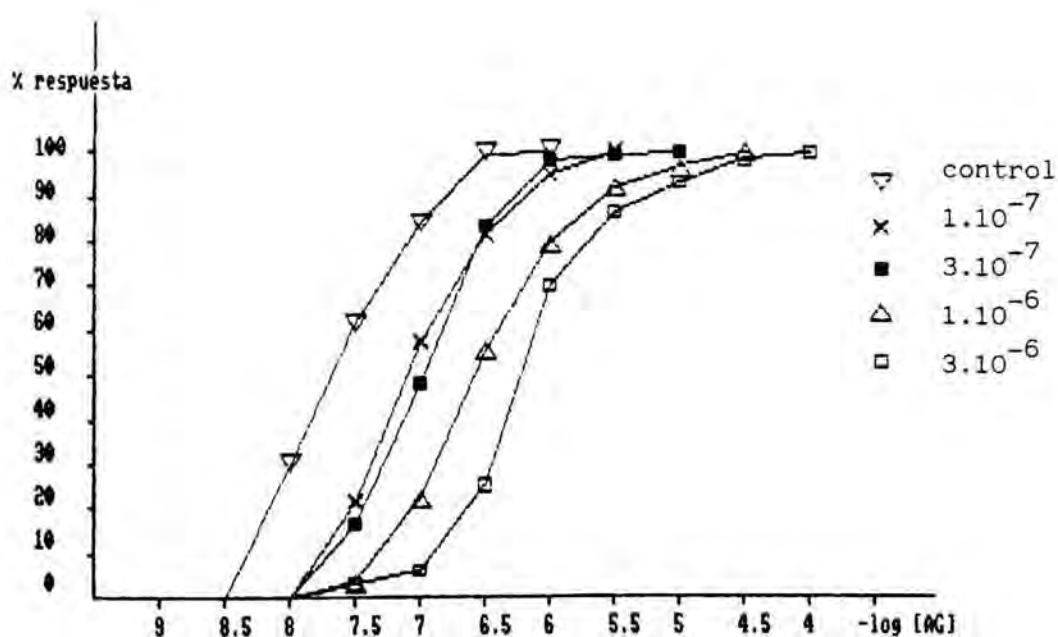
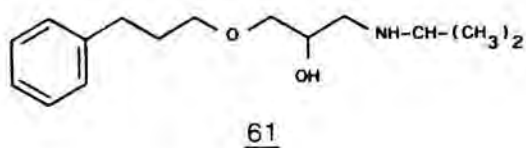
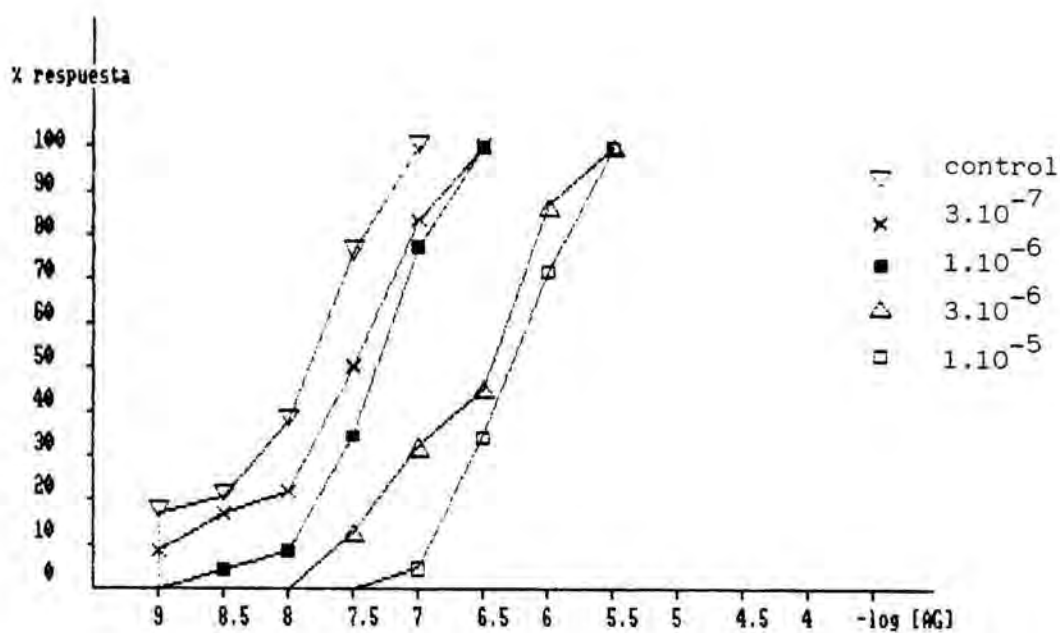


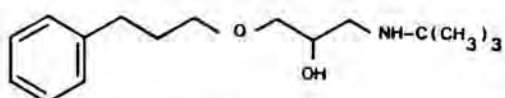
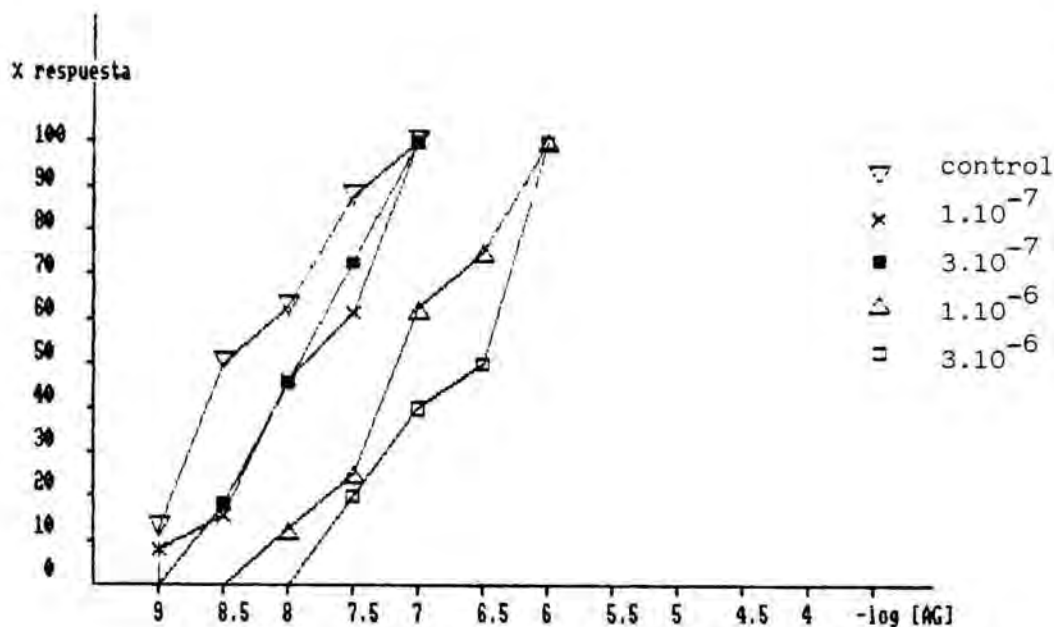
58



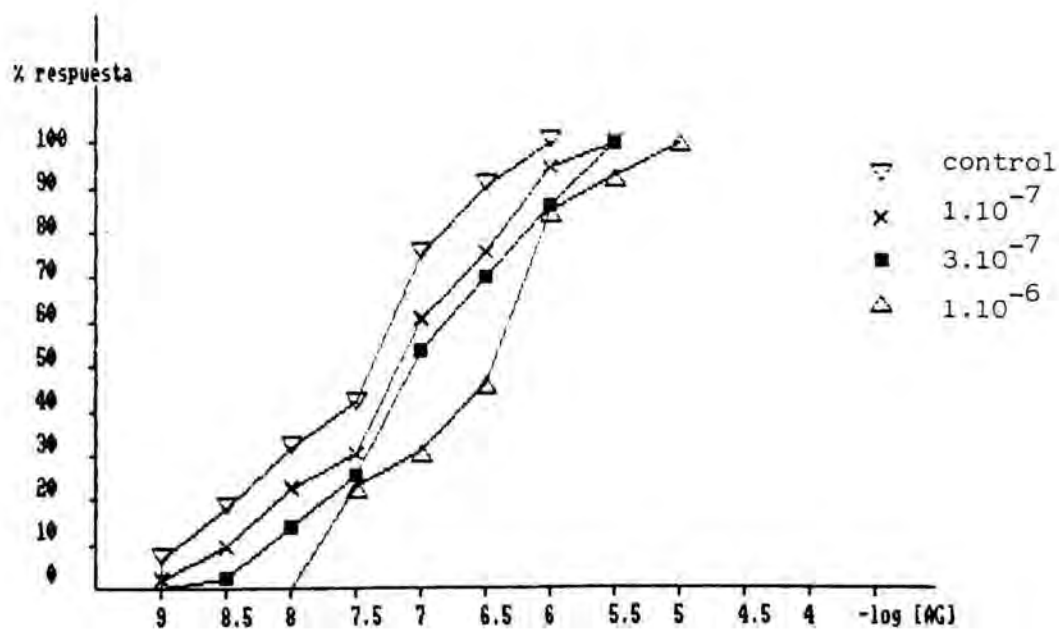


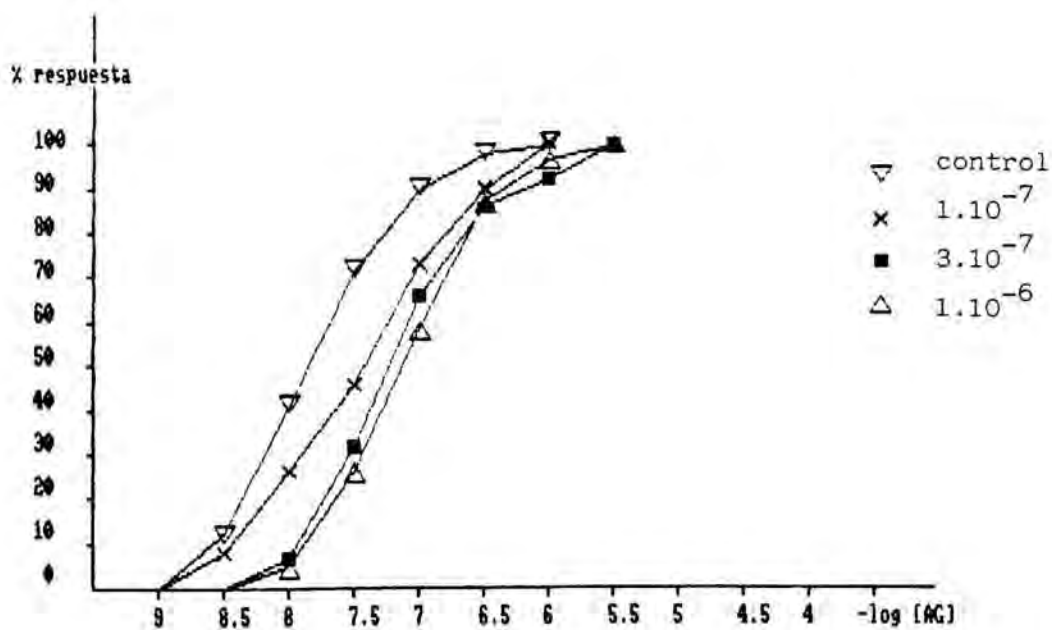
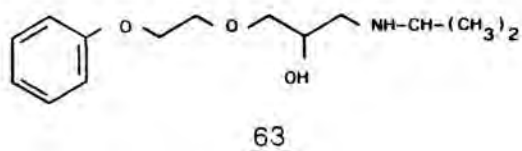
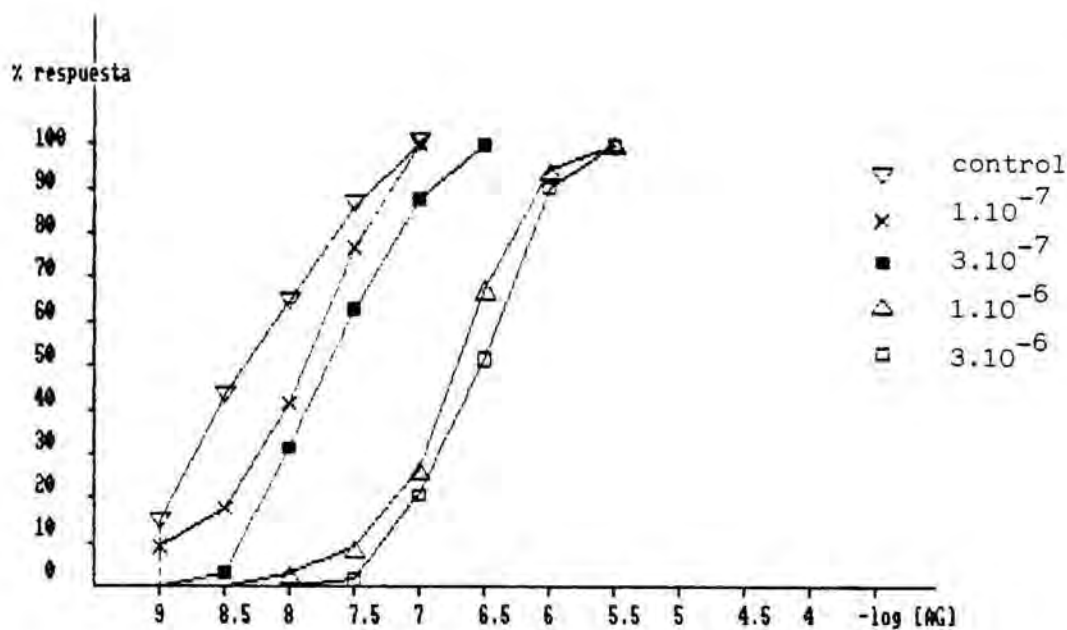


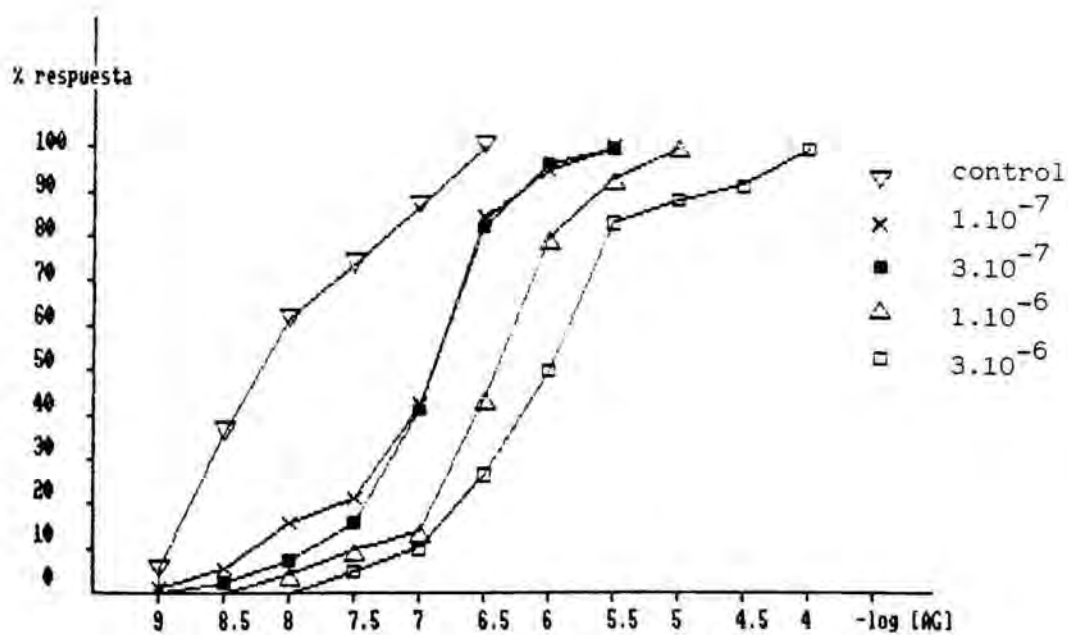
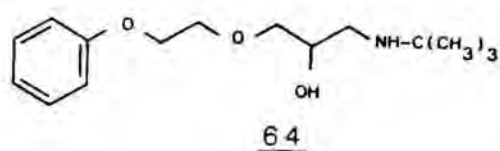


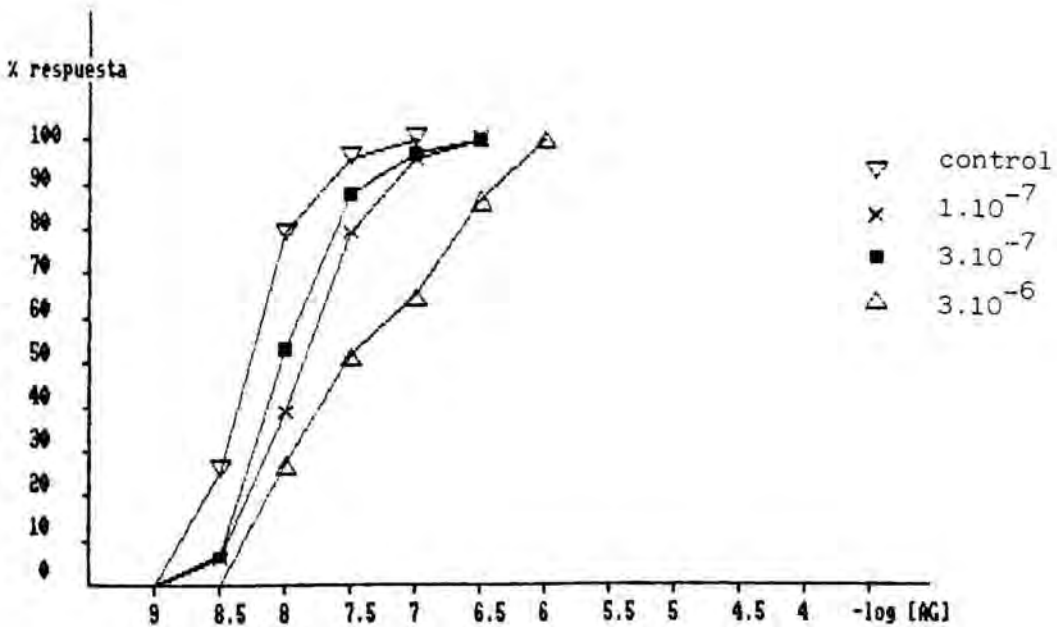
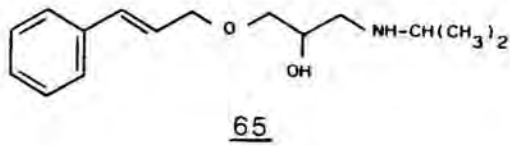
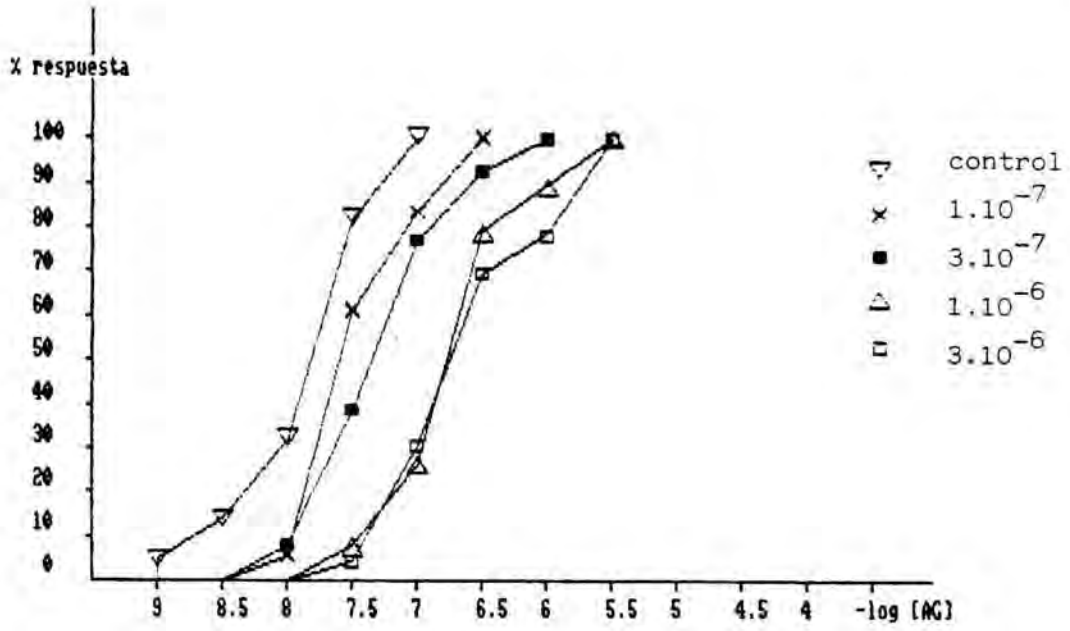


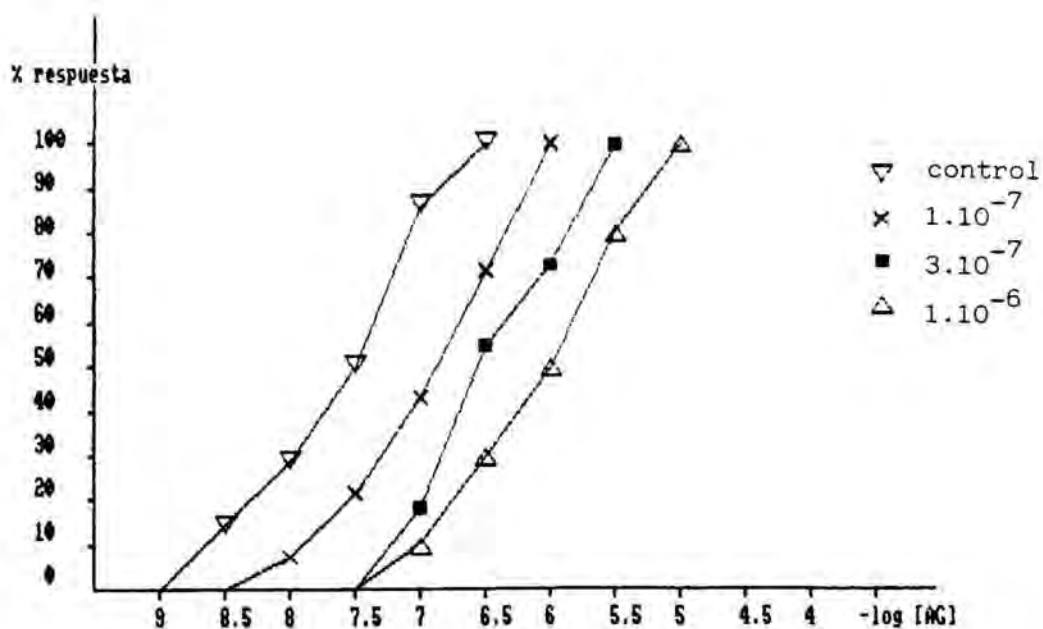
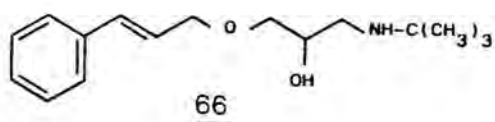
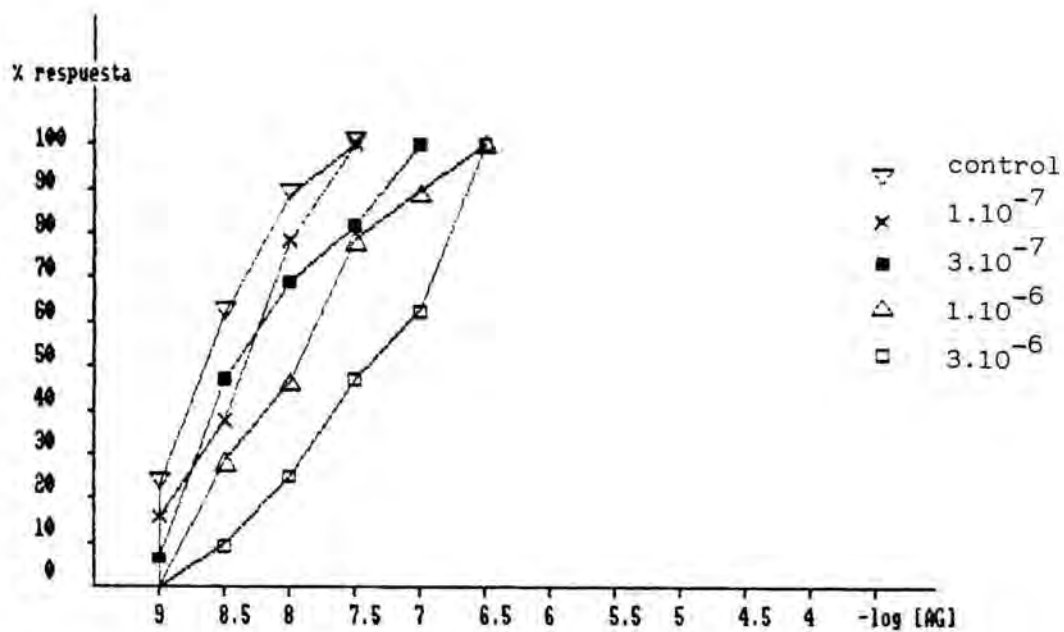
62

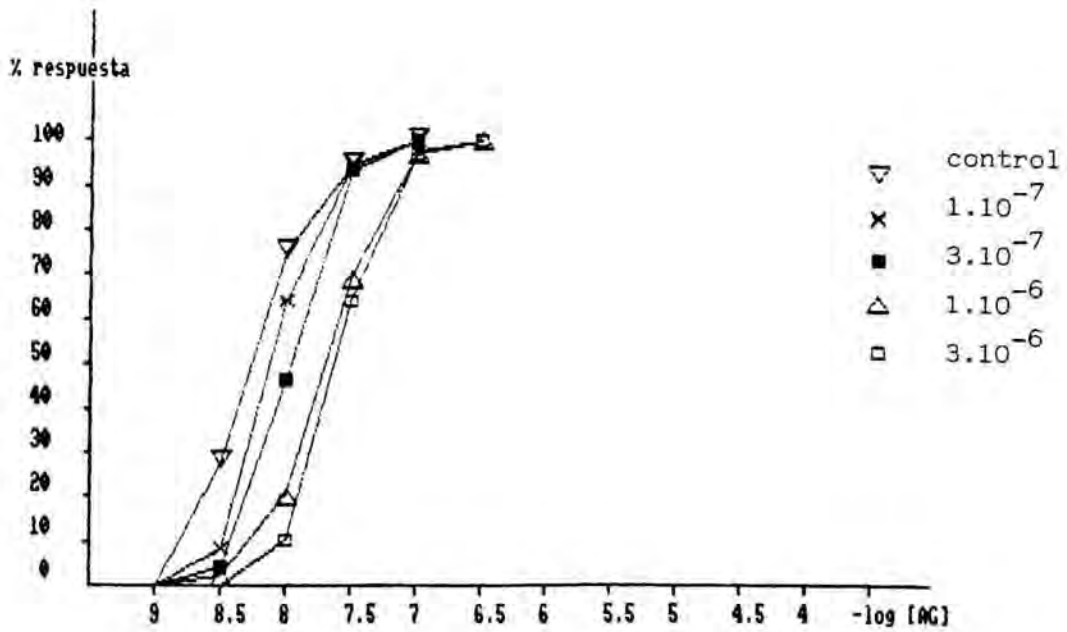
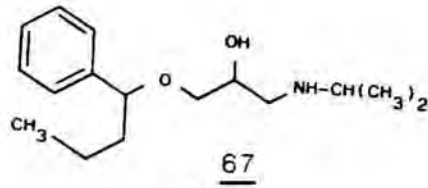
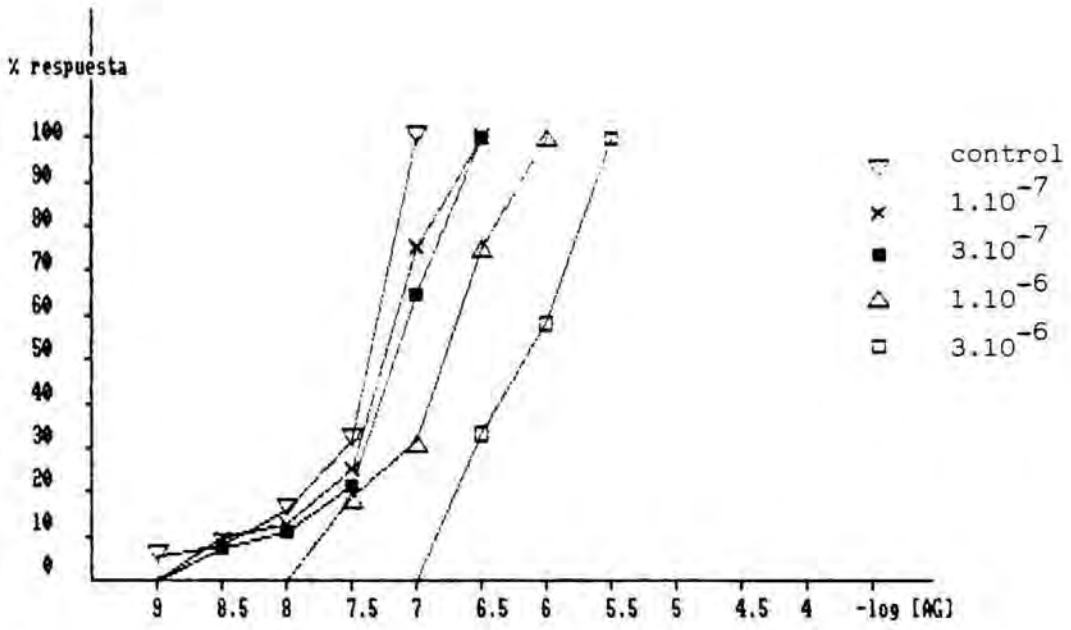


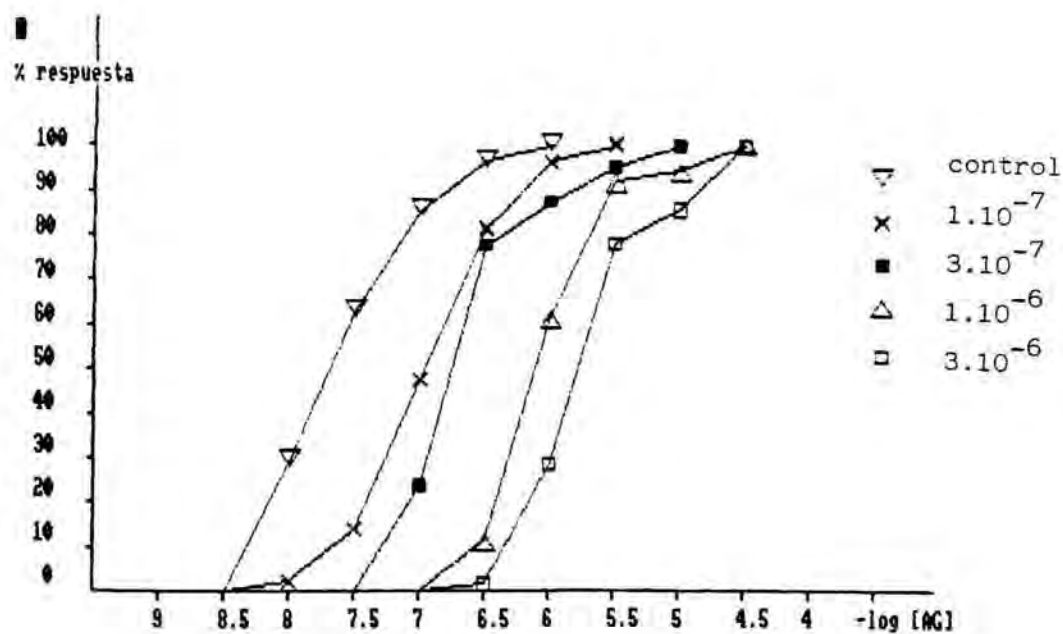
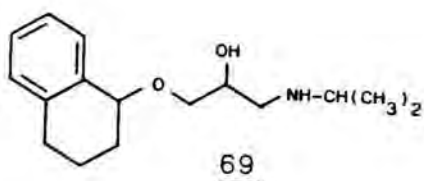
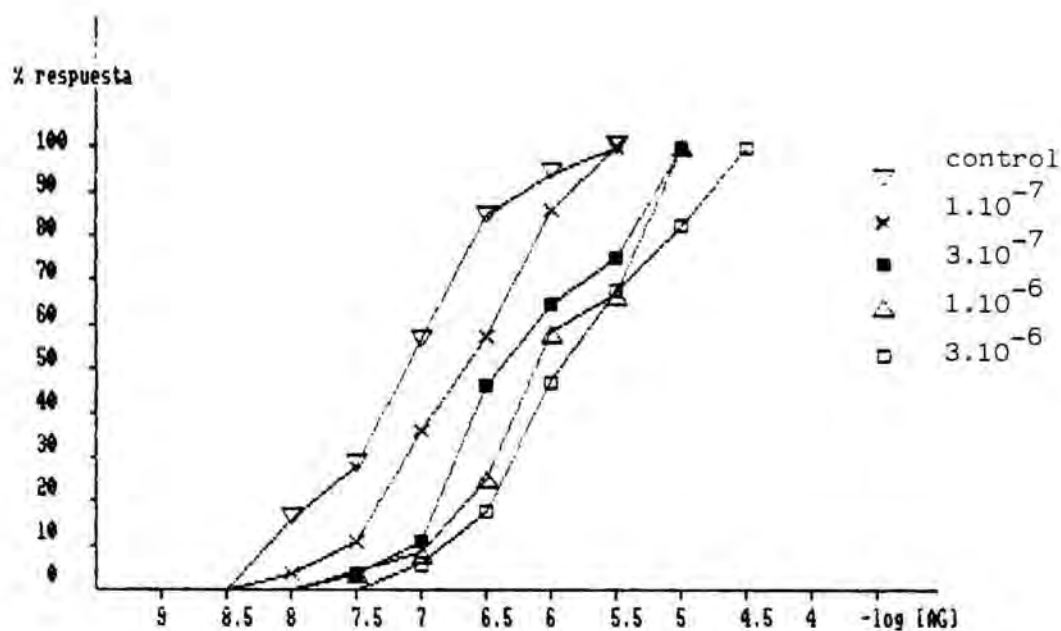


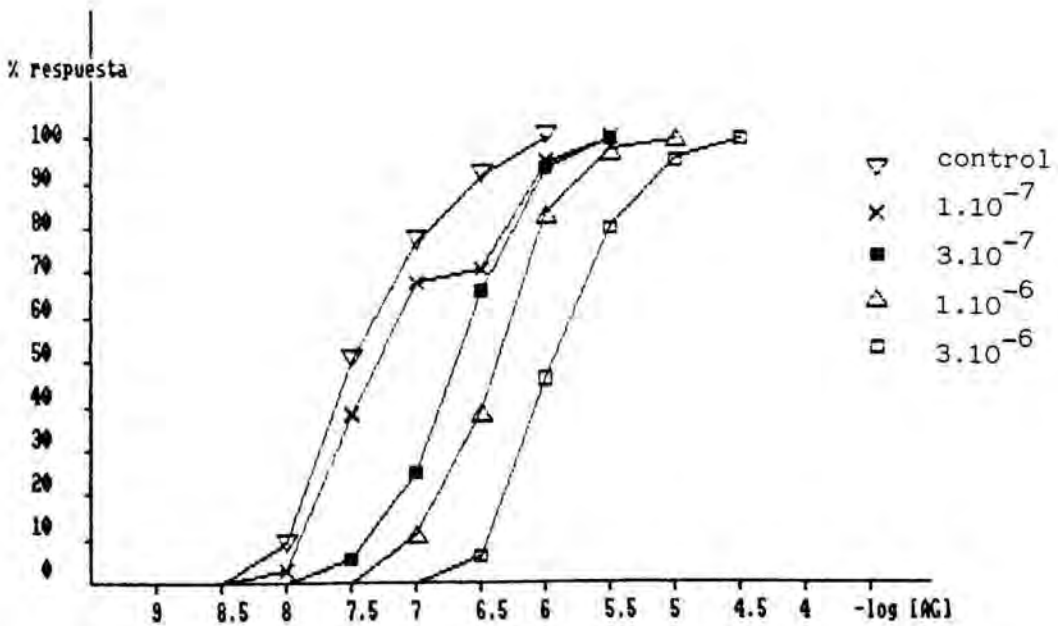
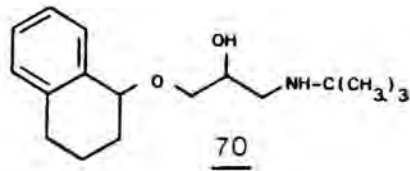
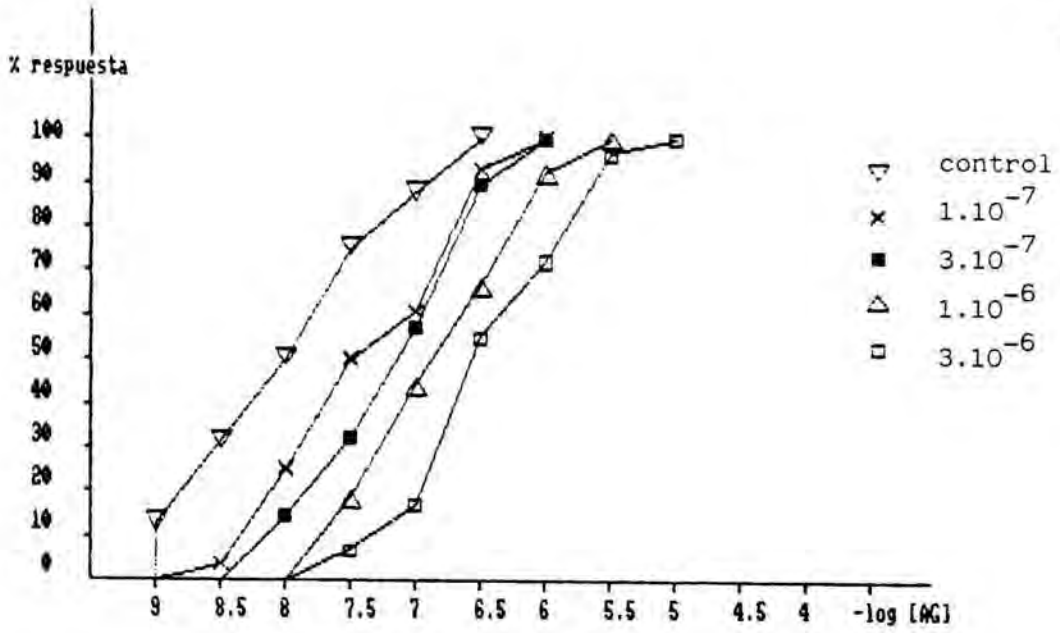


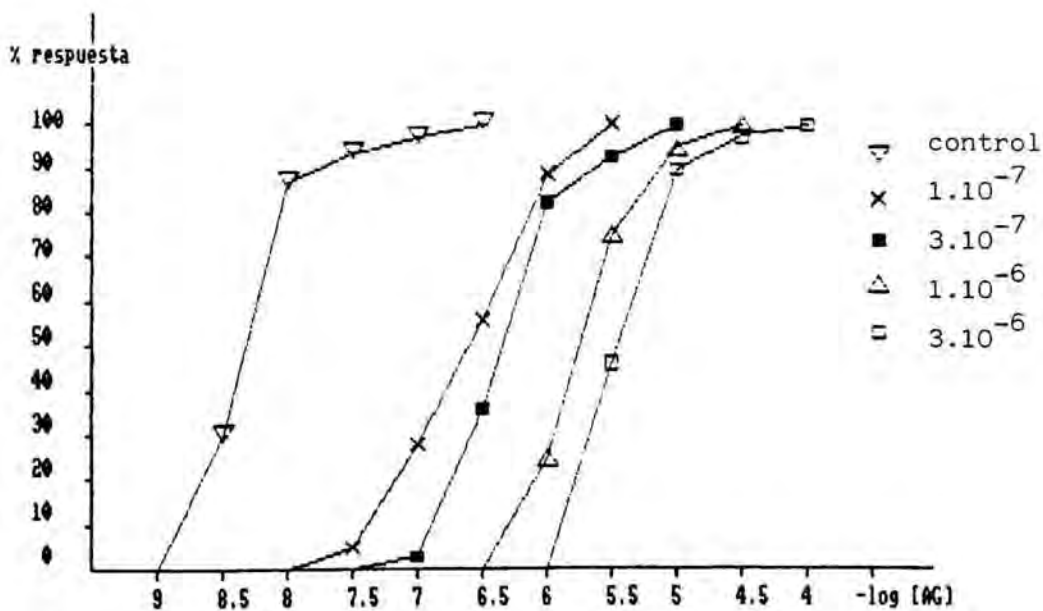
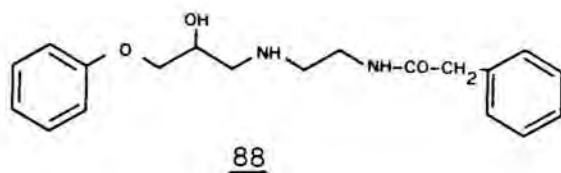
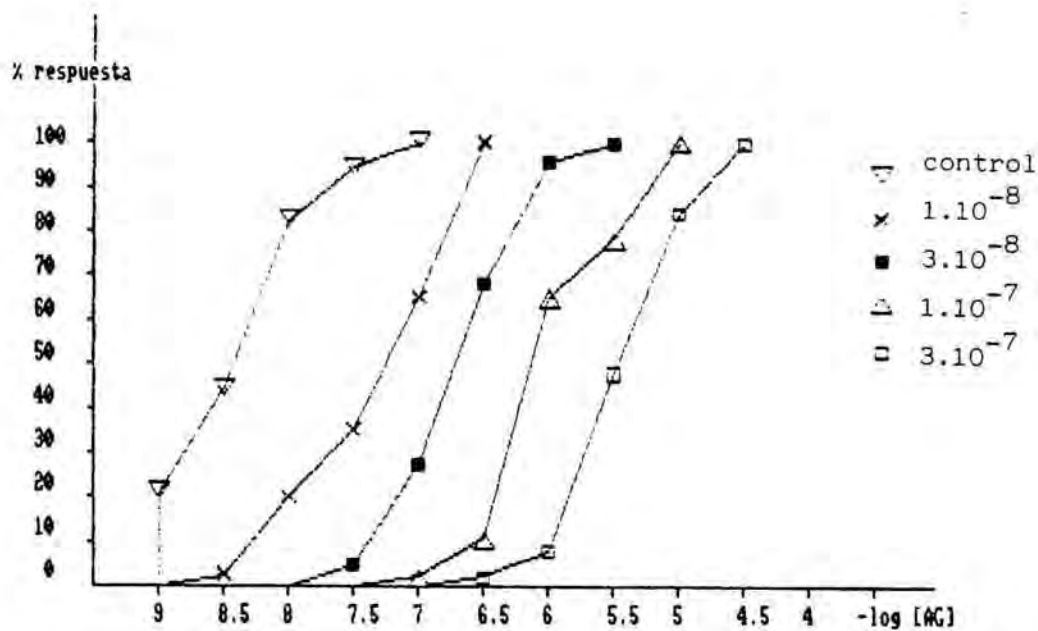


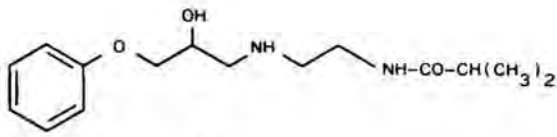
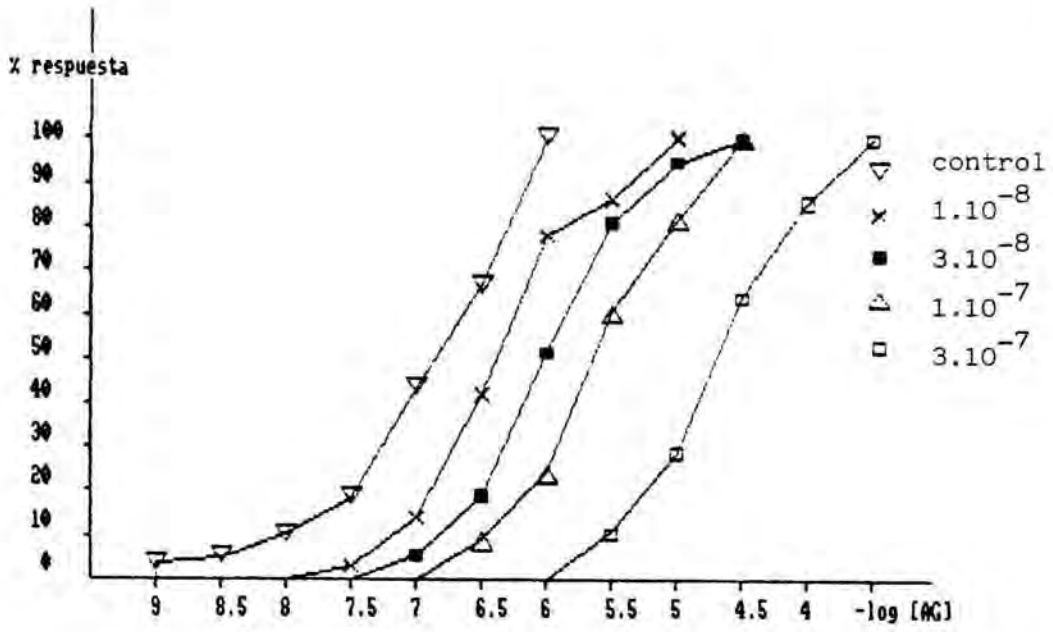




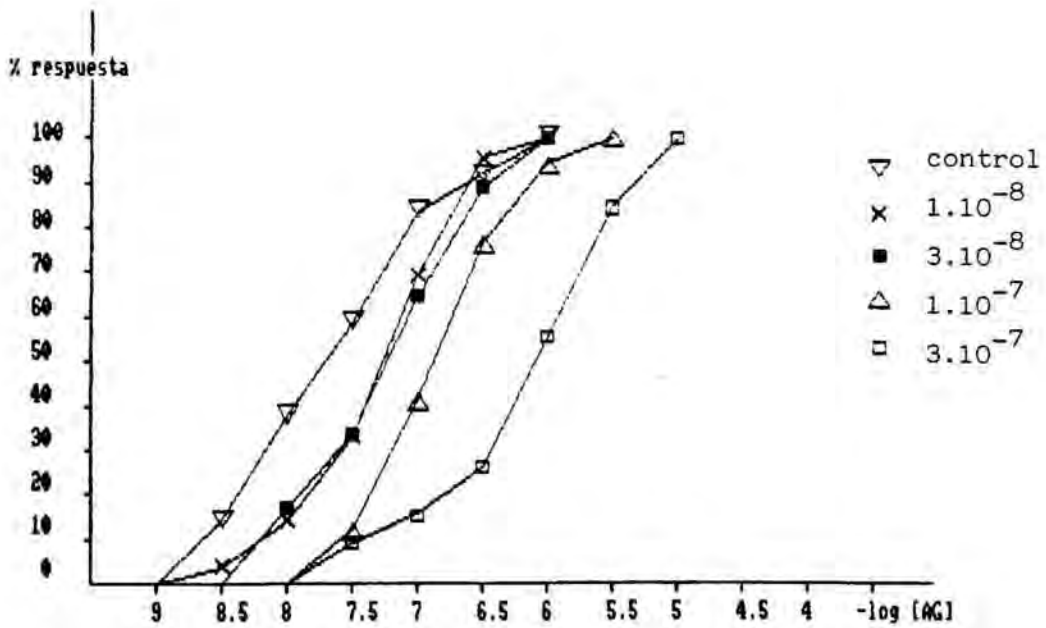


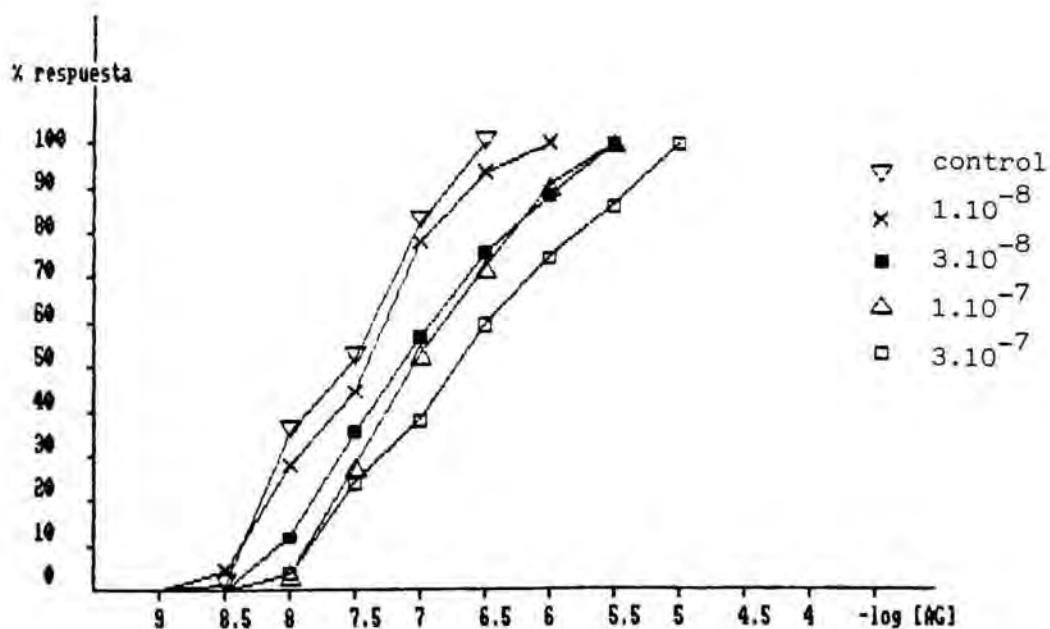
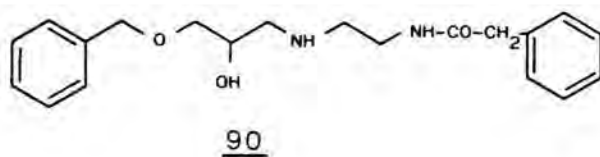
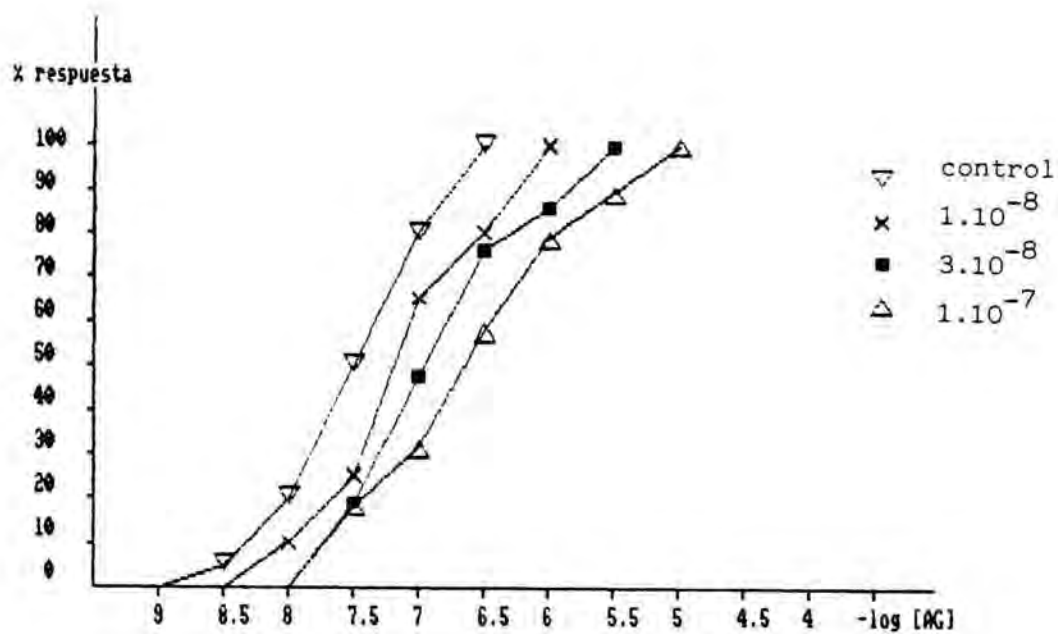


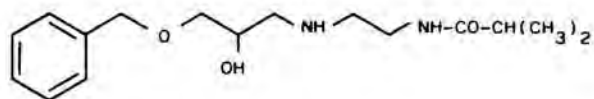
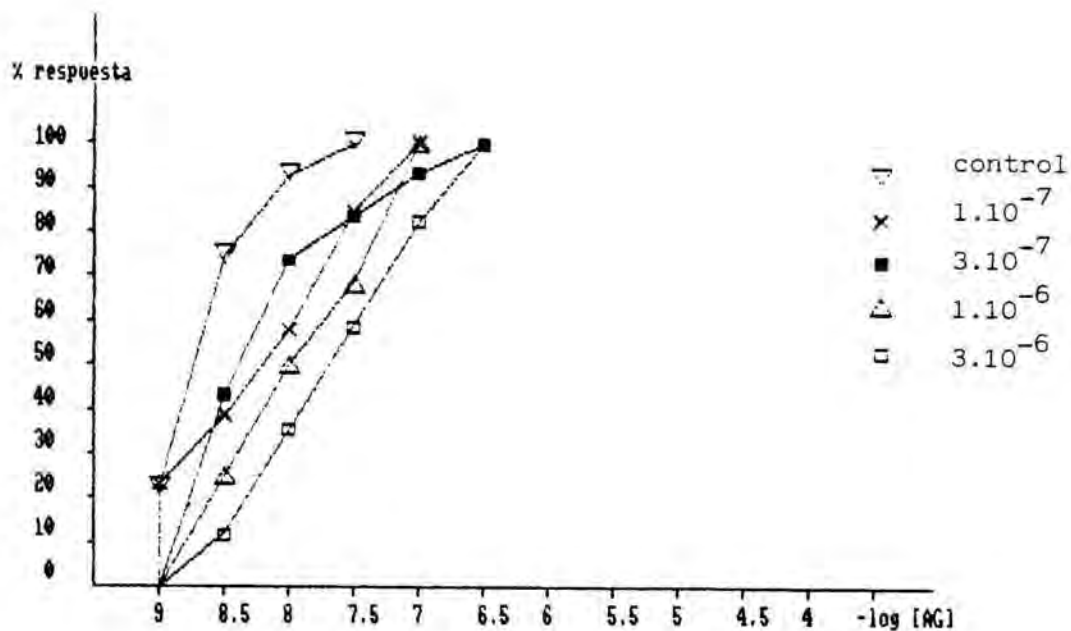




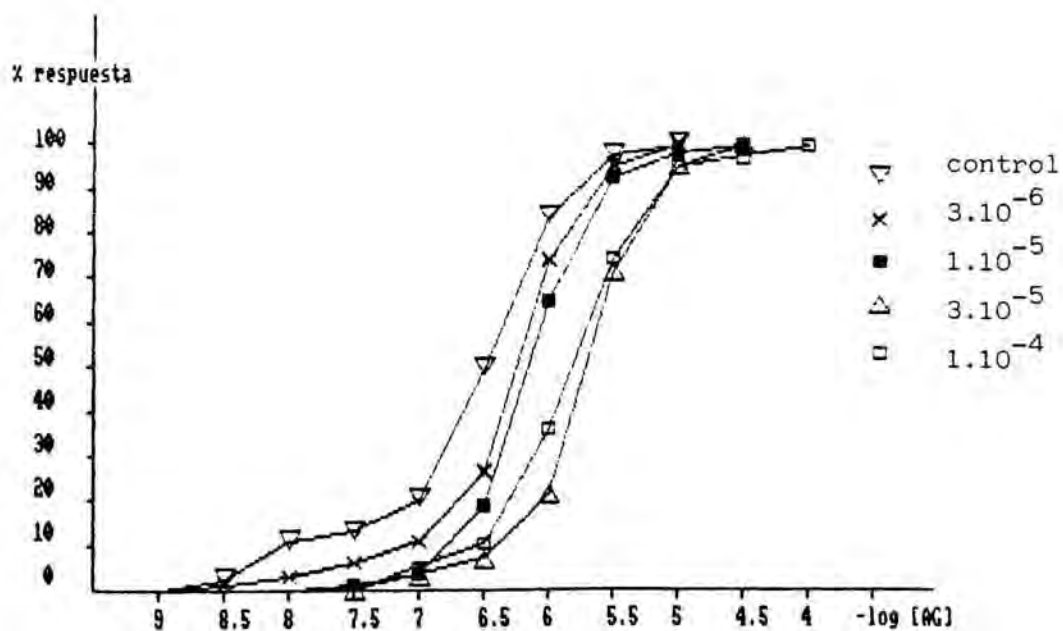
89

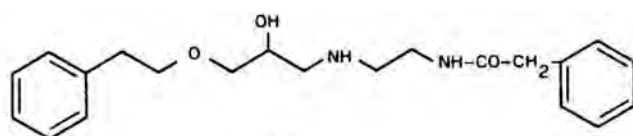
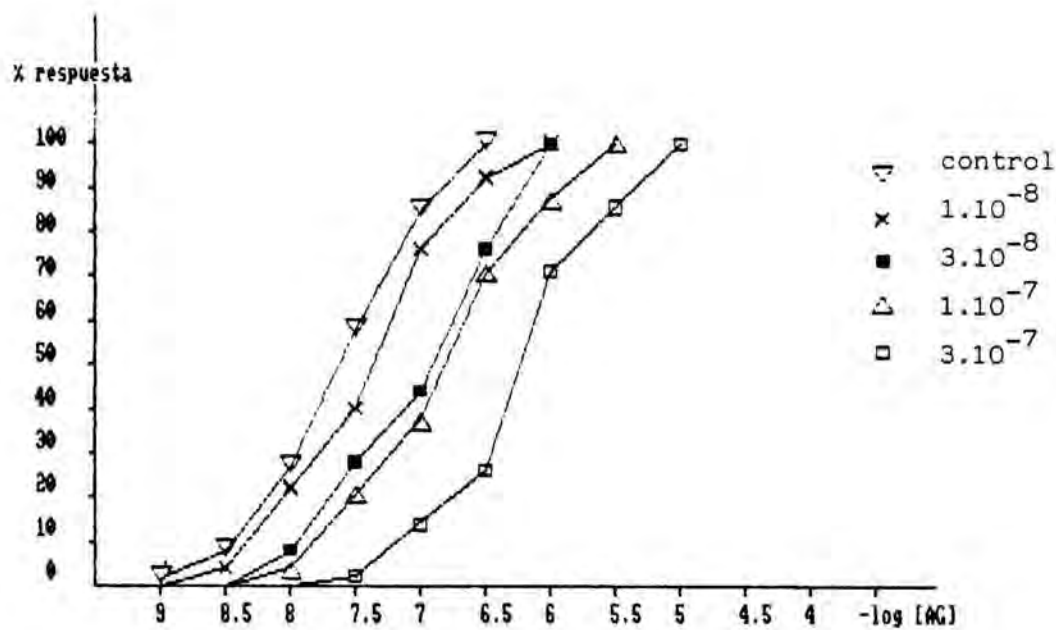




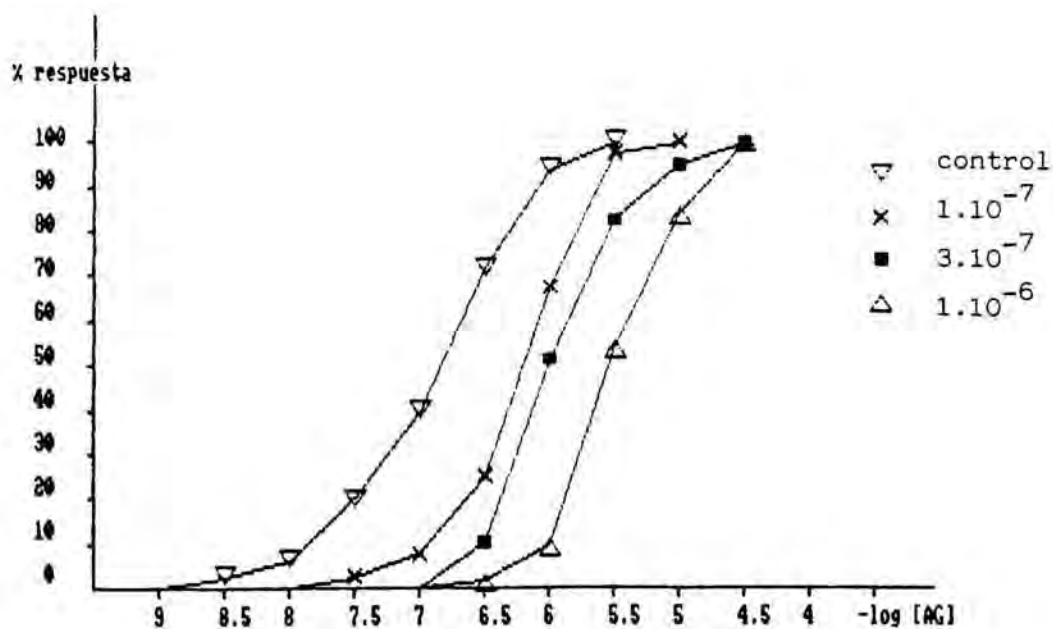


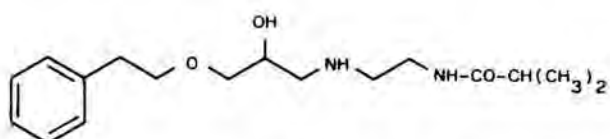
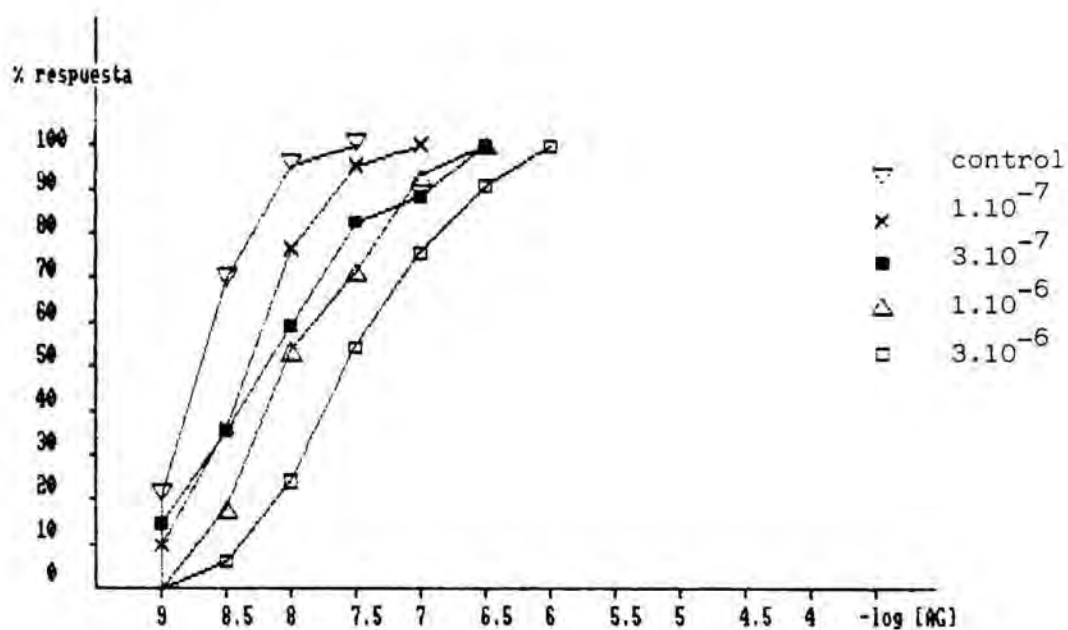
91



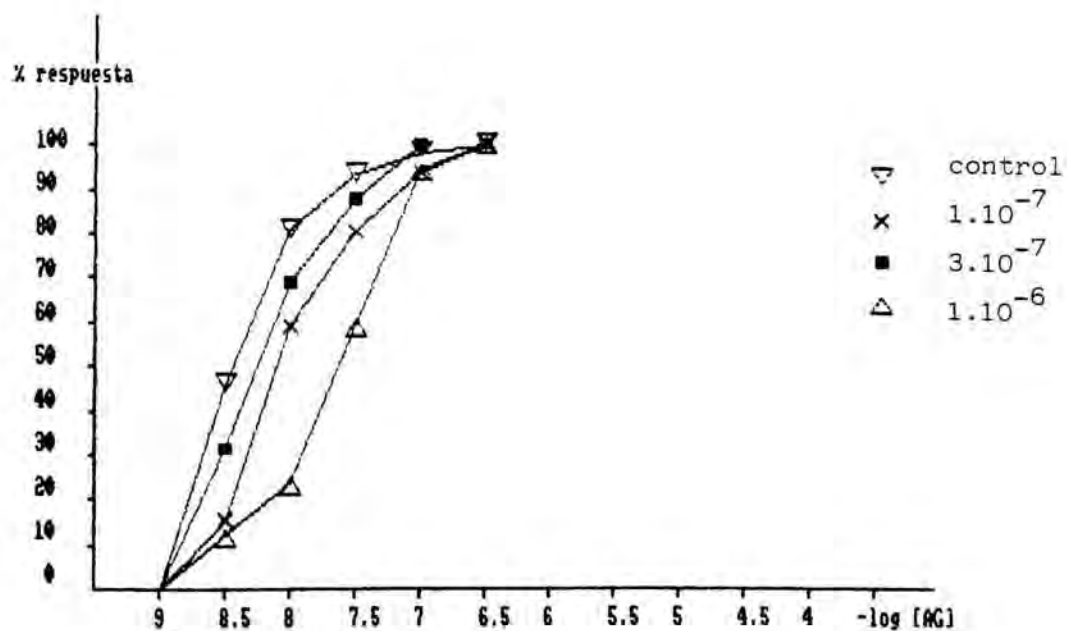


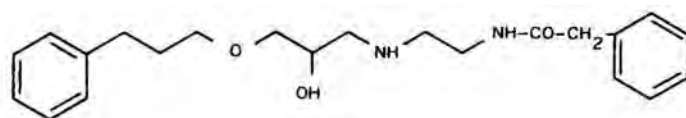
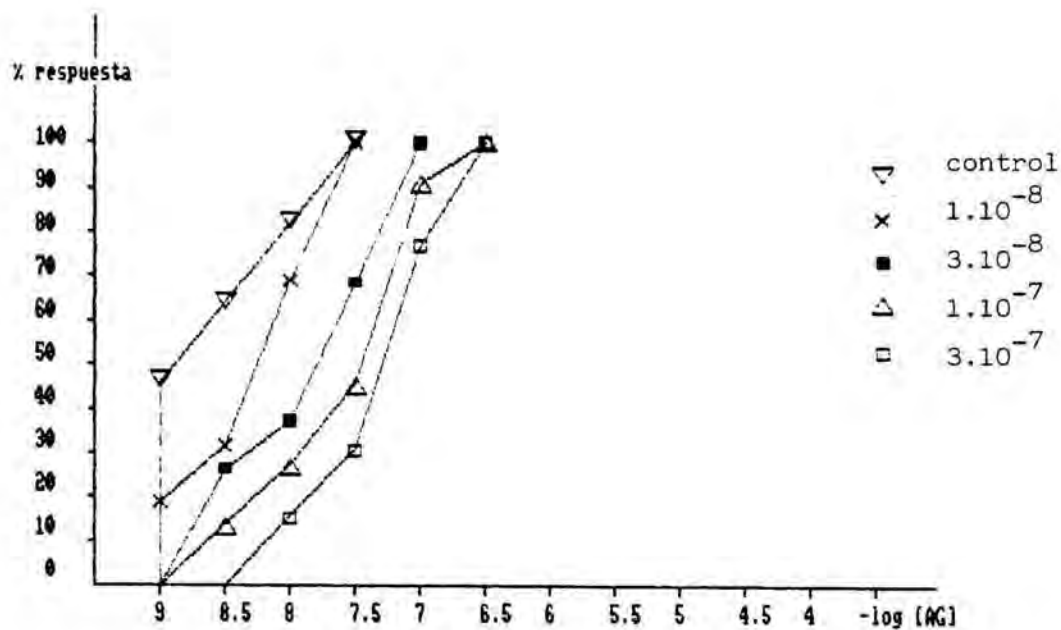
92



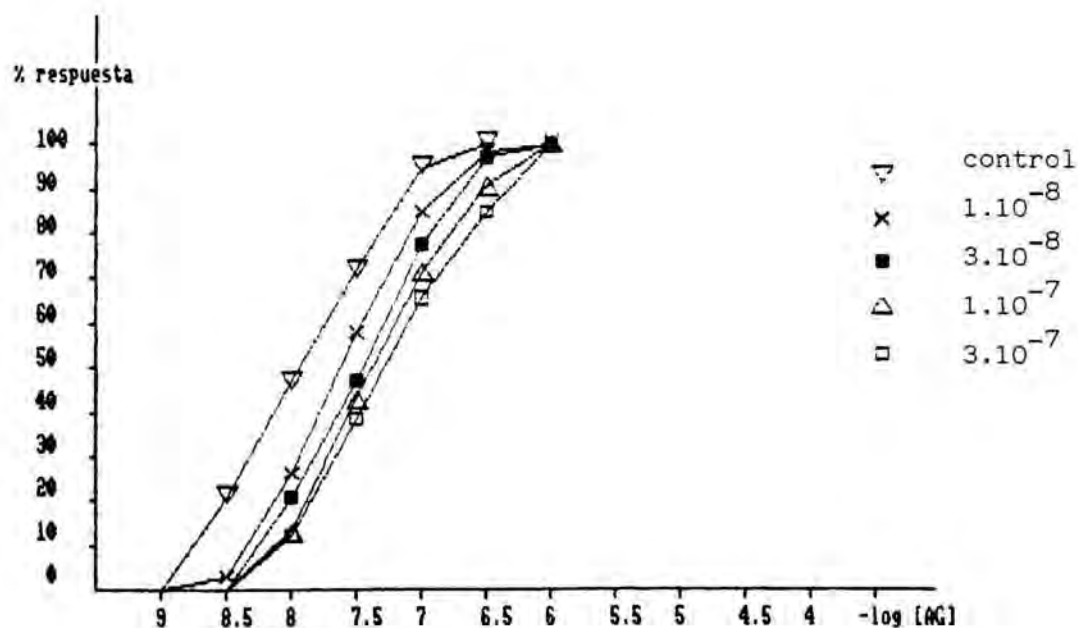


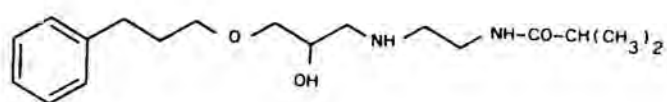
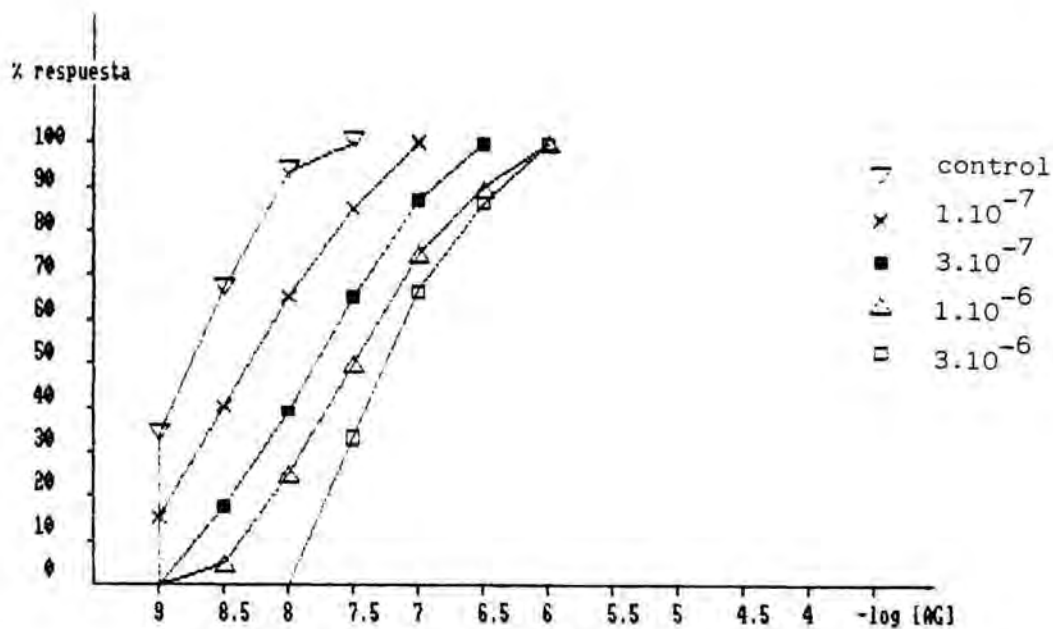
93



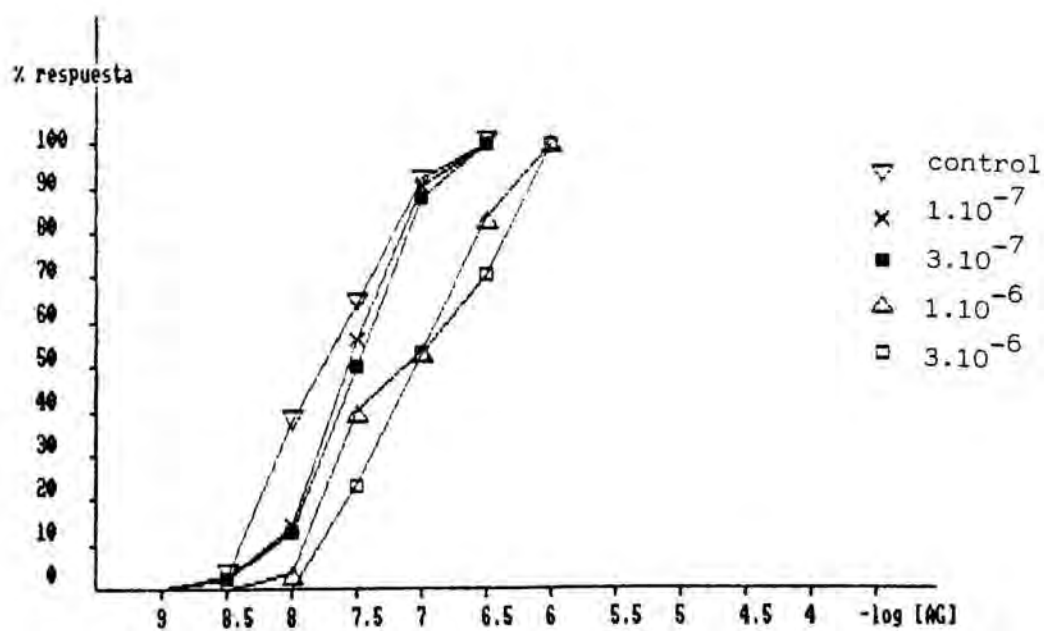


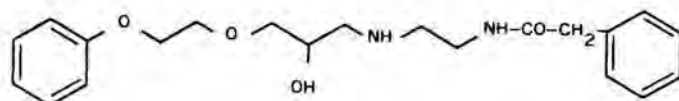
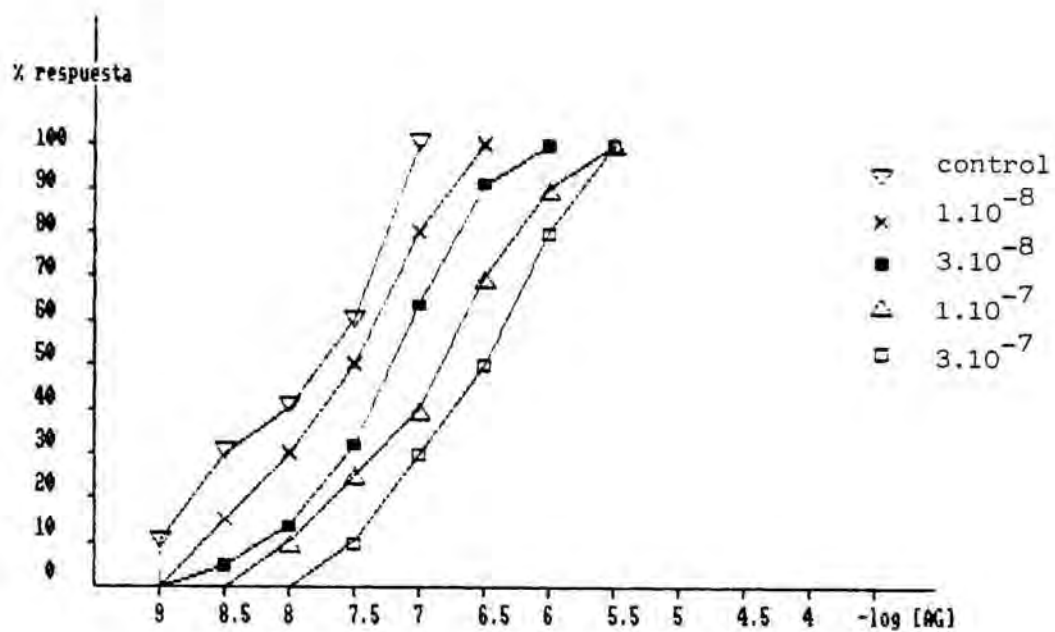
94



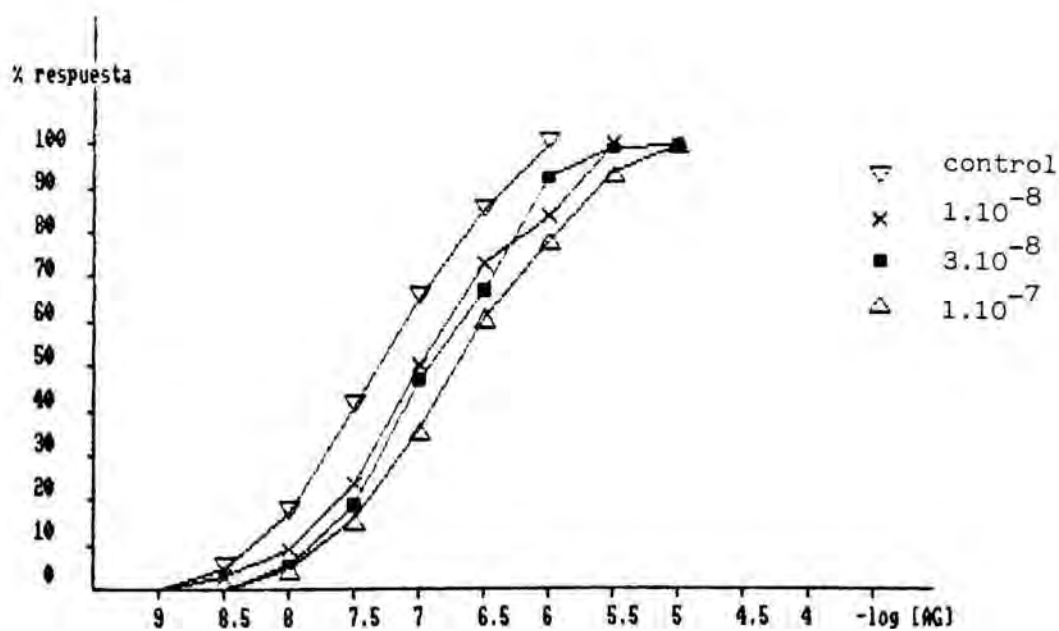


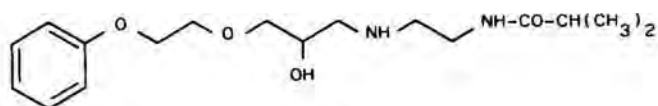
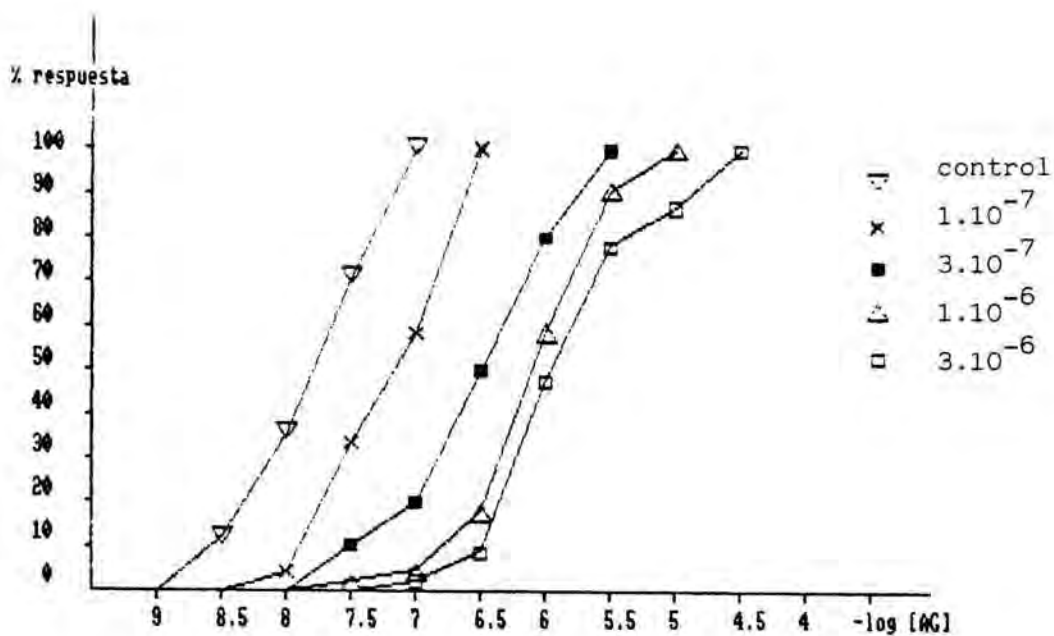
95



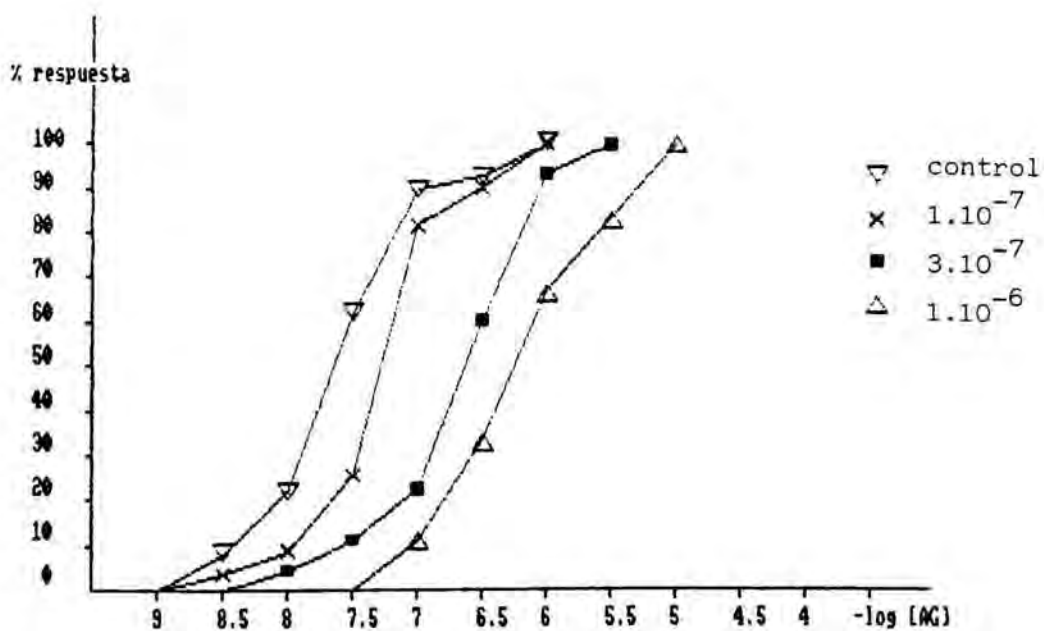


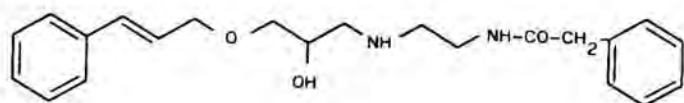
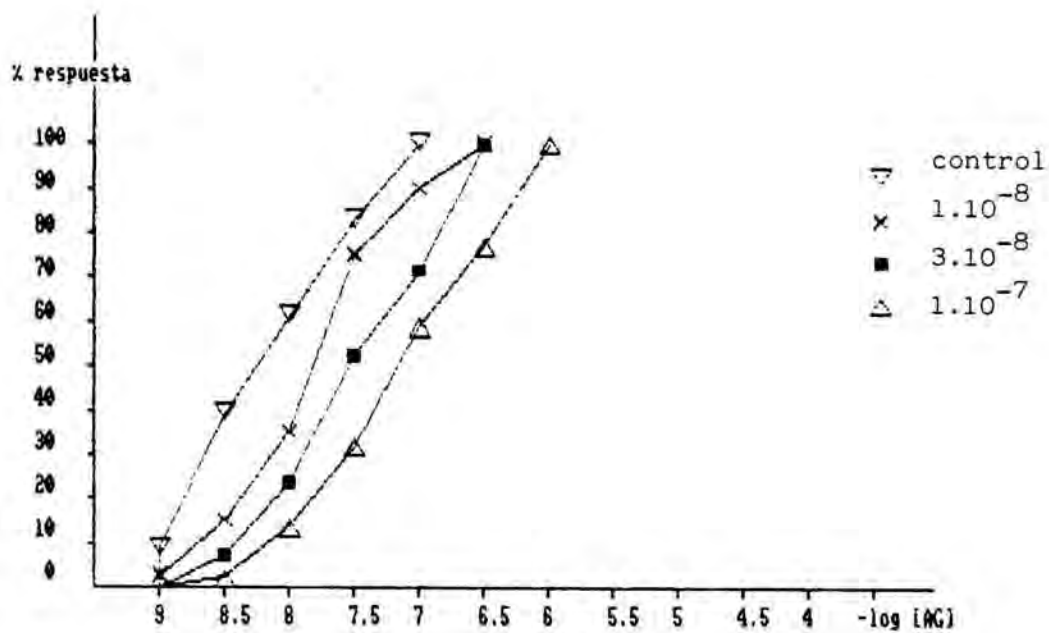
96



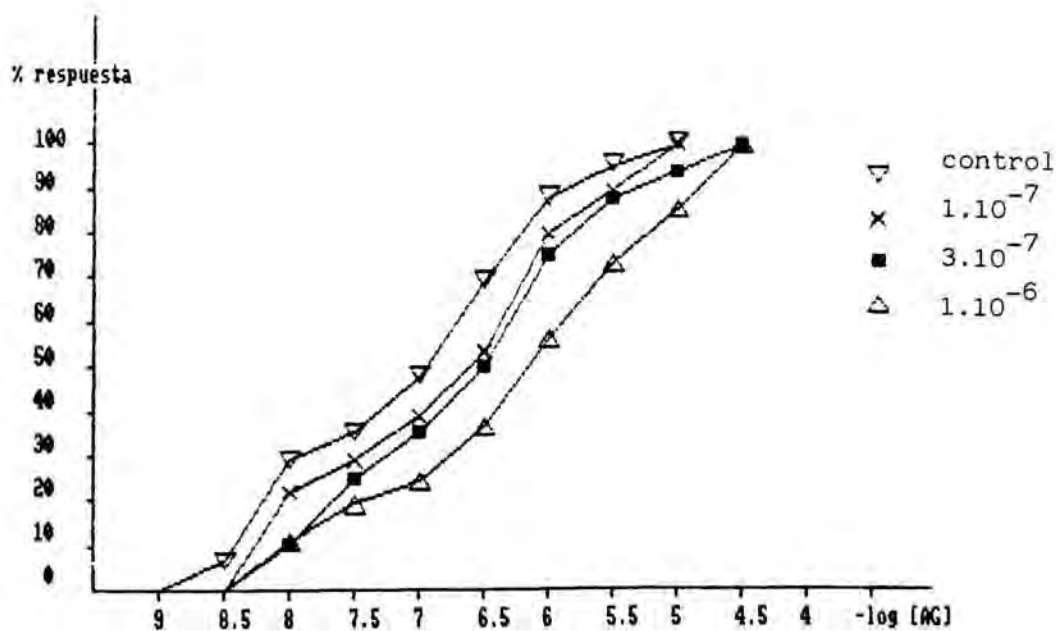


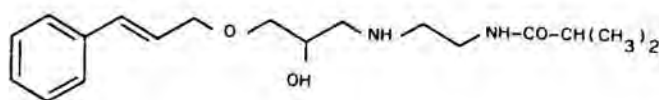
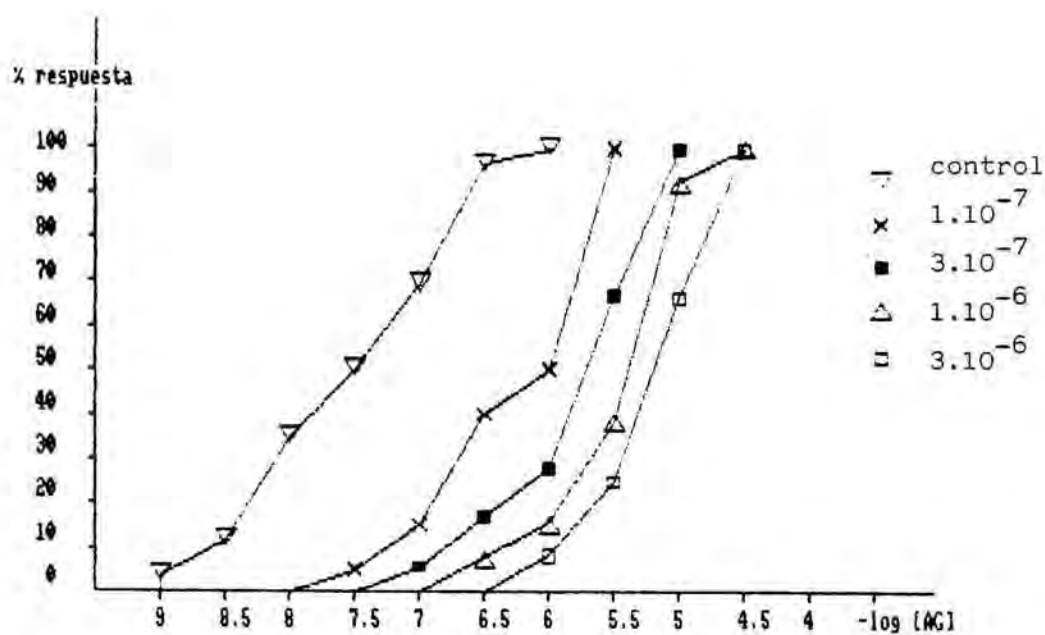
97



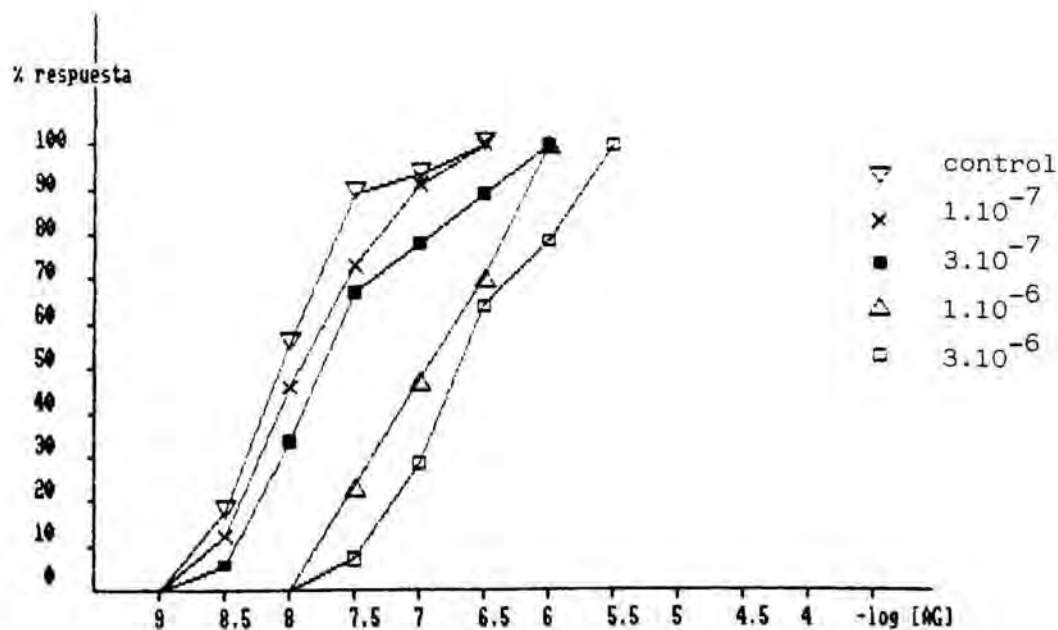


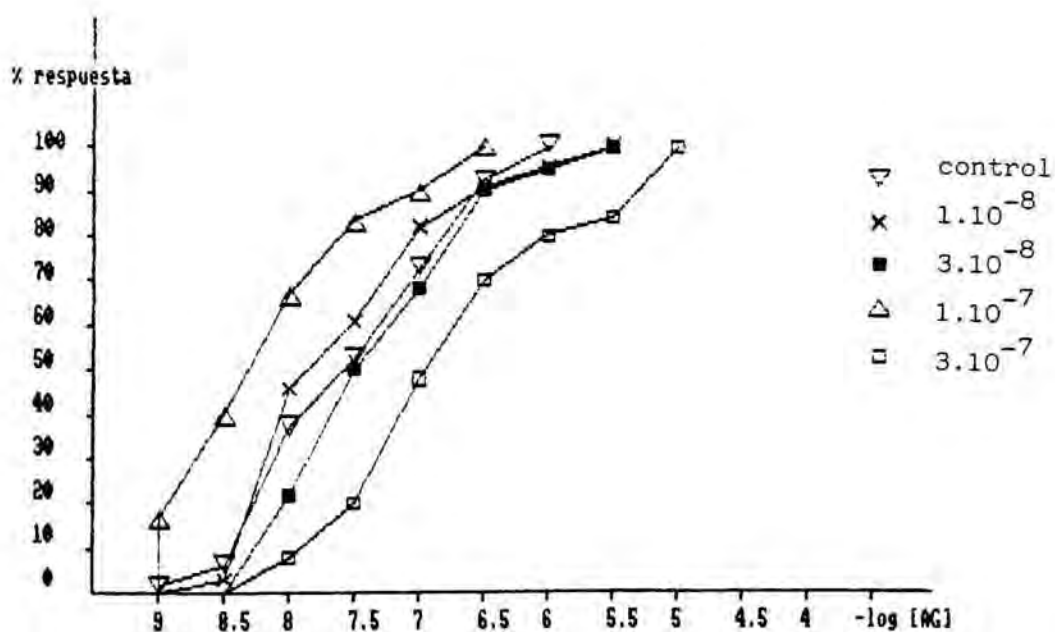
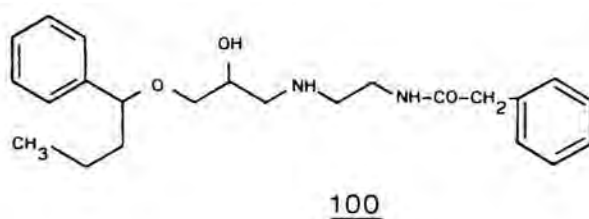
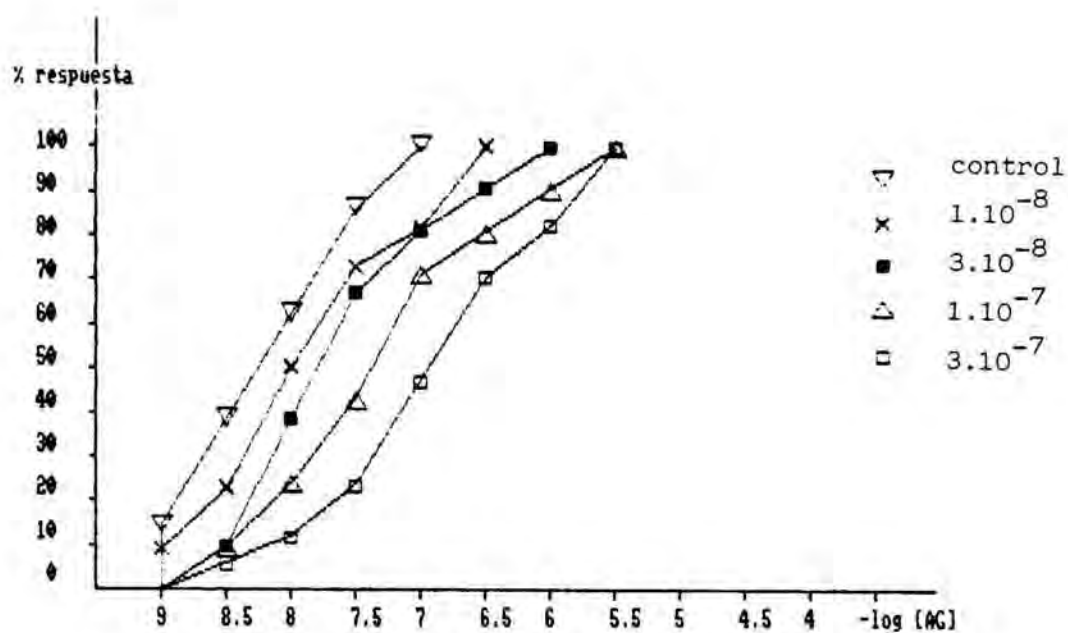
98

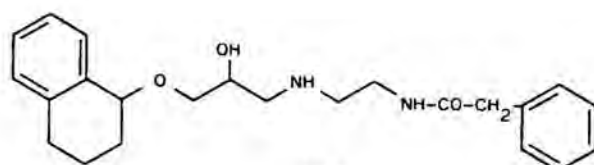
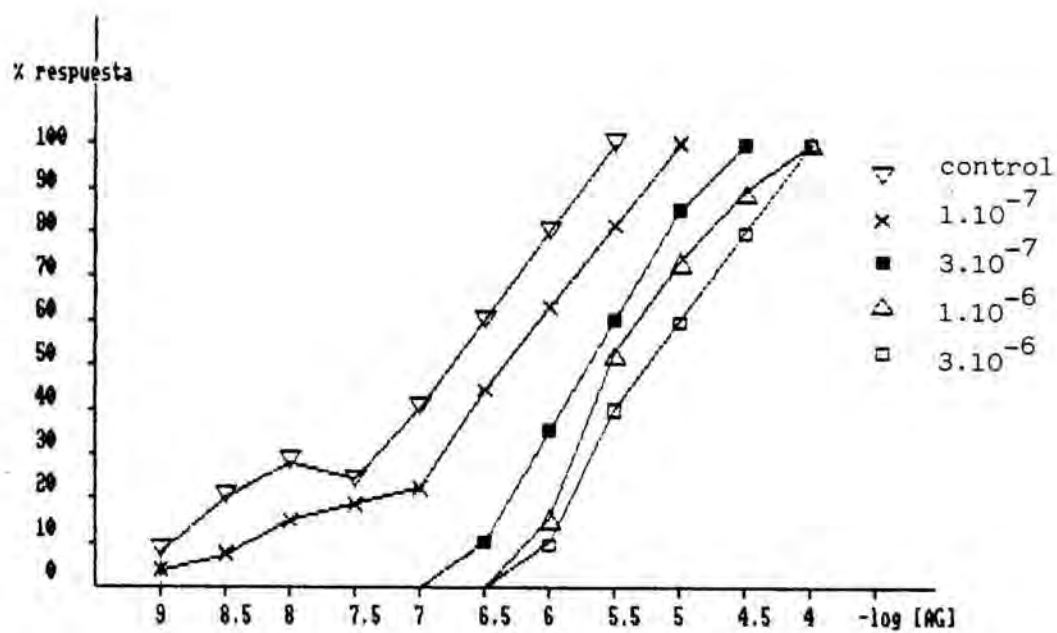
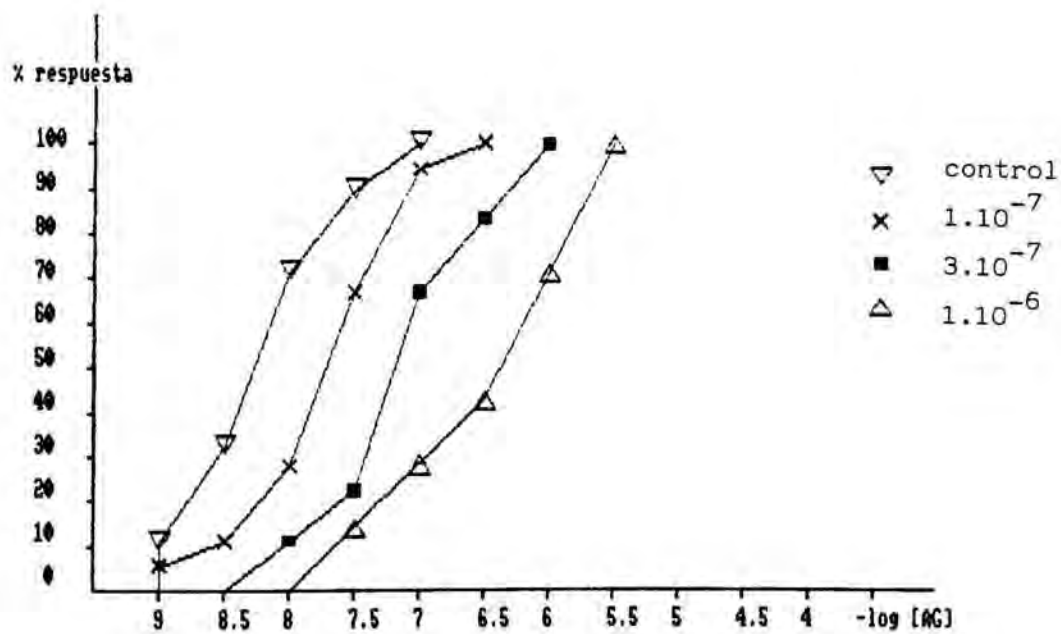


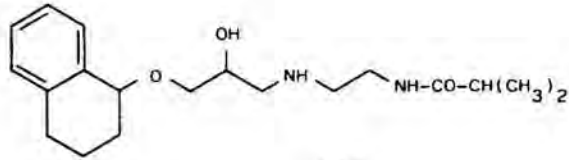
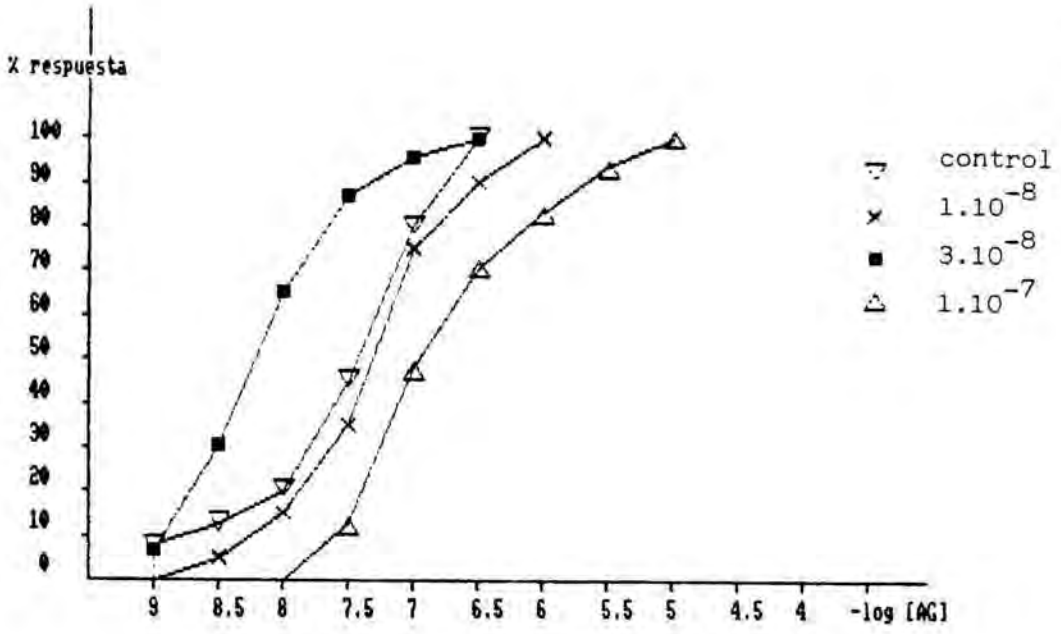


99

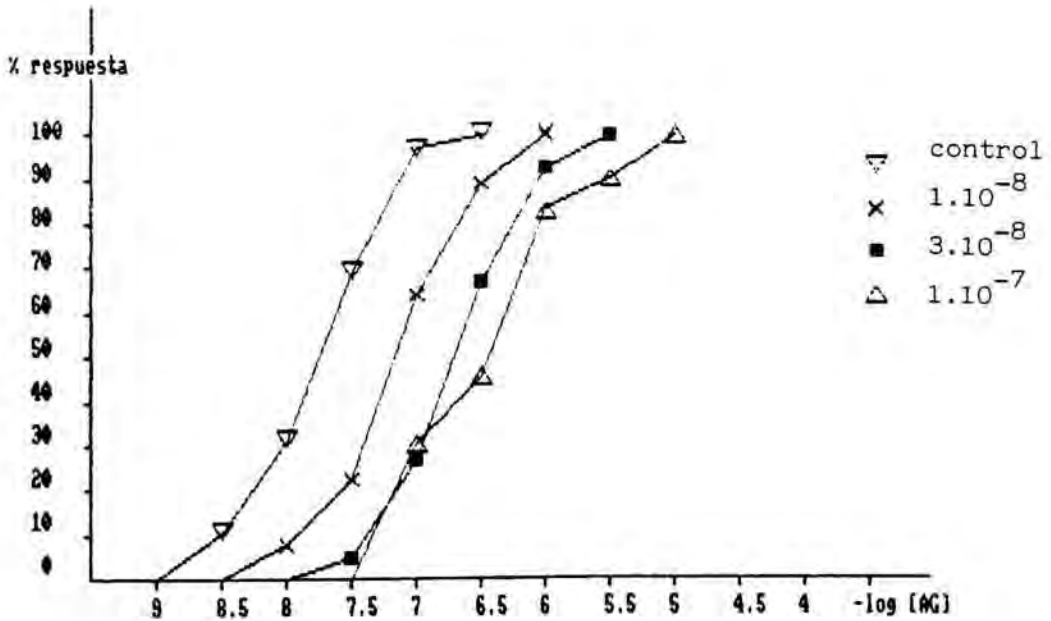


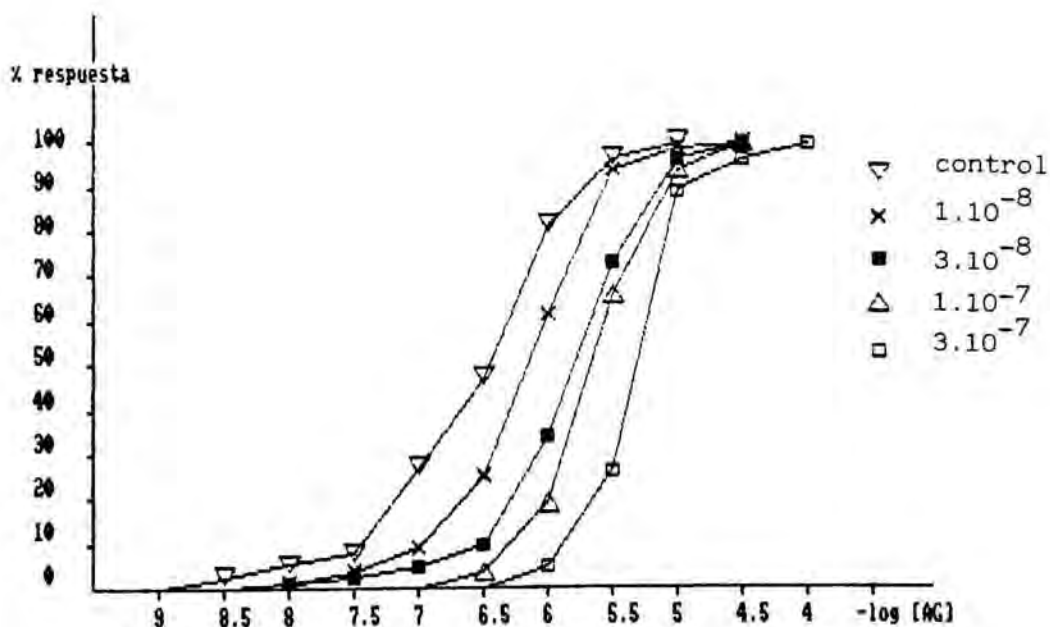
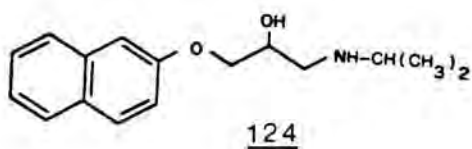
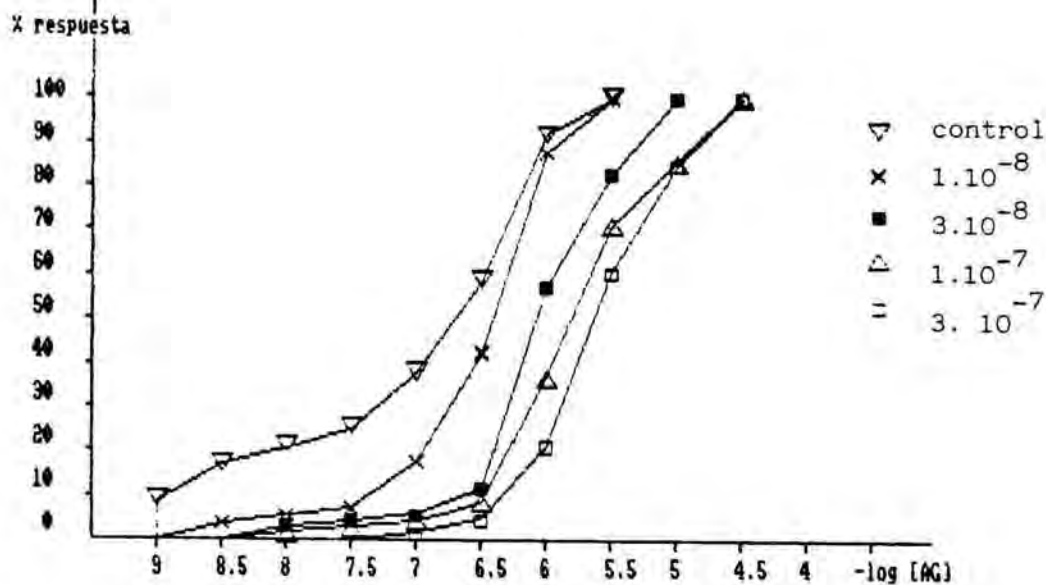


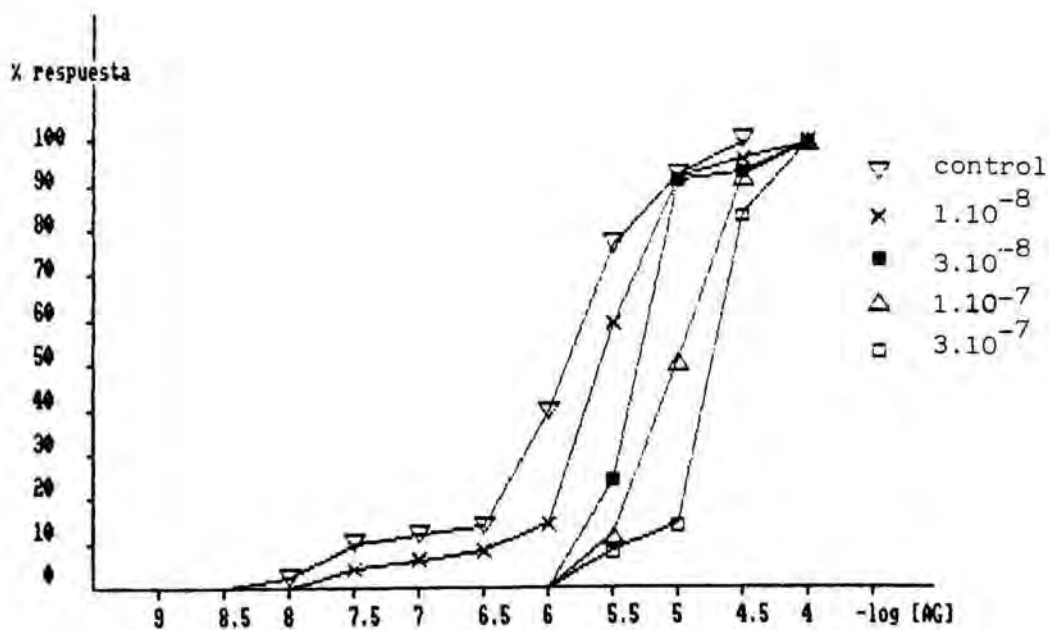
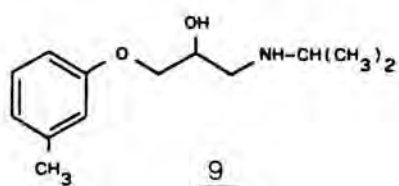
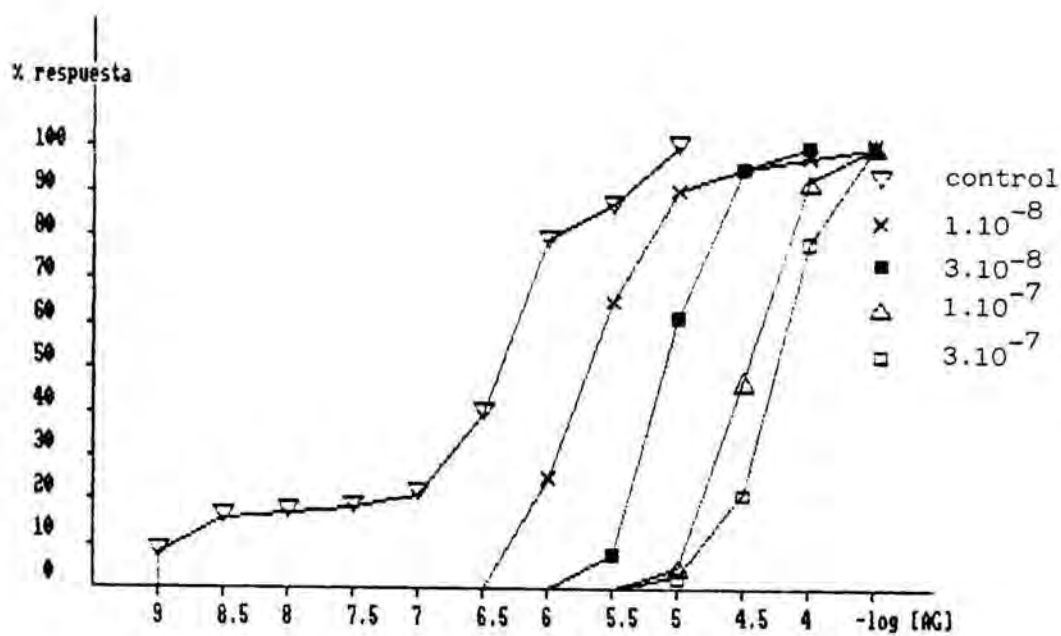
102

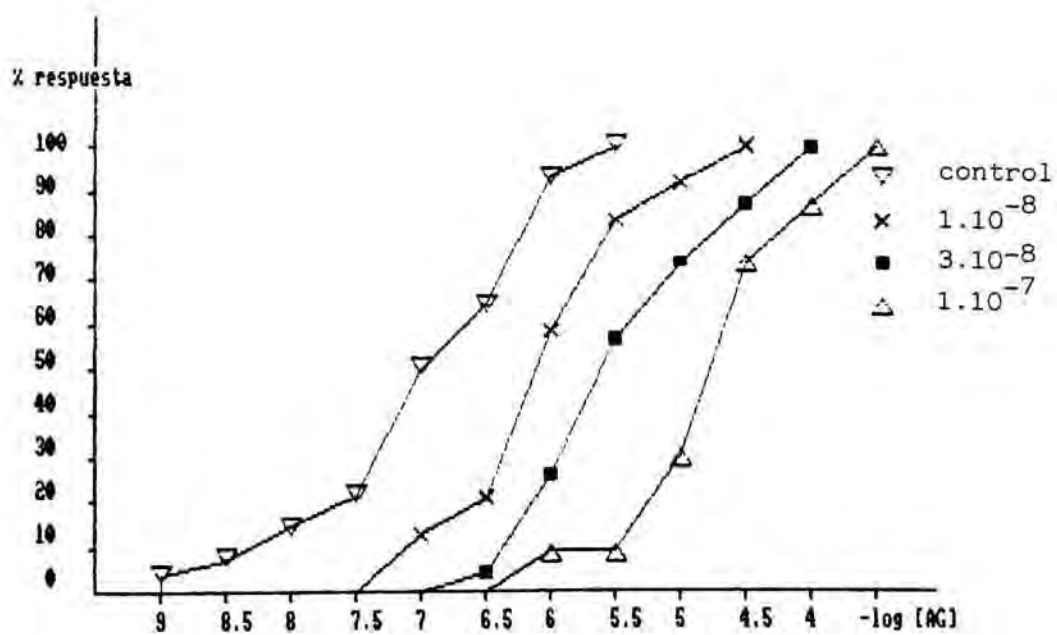
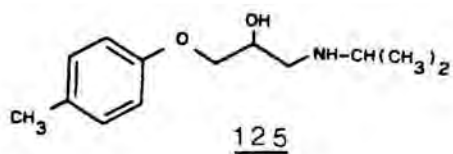
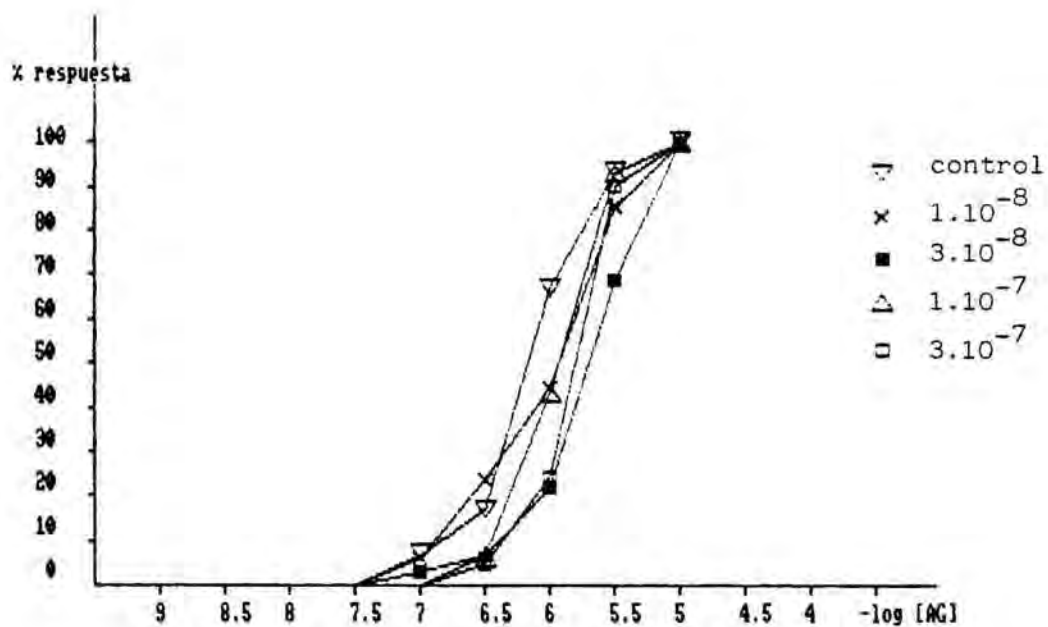


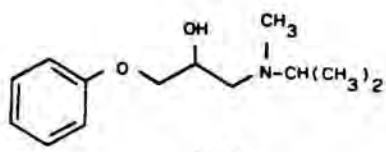
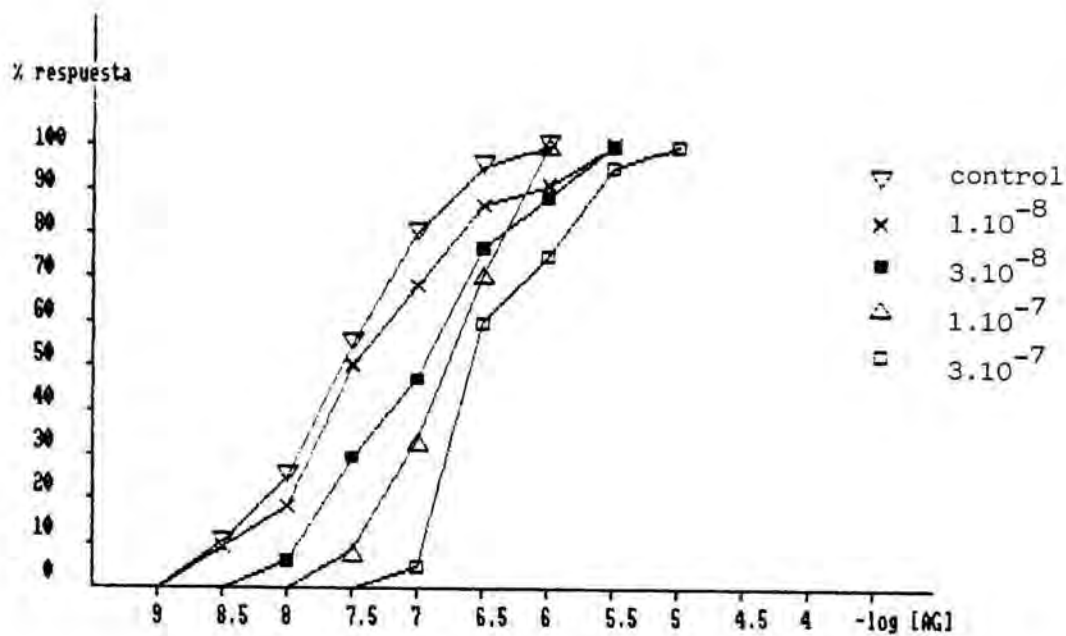
103



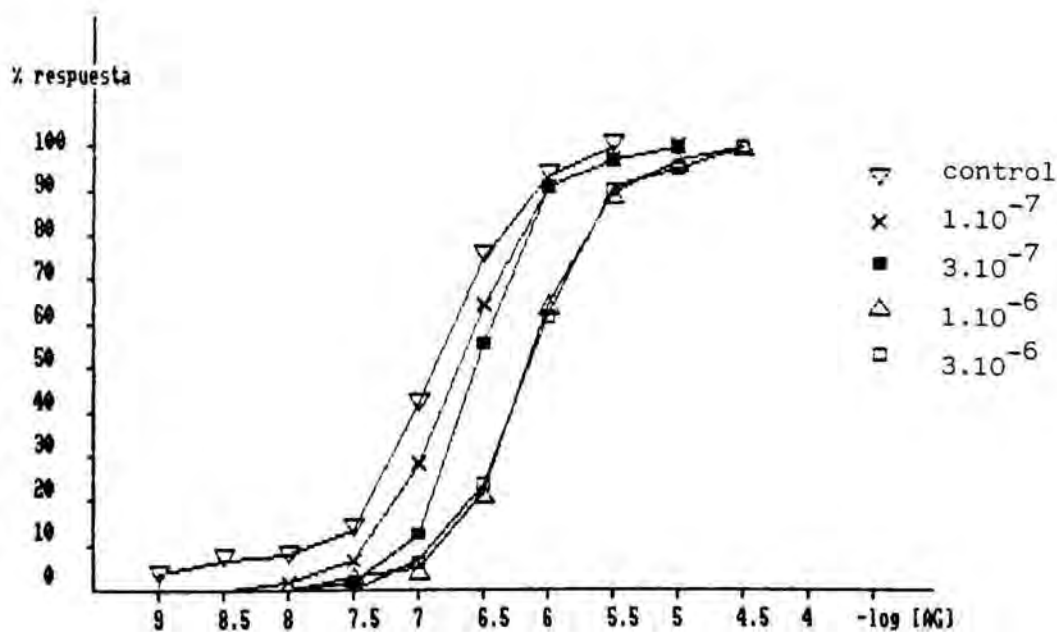


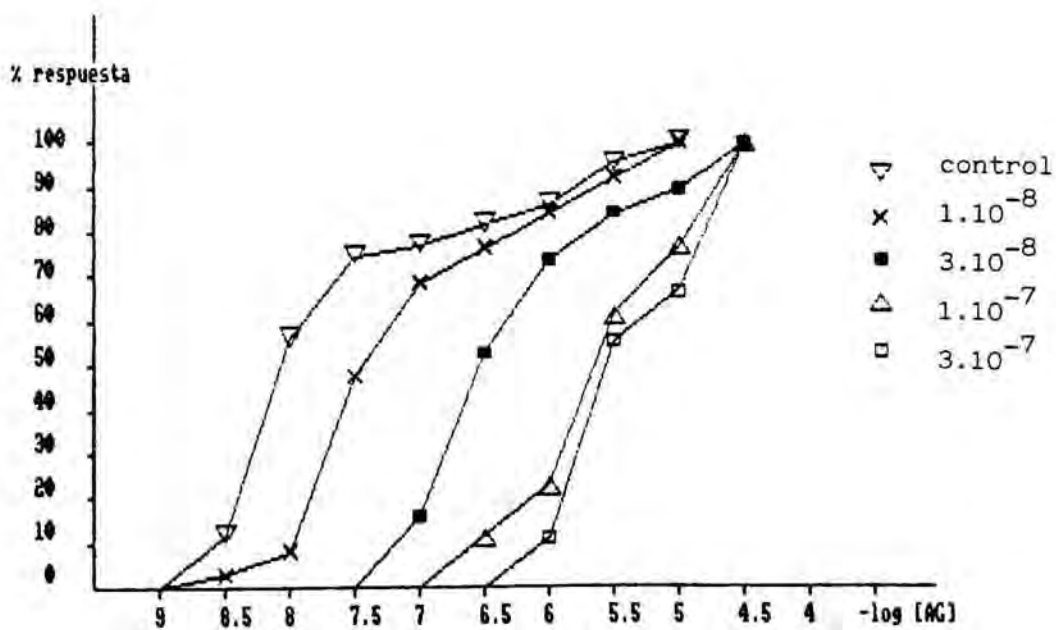
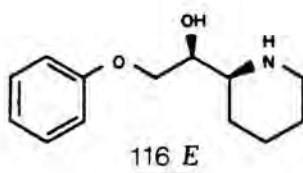
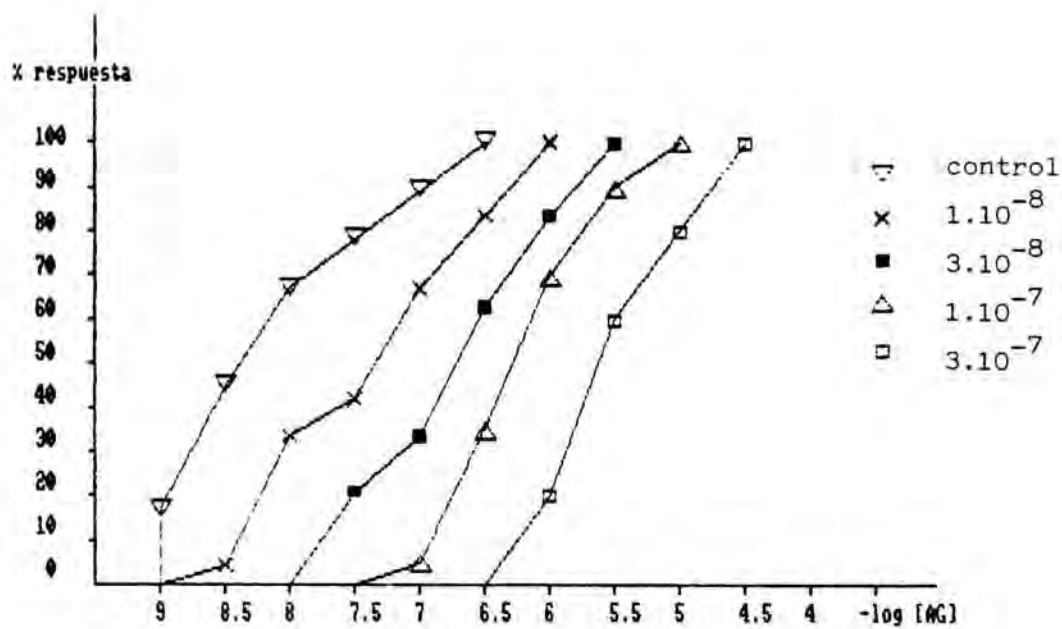


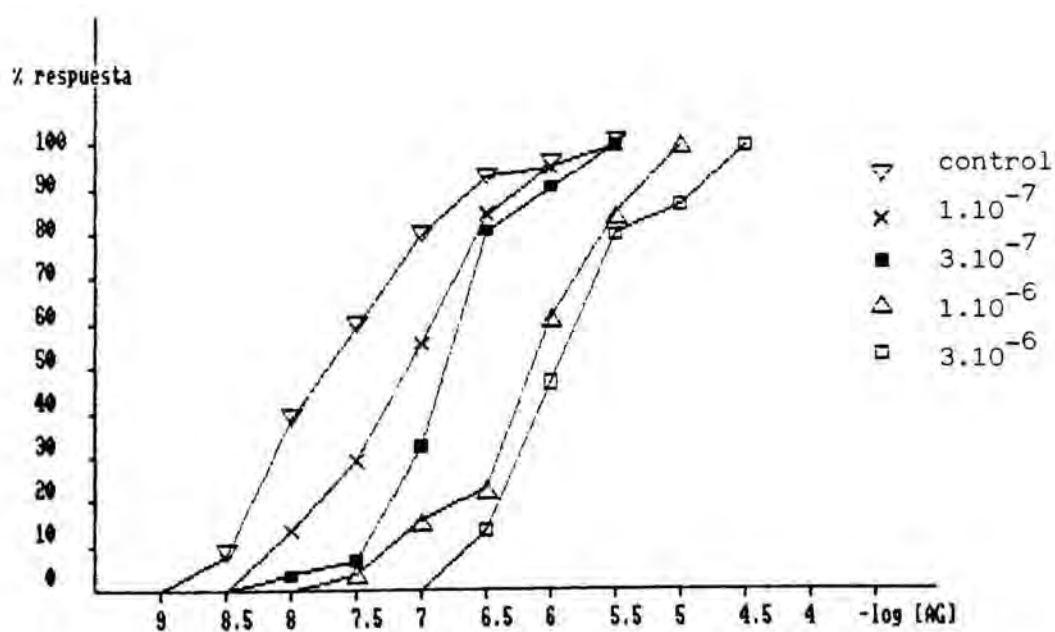
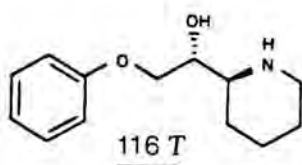
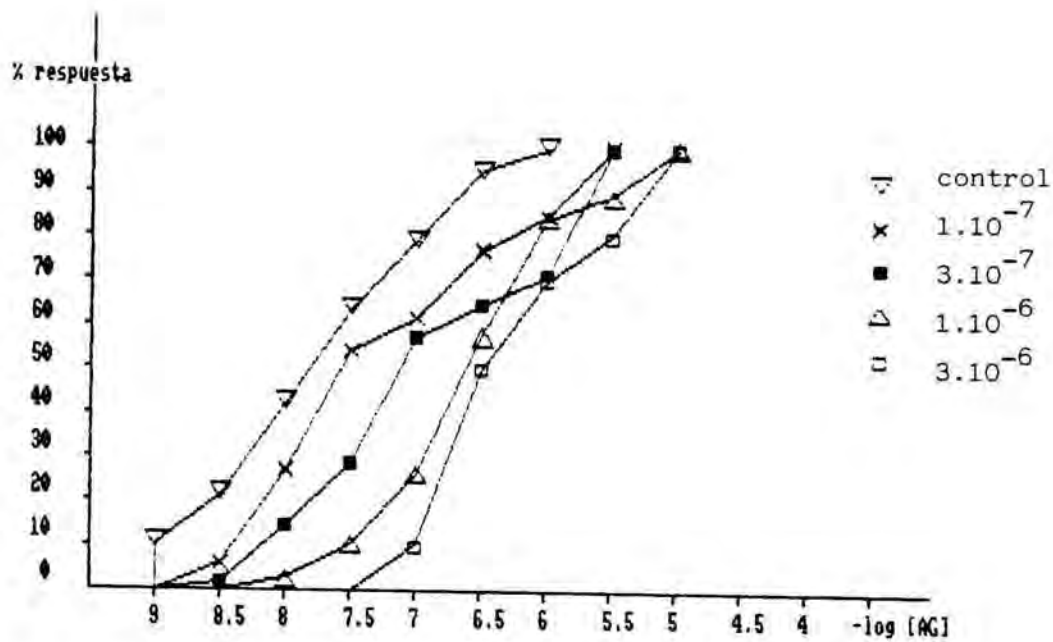


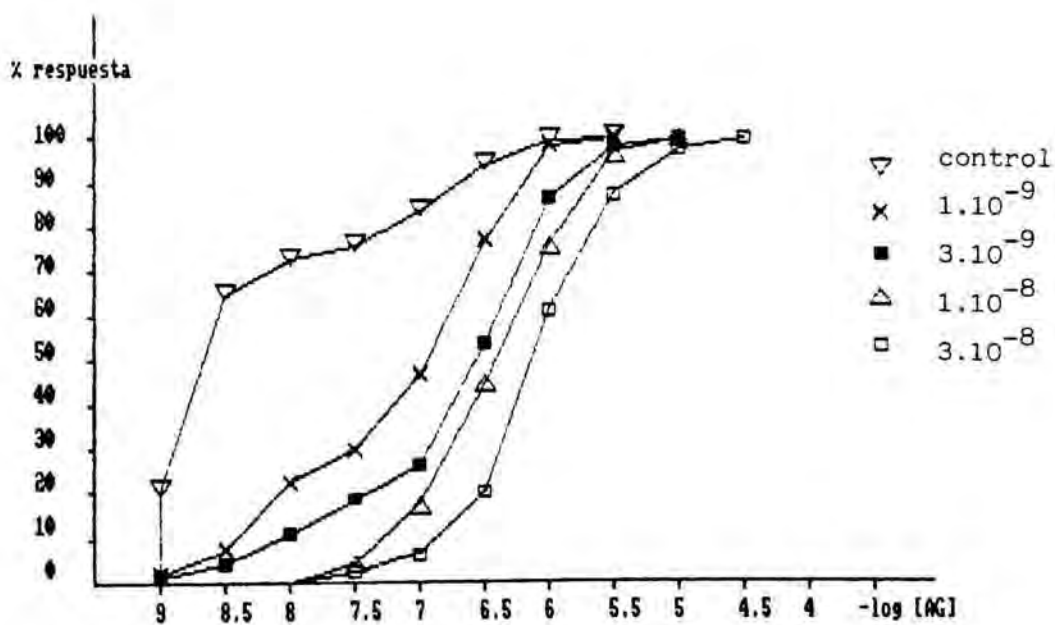
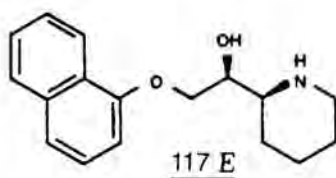
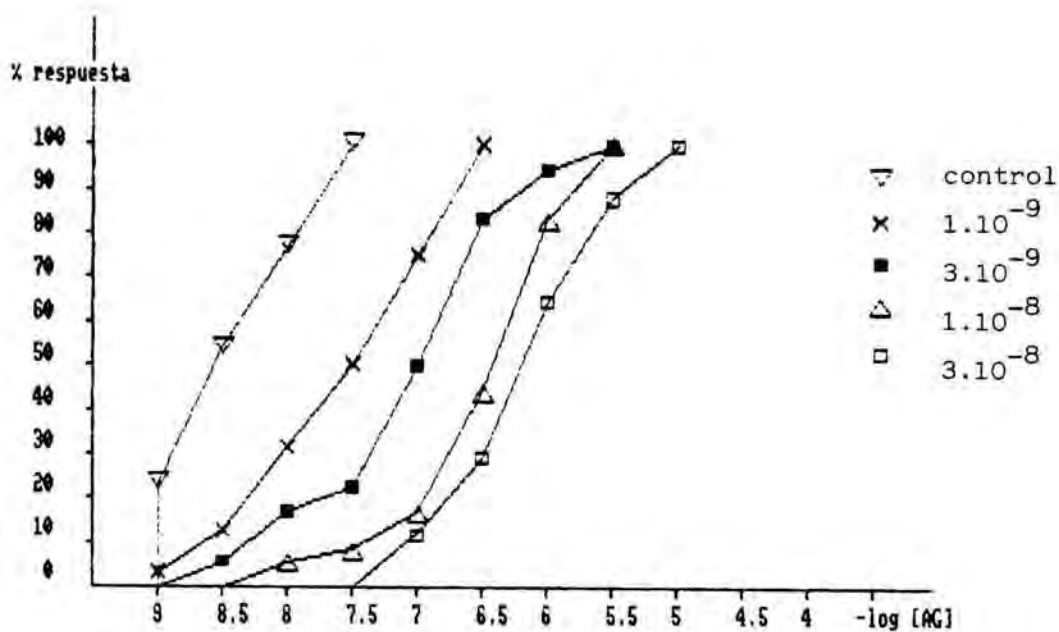


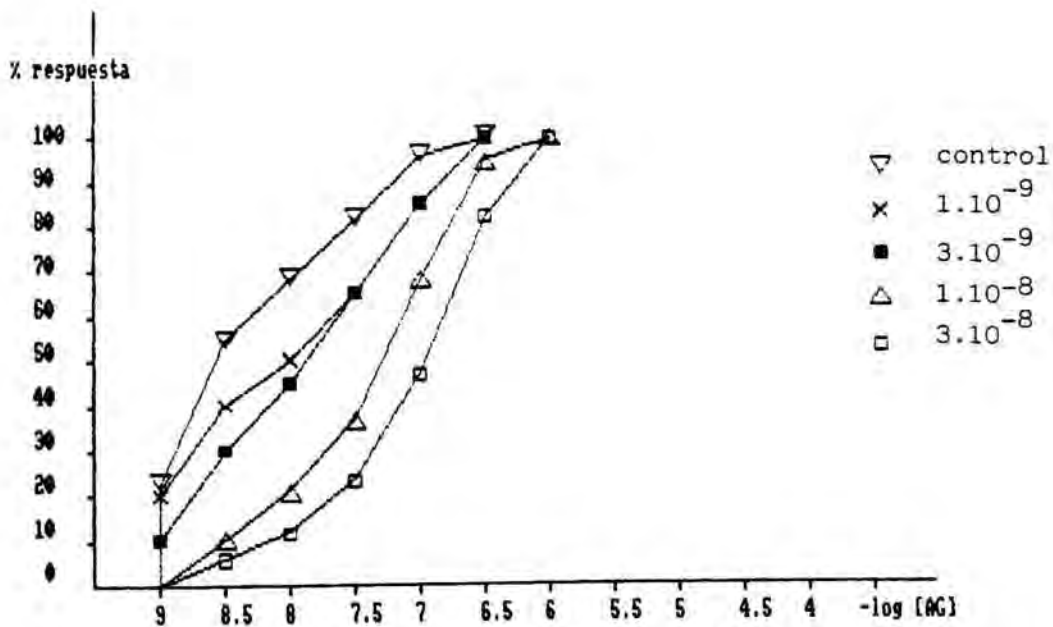
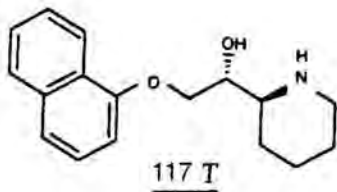
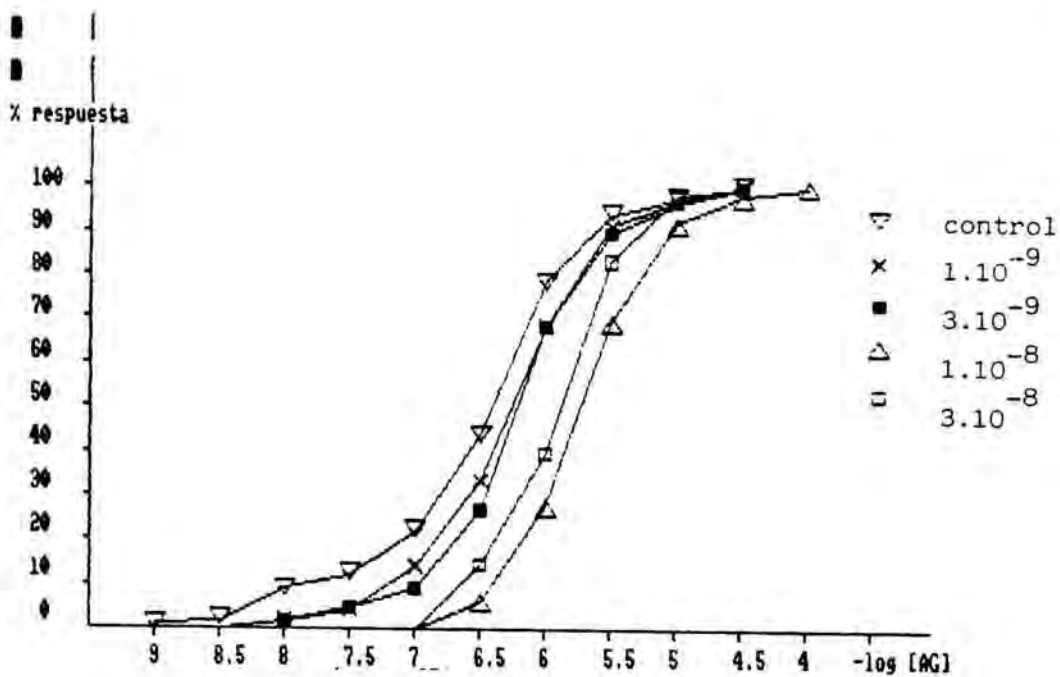
174

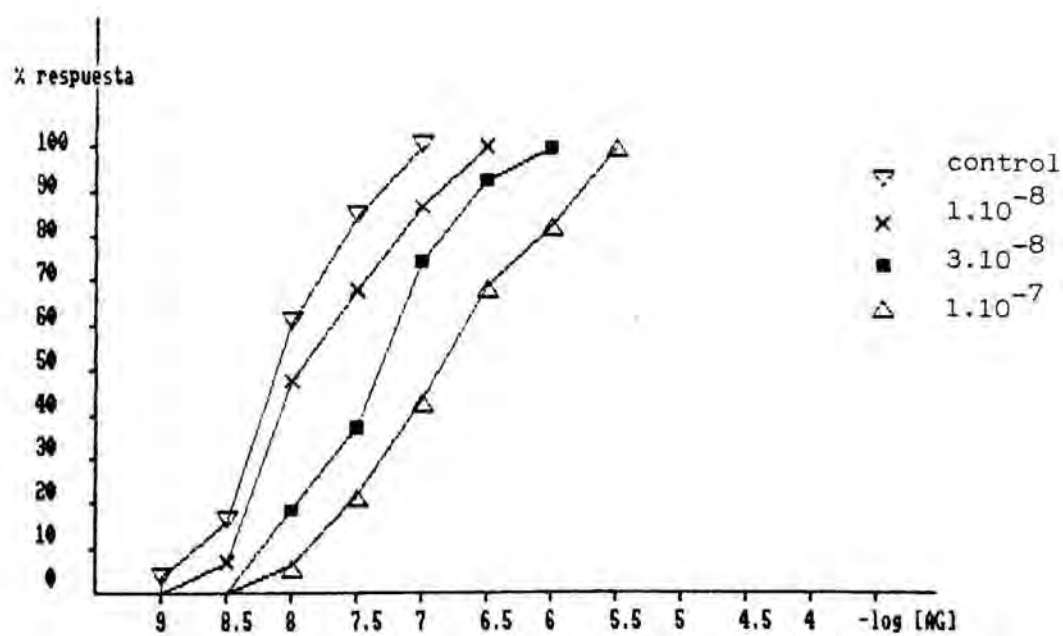
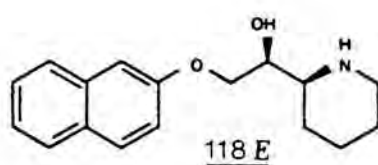
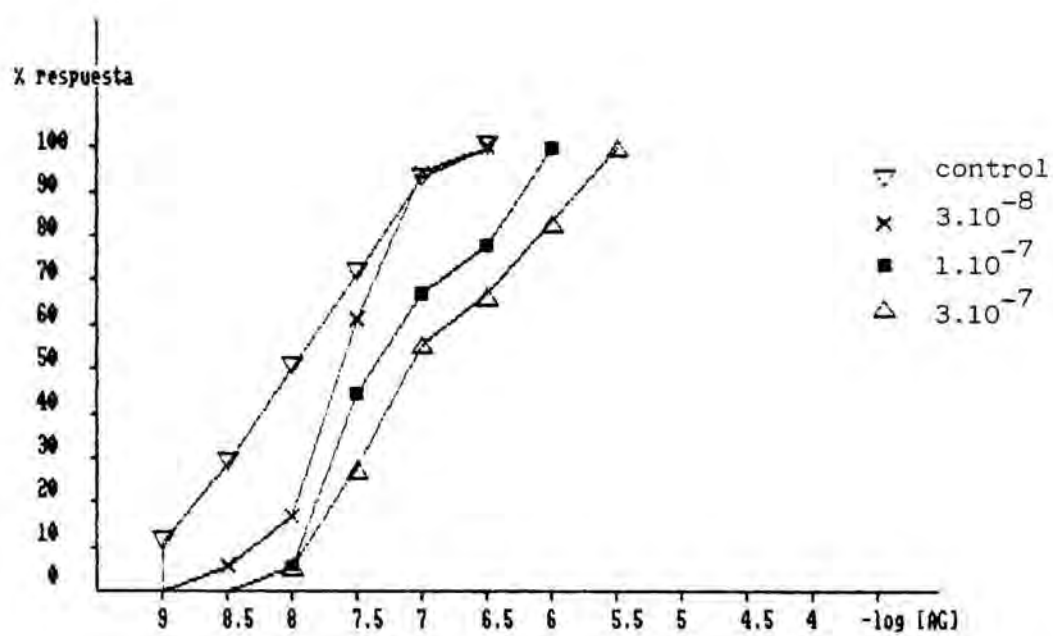


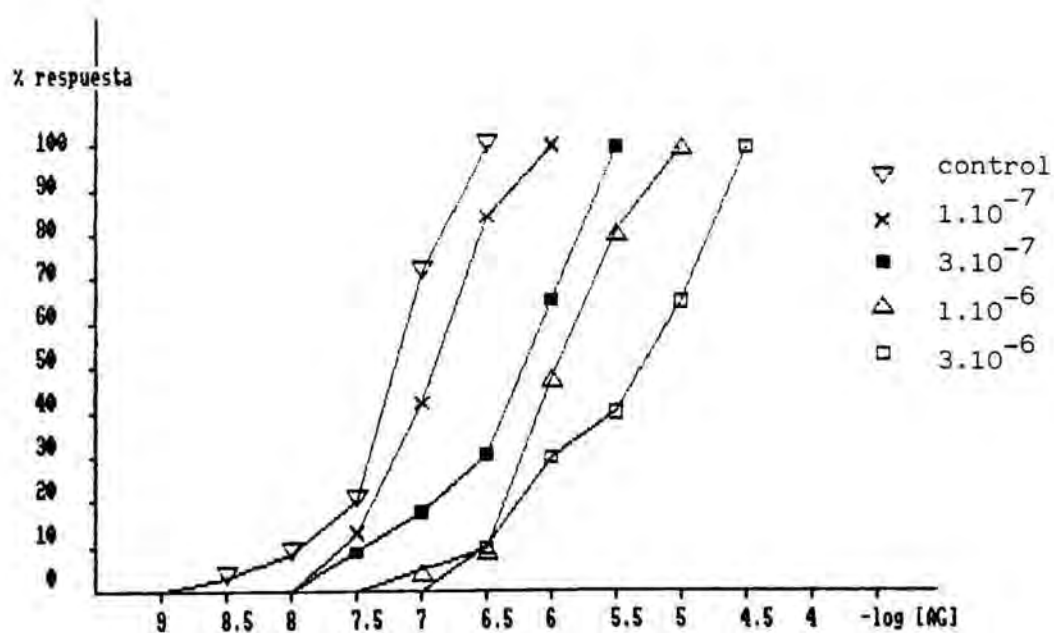
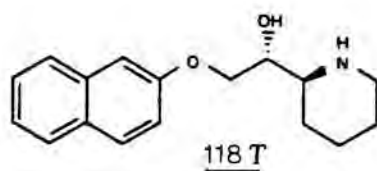
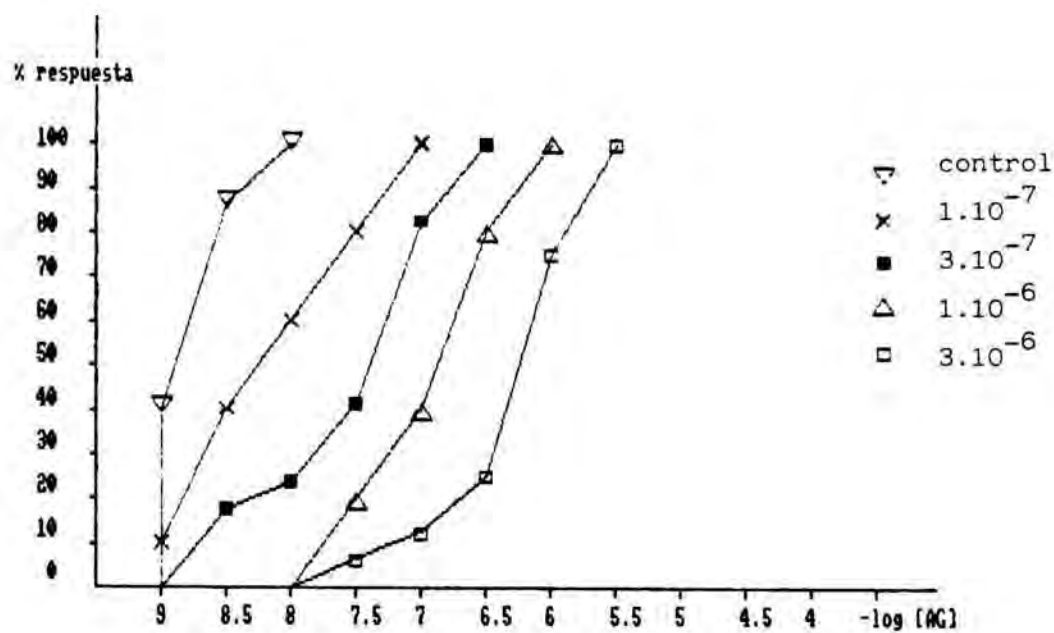


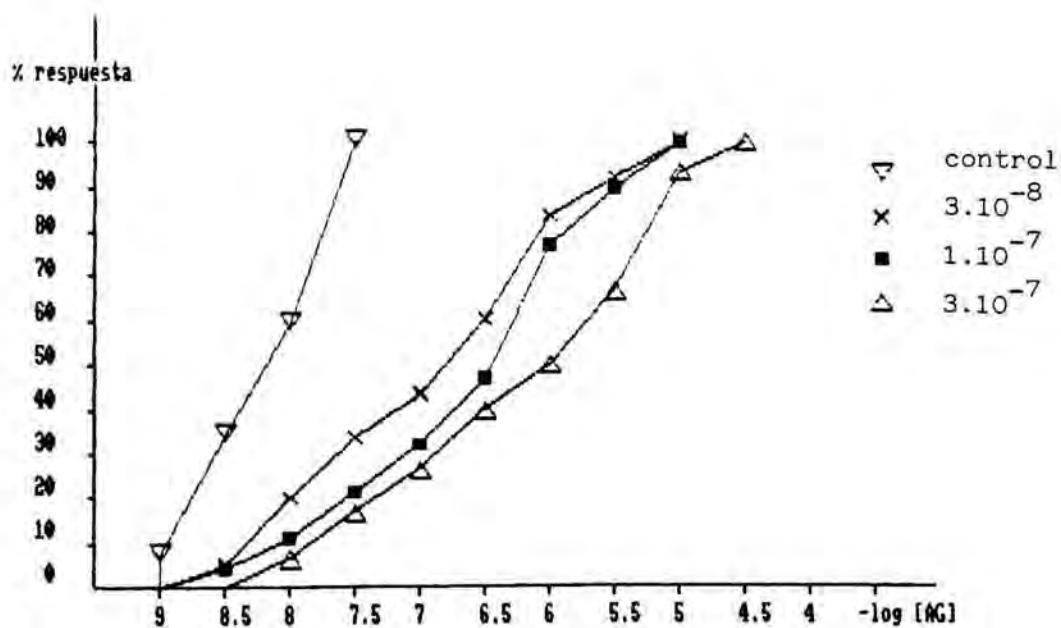
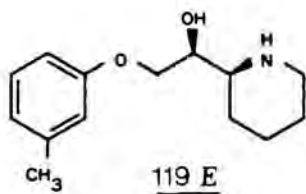
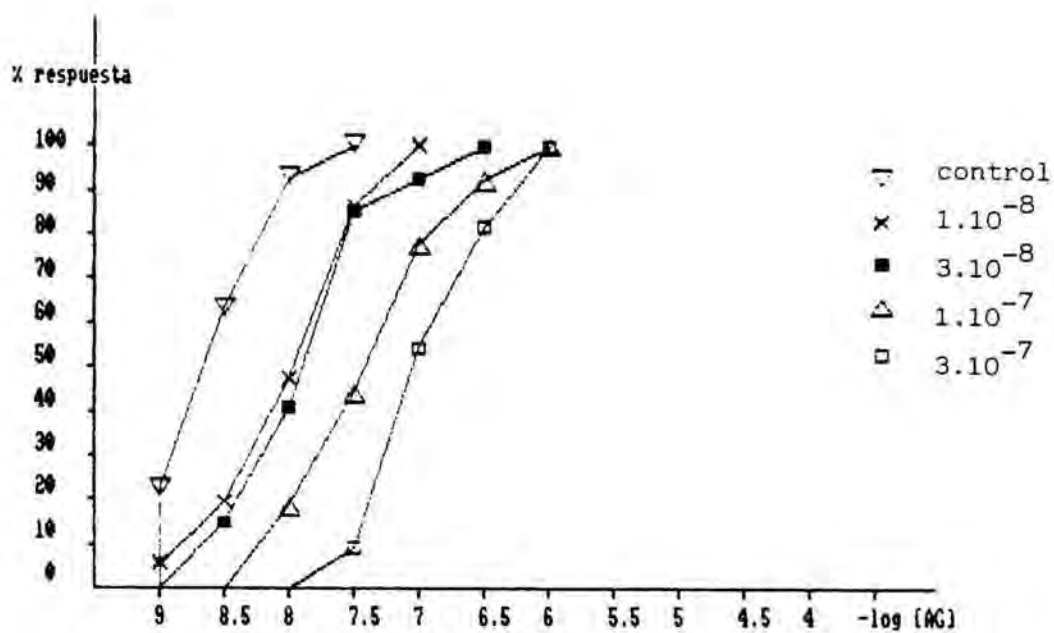


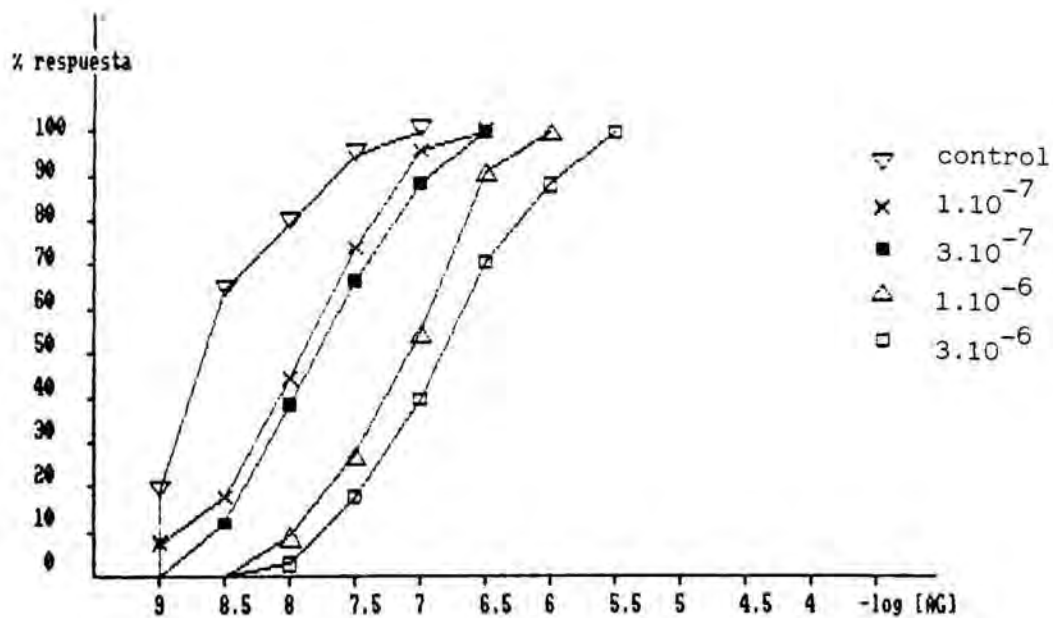
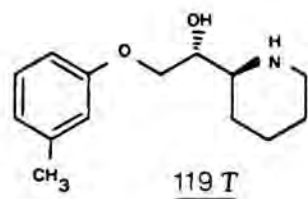
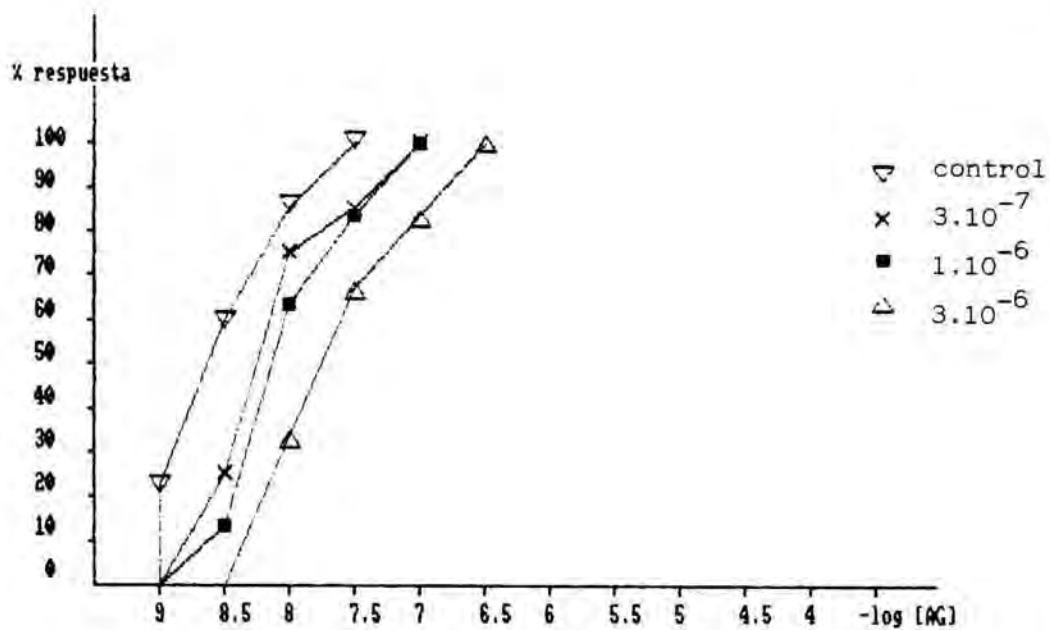


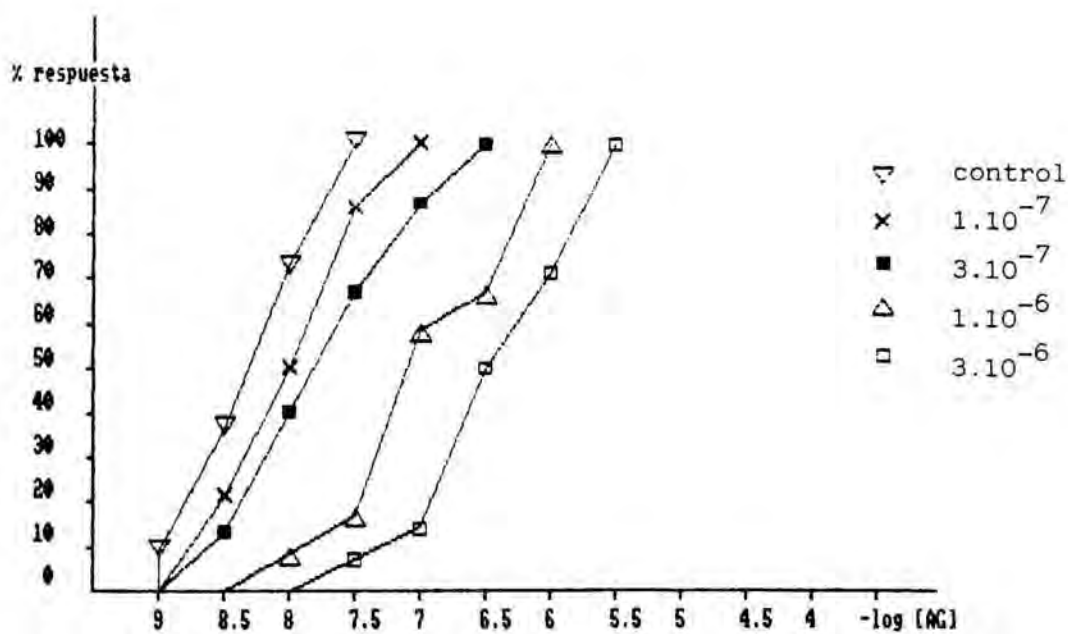
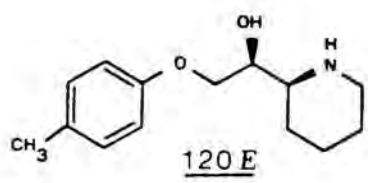
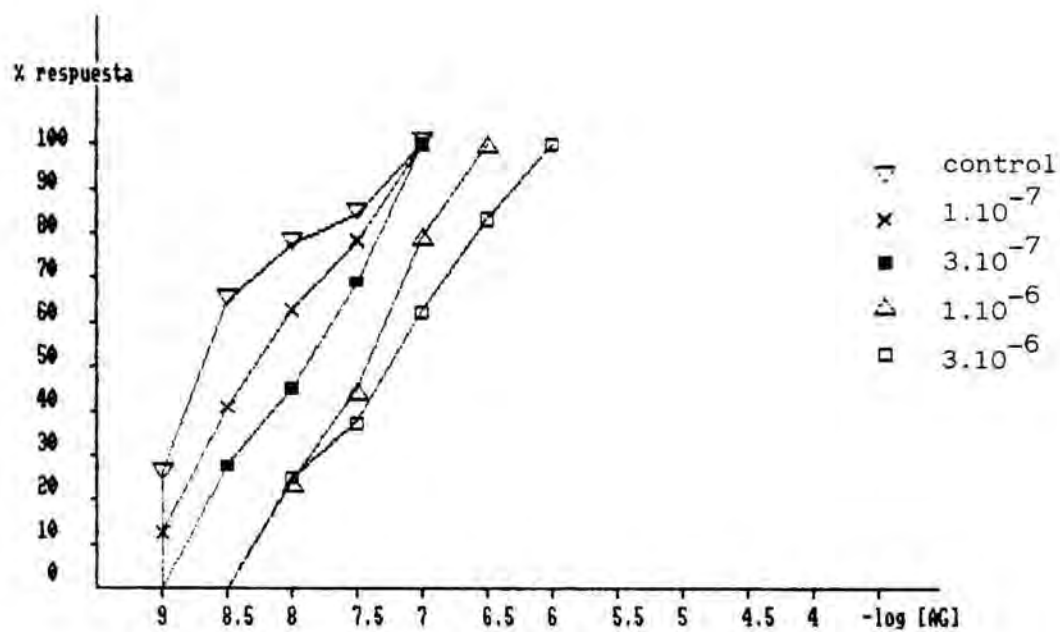


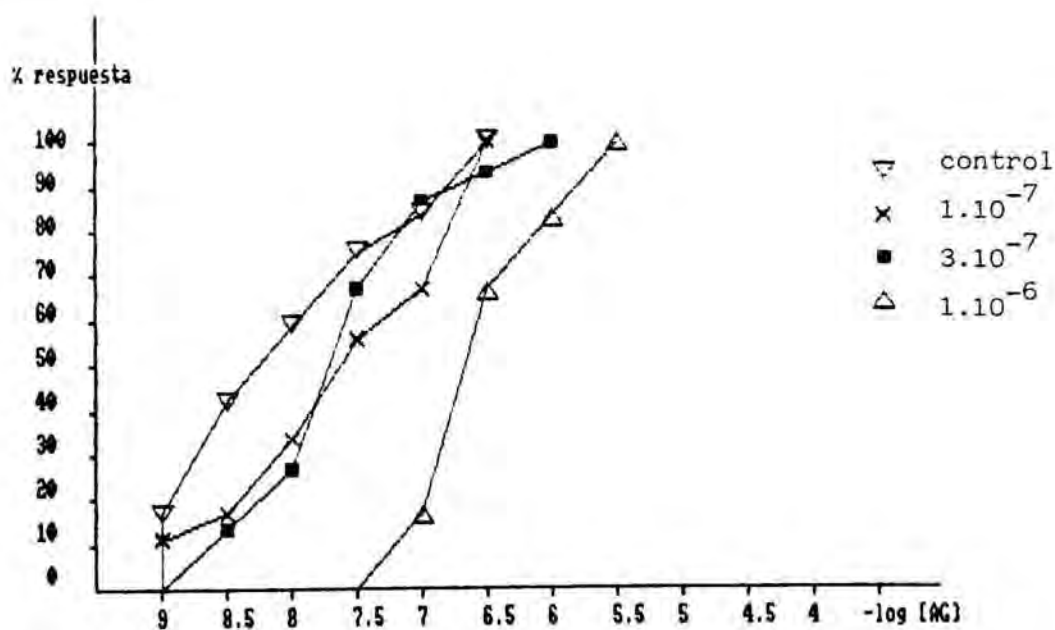
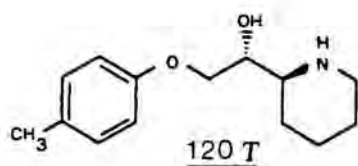
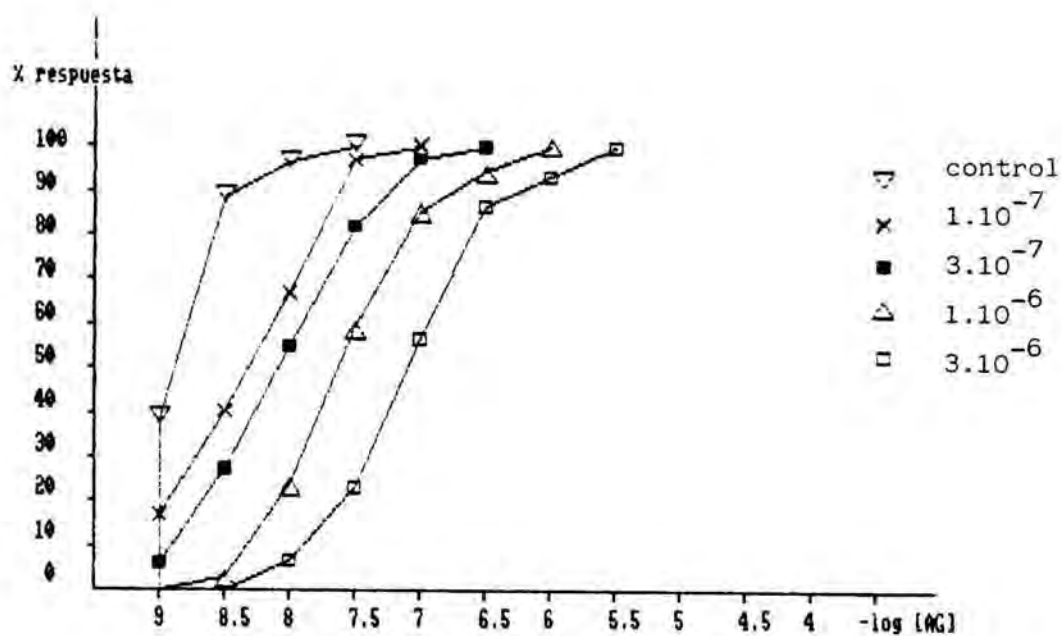


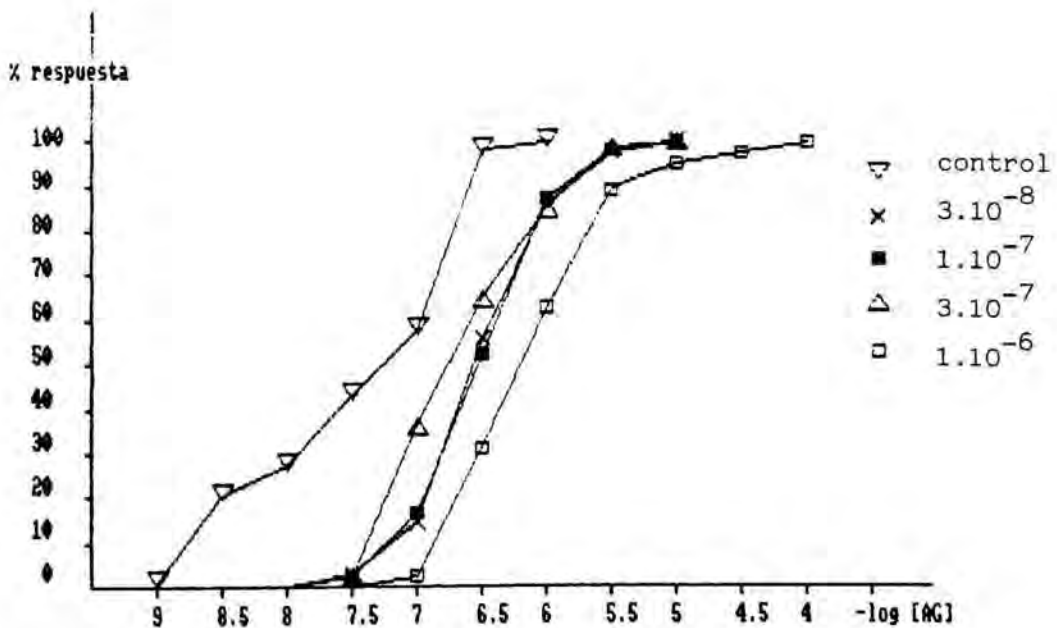
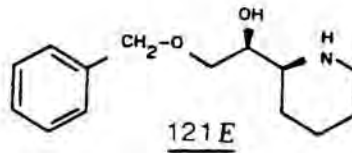
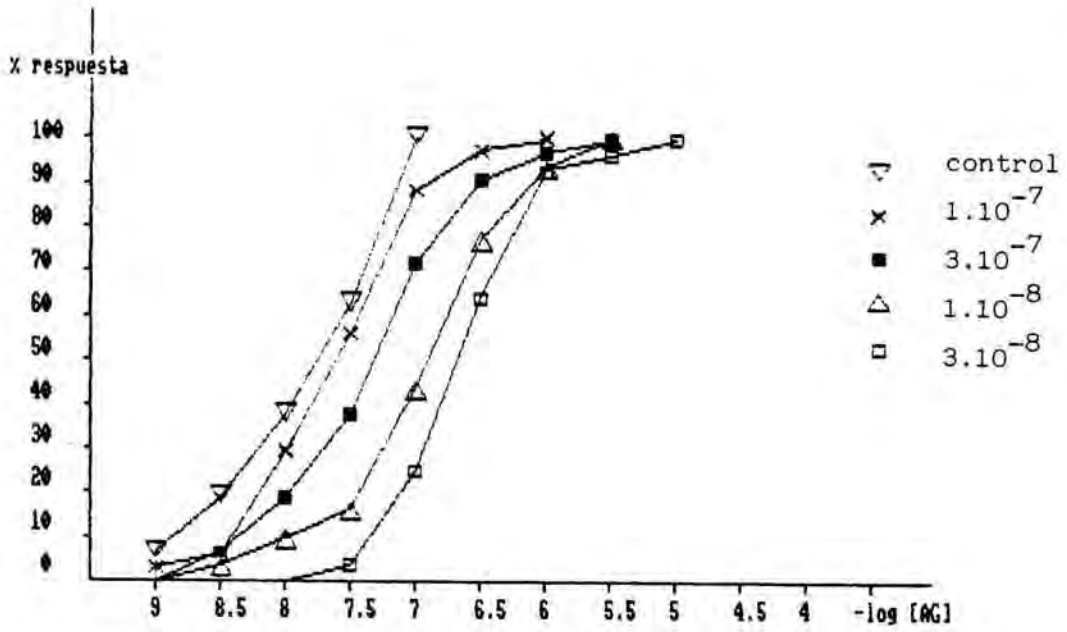


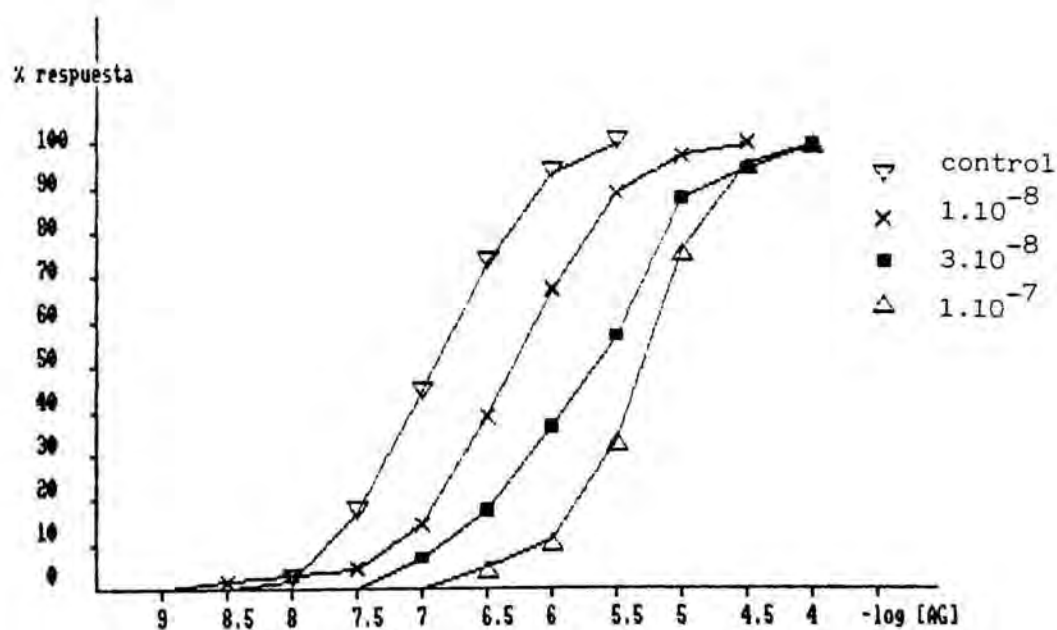
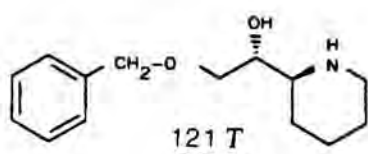
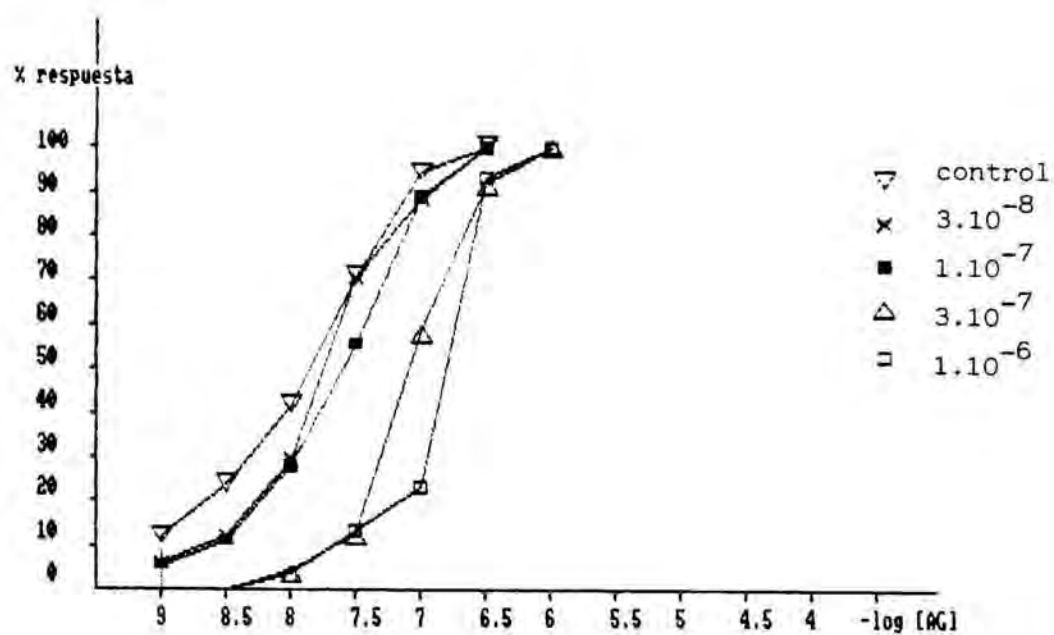


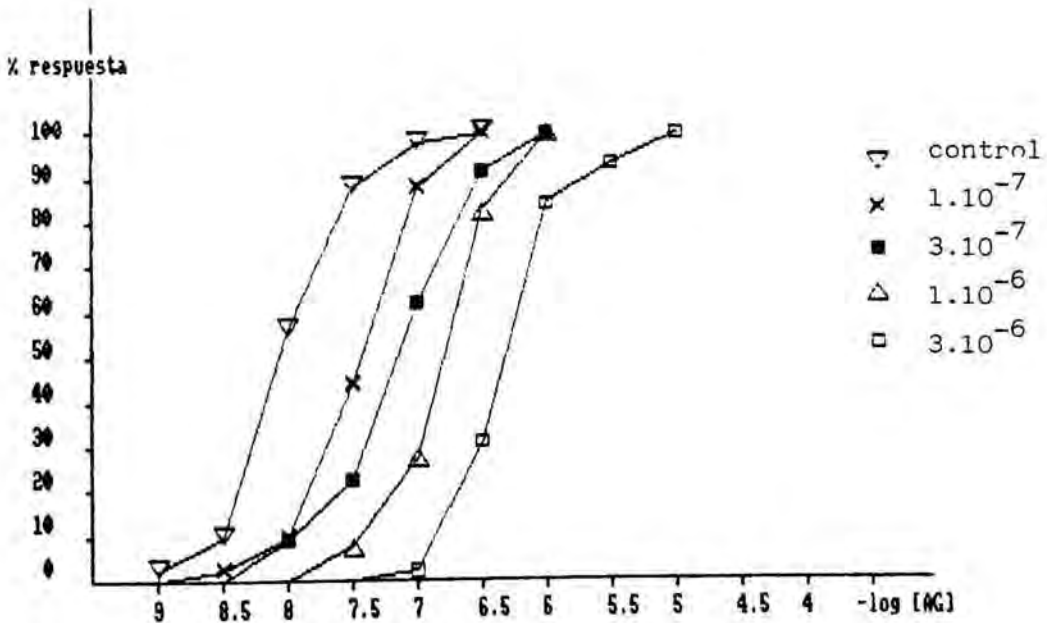
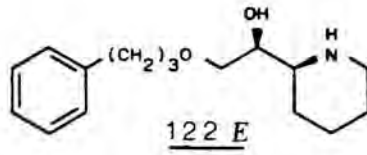
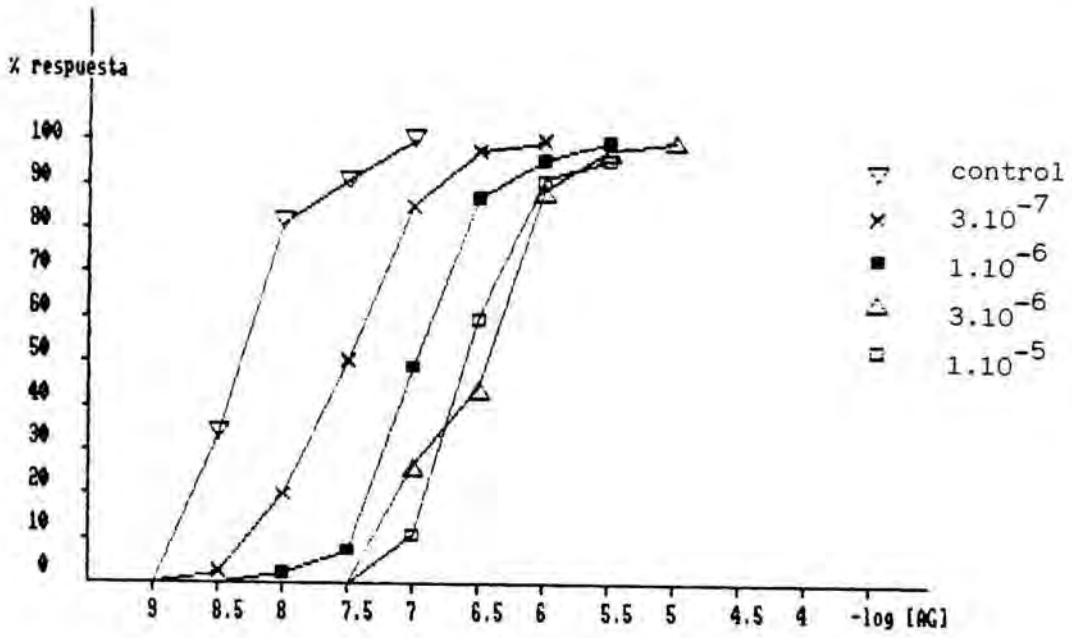


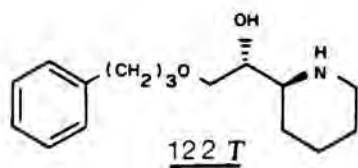
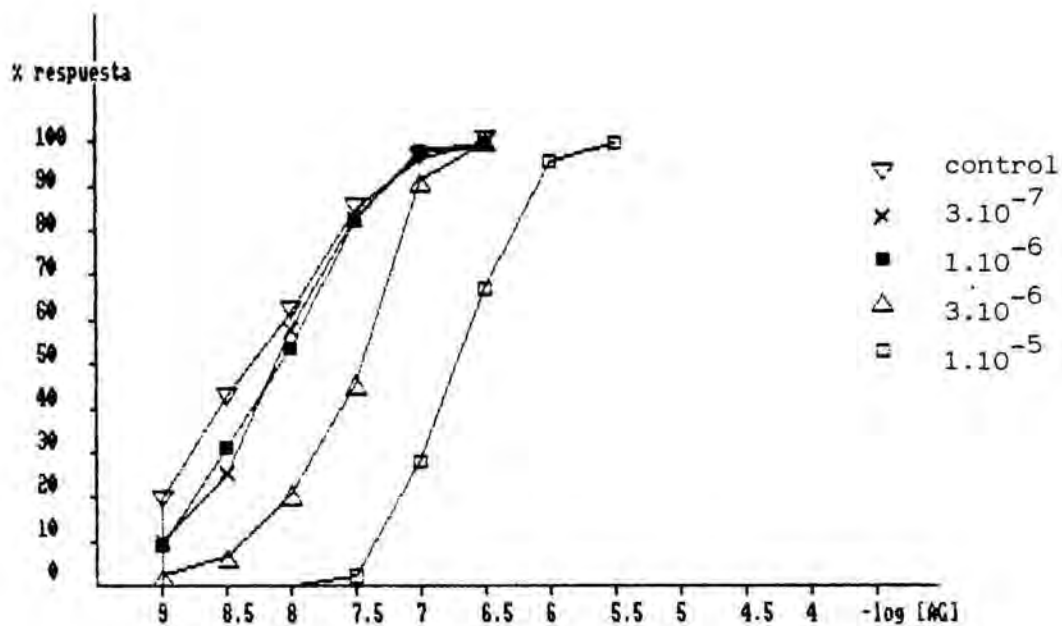


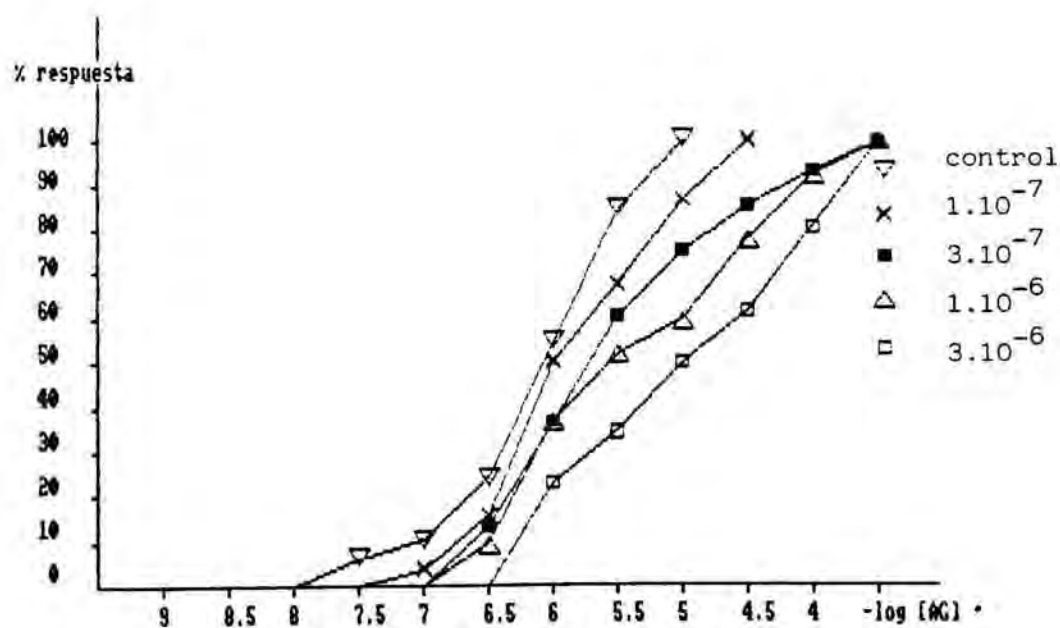
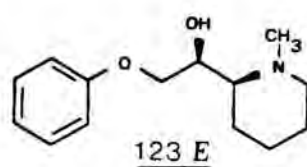
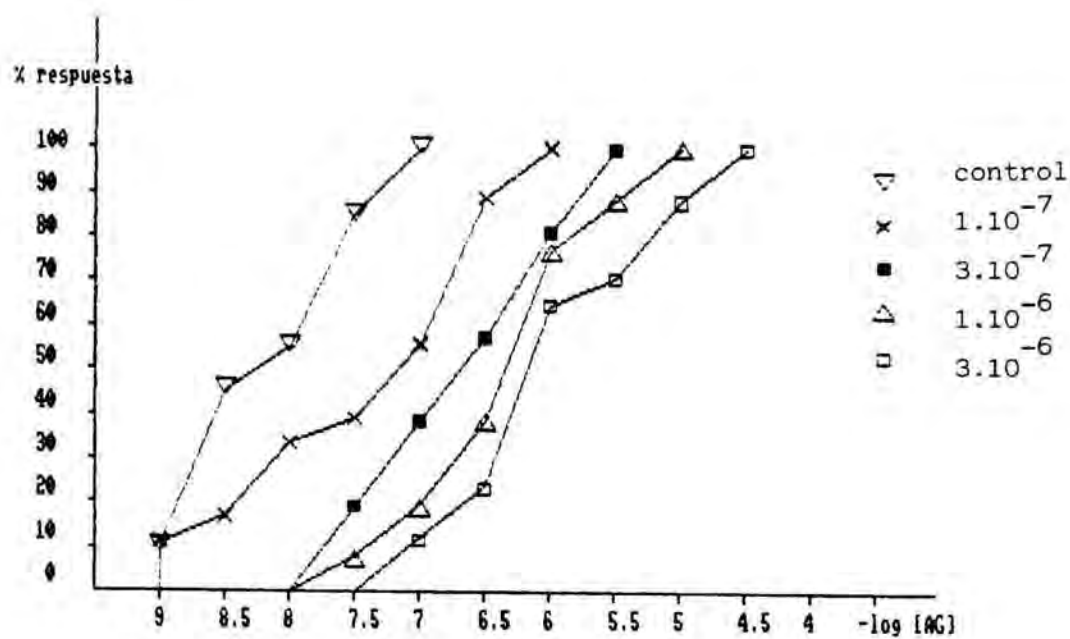


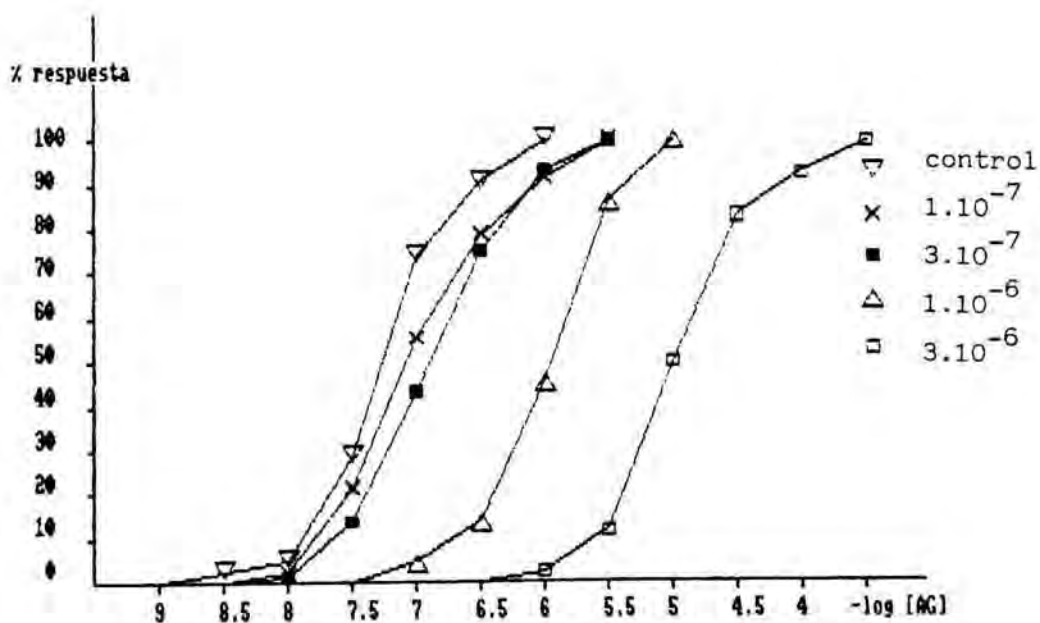
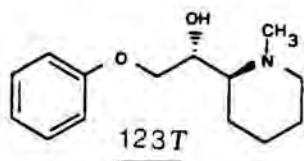
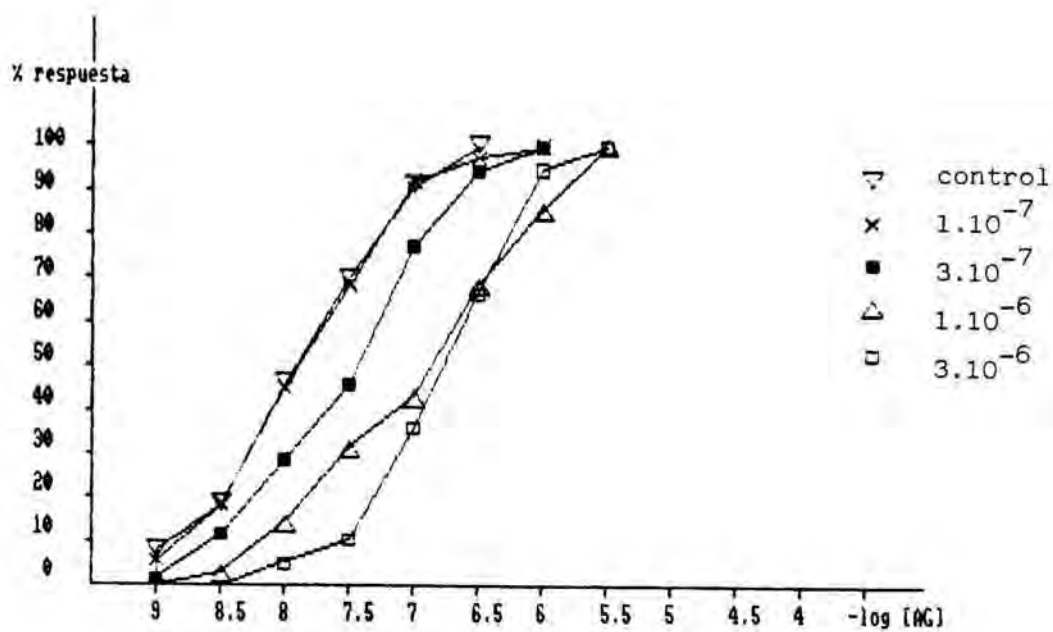












6. DETERMINACION DE COEFICIENTES DE
REPARTO Y VALORES DE pK_a

Es interesante considerar varios factores fisicoquímicos⁹⁶, que pueden ser esenciales en la determinación de la actividad biológica, con respecto a la cual ciertas moléculas estrechamente relacionadas entre sí, no sólo divergen en cuanto a su modo de acción, sino que incluso pueden resultar inactivas. Es evidente, entonces, que deben existir condicionantes fisicoquímicos capaces de explicar la actividad farmacológica o la falta de ella.

Al analizar la actividad biológica de un fármaco, es indispensable tener en cuenta su posible solubilidad en agua, estableciendo el grado de disociación, o bien el coeficiente de reparto, que nos darán idea del paso del fármaco a través de las membranas y del tipo de transporte biológico que se lleva a cabo desde la administración del fármaco hasta su destino final. Asimismo, según su selectividad tisular, la distribución será distinta, quedando pues por determinar el punto de interacción con el receptor o con el sistema biológico apropiado. Puede considerarse, por tanto, que el pKa y el coeficiente de reparto constituyen dos características esenciales de la "tarjeta de identidad" de cualquier sustancia que pueda presentar actividad biológica.

En el presente trabajo se han determinado ambos parámetros para las series de compuestos 55-70, 88-103 y para el par de diastereómeros eritro-116 y treo-116. Los métodos empleados se describen en los apartados 6.1 y 6.2.

El coeficiente de reparto (D) se basa en la relación de concentraciones^{97,98} del compuesto problema entre una fase orgánica (1-octanol) y otra acuosa (disolución tampón de pH=

7,0). En este trabajo se ha seguido el método de Hellenbrecht⁹⁹, determinando la extinción de las disoluciones resultantes por técnicas espectrofotométricas.

Si bien el coeficiente de reparto puede darnos información acerca del paso de un medicamento a través de la membrana lipídica, el conocimiento del valor de pKa para los fármacos ácidos o básicos puede ayudarnos a preveer su comportamiento una vez se han introducido en el organismo. Así, con el fin de poder establecer relaciones entre la actividad biológica y la basicidad, hemos determinado también el pKa de los compuestos 55-70, 88-103 y los diastereómeros eritro-116 y treo-116.

Los métodos clásicos más utilizados para la medición de la basicidad son las valoraciones espectrofotométricas y las potenciométricas^{100,101}. La principal ventaja del método espectrofotométrico es la pequeña cantidad necesaria del producto, siendo el método de elección para determinar la basicidad de sustancias poco solubles; además, ofrece la posibilidad de trabajar en un intervalo de pKa bastante grande. En contrapartida, sólo es válido para sustancias que absorban en la zona del UV-visible y además presenten espectros de la base libre y de la forma protonada considerablemente distintos. Referente al método potenciométrico, ofrece la ventaja de ser rápido y sencillo, siendo su principal desventaja la limitación del método al intervalo de pH de 1,25 a 11,00, siempre que se utilice el electrodo normal de vidrio.

Ambos métodos se basan en la ecuación de Henderson Hasselbach¹⁰², en la que la constante de disociación para una base débil puede expresarse como Ka, siempre que se considere la reacción de la disociación de la forma de ácido conjugado, equilibrio en el que el valor de Ka representa la constante de disociación para la pérdida de un protón. Este concepto trata de unificar la constante de disociación para ácidos y bases débiles, evitando así la introducción de una nueva constante Kb.

Debido a que las constantes de disociación obligan a manejar números exponenciales, es preferible transformarlos en logaritmos, así, aplicando dicho convenio al valor de K_a tenemos:



Base protonada = HB^+

Base = B

$$-\log_{10} K_a = pK_a$$

$$pK_a = pH + \log \frac{[BH^+]}{[B]}$$

Siendo $[BH^+]$ y $[B]$ las concentraciones estequiométricas de la base protonada y la base libre respectivamente, a un determinado pH.

Potenciométricamente se determina el pH de la disolución después de efectuar adiciones sucesivas de HCl 0,01 N. Por cálculo se encuentran los valores de $[BH^+]$ y $[B]$, que asimismo son función del volumen de ácido añadido. En el instante en que la concentración de base conjugada sea igual a la de ácido conjugado el pK_a coincide exactamente con el pH de la disolución.

Una vez conocido el pK_a es de interés hallar la constante de ionización (α), de acuerdo con la siguiente ecuación¹⁰³.

$$\alpha = \frac{1}{1 + \text{antilog}(pH - pK_a)}$$

La constante de disociación α obtenida nos permite calcular el coeficiente de reparto, teniendo en cuenta el pH

de la disolución empleada. El coeficiente de reparto así corregido se denomina coeficiente de reparto real (P real) y se expresa mediante la fórmula siguiente.

$$P_{real} = \frac{D}{(1 - \alpha)}$$

D= coeficiente de partición

α = constante de ionización

Estos valores fueron hallados para los compuestos 55-70 y 88-103, cuyos resultados se indican en las Tablas 30 y 32 junto a los resultados de las valoraciones farmacológicas.

6.1 DETERMINACION DEL COEFICIENTE DE REPARTO

6.1.1 Material y métodos

El utillaje empleado para la determinación del coeficiente de reparto (D) consta de:

- Centrífuga MSE GF-6
- Espectrofotómetro Uvikon 810 (Kontron)
- Tubos con tapón de rosca de 20 ml (Pyrex)
- Agitador mecánico
- Reactivos:
 - a) Disolución de tampón fosfatos (0,16 M) de pH=7,0
 - b) 1-Octanol puriss. Fluka AG, CH-9470 Buchs

Para la determinación del coeficiente de reparto⁹⁹ (D) se pesan de 3 a 5 mg del compuesto problema y se disuelven en el

volumen (50-100 ml) de tampón fosfatos (0,16 M previamente saturado de 1-octanol) de pH=7,0 necesario para obtener una absorbancia (A) entre 0,6 y 0,9. A continuación, una parte de la disolución se agita con 1-octanol (previamente saturado de disolución tampón), escogiendo en cada caso la relación de octanol-agua adecuada para que la fase acuosa presente una absorbancia entre 0,2 y 0,5. Los tubos que contienen la mezcla de octanol-agua se agitan vigorosamente durante 30 minutos, transcurridos los cuales, se centrifugan a 3.000 rpm durante cinco minutos. Seguidamente, mediante una pipeta se separa la capa de octanol de la capa acuosa. De la fase acuosa resultante se determina la extinción mediante un espectrofotómetro, seleccionando aquella longitud de onda (λ) entre 227 y 290 nm (zona U.V.) en la cual la disolución presente una absorción máxima.

El coeficiente de reparto (octanol-agua) se calcula de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$D = \frac{A_{\text{original}} - A_{\text{extracción}}}{A_{\text{extracción}} \times f}$$

Donde los parámetros utilizados son:

f= relación de volúmenes octanol/agua

A original= absorbancia que presenta la disolución inicial antes de la extracción

A extracción= absorbancia que presenta la fase acuosa después de la extracción

La temperatura se mantuvo a 25°C durante todo el experimento. La determinación se hizo para cada muestra por triplicado, expresando el coeficiente de reparto como la media aritmética de los tres resultados obtenidos.

6.1.2 Expresión de los resultados

Los resultados obtenidos en la determinación del coeficiente de reparto (D) para los compuestos 55-70, 88-103 y el par de estereoisómeros *eritro* y *treo* 116, así como los valores calculados para el coeficiente de reparto corregido, P, se indican en la Tabla 38 al final del apartado 6.

6.2 DETERMINACION DEL pKa

6.2.1 Material y métodos

El utillaje usado para la determinación del pKa consta de:

- pH-metro Hanna Instruments modelo HI 8424
- Microburetas de 5 y 10 ml de capacidad
- Electrodo de vidrio
- Agitador magnético
- Reactivos:
 - a) agua tratada con KMnO_4 y posteriormente destilada
 - b) disolución de HCl 0,01 N (factor =1)
 - c) metanol para análisis

Todas las medidas se han efectuado a 25°C.

Para la determinación del pKa se ha seguido el método de Albert y Serjeant¹⁰¹. Primeramente se prepara una disolución en metanol/agua del producto a estudiar; para ello se pesan 0,5 miliequivalentes (meq) de producto y se disuelven en 25 ml de metanol + 25 ml de agua.

Las constantes de disociación han sido determinadas por métodos potenciométricos. El pH-metro se calibra previamente con 2 disoluciones tampón en medio acuoso de pH=4,01 y pH=11,00 respectivamente. Una vez calibrado el pH-metro, el

electrodo se sumerge en la disolución de producto en metanol-agua (unos dos o tres minutos son suficientes para obtener el potencial de equilibrio).

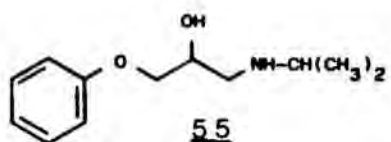
Las disoluciones de ácido clorhídrico 0,01 N se preparan con agua exenta de CO₂ (el CO₂ se elimina por ebullición). Durante toda la valoración se hace circular por el sistema una corriente de nitrógeno. El ácido clorhídrico 0,01 N empleado como reactivo titulante de la valoración se añade mediante una microbureta en diez fracciones iguales, correspondiendo cada adición a la décima parte de un equivalente. El valor del pH se determina en la disolución tras alcanzar el equilibrio después de cada nueva adición.

6.2.2 Expresión de los resultados

A continuación figuran los resultados obtenidos en la determinación del pKa de los compuestos 55-70 con estructura de ariloxi y arilalcoxipropanolamina, de los compuestos 88-103 con estructura de N-amidoetil(ariloxi)- y (arilacoxi)propanolamina y del par de estereoisómeros *eritro* y *treo* 116.

Los resultados están ordenados en forma de tablas, indicándose al final de cada una el pKa medio, así como la desviación standard que presenta.

6.3 RESULTADOS EXPERIMENTALES OBTENIDOS EN LA DETERMINACION DEL pKa.



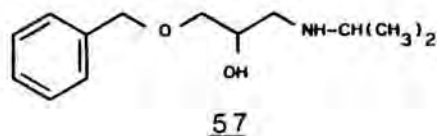
Concentración: 0.01N (104.64 mg disueltos en 50 ml de una mezcla 1:1 de metanol y agua)

Temperatura: 25 °C

Valoración con ácido clorhídrico 0.1 N

V (ml)	pH	BH+	B	log(BH+ / B)	pKa
0	10.5				
0.5	10.01	.001	.009	-0.955	9.06
1	9.84	.002	.008	-0.603	9.24
1.5	9.54	.003	.007	-0.368	9.17
2	9.41	.004	.006	-0.177	9.23
2.5	9.23	.005	.005	0	9.23
3	9.06	.006	.004	0.176	9.24
3.5	8.83	.007	.003	0.368	9.2
4	8.52	.008	.002	0.602	9.12
4.5	7.62	.009	.001	0.954	8.57
5	3.75	.01	0	--	--

pKa medio = 9.19 D.S. = 0.06



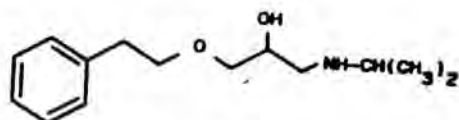
Concentración: 0.01N (55.8 mg disueltos en 25 ml de una mezcla 1:1 de metanol y agua)

Temperatura: 25 °C

Valoración con ácido clorhídrico 0.1 N

V (ml)	pH	BH+	B	log(BH+ / B)	pKa
0	10.73				
0.5	10.00	.002	.008	-0.603	9.4
1	9.63	.004	.006	-0.177	9.45
1.5	9.34	.006	.004	0.176	9.52
2	8.89	.008	.002	0.602	9.49
2.5	8.43	.01	0	--	--

pKa medio = 9.46 D.S. = 0.05

59

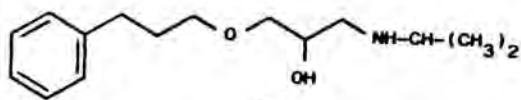
Concentración: 0.01N (118.7 mg disueltos en 50 ml de una mezcla 1:1 de metanol y agua)

Temperatura: 25 °C

Valoración con ácido clorhídrico 0.1 N

V (ml)	pH	BH+	B	log(BH+ / B)	pKa
0	10.09				
0.5	9.88	.001	.009	-0.955	8.93
1	9.66	.002	.008	-0.603	9.06
1.5	9.44	.003	.007	-0.368	9.07
2	9.44	.004	.006	-0.177	9.26
2.5	9.02	.005	.005	0	9.02
3	8.86	.006	.004	0.176	9.04
3.5	8.5	.007	.003	0.368	8.87
4	4.93	.008	.002	0.602	5.53
4.5	3.46	.009	.001	0.954	4.41
5	3	.01	0	--	--

pKa medio = 9.04 D.S. = 00.11

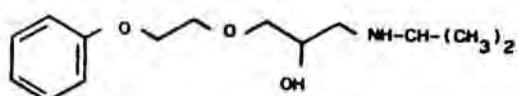
61

Concentración: 0.01N (125.68 mg disueltos en 50 ml de una mezcla 1:1 de metanol y agua)

Temperatura: 25 °C

Valoración con ácido clorhídrico 0.1 N

V (ml)	pH	BH+	B	log(BH+ / B)	pKa
0	10.5				
0.5	10.08	.001	.009	-0.955	9.13
1	9.78	.002	.008	-0.603	9.18
1.5	9.62	.003	.007	-0.368	9.25
2	9.44	.004	.006	-0.177	9.26
2.5	9.27	.005	.005	0	9.27
3	9.05	.006	.004	0.176	9.23
3.5	8.8	.007	.003	0.368	9.17
4	8.35	.008	.002	0.602	8.95
4.5	6.44	.009	.001	0.954	7.39
5	3.43	.01	0	--	--



63

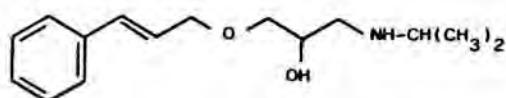
Concentración: 0.01N (126.7 mg disueltos en 50 ml de una mezcla 1:1 de metanol y agua)

Temperatura: 25 °C

Valoración con ácido clorhídrico 0.1 N

V (ml)	pH	BH+	B	log(BH+ / B)	pKa
0	10.43				
.5	9.95	.001	.009	-0.955	9
1	9.65	.002	.008	-0.603	9.05
1.5	9.36	.003	.007	-0.368	8.99
2	9.11	.004	.006	-0.177	8.93
2.5	8.93	.005	.005	0	8.93
3	8.71	.006	.004	0.176	8.89
3.5	8.34	.007	.003	0.368	8.71
4	8.02	.008	.002	0.602	8.62
4.5	3.09	.009	.001	0.954	4.04
5	3.00	.01	0	--	--

pKa medio = 8.93 D.S. = 00.1



65

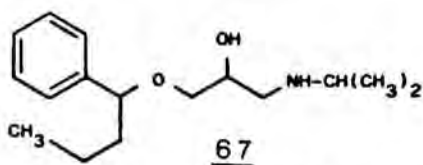
Concentración: 0.01N (124.7 mg disueltos en 50 ml de una mezcla 1:1 de metanol y agua)

Temperatura: 25 °C

Valoración con ácido clorhídrico 0.1 N

V (ml)	pH	BH+	B	log(BH+ / B)	pKa
0	10.74				
0.5	10.23	.001	.009	-0.955	9.28
1	9.91	.002	.008	-0.603	9.31
1.5	9.67	.003	.007	-0.368	9.3
2	9.49	.004	.006	-0.177	9.31
2.5	9.30	.005	.005	0	9.3
3	9.09	.006	.004	0.176	9.27
3.5	8.91	.007	.003	0.368	9.28
4	8.53	.008	.002	0.602	9.13
4.5	7.65	.009	.001	0.954	8.6
5	3.83	.01	0	--	--

pKa medio = 9.27 D.S. = 0.06



-353-

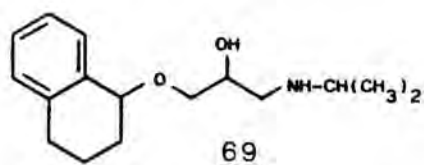
Concentración: 0.01N (132.69 mg disueltos en 50 ml de una mezcla 1:1 de metanol y agua)

Temperatura: 25 °C

Valoración con ácido clorhídrico 0.1 N

V (ml)	pH	BH+	B	log(BH+ / B)	pKa
0	10.56				
0.5	10.21	.001	.009	-0.955	9.26
1	9.88	.002	.008	-0.603	9.28
1.5	9.67	.003	.007	-0.368	9.3
2	9.56	.004	.006	-0.177	9.38
2.5	9.36	.005	.005	0	9.36
3	9.14	.006	.004	0.176	9.32
3.5	8.94	.007	.003	0.368	9.31
4	8.78	.008	.002	0.602	9.38
4.5	7.94	.009	.001	0.954	8.89
5	4.01	.01	0	--	--

pKa medio = 9.32 D.S. = 0.04



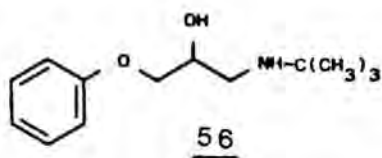
Concentración: 0.01N (131.7 mg disueltos en 50 ml de una mezcla 1:1 de metanol y agua)

Temperatura: 25 °C

Valoración con ácido clorhídrico 0.1 N

V (ml)	pH	BH+	B	log(BH+ / B)	pKa
0	10.03				
.5	9.92	.001	.009	-0.955	8.97
1	9.66	.002	.008	-0.603	9.06
1.5	9.38	.003	.007	-0.368	9.01
2	9.23	.004	.006	-0.177	9.05
2.5	9.02	.005	.005	0	9.02
3	8.86	.006	.004	0.176	9.04
3.5	8.62	.007	.003	0.368	8.99
4	8.26	.008	.002	0.602	8.86
4.5	7.01	.009	.001	0.954	7.96
5	3.36	.01	0	--	--

pKa medio = 9 D.S. = 0.06



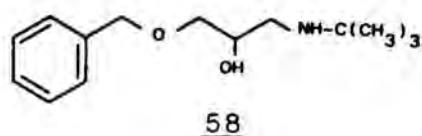
Concentración: 0.01N (111.7 mg disueltos en 50 ml de una mezcla 1:1 de metanol y agua)

Temperatura: 25 °C

Valoración con ácido clorhídrico 0.1 N

V (ml)	pH	BH+	B	log(BH+ / B)	pKa
0	10.91				
0.5	10.29	.001	.009	-0.955	9.34
1	10.04	.002	.008	-0.603	9.44
1.5	9.84	.003	.007	-0.368	9.47
2	9.66	.004	.006	-0.177	9.48
2.5	9.48	.005	.005	0	9.48
3	9.2	.006	.004	0.176	9.38
3.5	9.02	.007	.003	0.368	9.39
4	8.74	.008	.002	0.602	9.34
4.5	8.02	.009	.001	0.954	8.97
5	7.20	.01	0	--	--

pKa medio = 9.42 D.S. = 0.06



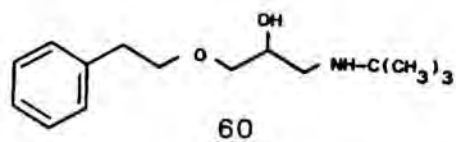
Concentración: 0.01N (118.5 mg disueltos en 50 ml de una mezcla 1:1 de metanol y agua)

Temperatura: 25 °C

Valoración con ácido clorhídrico 0.1 N

V (ml)	pH	BH+	B	log(BH+ / B)	pKa
0	10.79				
0.5	10.36	.001	.009	-0.955	9.41
1	10.14	.002	.008	-0.603	9.54
1.5	9.92	.003	.007	-0.368	9.55
2	9.73	.004	.006	-0.177	9.55
2.5	9.52	.005	.005	0	9.52
3	9.30	.006	.004	0.176	9.48
3.5	9.03	.007	.003	0.368	9.4
4	8.62	.008	.002	0.602	9.22
4.5	7.89	.009	.001	0.954	8.84
5	4.41	.01	0	--	--

pKa medio = 9.49 D.S. = 0.06



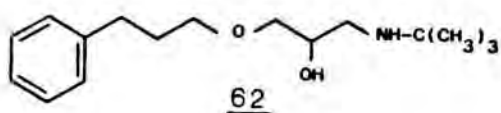
Concentración: 0.01N (125.7 mg disueltos en 50 ml de una mezcla 1:1 de metanol y agua)

Temperatura: 25 °C

Valoración con ácido clorhídrico 0.1 N

V (ml)	pH	BH+	B	log(BH+ / B)	pKa
0	10.95				
0.5	10.53	.001	.009	-0.955	9.58
1	10.28	.002	.008	-0.603	9.68
1.5	10.01	.003	.007	-0.368	9.64
2	9.83	.004	.006	-0.177	9.65
2.5	9.65	.005	.005	0	9.65
3	9.43	.006	.004	0.176	9.61
3.5	9.20	.007	.003	0.368	9.57
4	9.02	.008	.002	0.602	9.62
4.5	8.90	.009	.001	0.954	9.85
5	4.31	.01	0	--	--

pKa medio = 9.63 D.S. = 0.04



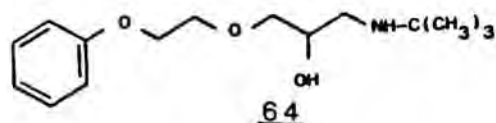
Concentración: 0.01N (132.7 mg disueltos en 50 ml de una mezcla 1:1 de metanol y agua)

Temperatura: 25 °C

Valoración con ácido clorhídrico 0.1 N

V (ml)	pH	BH+	B	log(BH+ / B)	pKa
0	10.89				
0.5	10.49	.001	.009	-0.955	9.54
1	10.22	.002	.008	-0.603	9.62
1.5	9.97	.003	.007	-0.368	9.6
2	9.81	.004	.006	-0.177	9.63
2.5	9.54	.005	.005	0	9.54
3	9.34	.006	.004	0.176	9.52
3.5	9.12	.007	.003	0.368	9.49
4	8.74	.008	.002	0.602	9.34
4.5	6.70	.009	.001	0.954	7.65
5	6.19	.01	0	--	--

pKa medio = 9.54 D.S. = 0.09



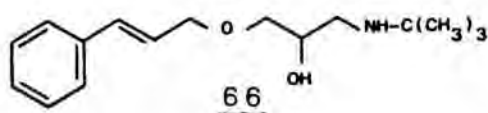
Concentración: 0.01N (133.7 mg disueltos en 50 ml de una mezcla 1:1 de metanol y agua)

Temperatura: 25 °C

Valoración con ácido clorhídrico 0.1 N

V (ml)	pH	BH+	B	log(BH+ / B)	pKa
0	11.11				
0.5	10.76	.001	.009	-0.955	9.81
1	10.43	.002	.008	-0.603	9.83
1.5	10.31	.003	.007	-0.368	9.94
2	9.82	.004	.006	-0.177	9.64
2.5	9.74	.005	.005	0	9.73
3	9.60	.006	.004	0.176	9.78
3.5	9.42	.007	.003	0.368	9.79
4	9.26	.008	.002	0.602	9.86
4.5	8.91	.009	.001	0.954	9.86
5	8.75	.01	0	--	--

pKa medio = 9.8 D.S. = 0.08



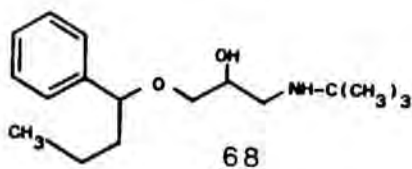
Concentración: 0.01N (131.7 mg disueltos en 50 ml de una mezcla 1:1 de metanol y agua)

Temperatura: 25 °C

Valoración con ácido clorhídrico 0.1 N

V (ml)	pH	BH+	B	log(BH+ / B)	pKa
0	11				
0.5	10.51	.001	.009	-0.955	9.56
1	10.23	.002	.008	-0.603	9.63
1.5	9.99	.003	.007	-0.368	9.62
2	9.81	.004	.006	-0.177	9.63
2.5	9.66	.005	.005	0	9.66
3	9.48	.006	.004	0.176	9.66
3.5	9.22	.007	.003	0.368	9.59
4	9.04	.008	.002	0.602	9.64
4.5	8.07	.009	.001	0.954	9.02
5	3.58	.01	0	--	--

pKa medio = 9.62 D.S. = 0.03



-357-

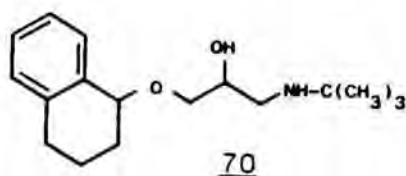
Concentración: 0.01N (140.2 mg disueltos en 50 ml de una mezcla 1:1 de metanol y agua)

Temperatura: 25 °C

Valoración con ácido clorhídrico 0.1 N

V (ml)	pH	BH+	B	log(BH+ / B)	pKa
0	10.88				
0.5	10.37	.001	.009	-0.955	9.42
1	10.11	.002	.008	-0.603	9.51
1.5	9.86	.003	.007	-0.368	9.49
2	9.64	.004	.006	-0.177	9.46
2.5	9.40	.005	.005	0	9.39
3	9.13	.006	.004	0.176	9.31
3.5	8.91	.007	.003	0.368	9.28
4	8.56	.008	.002	0.602	9.16
4.5	6.44	.009	.001	0.954	7.39
5	5.44	.01	0	--	--

pKa medio = 9.41 D.S. = 0.08



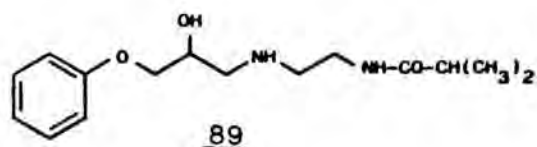
Concentración: 0.01N (139.2 mg disueltos en 50 ml de una mezcla 1:1 de metanol y agua)

Temperatura: 25 °C

Valoración con ácido clorhídrico 0.1 N

V (ml)	pH	BH+	B	log(BH+ / B)	pKa
0	10.56				
0.5	10.04	.001	.009	-0.955	9.09
1	9.80	.002	.008	-0.603	9.2
1.5	9.56	.003	.007	-0.368	9.19
2	9.24	.004	.006	-0.177	9.06
2.5	9.12	.005	.005	0	9.12
3	8.98	.006	.004	0.176	9.16
3.5	8.76	.007	.003	0.368	9.13
4	8.42	.008	.002	0.602	9.02
4.5	7.32	.009	.001	0.954	8.27
5	3.40	.01	0	--	--

pKa medio = 9.12 D.S. = 0.06



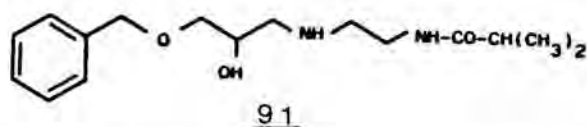
Concentración: 0.01N (140.18 mg disueltos en 50 ml de una mezcla 1:1 de metanol y agua)

Temperatura: 25 °C

Valoración con ácido clorhídrico 0.1 N

V (ml)	pH	BH+	B	log(BH+ / B)	pKa
0	9.31				
0.5	8.76	.001	.009	-0.955	7.81
1	8.42	.002	.008	-0.603	7.82
1.5	8.28	.003	.007	-0.368	7.91
2	8.06	.004	.006	-0.177	7.88
2.5	7.91	.005	.005	0	7.91
3	7.78	.006	.004	0.176	7.96
3.5	7.49	.007	.003	0.368	7.86
4	7.21	.008	.002	0.602	7.81
4.5	6.84	.009	.001	0.954	7.79
5	4.83	.01	0	--	--

pKa medio = 7.87 D.S. = 0.05



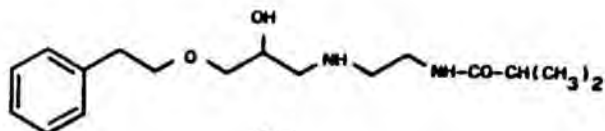
Concentración: 0.01N (88.3 mg disueltos en 30 ml de una mezcla 1:1 de metanol y agua)

Temperatura: 25 °C

Valoración con ácido clorhídrico 0.1 N

V (ml)	pH	BH+	B	log(BH+ / B)	pKa
0	8.65				
0.3	8.55	.001	.009	-0.955	7.6
0.6	8.37	.002	.008	-0.603	7.77
0.9	8.24	.003	.007	-0.368	7.87
1.2	8.12	.004	.006	-0.177	7.94
1.5	7.94	.005	.005	0	7.94
1.8	7.67	.006	.004	0.176	7.85
2.1	7.52	.007	.003	0.368	7.89
2.4	7.01	.008	.002	0.602	7.61
2.7	3.42	.009	.001	0.954	4.37
3	2.56	.01	0	--	--

pKa medio = 7.84 D.S. = 00.11



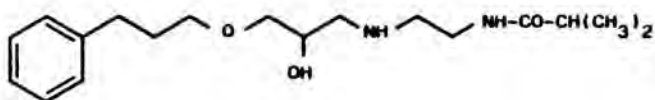
93

-359-

Concentración: 0.01N (77.1 mg disueltos en 25 ml de una mezcla 1:1 de metanol y agua)
 Temperatura: 25 °C
 Valoración con ácido clorhídrico 0.1 N

V (ml)	pH	BH+	B	log(BH+ / B)	pKa
0	9.66				
0.25	8.93	.001	.009	-0.955	7.98
0.50	8.58	.002	.008	-0.603	7.98
0.75	8.31	.003	.007	-0.368	7.94
1	8.06	.004	.006	-0.177	7.88
1.25	7.88	.005	.005	0	7.88
1.50	7.61	.006	.004	0.176	7.79
1.75	6.98	.007	.003	0.368	7.35
2	6.62	.008	.002	0.602	7.22
2.25	4.38	.009	.001	0.954	5.33
2.50	3.82	.01	0	--	--

pKa medio = 7.91 D.S. = 0.07

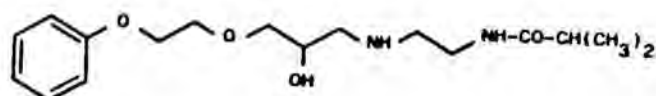


95

Concentración: 0.01N (96.7 mg disueltos en 30 ml de una mezcla 1:1 de metanol y agua)
 Temperatura: 25 °C
 Valoración con ácido clorhídrico 0.1 N

V (ml)	pH	BH+	B	log(BH+ / B)	pKa
0	9.25				
0.3	8.89	.001	.009	-0.955	7.94
0.6	8.44	.002	.008	-0.603	7.84
0.9	8.28	.003	.007	-0.368	7.91
1.2	8.12	.004	.006	-0.177	7.94
1.5	7.92	.005	.005	0	7.92
1.8	7.71	.006	.004	0.176	7.89
2.1	7.44	.007	.003	0.368	7.81
2.4	7.02	.008	.002	0.602	7.62
2.7	6.00	.009	.001	0.954	6.95
3	5.54	.01	0	--	--

pKa medio = 7.89 D.S. = 0.05



97

-360-

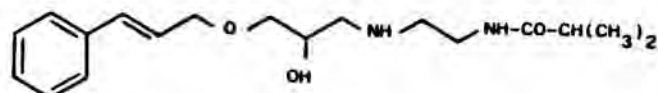
Concentración: 0.01N (81.1 mg disueltos en 25 ml de una mezcla 1:1 de metanol y agua)

Temperatura: 25 °C

Valoración con ácido clorhídrico 0.1 N

V (ml)	pH	BH+	B	log(BH+ / B)	pKa
0	9.31				
0.25	8.78	.001	.009	-0.955	7.83
0.50	8.38	.002	.008	-0.603	7.78
0.75	8.24	.003	.007	-0.368	7.87
1	7.93	.004	.006	-0.177	7.75
1.25	7.81	.005	.005	0	7.81
1.50	7.53	.006	.004	0.176	7.71
1.75	7.39	.007	.003	0.368	7.76
2	6.89	.008	.002	0.602	7.49
2.25	6.72	.009	.001	0.954	7.67
2.50	4.03	.01	0	--	--

pKa medio = 7.79 D.S. = 0.05



99

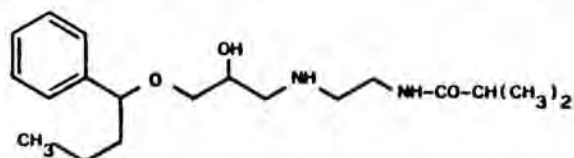
Concentración: 0.01N (80.1 mg disueltos en 25 ml de una mezcla 1:1 de metanol y agua)

Temperatura: 25 °C

Valoración con ácido clorhídrico 0.1 N

V (ml)	pH	BH+	B	log(BH+ / B)	pKa
0	9.27				
0.25	8.68	.001	.009	-0.955	7.73
0.50	8.35	.002	.008	-0.603	7.75
0.75	8.14	.003	.007	-0.368	7.77
1	7.87	.004	.006	-0.177	7.69
1.25	7.60	.005	.005	0	7.6
1.50	7.50	.006	.004	0.176	7.68
1.75	7.25	.007	.003	0.368	7.62
2	5.88	.008	.002	0.602	6.48
2.25	4.92	.009	.001	0.954	5.87
2.50	3.28	.01	0	--	--

pKa medio = 7.69 D.S. = 0.06

101

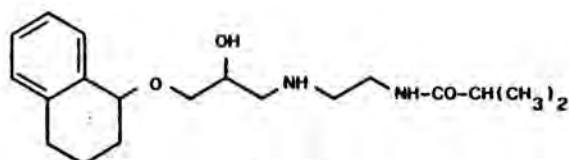
Concentración: 0.01N (84.1 mg disueltos en 25 ml de una mezcla 1:1 de metanol y agua)

Temperatura: 25 °C

Valoración con ácido clorhídrico 0.1 N

V (ml)	pH	BH+	B	log(BH+ / B)	pKa
0	9.47				
0.1	9.47	.0004	.0096	-1.381	8.09
0.25	8.85	.001	.009	-0.955	7.9
0.50	8.60	.002	.008	-0.603	8
0.75	8.33	.003	.007	-0.368	7.96
1	8.16	.004	.006	-0.177	7.98
1.25	8.00	.005	.005	0	8
1.50	7.82	.006	.004	0.176	8
1.75	7.46	.007	.003	0.368	7.83
2	7.20	.008	.002	0.602	7.8
2.25	6.86	.009	.001	0.954	7.81

pKa medio = 7.97 D.S. = 0.07

103

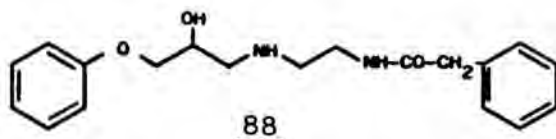
Concentración: 0.01N (83.7 mg disueltos en 25 ml de una mezcla 1:1 de metanol y agua)

Temperatura: 25 °C

Valoración con ácido clorhídrico 0.1 N

V (ml)	pH	BH+	B	log(BH+ / B)	pKa
0	9.6				
0.25	8.75	.001	.009	-0.955	7.8
0.50	8.56	.002	.008	-0.603	7.96
0.75	8.29	.003	.007	-0.368	7.92
1	8.13	.004	.006	-0.177	7.95
1.25	7.88	.005	.005	0	7.88
1.50	7.70	.006	.004	0.176	7.88
1.75	7.40	.007	.003	0.368	7.77
2	7.08	.008	.002	0.602	7.68
2.25	6.76	.009	.001	0.954	7.71
2.50	4.29	.01	0	--	--

pKa medio = 7.86 D.S. = 0.09



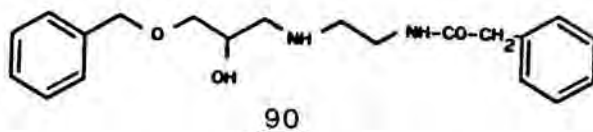
Concentración: 0.01N (82.1 mg disueltos en 25 ml de una mezcla 1:1 de metanol y agua)

Temperatura: 25 °C

Valoración con ácido clorhídrico 0.1 N

V (ml)	pH	BH+	B	log(BH+ / B)	pKa
0	8.7				
0.25	8.26	.001	.009	-0.955	7.31
0.50	7.99	.002	.008	-0.603	7.39
0.75	7.84	.003	.007	-0.368	7.47
1	7.49	.004	.006	-0.177	7.31
1.25	7.36	.005	.005	0	7.36
1.50	7.17	.006	.004	0.176	7.35
1.75	6.88	.007	.003	0.368	7.25
2	6.51	.008	.002	0.602	7.11
2.25	6.24	.009	.001	0.954	7.19
2.5	3.29	.01	0	--	--

pKa medio = 7.35 D.S. = 0.06



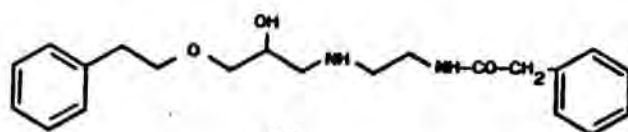
Concentración: 0.01N (85.7 mg disueltos en 25 ml de una mezcla 1:1 de metanol y agua)

Temperatura: 25 °C

Valoración con ácido clorhídrico 0.1 N

V (ml)	pH	BH+	B	log(BH+ / B)	pKa
0	8.59				
0.25	8.25	.001	.009	-0.955	7.3
0.50	8.03	.002	.008	-0.603	7.43
0.75	7.80	.003	.007	-0.368	7.43
1	7.62	.004	.006	-0.177	7.44
1.25	7.43	.005	.005	0	7.43
1.50	7.28	.006	.004	0.176	7.46
1.75	7.01	.007	.003	0.368	7.38
2	6.72	.008	.002	0.602	7.32
2.25	6.41	.009	.001	0.954	7.36
2.50	2.57	.01	0	--	--

pKa medio = 7.39 D.S. = 0.07

92

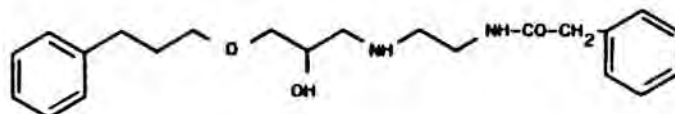
Concentración: 0.01N (89.1 mg disueltos en 25 ml de una mezcla 1:1 de metanol y agua)

Temperatura: 25 °C

Valoración con ácido clorhídrico 0.1 N

V (ml)	pH	BH+	B	log(BH+ / B)	pKa
0	9.44				
0.25	8.70	.001	.009	-0.955	7.75
0.50	8.40	.002	.008	-0.603	7.8
0.75	8.19	.003	.007	-0.368	7.82
1	7.96	.004	.006	-0.177	7.78
1.25	7.71	.005	.005	0	7.72
1.50	7.45	.006	.004	0.176	7.63
1.75	7.01	.007	.003	0.368	7.38
2	6.83	.008	.002	0.602	7.43
2.25	6.62	.009	.001	0.954	7.57
2.50	3.93	.01	0	--	--

pKa medio = 7.7 D.S. = 00.14

94

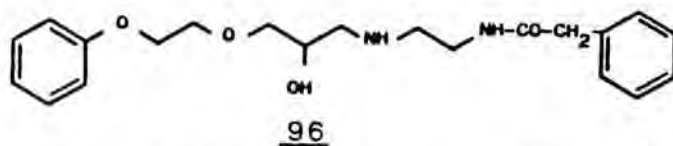
Concentración: 0.01N (92.6 mg disueltos en 25 ml de una mezcla 1:1 de metanol y agua)

Temperatura: 25 °C

Valoración con ácido clorhídrico 0.1 N

V (ml)	pH	BH+	B	log(BH+ / B)	pKa
0	9.47				
0.25	8.73	.001	.009	-0.955	7.78
0.50	8.4	.002	.008	-0.603	7.8
0.75	8.15	.003	.007	-0.368	7.78
1	8.05	.004	.006	-0.177	7.87
1.25	7.87	.005	.005	0	7.87
1.50	7.62	.006	.004	0.176	7.8
1.75	7.39	.007	.003	0.368	7.76
2	6.92	.008	.002	0.602	7.52
2.25	6.50	.009	.001	0.954	7.45
2.50	4.41	.01	0	--	--

pKa medio = 7.81 D.S. = 0.04



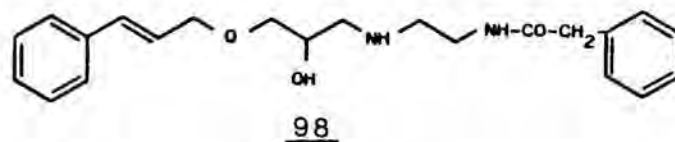
Concentración: 0.01N (93.1 mg disueltos en 25 ml de una mezcla 1:1 de metanol y agua)

Temperatura: 25 °C

Valoración con ácido clorhídrico 0.1 N

V (ml)	pH	BH+	B	log(BH+ / B)	pKa
0	9.38				
0.25	8.84	.001	.009	-0.955	7.89
0.50	8.62	.002	.008	-0.603	8.02
0.75	8.41	.003	.007	-0.368	8.04
1	8.23	.004	.006	-0.177	8.05
1.25	8.06	.005	.005	0	8.06
1.50	7.88	.006	.004	0.176	8.06
1.75	7.65	.007	.003	0.368	8.02
2	7.42	.008	.002	0.602	8.02
2.25	7.20	.009	.001	0.954	8.15
2.5	6.19	.01	0	--	--

pKa medio = 8.03 D.S. = 0.06



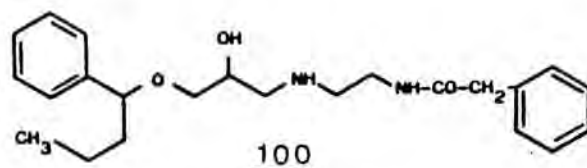
Concentración: 0.01N (92.1 mg disueltos en 25 ml de una mezcla 1:1 de metanol y agua)

Temperatura: 25 °C

Valoración con ácido clorhídrico 0.1 N

V (ml)	pH	BH+	B	log(BH+ / B)	pKa
0	9.39				
0.25	8.85	.001	.009	-0.955	7.9
0.50	8.54	.002	.008	-0.603	7.94
0.75	8.35	.003	.007	-0.368	7.98
1	8.18	.004	.006	-0.177	8
1.25	7.96	.005	.005	0	7.96
1.50	7.72	.006	.004	0.176	7.9
1.75	7.49	.007	.003	0.368	7.86
2	7.16	.008	.002	0.602	7.76
2.25	6.90	.009	.001	0.954	7.85
2.50	5.50	.01	0	--	--

pKa medio = 7.91 D.S. = 0.07



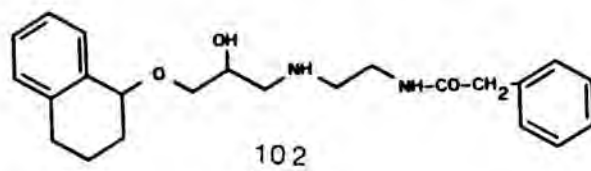
Concentración: 0.01N (96.2 mg disueltos en 25 ml de una mezcla 1:1 de metanol y agua)

Temperatura: 25 °C

Valoración con ácido clorhídrico 0.1 N

V (ml)	pH	BH+	B	log(BH+ / B)	pKa
0	8.96				
0.25	8.47	.001	.009	-0.955	7.52
0.5	8.15	.002	.008	-0.603	7.55
0.75	7.92	.003	.007	-0.368	7.55
1	7.61	.004	.006	-0.177	7.43
1.25	7.50	.005	.005	0	7.5
1.50	7.32	.006	.004	0.176	7.5
1.75	7.08	.007	.003	0.368	7.45
2	6.94	.008	.002	0.602	7.54
2.25	6.61	.009	.001	0.954	7.56
2.50	3.51	.01	0	--	--

pKa medio = 7.51 D.S. = 0.04



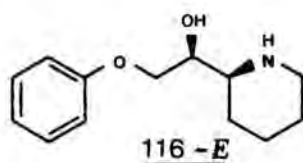
Concentración: 0.01N (95.6 mg disueltos en 25 ml de una mezcla 1:1 de metanol y agua)

Temperatura: 25 °C

Valoración con ácido clorhídrico 0.1 N

V (ml)	pH	BH+	B	log(BH+ / B)	pKa
0	8.88				
0.25	8.45	.001	.009	-0.955	7.5
0.50	8.25	.002	.008	-0.603	7.65
0.75	7.99	.003	.007	-0.368	7.62
1	7.86	.004	.006	-0.177	7.68
1.25	7.57	.005	.005	0	7.57
1.50	7.35	.006	.004	0.176	7.53
1.75	7.02	.007	.003	0.368	7.39
2	6.82	.008	.002	0.602	7.42
2.25	6.61	.009	.001	0.954	7.56
2.50	3.49	.01	0	--	--

pKa medio = 7.55 D.S. = 0.09



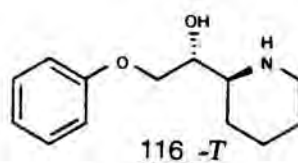
Concentración: 0.01N (55.3 mg disueltos en 25 ml de una mezcla 1:1 de metanol y agua)

Temperatura: 25 °C

Valoración con ácido clorhídrico 0.1 N

V (ml)	pH	BH+	B	log(BH+ / B)	pKa
0	10.65				
0.25	10.35	.001	.009	-0.955	9.4
0.5	10.04	.002	.008	-0.603	9.44
0.75	9.81	.003	.007	-0.368	9.44
1	9.62	.004	.006	-0.177	9.44
1.25	9.44	.005	.005	0	9.44
1.50	9.23	.006	.004	0.176	9.41
1.75	8.98	.007	.003	0.368	9.35
2	8.59	.008	.002	0.602	9.19
2.25	7.01	.009	.001	0.954	7.96
2.5	3.36	.01	0	--	--

pKa medio = 9.42 D.S. = 0.03



Concentración: 0.01N (55.3 mg disueltos en 25 ml de una mezcla 1:1 de metanol y agua)

Temperatura: 25 °C

Valoración con ácido clorhídrico 0.1 N

V (ml)	pH	BH+	B	log(BH+ / B)	pKa
0	10.55				
0.25	10.26	.001	.009	-0.955	9.31
0.5	9.96	.002	.008	-0.603	9.36
0.75	9.74	.003	.007	-0.368	9.37
1	9.59	.004	.006	-0.177	9.41
1.25	9.39	.005	.005	0	9.39
1.50	9.13	.006	.004	0.176	9.31
1.75	8.92	.007	.003	0.368	9.29
2	8.71	.008	.002	0.602	9.31
2.25	4.79	.009	.001	0.954	5.74
2.5	3.02	.01	0	--	--

pKa medio = 9.34 D.S. = 0.04

Tablas de los resultados obtenidos en la determinación del coeficiente de reparto (D), así como los valores calculados para el correspondiente coeficiente de reparto corregido (P). Además figura en las mismas el valor de la constante de ionización (α) calculada para cada compuesto.

Tabla 38-a. Características fisicoquímicas de los compuestos 55-70.

Compuesto	λ máxima	log D	α	log P
<u>55</u>	290	-0,71	0,993	1,47
<u>56</u>	273	-0,92	0,996	1,50
<u>57</u>	214	-0,84	0,997	1,62
<u>58</u>	214	-0,79	0,996	1,70
<u>59</u>	214	-0,28	0,991	1,76
<u>60</u>	214	-0,13	0,997	2,51
<u>61</u>	214	-0,64	0,993	1,54
<u>62</u>	214	-0,37	0,997	2,18
<u>63</u>	214	-0,67	0,987	1,63
<u>64</u>	214	-0,45	0,998	2,35
<u>65</u>	214	-0,12	0,995	2,15
<u>66</u>	214	-0,34	0,998	2,29
<u>67</u>	214	0,62	0,995	2,95
<u>68</u>	214	0,51	0,996	2,92
<u>69</u>	214	1,42	0,990	3,42
<u>70</u>	214	1,42	0,993	3,55

Tabla 38-b. Características fisicoquímicas de los compuestos 88-103.

Compuesto	λ máxima	log D	α	log P
<u>88</u>	214	0,11	0,696	0,63
<u>89</u>	218	0,21	0,881	1,14
<u>90</u>	214	0,51	0,710	1,05
<u>91</u>	218	-0,25	0,869	0,63
<u>92</u>	214	0,50	0,817	1,24
<u>93</u>	214	0,03	0,881	0,95
<u>94</u>	214	0,77	0,861	1,62
<u>95</u>	214	0,32	0,884	1,25
<u>96</u>	214	-0,32	0,915	0,75
<u>97</u>	218	-0,38	0,861	0,48
<u>98</u>	214	0,80	0,891	1,76
<u>99</u>	214	-0,24	0,830	0,51
<u>100</u>	214	0,32	0,764	0,94
<u>101</u>	218	0,49	0,899	1,49
<u>102</u>	218	1,02	0,784	1,68
<u>103</u>	218	1,08	0,879	1,99

Tabla 38-c. Características fisicoquímicas de los compuestos eritro-116
y treo-116.

Compuesto	λ máxima	log D	α	log P
<u>eritro-116</u>	222	-1,08	0,996	1,12
<u>treo-116</u>	222	-1,12	0,995	1,22

7. CONCLUSIONES

1. La preparación de (arilalcoxi)propanolaminas, compuestos que constituyen el primer objetivo de nuestro trabajo, puede realizarse convenientemente en dos etapas sintéticas. La primera consiste en la alquilación del alcohol adecuado con la epiclorhidrina, empleando como base el hidruro de sodio, para dar un (arilalcoximetil)oxirano, que en la segunda etapa se hace reaccionar con la amina primaria apropiada: isopropilamina, *terc*-butilamina, N-(2-aminoetil)fenilacetamida o N-(2-aminoetil)isobutiramida, según los casos. Los restantes métodos ensayados han resultado inferiores en rendimiento y facilidad de purificación de los productos.

2. Se ha desarrollado un método de síntesis para compuestos con estructura de 2-ariloxi-1-(2-piperidil)etanol, a partir del epóxido de la 2-vinilpiridina. La reacción del mismo con el fenóxido apropiado conduce regioselectivamente a un 2-ariloxi-1-(2-piridil)etanol, siendo la dimetilformamida el disolvente más apropiado para esta transformación. A continuación, el núcleo de piridina se reduce con buenos rendimientos a piperidina, reacción en la que se forma mayoritariamente el estereoisómero *eritro* del aminoalcohol deseado. La separación de ambos isómeros puede realizarse de modo eficaz por N-acetilación, cromatografía en columna de gel de sílice y, finalmente, hidrólisis independiente de las N-acetilpiperidinas *eritro* y *treo*.

3. Para la obtención de 2-(arilalcoxi)-1-(2-piperidil)etanoles, resulta más adecuada la apertura del epóxido de la 2-vinilpiridina con el alcohol requerido en medio ácido, empleando el eterato del trifluoruro de boro como catalizador. Una vez obtenido, también regioselectivamente, el 2-(arilalcoxi)-1-(2-piridil)etanol, se prosigue la síntesis del modo indicado anteriormente.

Se ha desarrollado un método para la N-metilación de 2-(ariloxi)-1-(2-piperidil)etanoles, y de aminoalcoholes vecinales en general, consistente en la ciclación de un anillo de oxazolidina por tratamiento con formaldehído en medio básico, seguida de apertura del anillo por reacción con hidruro de aluminio y litio.

4. Efectuada la comparación espectroscópica de ocho pares de estereoisómeros *eritro* y *treo* de 1-(2-piperidil)etanoles, puede concluirse que el método más inmediato para la asignación de la estereoquímica es la espectroscopia RMN de ^{13}C , dado el apantallamiento constante que experimenta el C^3 de la piperidina en los isómeros *eritro*. Esta asignación puede confirmarse inequívocamente por análisis del sistema de spines en el espectro de RMN- ^1H , dada la clara diferencia de constantes de acoplamiento para los protones del grupo CH-OH y C^2H de la piperidina que se encuentra entre los isómeros *eritro* y *treo*.

5. La introducción de un fragmento alifático entre el oxígeno etéreo y el anillo aromático de las ariloxipropanolaminas bloqueadoras β da lugar a estructuras de (arilalcoxi)propanolamina que conservan un grado apreciable de actividad antagonista. Sin embargo, esta modificación produce un descenso sistemático de la potencia bloqueadora, tanto β_1 como β_2 , en relación a las moléculas modelo, en las que existe

conjugación directa entre el oxígeno etéreo y el anillo aromático.

En general, la reducción de actividad bloqueadora al pasar de ariloxi- a (arilalcoxi)propanolaminas es más pronunciada cuando el átomo de nitrógeno de estos compuestos se encuentra sustituido con un grupo isopropilo o *terc*-butilo que en las moléculas que presentan un N-sustituyente de tipo 2-amidoetilo.

6. En la serie homóloga de estructura general

$\text{Ar}-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CHOH}-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{R}$, con $n = 0, 1, 2$ y 3 , se encuentra sistemáticamente una potencia máxima para $n = 0$, sea cual sea el grupo R sobre el átomo de nitrógeno. En caso de que este grupo sea un alquilo ramificado, la potencia mínima la presentan los análogos con $n = 1$, mientras que en los compuestos con R= 2-amidoetilo, la actividad es semejante para $n = 1, 2$, y 3 . Las variaciones de potencia bloqueadora β_1 y β_2 de los miembros de esta serie vienen a confirmar la necesidad de un enlace directo entre el anillo aromático y el átomo de oxígeno etéreo, en los análogos de ariloxipropanolaminas.

7. Como ya se había postulado en la bibliografía, la introducción de un grupo N-(2-amidoetilo) sobre el átomo de nitrógeno de moléculas bloqueadoras β produce una reducción de la potencia antagonista β_2 y un incremento de la acción bloqueadora β_1 , de modo que suelen obtenerse compuestos con cardioselectividad elevada. La cardioselectividad es máxima para los compuestos con un grupo N-(2-isobutiramidoetilo), como el 1-(3-fenilpropoxi)-3-(2-isobutiramidoetil)amino-2-propanol (95), que resulta 525 veces más potente en la aurícula que en la tráquea de cobaya.

8. La actividad bloqueadora β_1 y β_2 de compuestos con estructura de ariloxi- y (arilalcoxi)propanolamina no está relacionada cuantitativamente con las propiedades fisicoquímicas, el coeficiente de reparto (1-octanol/tampón pH=7) y el pKa de la amina, que se han determinado experimentalmente para los miembros de estas series.

Por el contrario, se encuentran numerosos pares de compuestos con propiedades fisicoquímicas muy semejantes y gran diferencia de actividad bloqueadora, así como antagonistas β equipotentes que difieren significativamente en lipofilia y basicidad. La correlación entre la actividad antagonista β en tráquea o aurícula de cobaya y el coeficiente de reparto no mejora al emplear como variable el coeficiente $\log P$ corregido según el grado de ionización del compuesto.

9. El hecho de que, a igualdad de sustituyente sobre el átomo de nitrógeno, todos los miembros de la serie de las (arilalcoxi)propanolaminas tengan una actividad bloqueadora β muy semejante, como lo confirman las pequeñas desviaciones standard que resultan al calcular la potencia media, permite concluir que los receptores adrenérgicos β_1 y β_2 no resultan altamente específicos en la región complementaria del anillo aromático de las ariloxipropanolaminas. En apariencia, bastaría con una región lipófila y poco polar unida a la cadena de oxipropanolamina, aunque con ciertas restricciones de volumen. Así, los compuestos 67-70 y 100-103, análogos del fármaco propanolol en los que el anillo de naftaleno se ha reemplazado por una porción igualmente lipófila, pero carente de planaridad, resultan notablemente menos potentes como bloqueadores β , indicando así la necesidad de que la porción lipídica sea aproximadamente plana para que exista actividad máxima.

10. La presencia de un átomo de oxígeno conjugado con el anillo aromático, pero distinto del átomo de oxígeno etéreo de la cadena de oxipropanolamina, no es un requisito estructural suficiente para dar lugar a una actividad bloqueadora β elevada. Así, los compuestos con un grupo 2-fenoxietoxilo 63, 64, 96, y 97 no resultan más potentes que sus bioisómeros metilénicos 61, 62, 94 y 95 respectivamente. Este resultado, junto a otros datos de la bibliografía y al hecho de que todas las (arilalcoxi)propanolaminas resultan muy homogéneas en actividad, nos llevan a postular la necesidad de que el átomo de oxígeno etéreo en la cadena de oxipropanolamina, $-O-CH_2-CHOH-CH_2-NHR$, se encuentre empobrecido en electrones, por conjugación con algún grupo atrayente, como en los ésteres de propanolamina o en los éteres de oxima bloqueadora β , o bien con un anillo aromático, como en el caso de las ariloxipropanolaminas clásicas.

11. La inclusión del átomo de nitrógeno y el carbono α de las ariloxipropanolaminas en un anillo de piperidina, para dar 2-(ariloxi)-1-(2-piperidil)etanoles, es una nueva modificación molecular que debe considerarse como positiva o, en algunos casos, indiferente en cuanto a la potencia bloqueadora β_1 y β_2 adrenérgica. Un compuesto concreto de la serie estudiada, el 2-(1-naftoxi)-1-(2-piperidil)etanol (117), muestra una actividad antagonista muy elevada, significativamente superior a la de su modelo de cadena abierta, el propanolol.

La modificación molecular mencionada resulta positiva también en estructuras de (arilalcoxi)propanolamina como las estudiadas en la primera parte de esta Tesis.

12. En lo que se refiere a la estereoselectividad de los receptores β -adrenérgicos con respecto a los diastereómeros *eritro* y *treo* de los 1-(2-piperidil)etanoles, puede concluirse que la estereoquímica *eritro* es siempre más favorable que la

treo para que el análogo piperidínico se muestre como un bloqueador β potente. Esta estereoselectividad favorable a los compuestos *eritro* frente a los *treo* es análoga a la encontrada en trabajos anteriores para compuestos de cadena abierta y en nuestro caso hemos comprobado que no tiene su origen en diferencias de carácter fisicoquímico. En efecto, el par de isómeros *eritro-116* y *treo-116* presentan una gran semejanza de polaridad (comportamiento cromatográfico equivalente), de coeficiente de reparto y de basicidad del átomo de nitrógeno, siendo en cambio de 5 a 20 veces más potente el isómero *eritro*.

13. Las relaciones estructura-actividad en la serie de los 1-(2-piperidil)etanoles resultan, en la medida de lo estudiado, semejantes a las descritas para las ariloxipropanolaminas clásicas, aunque en algunos casos las variaciones de potencia no son tan pronunciadas. además de los dos resultados ya indicados, estereoselectividad *eritro/treo* y caída de potencia al pasar de un grupo ariloxi a uno arilalcoxi, se han ensayado otras modificaciones conocidas en la serie de las ariloxipropanolaminas, encontrándose un cierto paralelismo. Así, se conoce que el cambio del grupo fenoxi por el 1-naftoxi lleva a potentes bloqueadores, y esta farmacomodulación también resulta claramente favorable en nuestra serie de análogos piperidínicos. Por otra parte, se ha descrito que el radical 2-naftoxi origina bloqueadores β menos potentes que el 1-naftoxi y, en efecto, los pares de compuestos 118 y 119 presentan esta relación. Por otra parte, la metilación en el átomo de nitrógeno de las ariloxipropanolaminas produce una reducción de potencia antagonista, cosa que se produce también al metilar 116, para dar las N-metilpiperidinas 123.

En resumen, los 2-(ariloxi)-1-(2-piperidil)etanoles constituyen una nueva serie de bloqueadores adrenérgicos β

potentes, susceptible del mismo tipo de modificaciones moleculares que las ariloxipropanolaminas y, por consiguiente, claramente prometedora en cuanto a la posibilidad de desarrollar fármacos cardiosselectivos de utilidad terapéutica.

8. BIBLIOGRAFIA

1. C.E. Powell y I.H. Slater, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, *122*, 480 (1958)
2. R. Howe, A.F. Crowther, J.S. Stephenson y L.H. Smith, *J. Med. Chem.*, *11*, 1000 (1968)
3. A.F. Crowther y L.H. Smith, *J. Med. Chem.*, *11*, 1009 (1968)
4. A. F. Crowther y L.H. Smith, *British Patent 994,918* (1965)
5. R. Howe, *J. Med. Chem.*, *13*, 398 (1970)
6. J. Zaagsma, *J. Med. Chem.*, *22*, 441 (1979)
7. a) J. Zaagsma y W.T. Nauta, *J. Med. Chem.*, *17*, 507 (1974)
b) J. Zaagsma y T. Nauta, *J. Med. Chem.*, *20*, 527 (1977)
8. A.F. Crowther, R. Howe y L.H. Smith, *J. Med. Chem.*, *14*, 511 (1971)
9. a) A.M. Lands, A. Arnold, J.P. McAuliff y F.P. Luduena, *Nature* *214*, 597 (1967)
b) A.M. Lands, F.P. Luduena, J.I. Grant y E. Ananenko, *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, *99*, 45 (1950)
c) J.G. Collier y A.C. Dornhorst, *Nature*, *223*, 1283 (1969)
10. L.H. Smith, *J. Med. Chem.*, *20*, 1254 (1977)
11. A.F. Crowther, D.J. Gilman y L.H. Smith, *J. Med. Chem.*, *12*, 638 (1969)
12. A.M. Barret, *Drug Design*, Ed. E.J. Ariens Academic Press, N.Y., Vol. III, 205 (1972)
13. A.F. Crowther, B.J. McLoughlin, K.B. Mallion, L.H. Smith y R.W. Turner, *J. Med. Chem.*, *15*, 260 (1972)
14. C. Richard Crooks, J. Wright, P.S. Callery y J.E. Moreton, *J. Med. Chem.*, *22*, 210 (1979)
15. S.R. O'Donnell, K. Walduck y J.C. Wanstall, *Br. J. Pharmacol.*, *68*, 705, (1980)

16. a) E.K. Wasson, W.K. Gibson, R.S. Stuart, H.W.R. Williams y C.H. Yates, *J. Med. Chem.*, *15*, 651 (1972)

b) L.M. Weinstock, D.M. Mulvey y R. Tull, *J. Org. Chem.*, *41*, 3121 (1976)

17. A. Yulia, C. Camargo, E. Galeazzi, J. Iriarte, M. Guzman y J.M. Muchowski, *J. Med. Chem.*, *21*, 123 (1978)

18. K. Lövgén, A. Heldberg, J. Lars y G. Nilsson, *J. Med. Chem.*, *24*, 451 (1981)

19. R. Howe, *J. Med. Chem.*, *13*, 398 (1970)

20. G. Leclerc, N. Bieth y J. Schwartz, *J. Med. Chem.*, *23*, 620 (1980)

21. A. Martini, M. Magli, G. Orzalesi y R. Selleri, *Il farmaco-Ed. Sc.*, *30*, 370 (1974)

22. G. Leclerc, A. Mann, C. Wermuth, N. Bieth y J. Schwartz, *J. Med. Chem.*, *20*, 1657 (1977)

23. a) J.J. Baldwin, D.E. McClure, D.M. Gross y M. Williams, *J. Med. Chem.*, *25*, 931 (1982)

b) R. Howe, B.S. Rao, C. Thomas Gnewuch y H.L. Friedman, *J. Med. Chem.*, *15*, 1321 (1972)

24. M. Bouzoubaa, G. Leclerc y N. Decker, *J. Med. Chem.*, *27*, 1291 (1984)

25. G. Leclerc, N. Bieth y J. Schwartz, *J. Med. Chem.*, *23*, 620 (1980)

26. a) A. Georgiev, E. Tschalina, W. Petkov y P. Monolov, *Arch. Pharm. (Weinheim)*, *312*, 881 (1979)

b) D. Dantshev, A. Georgiev, E. Tschalina, D. Dobрева-Usunova y D. Staneva, *Arch. Pharm. (Weinheim)*, *312*, 857 (1979)

27. a) H. Tatsuno, K. Goto, K. Shigenobu, Y. Kasuya, H. Obase, Y. Yamada y S. Kudo, *J. Med. Chem.*, *20*, 394 (1977)

b) G. Rosell, D. Mauleón, R. Granados y C. Selva, *Arch. de Farmacol. y Toxicol.*, *X*, 101 (1984)

c) S.T. Kam, W.L. Matier, K.X. Mai, C. Barcelon-Yang, R.J. Borgmon y R.J. Lee, *J. Med. Chem.*, *27*, 1007 (1984)

- d) B. Macchia, A. Balsamo, A. Lapucci, F. Macchia, A. Martinelli, H.L. Ammon, S.M. Prosad, M.C. Breschi, M. Ducci y E. Martinotti, *J. Med. Chem.*, 30, 616 (1987)
28. M. Bouzoubaa, G. Leclerc, S. Rakhit y G. Andermann, *J. Med. Chem.*, 28, 896 (1985)
29. W. Fuhrer, F. Ostermayer, M. Zimmermann, M. Meier y H. Müller, *J. Med. Chem.*, 27, 831 (1984)
30. T. Jen y C. Kaiser, *J. Med. Chem.*, 20, 693 (1977)
31. J. Augstein, D.A. Cox, A.L. Ham, P.R. Leeming y M. Snarey, *J. Med. Chem.*, 16, 1245 (1973)
32. L.H. Smith y H. Tucker, *J. Med. Chem.*, 20, 1653 (1977)
33. H. Tucker y J.F. Coope, *J. Med. Chem.*, 21, 769 (1978)
34. M.S. Large y L.H. Smith, *J. Med. Chem.*, 25, 1417 (1982)
35. M.S. Large y L.H. Smith, *J. Med. Chem.*, 25, 1286 (1982)
36. M.S. Large y L.H. Smith, *J. Med. Chem.*, 26, 352 (1983)
37. M.S. Large y L.H. Smith, *J. Med. Chem.*, 23, 112 (1980)
38. H. Tucker, *J. Med. Chem.*, 23, 1122 (1980)
39. R. Howe, B.S. Rao y M.S. Chodnekar, *J. Med. Chem.*, 13, 169 (1970)
40. M.S. Chodnekar, A.F. Crowther, R. Howe, B.J. Loughlin, A. Mitchell, B.S. Rao, R.P. Slatcher, L.H. Smith y M.A. Stevens, *J. Med. Chem.*, 15, 49, (1971)
41. L. Lalloz, V. Loppinet, G. Courdet, G. Guillaumet y B. Loubinoux, *J. Med. Chem.*, 24, 994 (1981)
42. R. Howe, *J. Med. Chem.*, 12, 642 (1969)
43. R.H. Uloth, J.R. Kirk, W.A. Gould, A.A. Larsen, *J. Med. Chem.*, 9, 88 (1966)
44. H. Tucker, *J. Med. Chem.*, 24, 1364 (1981)
45. B. Levy, *Br. J. Pharmac.*, 49, 514 (1973)
46. W.J. Rzeszotorski, R.E. Gibson, D.A. Simms, E.M. Jagoda, J.N. Vaughan y W.C. Eckelman, *J. Med. Chem.*, 26, 644 (1983)
47. G. Shtacher, R. Runinstein y P. Somani, *J. Med. Chem.*, 21, 678 (1978)
48. P.C. Jain, Y. Khandelwal y O.N. Tripathi, *J. Med. Chem.*, 21, 68 (1978)
49. J.L.H. Laity, *J. Pharm. Pharmacol.*, 23, 633 (1971)

50. G.E. Marlini y P. Turner, *Br.J.Clin.Pharmacol.*, 2, 41, (1975)
51. J.P. Griffin y P. Turner, *J.Clin.Pharmacol.New Drugs*, 11, 280 (1971)
52. I. Carney, M.J. Daly, J.E. Lightowler y R.W.Pickening, *Arch.Int.Pharmacodyn.Ther.*, 194, 334 (1971)
53. a) S.R. O'Donnell, J.C. Wanstall, *Br.J.Pharmacol.*, 57, 369 (1976)
- b) S.R. O'Donnell, J.C. Wanstall, *Arch.Int.Pharmacodyn*, 226, 214 (1977)
54. E.D. Hendley, S.H. Snyder, J.J. Fauley y J.B. Lapidus, *J.Pharm.Exp.Ther.*, 183, 103 (1972)
55. a) A. Ibañez, *An.Quim.*, 72, 814 (1976)
- b) F. Garrido y A. Ibañez, *An.Quim.*, 77, 22 (1981)
56. R. Howe, A.F. Crowther, J.S. Stephenson, B.S. Rao y L.H. Smith, *J.Med.Chem.*, 11, 1000 (1968)
57. a) J.J. Baldwin, G.H. Denny, R. Hirschmann, M.B. Freedman, G.S. Ponticello, D.M. Goss y C.S. Sweet, *J.Med.Chem.*, 26, 950 (1983)
- b) F.W. Erhardt, C.M. Woo, R.J. Gorczynski y W.G. Anderson, *J.Med.Chem.*, 25, 1402 (1982)
58. L.H. Smith, *J.Med.Chem.*, 20, 705 (1977)
59. A. McKillop, J.C. Fiaud, R.P. Hug, *Tetrahedron*, 30, 1379 (1974)
60. D.Lednicer, L.A. Mitscher, "The Organic Chemistry of Drugs Synthesis" vol. 3 (Wiley-Interscience), pág. 27 (1984)
61. T. Jen y C. Kaiser, *J.Med.Chem.*, 20, 693 (1977)
62. a) E. Pretsh, T. Clerc, J. Seibl y W. Simon, "Tablas para la elucidación estructural de compuestos orgánicos por métodos espectroscópicos", Ed. Española, 1980. Ed. Alhambra S.A.
- b) F.W. Wehchi y T. Wirthlin, "Interpretation of carbon-13 NMR Spectra" Heyden Ed. 1978.
63. G. Hardtmann y W.J. Houlihan, *J.Med.Chem.*, 12, 1093 (1969)
64. E. Niemers y R. Hiltmann, *Synthesis*, 593 (1976)
65. G.H. Sankey y K.D.E. Whiting, *J.Het.Chem.*, 9, 1049 (1972)

66. R.P. Hanzlik, M. Edelman, W.J. Michaely y G. Scott, *J. Am. Chem. Soc.*, 98, 1952 (1976)
67. E. Lier, R. Berthold y F. Troxler, *Helv. Chim. Act.*, 62, 932 (1979)
68. T.L. Lemke, M.B. Cramer y S.W. Adamski, *J. Med. Chem.*, 24, 1211 (1981)
69. T.L. Lemke, R.L. Boblit, G.A. Capiton, L.A. Gates y G.E. Martin, *J. Org. Chem.*, 43, 2079 (1978)
70. A.S. Rao, S.K. Paknikar y J.G. Kirtane, *Tetrahedron*, 39, 2323 (1983)
71. K.E. Crook y S.M. McElvain, *J. Am. Chem. Soc.*, 52, 4006 (1930)
72. J. March, "Advanced Organic Chemistry", 3ª edición, Ed. Wiley-Interscience (1985)
73. E.E. Sugg, J.F. Griffin y P.S. Porthoghese, *J. Org. Chem.*, 50, 5032 (1985)
74. C. Minguillón. Tesis Doctoral. Fac. Farmacia, Univ. Barcelona (1987)
75. L.M. Jackman, S. Sternhell, "Applications of nuclear magnetic resonance spectroscopy in organic chemistry", vol. 10, 2ª Edición (1969)
76. a) G.C. Levy y G.L. Nelson, *J. Am. Chem. Soc.*, 94, 4897 (1972)
- b) D.E. Dorman y F.A. Bovey, *J. Org. Chem.*, 38, 1719 (1973)
- c) D.A. Torchia, J.R. Lyerla, C.M. Deber, *J. Am. Chem. Soc.*, 96, 5009 (1974)
77. J. Bosch, R. Granados, R. Llobera, D. Mauleón y J. Tur, *An. Quim.*, 77, 166 (1981)
78. D.F. Detar, "Computer Programs for Chemistry", W.A. Benjamin, Inc. New York, vol. 1, pág 10 (1968)
79. W.S. Johnson y E.N. Schubert, *J. Am. Chem. Soc.*, 72, 2187 (1950)
80. G.E. McCasland y D.A. Smith, *J. Am. Chem. Soc.*, 72, 2190 (1950)
81. R.A. Bannard, N.C.C. Gibson y J.M. Parkkari, *Can. J. Chem.*, 49, 2064 (1971)

82. S. Winstein y R. Boschan, *J. Am. Chem. Soc.*, 72, 4669 (1950)
83. A. Delgado. Tesis Doctoral. Fac. Farmacia, Univ. Barcelona (1986)
84. H. Takahashi, N. Yamada, K. Higoshiyama y K. Kawai, *Chem. Pharm. Bull.*, 33, 84 (1985)
85. A.P. Ijzerman, G.H.J. Ané, T. Bultsma, M.R. Linschoten y H. Timmerman, *J. Med. Chem.*, 28, 1328 (1985)
86. C. Kaiser, T. Jen, E. Garvey y W.D. Bowen, *J. Med. Chem.*, 20, 687 (1977)
87. K. Lövgren, A. Hedberg, J.L.G. Nilsson, *J. Med. Chem.*, 23, 624 (1980)
88. S. Rakhit, M. Bousoubaa, G. Leclerc, J.M. Leger y A. Capry, *Eur. J. Med. Chem.*, 21, 411 (1986)
89. J. Gasteiger y M. Marsili, *Tetrahedron*, 36, 3219 (1980)
90. A. Goodman, L.S. Goodman y A. Gilman, "Las bases farmacológicas de la terapéutica", pág. 77 6ª Edición, Ed. Panamericana (1982)
91. J. Queralt. Tesis Doctoral. Fac. Farmacia, Univ. Barcelona (1978)
92. S. Hukovic, *Br. J. Pharmacol.*, 16, 188 (1961)
93. A. Goodman, L.S. Goodman y A. Gilman, "Las bases farmacológicas de la terapéutica", pág. 165 6ª Edición, Ed. Panamericana (1982)
94. C. Livingstone, "Pharmacological experiments on isolated preparations", University of Edimburg (1970)
95. J.M. van Rosum, *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 43, 315 (1963)
96. C. Hansch, *Il farmaco-Ed. Sc.*, 23, 293 (1968)
97. C. Hansch, S.D. Rockwell, P.Y.C. Jow, A. Leo y E. Steller, *J. Med. Chem.*, 20, 304 (1977)
98. D.O. Rauls y J.K. Baker, *J. Med. Chem.*, 22, 81 (1979)
99. D. Hellenbrecht, B. Lemmer, G. Wiethold y H. Grobecker, *Naumyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 277, 211 (1973)
100. L.Z. Benet y J.E. Goyan, *J. Pharm. Sci.*, 56, 665 (1967)
101. A. Albert y E.P. Serjeant, "Ionization constants of acids and bases a laboratory manual", Methuen, London (1962)

102. a) J. Ficini, N. Lumbroso Bader, J.C. Depezay,
"Termodinámica de equilibrios químicos", pág. 106 Ed. Omega
S.A. Barcelona (1973)

b) R. Montgomery, R.L. Druyer, T.W. Conway y A.A. Spector,
"Bioquímica médica" pág. 62. Ed. Salvat (1982)

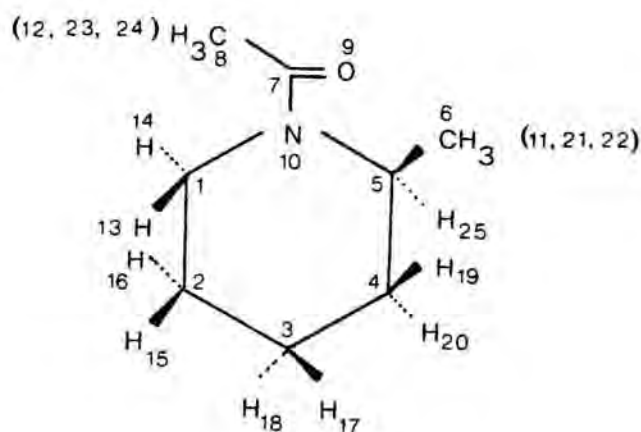
103. H. Cousse. Tesis Doctoral. Université Paul Sabatier.
Toulouse (1980)

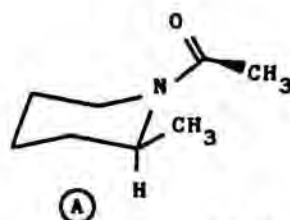
APENDICE 1

Resultados obtenidos mediante cálculos de mecánica molecular (programa MMP2) para la 1-acetil-2-metil-piperidina (pág. 386-394).

A continuación se indica la numeración de cada uno de los átomos de la molécula de 1-acetil-2-metilpiperidina empleada en el programa MMP2.

En las páginas siguientes figuran las coordenadas de cada uno de los átomos y los valores de energía para cada conformación.




 $Q_f = -72,41 \text{ kcal/mol}$

Coordenadas para la conformación A

FINAL ATOMIC COORDINATES AND BONDED ATOM TABLE

ATOM	X	Y	Z	TYPE	BOUND TO ATOMS
C(1)	.07481	-.17935	.06324	(1)	2, 10, 13, 14
C(2)	-.02585	-.20611	-1.46934	(1)	1, 3, 15, 16
C(3)	1.17876	.50412	-2.10466	(1)	2, 4, 17, 18
C(4)	2.50408	-.04987	-1.55431	(1)	3, 5, 19, 20
C(5)	2.52793	-.00195	-.01364	(1)	4, 6, 10, 25
C(6)	3.94999	-.23309	.51754	(1)	5, 11, 21, 22
C(7)	1.35494	-1.98251	1.10276	(3)	8, 9, 10,
C(8)	2.64114	-2.75819	1.32032	(1)	7, 12, 23, 24
O(9)	.31523	-2.48046	1.47288	(7)	7,
N(10)	1.36425	-.76888	.47379	(9)	1, 5, 7,
H(11)	3.98286	-.19822	1.63035	(5)	6,
H(12)	2.40803	-3.77612	1.70849	(5)	8,
H(13)	.01868	.87252	.42983	(5)	1,
H(14)	-.80648	-.69619	.50878	(5)	1,
H(15)	-.05037	-1.26770	-1.81373	(5)	2,
H(16)	-.97700	.27324	-1.80458	(5)	2,
H(17)	1.14752	.39334	-3.21532	(5)	3,
H(18)	1.11673	1.59665	-1.88436	(5)	3,
H(19)	2.63917	-1.10660	-1.88618	(5)	4,
H(20)	3.35110	.54030	-1.97908	(5)	4,
H(21)	4.40939	-1.17518	.14825	(5)	6,
H(22)	4.63393	.57446	.16637	(5)	6,
H(23)	3.17600	-2.92321	.35897	(5)	8,
H(24)	3.28586	-2.28254	2.09131	(5)	8,
H(25)	2.32560	1.05906	.27340	(5)	5,

Energias para la conformación A

HEAT OF FORMATION, STRAIN ENERGIES AND ENTROPIES AT 300 K
(UNITS ARE KCAL OR EU.)

BOND ENTHALPY (BE) AND ENTROPY:

#	BOND OR STRUCTURE	EACH	TOTAL	TOT S CONTRIB.
5	C-C SP3-SP3	- .004	- .020	-82.000
15	C-H ALIPHATIC	-3.205	-48.075	193.500
1	C=O	-24.499	-24.499	-2.300
1	C-C SP3-SP2 CARBONYL	-5.411	-5.411	-.600
1	OC-N AMIDE	-21.000	-21.000	.000
2	N-C AMIDE-CSP3	6.500	13.000	S contrib. above is unk .000
1	C(SP3)-METHYL	-1.510	-1.510	S contrib. above is unk
1	ME-CARBONYL	-1.673	-1.673	

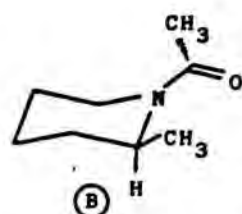
BE = -89.188 ENTROPY = 108.600
3 & 4 RING CORRECTIONS TO ENTROPY ARE INCLUDED W/O SYMMETRY CORRECTIONS.
FOR EACH 5-RING ADD 26 EU.; FOR EACH 6 & 7-RING ADD 16 EU.;
FOR EACH 8-RING ADD 14 EU.; FOR HIGHER RINGS ADD 12 EU. EACH.
THERE ARE NO SYMMETRY CORRECTIONS TO THE ENTROPY.

HEAT OF FORMATION CALCULATION:

PARTITION FUNCTION CONTRIBUTION (PFC)	
CONFORMATIONAL POPULATION INCREMENT (POP)	.000
TORSIONAL CONTRIBUTION (TOR)	.000
TRANSLATION/ROTATION TERM (T/R)	2.400

PFC =	2.400

HEAT OF FORMATION (HF0) = ENERGY + BE + PFC -72.409
STRAIN ENERGY (ENERGY+ENVIRONMENT CORR.) = 19.079



$$Q_f = -75,44 \text{ kcal/mol}$$

Coordenadas para la conformación B

FINAL ATOMIC COORDINATES AND BONDED ATOM TABLE

ATOM	X	Y	Z	TYPE	BOUND TO ATOMS			
C(1)	-.00835	-.02207	.03893	(1)	2,	10,	13,	14
C(2)	-.05624	-.07468	-1.49450	(1)	1,	3,	15,	16
C(3)	1.21868	.53863	-2.09039	(1)	2,	4,	17,	18
C(4)	2.47140	-.12334	-1.49599	(1)	3,	5,	19,	20
C(5)	2.46108	-.06578	.04511	(1)	4,	6,	10,	25
C(6)	3.81083	-.55973	.59182	(1)	5,	11,	21,	22
C(7)	1.17519	-1.86398	1.22057	(3)	8,	9,	10,	
C(8)	-.17141	-2.44593	1.62807	(1)	7,	12,	23,	24
O(9)	2.17396	-2.46465	1.54141	(7)	7,			
N(10)	1.21043	-.69643	.51450	(9)	1,	5,	7,	
H(11)	3.84135	-.52081	1.70528	(5)	6,			
H(12)	-.02904	-3.37716	2.22299	(5)	8,			
H(13)	.01389	1.03957	.37973	(5)	1,			
H(14)	-.94862	-.44319	.45639	(5)	1,			
H(15)	-.14587	-1.13820	-1.82172	(5)	2,			
H(16)	-.95641	.46659	-1.87351	(5)	2,			
H(17)	1.21470	.42729	-3.20145	(5)	3,			
H(18)	1.23928	1.63288	-1.87106	(5)	3,			
H(19)	2.51611	-1.19022	-1.82008	(5)	4,			
H(20)	3.38071	.38310	-1.89959	(5)	4,			
H(21)	4.05119	-1.59214	.25011	(5)	6,			
H(22)	4.64407	.08732	.23175	(5)	6,			
H(23)	-.73492	-1.74081	2.28074	(5)	8,			
H(24)	-.77381	-2.72471	.73336	(5)	8,			
H(25)	2.40360	1.00997	.34216	(5)	5,			
C(1)- N(10)- C(7) 122.527 120.000								
STR-BEND:								
IN-PLN 1-10- 7 122.619 120.000					.600	.0902	.12	.0318
OUT-PL 10- 5-10 1.628					.050	.0029		
C(5)- N(10)- C(7) 123.464 120.000								
STR-BEND:								
IN-PLN 5-10- 7 123.557 120.000					.600	.1664	.12	.0492
OUT-PL 10- 1-10 1.633					.050	.0029		

Energias para la conformación B

HEAT OF FORMATION, STRAIN ENERGIES AND ENTROPIES AT 300 K
(UNITS ARE KCAL OR EU.)
BOND ENTHALPY (BE) AND ENTROPY:

#	BOND OR STRUCTURE	EACH	TOTAL	TOT S CONTRIB.
5	C-C SP3-SP3	- .004	-.020	-82.000
15	C-H ALIPHATIC	-3.205	-48.075	193.500
1	C=O	-24.499	-24.499	-2.300
1	C-C SP3-SP2 CARBONYL	-5.411	-5.411	-.600
1	OC-N AMIDE	-21.000	-21.000	.000
2	N-C AMIDE-CSP3	6.500	13.000	S contrib. above is unk .000
1	C(SP3)-METHYL	-1.510	-1.510	S contrib. above is unk
1	ME-CARBONYL	-1.673	-1.673	

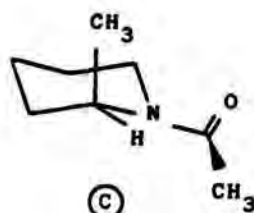
BE = -89.188 ENTROPY = 108.600
3 & 4 RING CORRECTIONS TO ENTROPY ARE INCLUDED W/O SYMMETRY CORRECTIONS.
FOR EACH 5-RING ADD 26 EU.; FOR EACH 6 & 7-RING ADD 16 EU.;
FOR EACH 8-RING ADD 14 EU.; FOR HIGHER RINGS ADD 12 EU. EACH.
THERE ARE NO SYMMETRY CORRECTIONS TO THE ENTROPY.

HEAT OF FORMATION CALCULATION:

PARTITION FUNCTION CONTRIBUTION (PFC)	
CONFORMATIONAL POPULATION INCREMENT (POP)	.000
TORSIONAL CONTRIBUTION (TOR)	.000
TRANSLATION/ROTATION TERM (T/R)	2.400
<hr/>	
PFC =	2.400

HEAT OF FORMATION (HF0) = ENERGY + BE + PFC -75.439

STRAIN ENERGY (ENERGY+ENVIRONMENT CORRS.) = 7.049



Coordenadas para la conformación C

CONNECTED ATOMS

1- 2- 3- 4- 5-10-
 5- 6-
 1-10- 7- 8-
 7- 9-

ATTACHED ATOMS

6-11, 8-12, 1-13, 1-14, 2-15, 2-16, 3-17, 3-18,
 4-19, 4-20, 6-21, 6-22, 8-23, 8-24, 5-25,

FINAL ATOMIC COORDINATES AND BONDED ATOM TABLE

ATOM	X	Y	Z	TYPE	BOUND TO ATOMS
CC (1)	-.01056	-.10435	.01571	(1)	2, 10, 13, 14
CC (2)	-.04082	-.23837	-1.51289	(1)	1, 3, 15, 16
CC (3)	1.18902	.42882	-2.14148	(1)	2, 4, 17, 18
CC (4)	2.46983	-.15645	-1.53308	(1)	3, 5, 19, 20
CC (5)	2.49136	-.05293	.00401	(1)	4, 6, 10, 25
CC (6)	2.73420	1.38451	.49239	(1)	5, 11, 21, 22
CC (7)	1.23952	-1.49865	1.61094	(3)	8, 9, 10,
CC (8)	2.55405	-1.91965	2.25094	(1)	7, 12, 23, 24
O (9)	.20001	-1.93979	2.04636	(7)	7,
N(10)	1.25295	-.61527	.57029	(9)	1, 5, 7,
H(11)	2.78946	1.41903	1.60483	(5)	6,
H(12)	2.36090	-2.50873	3.17655	(5)	8,
H(13)	-.12713	.96337	.31304	(5)	1,
H(14)	-.89796	-.63870	.42773	(5)	1,
H(15)	-.05298	-1.32082	-1.78590	(5)	2,
H(16)	-.97523	.21597	-1.92218	(5)	2,
H(17)	1.18433	.27296	-3.24727	(5)	3,
H(18)	1.15001	1.53023	-1.97118	(5)	3,
H(19)	2.53291	-1.23309	-1.82322	(5)	4,
H(20)	3.36614	.34620	-1.96902	(5)	4,
H(21)	3.69572	1.78632	.09766	(5)	6,
H(22)	1.92934	2.08514	.17790	(5)	6,
H(23)	3.13642	-2.57387	1.56273	(5)	8,
H(24)	3.15922	-1.03815	2.56266	(5)	8,
H(25)	3.37904	-.65079	.31539	(5)	5,

CENTER OF MASS

X = 1.41089 Y = -.47399 Z = .20170

Energias para la conformación C

HEAT OF FORMATION, STRAIN ENERGIES AND ENTROPIES AT 300 K
(UNITS ARE KCAL OR EU.)

BOND ENTHALPY (BE) AND ENTROPY:

#	BOND OR STRUCTURE	EACH	TOTAL	TOT S CONTRIB.
5	C-C SP3-SP3	-.004	-.020	-82.000
15	C-H ALIPHATIC	-3.205	-48.075	193.500
1	C=O	-24.499	-24.499	-2.300
1	C-C SP3-SP2 CARBONYL	-5.411	-5.411	-.600
1	OC-N AMIDE	-21.000	-21.000	.000
2	N-C AMIDE-CSP3	6.500	13.000	S contrib. above is unk. .000
1	C(SP3)-METHYL	-1.510	-1.510	
1	ME-CARBONYL	-1.673	-1.673	S contrib. above is unk.

 BE = -89.180 ENTROPY = 103.600
 3 & 4 RING CORRECTIONS TO ENTROPY ARE INCLUDED W/O SYMMETRY CORRECTIONS.
 FOR EACH 5-RING ADD 26 EU.; FOR EACH 6 & 7-RING ADD 16 EU.;

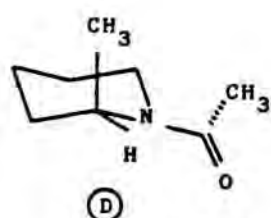
FOR EACH 8-RING ADD 14 EU.; FOR HIGHER RINGS ADD 12 EU. EACH.
 THERE ARE NO SYMMETRY CORRECTIONS TO THE ENTROPY.

HEAT OF FORMATION CALCULATION:

PARTITION FUNCTION CONTRIBUTION (PFC)	
CONFORMATIONAL POPULATION INCREMENT (POP)	.000
TORSIONAL CONTRIBUTION (TOR)	.000
TRANSLATION/ROTATION TERM (T/R)	2.400

PFC =	2.400

HEAT OF FORMATION (HF0) = ENERGY + BE + PFC -77.425
 STRAIN ENERGY (ENERGY+ENVIRONMENT CORR.) = 5.063



$$Q_f = -77,31 \text{ kcal/mol}$$

Coordenadas para la conformación D

FINAL ATOMIC COORDINATES AND BONDED ATOM TABLE

ATOM	X	Y	Z	TYPE	BOUND TO ATOMS
C(1)	-.03508	-.08154	-.00276	(1)	2, 10, 13, 14
C(2)	-.03914	-.19756	-1.53380	(1)	1, 3, 15, 16
C(3)	1.21087	.45492	-2.13718	(1)	2, 4, 17, 18
C(4)	2.47213	-.16015	-1.51718	(1)	3, 5, 19, 20
C(5)	2.46809	-.07268	.02039	(1)	4, 6, 10, 25
C(6)	2.72597	1.35599	.52769	(1)	5, 11, 21, 22
C(7)	1.23991	-1.48507	1.61889	(3)	8, 9, 10,
C(8)	-.06819	-1.95166	2.23920	(1)	7, 12, 23, 24
O(9)	2.28770	-1.87874	2.07935	(7)	7,
N(10)	1.20984	-.61639	.56629	(9)	1, 5, 7,
H(11)	2.76478	1.37678	1.64132	(5)	6,
H(12)	.13173	-2.57681	3.13940	(5)	8,
H(13)	-.14595	.98249	.30924	(5)	1,
H(14)	-.94017	-.61180	.36692	(5)	1,
H(15)	-.06400	-1.27662	-1.81957	(5)	2,
H(16)	-.95884	.27612	-1.95450	(5)	2,
H(17)	1.21986	.31136	-3.24460	(5)	3,
H(18)	1.18833	1.55488	-1.95509	(5)	3,
H(19)	2.52132	-1.23467	-1.81725	(5)	4,
H(20)	3.38423	.33143	-1.93232	(5)	4,
H(21)	3.69958	1.74676	.15190	(5)	6,
H(22)	1.93681	2.07254	.20920	(5)	6,
H(23)	-.68320	-1.08956	2.58462	(5)	8,
H(24)	-.64328	-2.58355	1.52445	(5)	8,
H(25)	3.33718	-.68932	.35596	(5)	5,

C(5)- N(10)- C(7) 120.067 120.000

STR-BEND:

IN-PLN 5-10- 7 120.142 120.000 .600 .0003 .12 .0009

OUT-PL 10- 1-10 1.515 .050 .0025

Energías para la conformación D

HEAT OF FORMATION, STRAIN ENERGIES AND ENTROPIES AT 300 K
(UNITS ARE KCAL OR EU.)

BOND ENTHALPY (BE) AND ENTROPY:

#	BOND OR STRUCTURE	EACH	TOTAL	TOT S CONTRIB.
5	C-C SP3-SP3	-1.004	-5.020	-82.000
15	C-H ALIPHATIC	-3.205	-48.075	193.500
1	C=O	-24.499	-24.499	-2.300
1	C-C SP3-SP2 CARBONYL	-5.411	-5.411	-1.600
1	OC-N AMIDE	-21.000	-21.000	.000
2	N-C AMIDE-CSP3	6.500	13.000	S contrib., above is unk.

1	C(SP3)-METHYL	-1.510	-1.510
1	ME-CARBONYL	-1.673	-1.673

BE = -89.188 ENTROPY = 103.600
3 & 4 RING CORRECTIONS TO ENTROPY ARE INCLUDED W/O SYMMETRY CORRECTIONS.
FOR EACH 5-RING ADD 26 EU.; FOR EACH 6 & 7-RING ADD 16 EU.;
FOR EACH 8-RING ADD 14 EU.; FOR HIGHER RINGS ADD 12 EU. EACH.
THERE ARE NO SYMMETRY CORRECTIONS TO THE ENTROPY.

HEAT OF FORMATION CALCULATION:

PARTITION FUNCTION CONTRIBUTION (PFC)	.000
CONFORMATIONAL POPULATION INCREMENT (POP)	.000
TORSIONAL CONTRIBUTION (TOR)	.000
TRANSLATION/ROTATION TERM (T/R)	2.400
<hr/>	
PFC =	2.400

HEAT OF FORMATION (HF0) = ENERGY + BE + PFC -77.313
STRAIN ENERGY (ENERGY+ENVIRONMENT CORR.)= 5.175

APENDICE 2

-Programa en BASIC empleado para el cálculo del pA_2 (pág. 396-402).

-Programa en BASIC empleado para el cálculo del pKa (pág. 403-405).

```
10 CLEAR 64735: LOAD *1;"centronics"CODE
20 RANDOMIZE USR 65150: POKE 64869,75
30 PRINT AT 10,5; BRIGHT 1;" CALCULO DEL pA2 "
40 PRINT AT 13,0;"Necesito saber cuantas curvas""hay y cual es la concentracion""de
  antagonista para cada una"
50 INPUT "NUMERO DE CURVAS? ";NUMCUR
60 CLS : PRINT AT 5,0;"La primera curva es el control, ""de concentracion cero":
  PRINT "CURVA NUM. 1 CONCENT. 0 M"
70 DIM K$(NUMCUR,12,12): DIM K(NUMCUR): LET K(1)=0: DIM T(NUMCUR)
80 FOR I=2 TO NUMCUR
90 PRINT AT 6+I,0;"CURVA NUM. ";I;
100 INPUT "CONCENTRACION DE ANTAGONISTA? ";K(I)
110 PRINT " CONCENT. ";K(I);" M"
115 LET T(I)=-1/LN 10)*LN K(I)
120 NEXT I
125 GO SUB 3500
130 PAUSE 30: CLS
140 PRINT "AHORA VAMOS A ENTRAR LOS DES-""PLAZAMIENTOS EN mm PARA CADA""CONCENTRACION DE AGONISTA
  EN""CADA UNA DE LAS CURVAS"
150 PRINT AT 21,0;"PULSA UNA TECLA": PAUSE 0
160 CLS
170 FOR K=1 TO NUMCUR
180 CLS : PRINT BRIGHT 1;" CURVA NUMERO ";K;" ": PRINT
190 GO SUB 1000
195 GO SUB 1200
197 GO SUB 1300
200 FOR I=1 TO 12
210 LET K$(K,I)=STR$ P(K,I)
220 NEXT I
230 CLS : PRINT AT 10,0;"QUIERES COPIA EN PAPEL DE LOS""DATOS Y PORCENTAJES?"; BRIGHT 1;" (S/N) "
240 INPUT X$
250 IF X$="S" OR X$="s" THEN GO SUB 2500
255 NEXT K
260 CLS : PRINT AT 10,0; BRIGHT 1;" REPRESENTACION GRAFICA DE LAS "" CURVAS. ENTRA S PARA OBTENERLA "
265 INPUT M$
270 IF M$="S" OR M$="s" THEN CLS : GO TO 280
275 GO TO 310
280 GO SUB 2000
290 INPUT "QUIERES COPIA EN PAPEL?(S/N) ";Y$
300 IF Y$="S" OR Y$="s" THEN RANDOMIZE USR 65200
```

```

310 GO SUB 2600: CLS
320 GO SUB 2700
330 GO SUB 2800
340 GO SUB 2900
350 PRINT
360 PRINT BRIGHT 1;"PENDIENTE: ";PEND: PRINT BRIGHT 1;"ORDENADA: ";ORD
370 PRINT : PRINT BRIGHT 1;"COEFICIENTE REGRES. ";RGR
380 PRINT : PRINT BRIGHT 1;" EL pA2 FINAL ES: ";ABS (ORD/PEND)
390 INPUT "COPIA EN PAPEL? (S/N) ";V$
400 IF V$="S" OR V$="s" THEN GO TO 420
410 GO TO 460
415 RANDOMIZE USR 65150
420 LPRINT "PENDIENTE: ";PEND
430 LPRINT "ORDENADA: ";ORD
440 LPRINT "COEF. CORRELACION: r= ";RGR
450 LPRINT "pA2 FINAL: ";ABS (ORD/PEND)
460 PRINT AT 20,0;"PARA CALCULAR LOS pA2 CON UNA""CURVA MENOS PULSA UNA TECLA": PAUSE 0
470 CLS : GO SUB 3600
500 PRINT AT 21,5; BRIGHT 1;" OTRO CALCULO DE pA2? "
510 INPUT " (S/N) ";Q$
520 IF Q$="S" OR Q$="s" THEN RUN 30
530 GO TO 10000
1000 REM SBR CONCENTRACIONES
1002 DIM R(NUMCUR,12): DIM P(NUMCUR,12): DIM M(NUMCUR,12): DIM C$(NUMCUR,12,4): DIM B$(NUMCUR,6,4):
      DIM A$(NUMCUR,6,4)
1010 FOR I=1 TO 6
1030 LET B$(K,I)="1E-": LET A$(K,I)="3E-"
1040 LET B$(K,I)(4)=STR$(10-I)
1050 LET A$(K,I)(4)=STR$(10-I)
1060 NEXT I
1070 FOR I=1 TO 6
1080 LET C$(K,2*I-1)=B$(K,I)
1090 LET C$(K,2*I)=A$(K,I)
1100 NEXT I
1110 RETURN
1200 REM ENTRADA DATOS CURVA
1205 FOR I=1 TO 12
1210 PRINT I;" Concentrac. = ";C$(K,I);" M": INPUT " mm PARA ESTA CONCENTRACION
      (ENTRA -1 PARA ACABAR) (ENTRA -9 PARA REPETIR LA CURVA)" :M

```

```
1220 IF MM=-1 THEN GO TO 1240
1225 IF MM=-9 THEN GO TO 180
1230 LET M(K,1)=MM: PRINT " ";M(K,1);" mm"
1235 GO TO 1270
1240 FOR N=1 TO 12
1250 LET M(K,N)=M(K,1-1)
1260 NEXT N: GO TO 1280
1270 NEXT I
1280 RETURN
1300 REM CALCULO PORCENTAJES
1310 FOR I=1 TO 12
1320 LET P(K,I)=(INT (M(K,I)/M(K,12)*1000))/10
1330 NEXT I
1340 RETURN
2000 REM REPRESENTACION GRAFICA
2005 PAUSE 100: CLS
2010 REM DIBUJO EJES
2020 PLOT 10,175: DRAW 0,-165
2030 DRAW 245,0
2040 FOR I=1 TO 10
2050 PLOT 10,10+16*I: DRAW -3,0
2060 NEXT I
2070 FOR I=1 TO 12
2080 PLOT 10+20*I,10: DRAW 0,-3
2090 NEXT I
2100 REM REPRESENTA PUNTOS
2102 FOR N=1 TO NUMCUR
2105 PLOT 30,10+VAL K$(N,1)*1.6: DRAW 1,0: DRAW -2,0: DRAW 1,0: DRAW 0,1: DRAW 0,-2
2110 FOR I=2 TO 12
2115 IF VAL K$(N,I)>0 AND VAL K$(N,I)-VAL K$(N,I-1)=0 THEN GO TO 2130
2120 PLOT 10+20*I,10+VAL K$(N,I)*1.6: DRAW 1,0: DRAW -2,0: DRAW 1,0: DRAW 0,1: DRAW 0,-2
2130 NEXT I
2140 REM DIBUJO LINEAS
2150 PLOT 10,10: DRAW 20,VAL K$(N,1)*1.6
2160 FOR I=2 TO 12
2170 IF VAL K$(N,I)>0 AND VAL K$(N,I)-VAL K$(N,I-1)=0 THEN GO TO 2190
2180 DRAW 20,(VAL K$(N,I)-VAL K$(N,I-1))*1.6
2190 NEXT I
2195 NEXT N
```



```
2200 RETURN
2500 REM IMPRESION TABLA
2510 LPRINT " CONCENTRACION DE ANTAGONISTA: ";K(K)
2520 LPRINT TAB 0;"CONCENTRACION";TAB 20;"DESPLAZAMIENTO mm";TAB 45;"PORCENTAJE"
2530 FOR I=1 TO 68: LPRINT " _";: NEXT I
2540 FOR I=1 TO 12
2550 LPRINT TAB 3;C$(K,I);TAB 25;M(K,I);TAB 50;P(K,I)
2560 NEXT I
2570 LPRINT : NEXT K
2580 RETURN
2600 REM ENCONTRAR 50 %
2605 DIM S(NUMCUR)
2610 FOR N=1 TO NUMCUR
2620 FOR I=1 TO 12
2630 IF VAL K$(N,I)>50 THEN LET S(N)=I: GO TO 2650
2640 NEXT I
2650 NEXT N
2660 RETURN
2700 REM ECUACION RECTAS 50 %
2702 LET LG=1/LN 10
2705 DIM O(NUMCUR): DIM L$(NUMCUR,12,12)
2710 FOR K=1 TO NUMCUR
2720 LET DIFY=VAL K$(K,S(K))-VAL K$(K,S(K)-1)
2725 GO SUB 1000
2730 LET L$(K,2)=STR$(LG*LN (VAL C$(K,S(K)))): LET L$(K,1)=STR$(LG*LN (VAL C$(K,S(K)-1)))
2735 LET DIFX=VAL L$(K,2)-VAL L$(K,1)
2740 LET INVP=DIFX/DIFY
2750 LET X50=50*INVP-(VAL K$(K,S(K)-1))*INVP+LG*LN (VAL C$(K,S(K)-1))
2760 LET O(K)=X50
2770 NEXT K
2780 RETURN
2800 REM VALORES DE pAx
2805 DIM R(NUMCUR): DIM F(NUMCUR)
2810 FOR I=2 TO NUMCUR
2820 LET R(I)=EXP (LN 10*(O(I)-O(1)))
2830 LET F(I)=LG*LN (R(I)-1)+T(I)
2835 PRINT "pA2 CURVA ";I;" ";F(I)
2850 NEXT I
2860 RETURN
```

```

2900 REM  RECTA REGRESION
2910 DIM X(NUMCUR): DIM Y(NUMCUR)
2915 DIM H(NUMCUR): DIM J(NUMCUR): DIM Z(NUMCUR): DIM W(NUMCUR): LET S1=0: LET S2=0: LET
      SXX=0: LET SXY=0
2917 DIM N(NUMCUR): DIM V(NUMCUR): DIM Q(NUMCUR): LET SYY=0: LET SDIF=0
2920 FOR I=2 TO NUMCUR: LET X(I)=F(I)-T(I): LET Y(I)=T(I): NEXT I
2930 FOR I=2 TO NUMCUR
2940 LET S1=S1+X(I)
2950 LET S2=S2+Y(I)
2960 NEXT I
2970 LET MX=S1/(NUMCUR-1): LET MY=S2/(NUMCUR-1)
2980 FOR I=2 TO NUMCUR
2990 LET H(I)=(X(I)-MX)
3000 LET J(I)=(Y(I)-MY)
3010 LET W(I)=H(I)*H(I)
3015 LET N(I)=J(I)*J(I)
3020 LET Z(I)=H(I)*J(I)
3030 LET SXX=SXX+W(I)
3040 LET SXY=SXY+Z(I)
3045 LET SYY=SYY+N(I)
3050 NEXT I
3060 LET PEND=SXY/SXX
3070 LET ORD=MY-(PEND*MX)
3080 FOR I=2 TO NUMCUR
3090 LET V(I)=ORD+PEND*X(I)
3100 LET Q(I)=ABS (Y(I)-V(I))*ABS (Y(I)-V(I))
3110 LET SDIF=SDIF+Q(I)
3120 LET REGRE=(SYY-SDIF)/SYY
3125 LET RGR=SQR (ABS REGRE)
3130 RETURN
3500 REM  CORRECCION ANTAGON
3510 INPUT "CORREGIR ALGUN DATO? CORREGIR=1, SEGUIR ADELANTE=0 ";CORR
3520 IF CORR=0 THEN RETURN
3530 INPUT "ENTRA EL NUMERO DE LA CURVA ";NK
3540 INPUT "ENTRA LA CONCENTRACION CORRECTA ";K(NK)
3550 PRINT AT 6+NK,0;"CURVA NUM. ";NK;" CONCENT. ";K(NK);" M"
3560 LET T(NK)=-(1/LN 10)*LN K(NK)
3570 GO TO 3510

```

```

3600 REM quitar una curva
3605 DIM A$(NUMCUR-2,12): DIM B$(NUMCUR-2,12)
3610 FOR M=2 TO NUMCUR
3620 FOR K=1 TO NUMCUR-2
3635 IF K<M-1 THEN LET J=K+1: GO TO 3640
3637 LET J=K+2
3640 LET A$(K)=STR$(F(J)-T(J)): LET B$(K)=STR$(T(J))
3655 NEXT K
3660 GO SUB 4000
3680 PRINT BRIGHT 1;" DATOS SIN LA CURVA ";M;" : "
3690 PRINT "P= ";(INT (PEND*1000))/1000,"O= ";(INT (ORD*1000))/1000
3700 PRINT BRIGHT 1;"R= ";(INT (RGR*10000))/10000; BRIGHT 0,"pAZ= ";-(INT ((ORD/PEND)*100))/100
3720 PRINT
3730 NEXT M
3740 RETURN
4000 REM SEGUNDA REGRESION
4010 DIM H(NUMCUR-2): DIM J(NUMCUR-2): DIM Z(NUMCUR-2): DIM W(NUMCUR-2): LET S1=0: LET S2=0:
  LET SXX=0: LET SXY=0: LET SYY=0: DIM V(NUMCUR-2): DIM Q(NUMCUR-2): LET SDIF=0
4020 FOR I=1 TO NUMCUR-2
4030 LET S1=S1+VAL A$(I)
4040 LET S2=S2+VAL B$(I)
4050 NEXT I
4060 LET MA=S1/(NUMCUR-2): LET MB=S2/(NUMCUR-2)
4070 FOR I=1 TO NUMCUR-2
4080 LET H(I)=(VAL A$(I)-MA)
4090 LET J(I)=(VAL B$(I)-MB)
4100 LET W(I)=H(I)*H(I)
4110 LET N(I)=J(I)*J(I)
4120 LET Z(I)=H(I)*J(I)
4130 LET SXX=SXX+W(I)
4140 LET SXY=SXY+Z(I)
4150 LET SYY=SYY+N(I)
4160 NEXT I
4170 LET PEND=SXY/SXX
4180 LET ORD=MB-(PEND*MA)
4190 FOR I=1 TO NUMCUR-2
4200 LET V(I)=ORD+PEND*(VAL A$(I))
4210 LET Q(I)=ABS ((VAL B$(I))-V(I))*ABS ((VAL B$(I))-V(I))

```

4220 LET SDIF=SDIF+Q(1)

4230 LET REGRE=(SYY-SDIF)/SYY

4240 LET RGR=SOR (ABS REGRE)

4250 RETURN

```

1 CLEAR 64735: LOAD *1;"centronics"CODE : RANDOMIZE USR 65150
2 POKE 64869,70
3 POKE 64832,27: POKE 64833,120: POKE 64834,1: LPRINT "???"
4 POKE 64835,39: POKE 64836,8
5 POKE 64837,54: POKE 64838,133: POKE 64839,55
10 REM "CALCULO DEL pKa DE UNA BASE
15 PRINT AT 5,0; BRIGHT 1;" CALCULO DEL pKa DE UNA BASE "
20 INPUT "mg DE BASE PESADOS? ";MG
25 PRINT : PRINT "PESADA: ";MG;" mg DE BASE"
27 INPUT "PESO MOLECULAR DE LA BASE? ";PMB
30 PRINT "PESO MOLECULAR = ";PMB
32 INPUT "VOLUMEN DE LA DISOLUCION? ";VDIS
34 PRINT "VOL. DISOLUCION= ";VDIS;" ml"
36 LET BI=MG/PMB/VDIS
37 IF ABS (0.01-BI)<0.0001 THEN LET BI=0.01
38 PRINT "CONC. BASE = ";BI;" N"
40 INPUT "NORMALIDAD DEL HCl? ";N
50 PRINT "CONC. HCl = ";N;" N"
58 INPUT "LECTURA pH INICIAL? ";PHIN
59 PRINT "pH INICIAL = ";PHIN
60 REM ENTRADA DE LOS DATOS DE LA VALORACION
70 INPUT "NUMERO TOTAL DE DATOS? ";NUMDAT
75 CLS
80 DIM V$(NUMDAT,4): DIM P$(NUMDAT,5): DIM K$(NUMDAT,10): DIM B$(NUMDAT,10): DIM L$(NUMDAT,10):
    DIM M$(NUMDAT,10)
83 PRINT TAB 0;"ADICION";TAB 10;"ml DE HCl";TAB 20;"LECTURA pH"
85 PRINT " _____ "
86 PLOT 75,175: DRAW 0,-150: PLOT 155,175: DRAW 0,-150
90 FOR I=1 TO NUMDAT
100 PRINT AT I+2,2;I
110 INPUT "VOLUMEN DE HCl? ";V$(I)
120 PRINT AT I+2,12;V$(I)
130 INPUT "pH LEIDO? ";P$(I)
140 PRINT AT I+2,24;P$(I)
150 NEXT I
160 PRINT AT 21,0;"PULSA UNA TECLA PARA CONTINUAR"

```

```

170 PAUSE 0
230 CLS : FOR I=1 TO NUMDAT
240 LET K$(1)=STR$ (VAL V$(1)*N/VDIS)
250 LET B$(1)=STR$ (BI-VAL K$(1))
255 IF VAL B$(1)=0 THEN LET L$(1)=" —": LET M$(1)=" —": GO TO 290
260 LET LL=((LN (VAL K$(1)/VAL B$(1)))/(LN 10))
261 IF ABS (LL)<0.0001 THEN LET L$(1)="0": GO TO 270
262 LET L$(1)=STR$ LL
270 LET M$(1)=STR$ (VAL L$(1)+VAL P$(1))
310 IF L$(1)<>" — " THEN LET R$=L$(1): GO SUB 2001: LET L$(1)=R$
320 IF M$(1)<>" — " THEN LET R$=M$(1): GO SUB 2002: LET M$(1)=R$
330 PRINT BRIGHT 1;L$(1),M$(1)
340 NEXT I
350 INPUT "CUANTOS VALORES QUIERES PARA HACER LA MEDIA?";NVAL
355 LET SUM=0
360 FOR I=1 TO NVAL
370 LET SUM=SUM+VAL M$(I)
380 NEXT I
390 LET MEDIA=SUM/NVAL: LET R$=STR$ MEDIA: GO SUB 2002: LET MEDIA=VAL R$
400 PRINT "MEDIA = ";MEDIA
410 LET SUMCUAD=0
420 FOR I=1 TO NVAL
430 LET SUMCUAD=SUMCUAD+(VAL M$(I)-MEDIA)*(VAL M$(I)-MEDIA)
440 NEXT I
450 LET DESV=SQR (SUMCUAD/NVAL): LET R$=STR$ (DESV): GO SUB 2002: LET DESV=VAL (R$)
460 PRINT "D.Q.M.= ";DESV
463 PRINT "PULSA C PARA QUE IMPRIMA O BIEN""PULSA E PARA VOLVER A LA MEDIA"
464 LET X$=INKEY$
465 IF X$="" THEN GO TO 464
466 IF X$="C" OR X$="c" THEN GO TO 470
467 IF X$="E" OR X$="e" THEN GO TO 350
468 GO TO 464
470 REM IMPRESION RESULTADOS
473 GO SUB 800
475 FOR I=1 TO 65: LPRINT " _ "; NEXT I: LPRINT : LPRINT
480 LPRINT TAB 3;"V (ml)";TAB 11;" pH";TAB 23;"BH+";TAB 33;"B";TAB 39;"log( BH+ / B )";TAB 57;"pKa"

```

```

490 FOR I=1 TO 65: LPRINT " _";: NEXT I: LPRINT : LPRINT
500 LPRINT TAB 5;"0";TAB 12;PHIN
510 FOR I=1 TO NUMDAT
515 IF VAL P$(I)<10 THEN LET TABPH=13: GO TO 520
516 LET TABPH=12
520 LPRINT TAB 5;V$(I);TAB (TABPH);P$(I);
530 LPRINT TAB 22;K$(I)( TO 5);TAB 32;B$(I)( TO 5);
534 IF L$(I,1)="-" THEN LET TABL=43: GO TO 540
536 LET TABL=44
540 LPRINT TAB (TABL);L$(I)( TO 6);TAB 57;M$(I)
550 NEXT I
560 LPRINT : FOR I=1 TO 65: LPRINT " _";: NEXT I: LPRINT
570 LPRINT : LPRINT : LPRINT "          pKa medio = ";MEDIA;" D.S.= 0";DESV
580 CLS : PRINT FLASH 1;AT 10,0;" PULSA UNA TECLA PARA VOLVER "" AL INICIO "
590 PAUSE 0
600 CLS : GO TO 10
800 LPRINT "      Concentraci??on: 0";BI;"N (";MG;" mg disueltos en ";VDIS;" ml"
810 LPRINT "      de una mezcla 1:1 de metanol y agua)"
820 LPRINT "      Temperatura: 25 ?????C"
830 LPRINT "      Valoraci??on con ??acido clorh??lorico ";N;" N"
835 LPRINT
840 RETURN
1999 GO TO 10000
2000 REM SBR. REDONDEO
2001 LET CIFRAS=10000: GO TO 2005
2002 LET CIFRAS=1000
2005 LET SUMAR=0
2010 LET REDO=INT ((VAL R$)*CIFRAS)
2020 LET T$=STR$ REDO
2030 IF VAL (T$(LEN T$))>=5 THEN LET SUMAR=1
2040 LET REDO=INT ((VAL R$)*(CIFRAS/10))+SUMAR
2050 LET R$=STR$ (REDO/(CIFRAS/10))
2060 RETURN

```