



TÍTULO DE PATENTE No. 363150

Titular(es): UNIVERSIDAD DE GUANAJUATO

Domicilio: Lascuráin de Retana No. 5, Colonia Centro, 36000, Guanajuato, Guanajuato, MÉXICO

Denominación: SÍNTESIS DE MOLÉCULAS HIBRIDAS PARA EL TRATAMIENTO DE ALÉRGIAS E HIPERTENSIÓN.

Clasificación: **CIP:** A61P37/00; A61K31/13; A61K31/34; A61K31/133; A61K31/135; A61K31/381; A61K31/397; A61K31/5375; C07C209/00; C07C215/08; C07C215/16
CPC: A61P37/00; A61K31/13; A61K31/34; A61K31/133; A61K31/135; A61K31/381; A61K31/397; A61K31/5375; C07C209/00; C07C215/08; C07C215/16

Inventor(es): MIGUEL ÁNGEL VÁZQUEZ GUEVARA; FABIOLA IRENE LÓPEZ VALLEJO; MERCED MARTÍNEZ ROSALES; YOLANDA ALCARAZ CONTRERAS

SOLICITUD

Número:	Fecha de Presentación:	Hora:
MX/a/2014/011329	22 de Septiembre de 2014	13:50

Vigencia: Veinte años

Fecha de Vencimiento: 22 de septiembre de 2034

Fecha de Expedición: 14 de febrero de 2019

La patente de referencia se otorga con fundamento en los artículos 1º, 2º fracción V, 6º fracción III, y 59 de la Ley de la Propiedad Industrial.

De conformidad con el artículo 23 de la Ley de la Propiedad Industrial, la presente patente tiene una vigencia de veinte años improrrogables, contada a partir de la fecha de presentación de la solicitud y estará sujeta al pago de la tarifa para mantener vigentes los derechos.

Quien suscribe el presente título lo hace con fundamento en lo dispuesto por los artículos 6º fracciones III y 7º bis 2 de la Ley de la Propiedad Industrial (Diario Oficial de la Federación (D.O.F.) 27/06/1991, reformada el 02/08/1994, 25/10/1996, 26/12/1997, 17/05/1999, 26/01/2004, 16/06/2005, 25/01/2006, 06/05/2009, 06/01/2010, 18/06/2010, 28/06/2010, 27/01/2012, 09/04/2012, 01/06/2016 y 13/03/2018); artículos 1º, 3º fracción V inciso a), 4º y 12º fracciones I y III del Reglamento del Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial (D.O.F. 14/12/1999, reformado el 01/07/2002, 15/07/2004, 28/07/2004 y 7/09/2007); artículos 1º, 3º, 4º, 5º fracción V inciso a), 16 fracciones I y III y 30 del Estatuto Orgánico del Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial (D.O.F. 27/12/1999, reformado el 10/10/2002, 29/07/2004, 04/08/2004 y 13/09/2007); 1º, 3º y 5º inciso a) del Acuerdo que delega facultades en los Directores Generales Adjuntos, Coordinador, Directores Divisionales, Titulares de las Oficinas Regionales, Subdirectores Divisionales, Coordinadores Departamentales y otros subalternos del Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial. (D.O.F. 15/12/1999, reformado el 04/02/2000, 29/07/2004, 04/08/2004 y 13/09/2007).

El presente oficio se signa con firma electrónica avanzada (FIEL), con fundamento en los artículos 7 BIS 2 de la Ley de la Propiedad Industrial; 3o de su Reglamento, y 1 fracción III, 2 fracción V, 26 BIS y 26 TER del Acuerdo por el que se establecen los lineamientos para el uso del Portal de Pagos y Servicios Electrónicos (PASE) del Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial, en los trámites que se indican.

LA DIRECTORA DIVISIONAL DE PATENTES NAHANNY CANAL REYES



Cadena Original:
NAHANNY MARISOL CANAL REYES|00001000000403252793|Servicio de Administración Tributaria|1695||MX/2019/26168|MX/a/2014/011329|Título de patente normal|1223|GAGV|Pág(s) 1|M8hqV807q6UDvH3HntgSqAND0oE=

Sello Digital:
vF/ejGVxQ2NC36CU+GtS6O/CGvKK4F4I9hha8sdcAg59LEW2Y+3gkDvRWgkdGjRVCCZqP01c7rzzIRM8idTXD76Mr Q92VQhQkEHXjvnmJNc/Xpaa14hBvnNG+Xw4N5CT3PRPYk8ZWKcZIPDqDQ63NBnZAxwpaoyfqZZUohvqZj02wDT+IWc ki7yTT/3Vs/Anzl+/wVWdx1bpLcniXl4afRDZDbDdZF5AJYMLs5TcMF/1994q3VvJ2W1F4Xz35KZ3/QSsIpx71WeQ jnpRU149glbOen3/HxbdvdX8E2Qy41ouVIPTZJYrXAAJzZDyV4FR1f2aYftWRAR0HKaFOWYw==



SÍNTESIS DE MOLÉCULAS HÍBRIDAS PARA EL TRATAMIENTO DE ALÉRGIAS E HIPERTENSIÓN

5 DESCRIPCIÓN

OBJETO DE LA INVENCION

El objeto de esta invención es la síntesis de una serie de compuestos con actividad biológica, como antihistamínicos y bloqueador del receptor de la acetilcolina, aplicando
10 conceptos de química verde. Considerando ciertas modificaciones estructurales para obtener una molécula híbrida, es decir; que contiene una región eficaz como antihistamínico y otra que la hace óptima como β -adrenérgicos. Y así, evitar los efectos adversos que ocasionan otros medicamentos actualmente recetados.

15 ANTECEDENTES

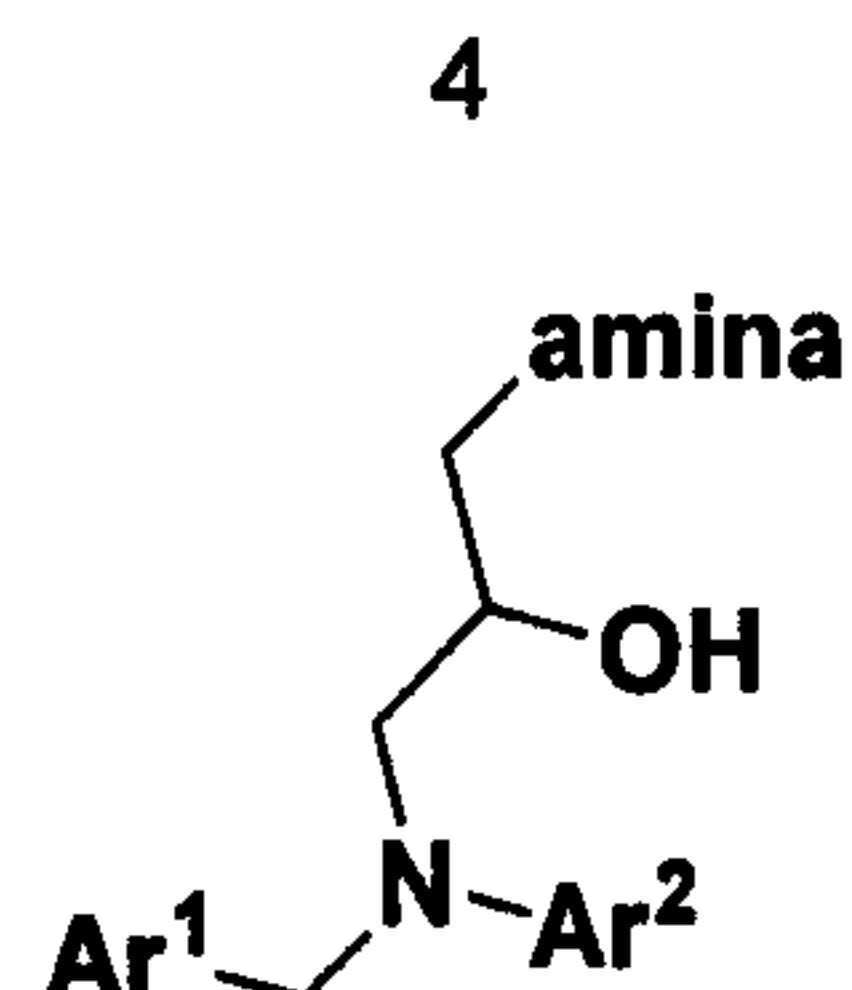
Es ampliamente aceptado que los antihistamínicos han encontrado su mayor potencial terapéutico en el tratamiento y gestión de los diversos trastornos alérgicos, incluidos los trastornos dermatológicos estacionales y de otro tipo. Estos fármacos son entre muchos, unos de los más prescritos, y numerosas publicaciones están disponibles.^{[1],[2]} Las
20 enfermedades alérgicas pueden afectar a la piel, al aparato respiratorio, al tracto gastrointestinal, y por ello pueden causar una gran variedad de síntomas en relación con el órgano afectado. En los últimos años ha crecido el número de casos de alergias alimentarias. Especialistas reconocen que esto es a consecuencia de diferentes factores que tienen que ver con el actual estilo de vida.^[3]

Los antihistamínicos se han usado durante los últimos 50 años para tratar enfermedades alérgicas, convirtiéndose en los medicamentos de mayor prescripción en México. Su denominación actual es “Antagonistas de los receptores de la histamina H1”. Su acción consiste en evitar el efecto aferente de la histamina en los diferentes tejidos del cuerpo, por medio de una competencia y bloqueo en el receptor específico de la histamina.^[4] Debido a su habilidad para cruzar la barrera hematoencefálica, la sedación es el efecto adverso más común de la primera generación de antihistamínicos. Las moléculas con núcleos base, como las aminas y etanolaminas, son de suma importancia en la rama farmacéutica, debido a su amplia actividad biológica. En este caso la amina terciaria mantiene un papel muy importante para fungir como un antihistamínico de primera generación, llamadas etilendiaminas. Así como la etanolamina, la cual es cabeza de una familia de fármacos como la difenhidramina, estos, tienen efectos anticolinérgicos adversos, como la sedación, pero no suelen presentar problemas gastrointestinales. El sistema inmunológico de una persona alérgica, en un intento de proteger al cuerpo contra algo que percibe como una amenaza, produce anticuerpos denominados inmunoglobulina E (IgE) contra el alérgeno. A su vez, estos anticuerpos hacen que las células denominadas mastocitos liberen ciertas sustancias químicas, como la histamina en el torrente sanguíneo. Los antihistamínicos H1 se clasifican de acuerdo a su permeabilidad en el SNC en fármacos de primera y segunda generación.^{[5],[6],[7]} Estructuralmente similares a la histamina, fácilmente cruzan la barrera hematoencefálica, produciendo a nivel del SNC, sedación y/o alteración de la función cognitiva. Son los más antiguos, relativamente baratos y muy extendidos. Aunque son efectivos para aliviar los síntomas de la alergia, también son agentes antagonistas del receptor de la acetilcolina. Algunos de los fármacos que se comercializan actualmente son:

doxilamina, hidroxicina, prometazina y clorfenamina. Los antihistamínicos de segunda generación son medicamentos mucho más selectivos para los receptores H1 periféricos y no tanto para los receptores colinérgicos e histaminérgicos del SNC. Moléculas lipofóbicas de alto peso molecular que presentan dificultad para atravesar la barrera hematoencefálica factor que contribuye a una menor incidencia de efectos adversos, algunos de estos fármacos son: acrivastina, loratadina, cetirizina, terfenadina y astemizol. Tienen una alta selectividad por el receptor H1, no presentan efectos anticolinérgicos y no todos penetran la barrera hematoencefálica del SNC, pero provocan efectos secundarios en otros órganos en dosis altas, ejemplos de estos son: azatadina, fenindamina, levocetirizina y difenilpiralina (Saunders Co, 1997).

Debido a que muchos de estos compuestos se encuentran en su forma enantioméricamente puros o enantiómeros activos, derivados de los de segunda generación. Su objetivo es aumentar la eficacia sobre los síntomas alérgicos a la vez que se disminuyen las reacciones adversas. Por ejemplo, la fexofenadina presenta un menor riesgo de producir arritmia cardíaca que la terfenadina. Sin embargo, hay escasa evidencia de alguna ventaja de la levocetirizina la desloratadina en comparación con la cetirizina y la loratadina respectivamente.

Derivado de estos antecedentes, en esta invención se describe una serie de compuestos híbridos derivados de etanolamina que tienen la fórmula siguiente:



En donde:

- 1) Ar¹ es un grupo 2-furil; Ar² es un grupo 4-OMePh, la amina es morfolina.
- 2) Ar¹ es un grupo 2-furil; Ar² es un grupo 4-OMePh, la amina es azetidina.
- 3) Ar¹ es un grupo 2-tienil; Ar² es un grupo 4-OMePh, la amina es morfolina.
- 4) Ar¹ es un grupo 4-FPh; Ar² es un grupo 4-OMePh, la amina en morfolina.
- 5) Ar¹ es un grupo 4-FPh; Ar² es un grupo 4-OMePh, la amina el azetidina.
- 6) Ar¹ es un grupo 2-tienil; Ar² es un grupo 4-ClPh, la amina es azetidina.
- 7) Ar¹ es un grupo 4-OMePh; Ar² es un grupo 4-OMePh, la amina es azetidina.

La invención que se desea proteger es una familia de compuestos híbridos derivados de etanolaminas, los cuales fueron sintetizados considerando algunos conceptos de química verde, en 4 etapas de reacción. Iniciando con la obtención de la imina por condensación de 1 equivalente de una amina aromática y 1.05 equivalentes de un aldehído aromático, usando una fuente de luz infrarroja para promover la reacción. Seguido de su reducción usando 1 equivalente de borohidruro de sodio y 1.2 equivalentes de ácido bórico en una mezcla 1:1 de THF/MeOH (tetrahidrofurano/metanol). Posteriormente se realizó el ataque nucleofílico de la amina secundaria, aromática (resultado de la reducción) a 2.5 equivalentes de la epiclorhidrina en conjunto con un 25% en peso de un óxido mixto, cuya fracción molar va desde 0.3 a 0.5 de Al/Mg –material que favorece la apertura de la epiclorhidrina, seguida de la adición nucleofílica de 1 equivalente de una amina secundaria cíclica al producto resultante del ataque nucleofílico al oxirano.

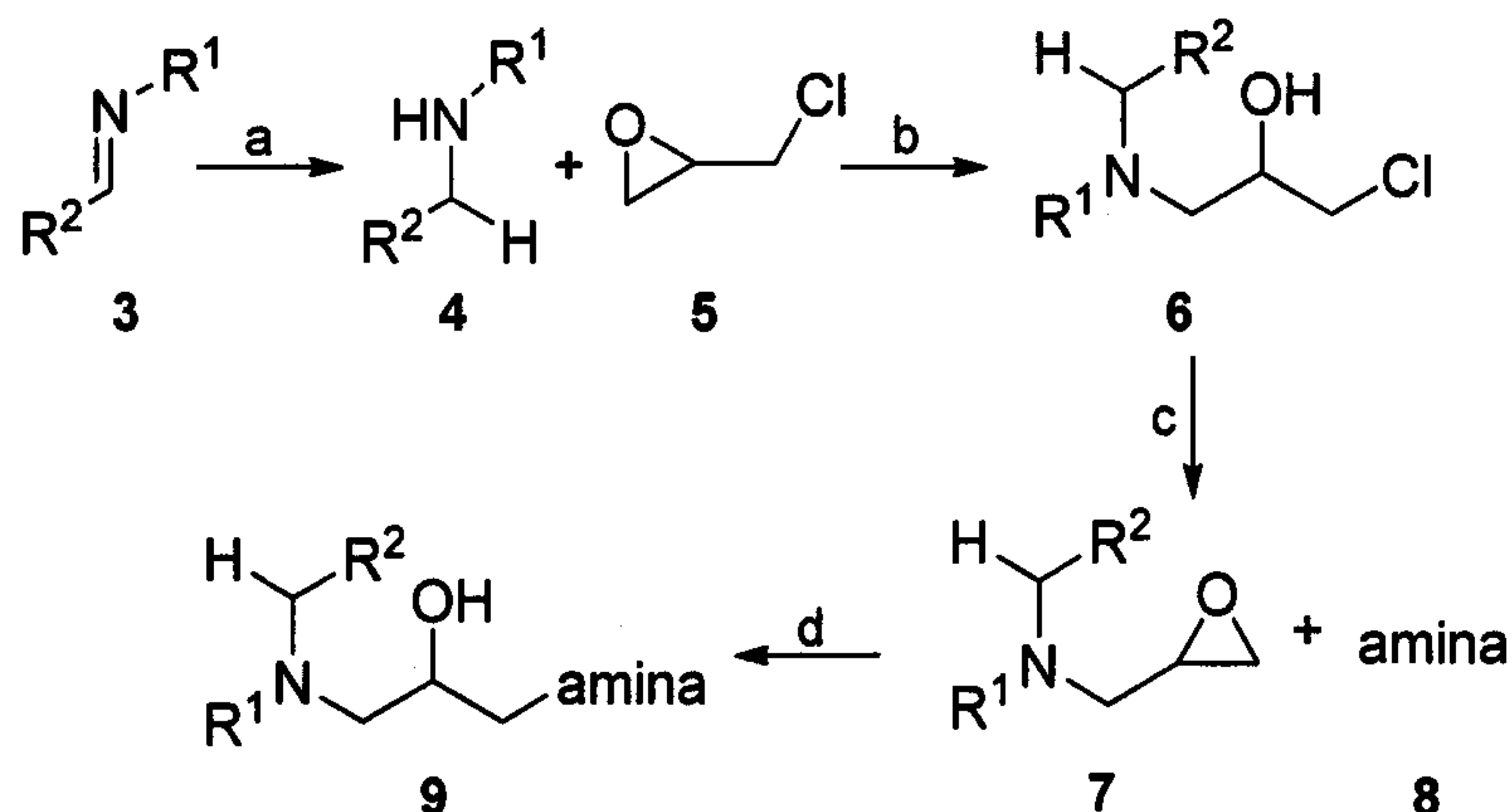
Así, una familia de derivados de etanolamina fue sintetizada en tiempos de reacción relativamente largos, pero totalmente amigable para el medio ambiente (de 8 a 18 horas) y con muy buenos rendimientos que van del 70 a 90%.

Las ventajas de la síntesis de estos compuestos es la ruta que se sigue sin generar residuos peligrosos y sin complicados pasos de purificación haciendo evidente los excelentes rendimientos, así como; su aplicación ya que son eficientes como antihistamínicos y potenciales para ser usados como bloqueadores del receptor de la acetilcolina y como β -adrenérgicos por su cercana descripción a una molécula híbrida.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

- Figura 1.** 1a) Espectro de RMN de (^1H) y 1b) Espectro de RMN de (^{13}C) del **1-((2-furanilmetil)(4-metoxifenil)amino)-3-morfolinopropan-2-ol.**
- 10 **Figura 2.** 2a) Espectro de RMN de (^1H) y 2b) Espectro de RMN de (^{13}C) del **1-((2-furanilmetil)(4-metoxifenil)amino)-3-acetidinopropan-2-ol.**
- Figura 3.** 3a) Espectro de RMN de (^1H) y 3b) Espectro de RMN de (^{13}C) de **1-((2-tiofenilmetil)(4-metoxifenil)amino)-3-morfolinopropan-2-ol.**
- Figura 4.** 4a) Espectro de RMN de (^1H) y 4b) Espectro de RMN de (^{13}C) de **1-((4-fluorobencil)(4-metoxifenil)amino)-3-morfolinopropan-2-ol.**
- 15 **Figura 5.** 5a) Espectro de RMN de (^1H) y 5b) Espectro de RMN de (^{13}C) de **1-((4-fluorobencil)(4-metoxifenil)amino)-3-acetidinopropan-2-ol.**
- Figura 6.** 6a) Espectro de RMN de (^1H) y 6b) Espectro de RMN de (^{13}C) de **1-((2-tiofenilmetil)(4-clorofenil)amino)-3-acetidinopropan-2-ol.**
- 20 **Figura 7.** 7a) Espectro de RMN de (^1H) y 7b) Espectro de RMN de (^{13}C) de **1-((4-metoxibencil)(4-metoxifenil)amino)-3-acetidinopropan-2-ol.**

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION



$\text{R}^1 = 4\text{-MeOPh}, 4\text{-ClPh}$

$\text{R}^2 = \text{fural}, \text{tiofenil}, 4\text{-FPh}, 4\text{-MeOPh}$

amina = morfolina, azetidina

10

La metodología empleada para sintetizar las iminas **3** ya ha sido reportada por Delgado y col. Consiste en colocar en un matraz bola, la amina (1eq) y el aldehído (1.05eq) correspondientes, con un refrigerante allinh. Esta mezcla se irradia con luz infrarroja, proporcionada por la lámpara; con intensidades de 30-40 volts (90-120°C), monitoreando por CCF. El crudo de

15 reacción se lava con hexanos a temperatura ambiente y se cristaliza en hexanos frio. La síntesis de la amina **4** se realiza a partir del producto anterior. Se toma el crudo de reacción de la síntesis de la imina **3** y se adiciona la cantidad necesaria de disolvente, una mezcla de metanol y tetrahidrofurano (MeOH:THF/1:1). La disolución se pone en un baño de hielo con sal (0°C). Se

20 adiciona el NaBH₄ (1eq) ya en agitación, se adiciona el H₃BO₃ (1.2eq) poco a poco y se monitorea a través de CCF. Una vez terminada la reacción se adicionan 5mL de una disolución saturada de NaHCO₃. Se realizan extracciones con CH₂Cl₂ (3x5mL), la fase orgánica se seca con Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se quita con rota evaporador (15min, 400mbar, 35°C). Se recristaliza en CH₂Cl₂/éter de petróleo. El ataque nucleofílico de la amina secundaria **4**,

resultante del anterior procedimiento; a la epiclorhidrina **5**, es la tercer etapa de reacción. La amina secundaria **4** (1eq), se disuelve en la cantidad necesaria de MeOH (~3mL) y se adiciona el óxido mixto (25%wt), se pone bajo atmósfera de Nitrógeno y se pone en agitación, en seguida se adiciona el CH₂Cl₂, la tercera parte de lo que se adiciona de MeOH; se deja en agitación mientras se adiciona la epiclorhidrina **5** (2.5eq). La reacción se estandariza a una temperatura máxima de 30°C. Se va monitoreando por CCF, una vez que termina; el crudo de reacción se filtra en un embudo de filtración rápida, con una cama de celita, con AcOEt. El disolvente se retira en rota evaporador (30min, 240mbar, 30°C). Y para la obtención de los productos finales, la amina terciara **6** (1eq), producto de la adición nucleofílica al oxirano de la epiclorhidrina se disuelve en MeOH y se le adiciona gota a gota una solución de NaOH (1.5M), en un baño de hielo y se deja en agitación durante 30min. A la solución anterior se le adiciona poco a poco la amina secundaria correspondiente **8** (1.1eq) y se deja en agitación. Ambas etapas se monitorean por CCF. Se le realizan extracciones con CH₂Cl₂ (2x10mL). Se separan las fases, y la fase orgánica se seca con Na₂SO₄. Se le quita el disolvente en el rotaevaporador (20min, 560mbar, 30°C). Al aceite resultante se le practica una percolada con una cama de celita, con un sistema 9:1 (Hex/AcOEt), aislando una sola mancha, el disolvente se retira nuevamente con rotaevaporador (30min, 240mbar, 30°C). Para conseguir los siguientes productos:

1-((2-furanilmetil)(4-metoxifenil)amino)-3-morfolinopropan-2-ol (figura 1): Apariencia: aceite color anaranjado obscuro, PM: 346.41 g/mol, %R: 92, Rf: 0.40 (7:3, Hex/AcOEt), RMN ¹H (300MHz, CDCl₃): δ 7.34 (s, 1H), 6.81 (t, J = 7.7 Hz, 4H), 6.27 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.92 (s, 1H), 3.71 (dd, J = 11.7, 7.4 Hz, 7H), 3.38 – 3.21 (m, 2H), 2.66 – 2.51 (m, 2H), 2.37 (dt, J = 12.4, 10.4 Hz, 4H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 152.5-152.5, 143.3, 141.7, 116.7, 114.5, 110.1, 107.6, 66.9, 65.4, 62.5, 56.4, 55.6, 53.9, 50.3.

1-((2-furanilmetil)(4-metoxifenil)amino)-3-acetidinpropan-2-ol (figura 2):

Apariencia: aceite espeso color amarillo, PM: 316.39 g/mol, %R: 84, Rf: 0.10 (8:2, Hex/AcOEt), RMN 1H (200MHz, CDCl₃): δ 7.26 (s, 1H), 6.78 (dd, $J = 3.7, 1.6$ Hz, 2H), 6.72 (d, $J = 1.4$ Hz, 2H), 6.20 (dt, $J = 7.8, 3.9$ Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.89 (m, 1H), 3.66 (s, 3H),
5 3.36 (dt, $J = 6.7, 3.3$ Hz, 1H), 3.35 – 3.30 (m, 3H), 3.31 – 3.26 (m, 4H), 3.21 (dd, $J = 14.4, 7.9$ Hz, 2H), 2.72 (s, 1H). 13C RMN (50 MHz, CDCl₃) δ 153.1, 152.4, 143.2, 142.0, 117.2, 114.9, 114.6, 110.3, 107.8, 74.5, 68.2, 59.3, 55.7, 55.2, 50.7.

1-((2-tiofenilmetil)(4-metoxifenil)amino)-3-morfolinopropan-2-ol (figura 3):

Apariencia: aceite color ámbar, PM: 362.49 g/mol, %R: 71, Rf: 0.10 (8:2, Hex/AcOEt),
10 RMN 1H (200MHz, CDCl₃): δ 7.31(m, 1H), 6.56-6.92 (m, 7H), 4.53 (s, 2H), 4.95 (m, 1H), 3.78-3.65 (m, 7H), 3.41-3.20 (m, 2H), 3.13 (s, 1H), 2.68-2.36 (m, 6H). RMN 13C (50 MHz, CDCl₃) δ 153.0, 143.1, 142.5, 126.7, 125.2, 124.5, 117.2, 114.7, 67.1, 65.5, 62.7, 56.4, 55.7, 53.9, 52.8.

1-((4-fluorobencil)(4-metoxifenil)amino)-3-morfolinopropan-2-ol (figura 4):

15 Apariencia: aceite espeso color café-rojizo, PM: 374.45 g/mol, %R: 78, Rf: 0.12 (8:2, Hex/AcOEt), RMN 1H (200MHz, CDCl₃): δ 7.15 (ddd, $J = 12.8, 7.4, 5.5$ Hz, 2H), 6.98 – 6.91 (m, 2H), 6.81 – 6.71 (m, 4H), 4.50 – 4.43 (m, 2H), 4.03 – 3.95 (m, 1H), 3.77 – 3.62 (m, 5H), 3.47 – 3.27 (m, 5H), 2.60 – 2.29 (m, 3H). RMN 13C (50 MHz, CDCl₃) δ 164.3, 159.4, 152.6, 143.2, 134.3, 128.8, 116.3, 115.8, 115.5, 115.1, 114.7, 74.6, 68.4, 67.0, 65.4,
20 62.7, 59.2, 55.7.

1-((4-fluorobencil)(4-metoxifenil)amino)-3-acetidinpropan-2-ol (figura 5):

Apariencia: aceite espeso color café-rojizo, PM: 344.42 g/mol, %R: 95, Rf: 0.11 (8:2, Hex/AcOEt), RMN 1H (200MHz, CDCl₃): δ 7.17 – 7.12 (m, 2H), 7.01 – 6.91 (m, 2H),

6.83 – 6.73 (m, 5H), 4.45 (s, 2H), 4.05 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.51 – 3.23 (m, 8H), 2.57 (s, 1H), 1.26 (s, 1H). RMN 13C (50 MHz, CDCl₃) δ 164.3, 159.4, 152.5, 143.1, 134.3, 128.8, 128.6, 116.3, 115.5, 115.2, 114.7, 74.6, 68.4, 59.2, 56.2, 55.7, 55.1.

1-((2-tiofenilmetil)(4-clorofenil)amino)-3-acetidinpropan-2-ol (figura 6):

5 Apariencia: aceite muy espeso color ámbar, PM: 336.88 g/mol, %R: 96, Rf: 0.09 (8:2, Hex/AcOEt), RMN 1H (300MHz, CDCl₃): δ 7.23 – 7.11 (m, 3H), 6.95 – 6.78 (m, 2H), 6.75 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 4.71 (s, 2H), 4.06 (s, 1H), 3.56 – 3.32 (m, 8H), 2.43 (s, 1H), 1.26 (s, 1H). 13C RMN (50 MHz, CDCl₃) δ 146.87, 141.66, 129.04, 126.88, 125.05, 124.44, 122.41, 114.72, 114.36, 74.31, 68.59, 59.21, 53.98, 51.07.

10

1-((4-metoxibencil)(4-metoxifenil)amino)-3-acetidinpropan-2-ol (figura 7):

Apariencia: aceite color morado oscuro, PM: 356.46 g/mol, %R: 86, Rf: 0.08, RMN 1H (200MHz, CDCl₃): δ 7.10 (m, 2H), 6.78-6.83 (m, 6H), 4.41 (s, 2H), 3.98 (m, 1H), 3.75 (m, 8H), 3.34-3.39 (m, 8H), 2.52 (s, 1H). RMN 13C (50 MHz, CDCl₃) δ 159.1, 153.2, 152.0, 130.3, 128.0, 115.6, 115.1, 114.5, 113.7, 113.4, 74.4, 68.1, 66.8, 59.0, 55.5, 55.0.

15

Estos compuestos presentan la propiedad de actuar como antihistamínicos, su evaluación lo respalda, al haber sido comparados con el compuesto control (teofilina), presentando resultados muy cercanos e inclusive mejores que el control.

Ejemplo 1

20 **Síntesis del 1-((2-furanilmetil)(4-metoxifenil)amino)-3-acetidinpropan-2-ol**

Su síntesis inicia con la formación de la imina, a partir de la mezcla de reacción entre 1.05 equivalentes del 2-carboxifuraldehído y 1 equivalente de la 4-metoxianilina, esta mezcla se expone a una luz infrarroja a 30V (40°C) durante 35 minutos. El crudo de reacción se

disuelve en 5mL de una mezcla 1:1 metanol/tetrahidrofurano y se pone en un baño con hielo, a esta se le adicionan 1equivalente de borohidruro de sodio y 1.2 equivalentes de ácido bórico –agregando poco a poco, por periodos de hasta 20 minutos- una vez que terminó la adición se dejó en agitación durante 1 hora. Finalizando la reacción se realizan

5 extracciones con diclorometano (2x10mL). El sólido resultante se disuelve en 5mL de Metanol y se adicionan 15%wt de óxido mixto (Al/Mg, con una fracción molar de 0.4), se deja en agitación durante 20 minutos y se le adicionan 1.5mL de diclorometano, seguido de 2.5 equivalentes de epiclorhidrina y esto se somete a una temperatura de 40°C durante 12. Terminando la reacción se realiza una percolada con una cama de celita con acetato de

10 etilo. El aceite resultante (1 equivalente) se redisuelve en metanol y se coloca en un baño de hielo, se le adiciona gota a gota una solución de NaOH (1.5M), 3mL y se deja en agitación durante 30 minutos. Pasando este tiempo se adicionan 1.1 equivalentes de la azetidina y se deja en agitación durante 11 horas, terminada la reacción se le realizan extracciones con diclorometano (2x10mL), se separan las fases y la fase orgánica se seca con sulfato de

15 magnesio, se retira el disolvente con rota-evaporador y al aceite resultante se le practica un percolada con una cama de celita, con un sistema 9:1 hexano/acetato de etilo, así obteniendo el producto final. Aceite color amarillo, PM: 316.39 g/mol, %R: 84, R_f: 0.10 (8:2, Hex/AcOEt).

20 Ejemplo 2

Síntesis del 1-((4-fluorobencil)(4-metoxifenil)amino)-3-acetidinpropan-2-ol

Se maneja la misma metodología que en el ejemplo 1 variando solo el voltaje de la lámpara infrarroja, 50V (80°C) durante 20 minutos, así como, la duración de la reacción de

reducción, la cual tiene una duración de 55 minutos. Al igual que la reacción del ataque nucleofílico por parte de la azetidina al oxirano, que se lleva a cabo en 10 horas, resultando un aceite color café-rojizo, PM: 344.42 g/mol, %R: 95, R_f: 0.11 (8:2, Hex/AcOEt).

Ejemplo 3

5

Síntesis del 1-((4-metoxibencil)(4-metoxifenil)amino)-3-acetidinpropan-2-ol

De acuerdo con la metodología del ejemplo 1 teniendo las variaciones en el voltaje de la lámpara infrarrojo, 30V (40°C) y el tiempo de reacción, 25 minutos. La reacción de reducción se lleva a cabo en 17 horas. Seguido por la apertura de la epiclorhidrina, la cual se lleva a cabo en 7 horas. Finalmente realizando la reacción de ataque nucleofílico por parte de la azetidina, la cual dura 10 horas, obteniendo finalmente un aceite color morado obscuro, PM: 356.46 g/mol, %R: 86, R_f: 0.08 (8:2, Hex/AcOEt).

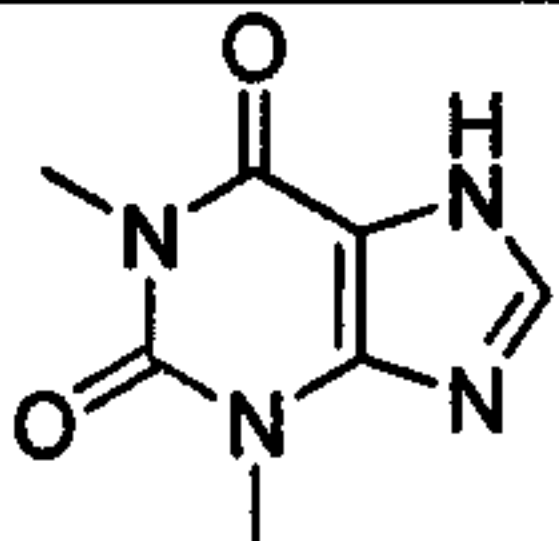
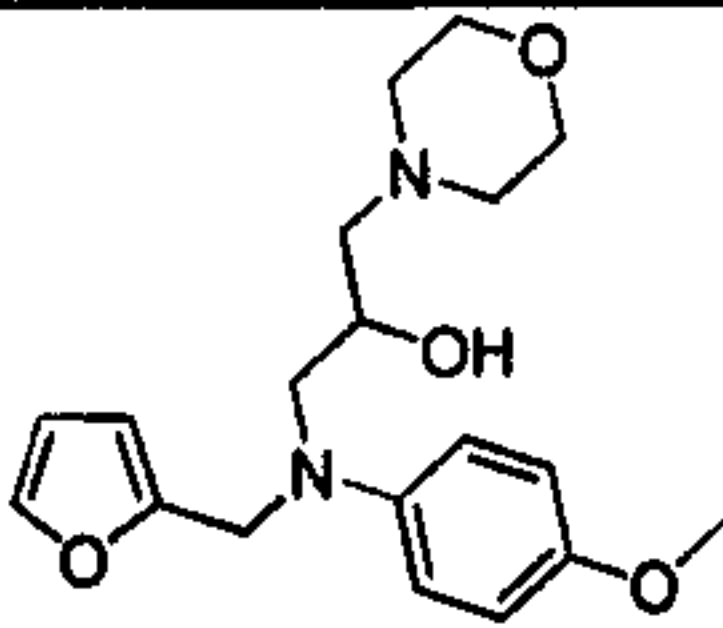
Ejemplo 4

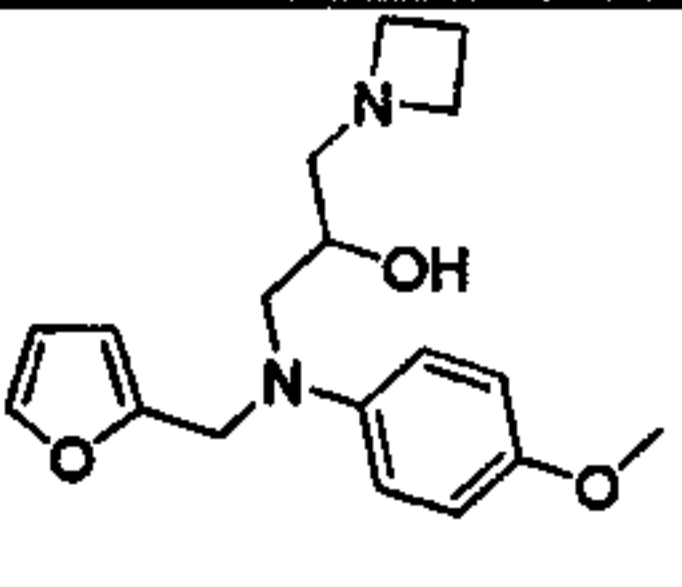
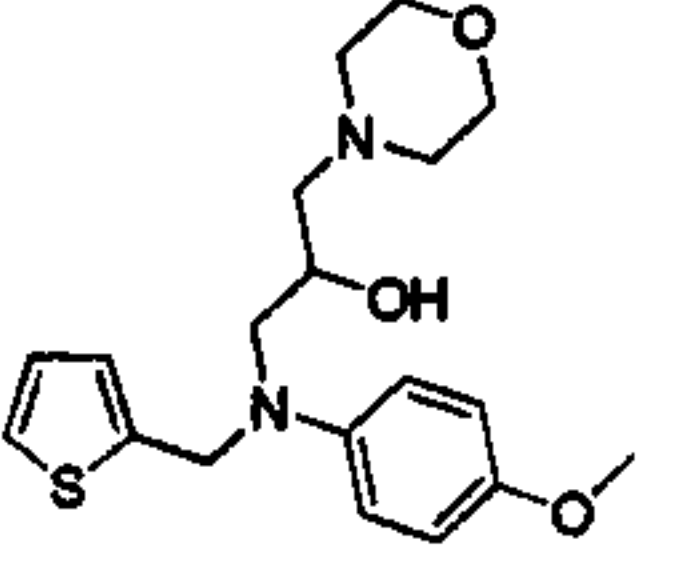
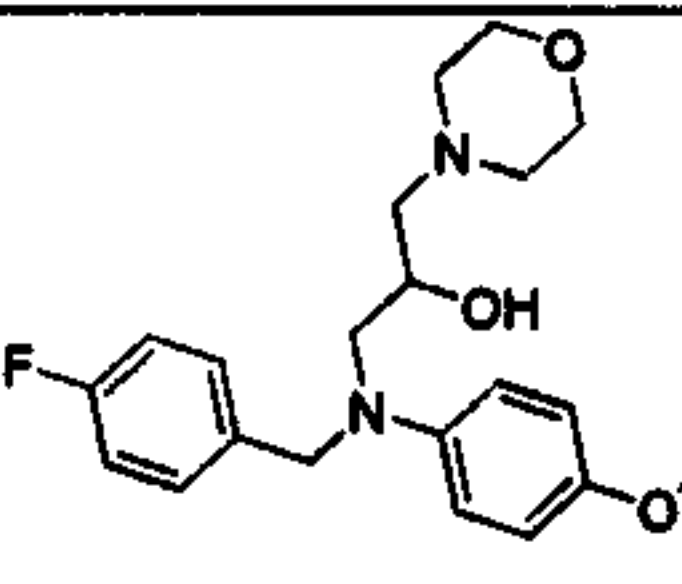
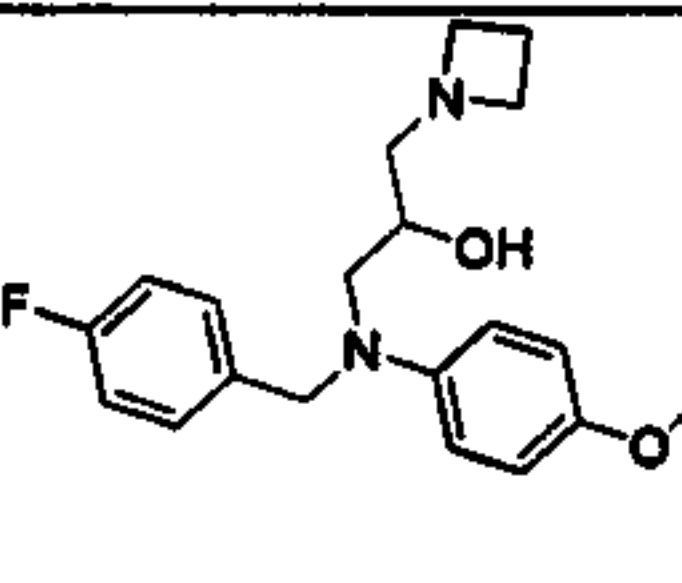
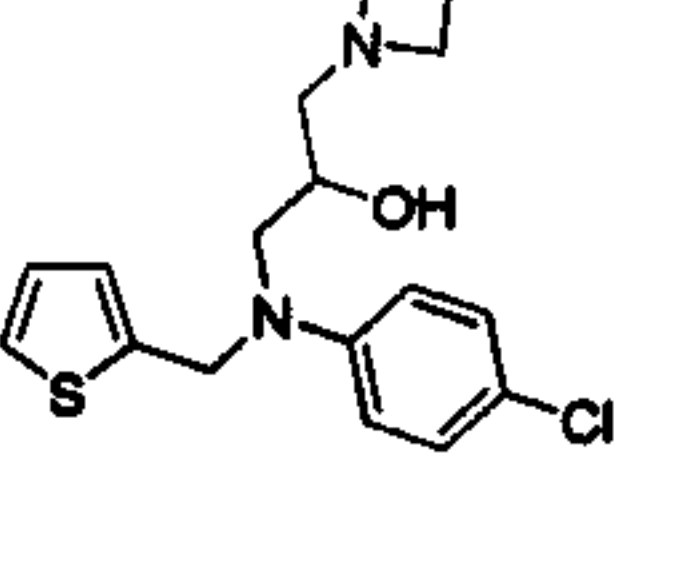
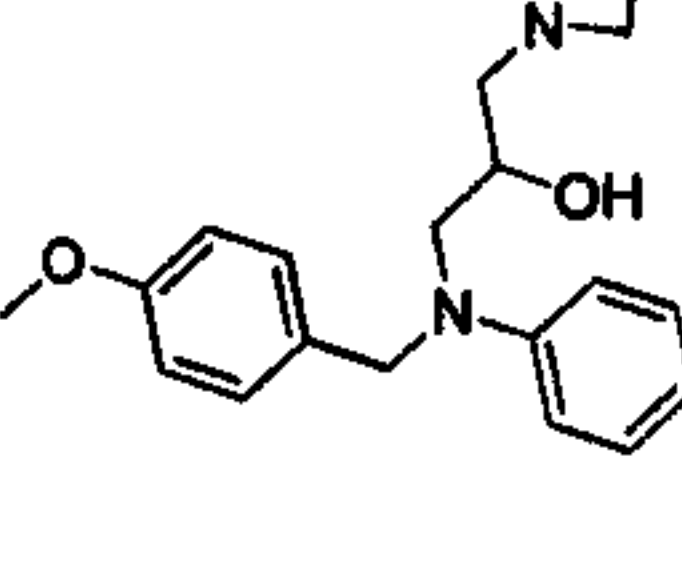
15

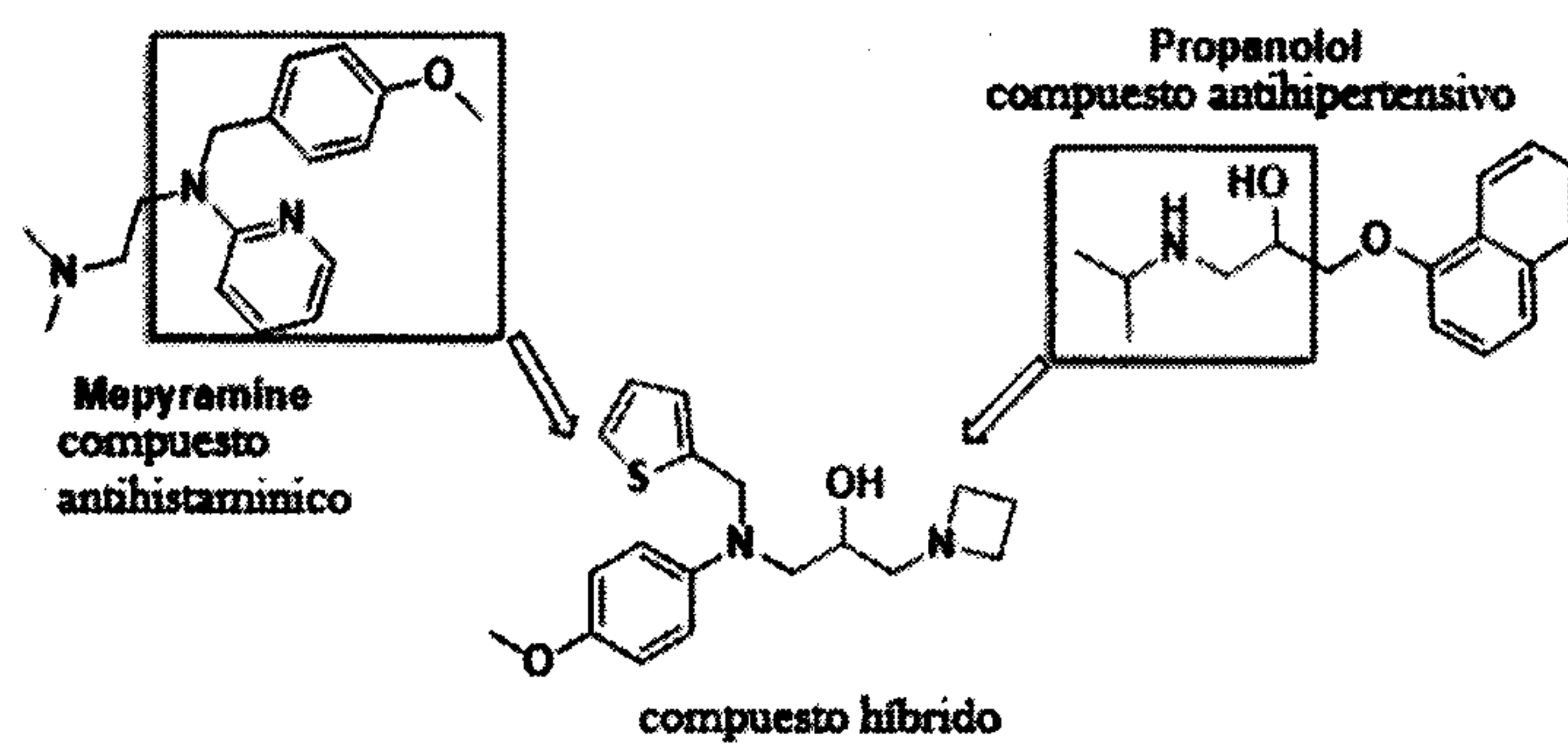
Para el estudio biológico se realizó un ensayo biológico con anillos de tráquea de rata para evaluar la acción de antihistamínicos. El ensayo está basado en la actividad de relajación de la tráquea, uno de los principales síntomas de la alergia, siendo esta responsable de los ataques asmáticos. La histamina produce contracciones en los tejidos que contengan músculo liso, como es en el intestino delgado y en la tráquea. En los procesos asmáticos hay dos eventos, uno de ellos es un proceso inflamatorio mediado por citosinas y el otro es un proceso contráctil de la musculatura lisa mediado por acetilcolina, histamina, entre otros.

El tratamiento más efectivo en las reacciones de hipersensibilidad consiste en evitar el antígeno o el ambiente desencadenante. Cuando esto no es posible, es útil el tratamiento farmacológico. Para este caso, si se incluye un antihistamínico, este puede producir una relajación del tejido ya que podría bloquear el efecto contráctil que causa la histamina. Los antihistamínicos producen sus efectos a través de una acción antagonista a nivel de los receptores histamínicos H1. En la periferia, la acción de estos agentes es capaz de inhibir las reacciones alérgicas cuando el principal mediador implicado es la histamina.

La comparativa se montó para Teofilina, un alcaloide que relaja el músculo liso, principalmente en de bronquios, estimula el sistema nerviosos central y músculo cardiaco. Su uso terapéutico, es en el tratamiento de asma y como diurético. Todos los compuestos de la 3.7 tienen similitud estructural con los β -bloqueadores, en la cadena de propanolamina y con los antihistamínicos al tener dos aminas terciarias. Para discutir los resultados se hace referencia a los compuestos, utilizando la clave asignada en el laboratorio en donde fueron realizadas las pruebas. Todos los compuestos fueron evaluados en un modelo de anillos de tráquea aislada de rata pre-contráidos con carbacol [1 μ M], esto con la finalidad de conocer su efecto relajante sobre músculo liso de tráquea. Obteniendo los resultados siguientes:

ClaveLab12	Estructura	PM	Predicción PASS [%]	E _{max} [%]	CE ₅₀ [μ M]
Control		180.17	---	100	147
1		346	52.2	87	147

2		316	58.7	100	62
3		362	56.6	91	167
4		374	72.8	88	149
5		344	36.1	100	154
6		367	70	86	167
7		358	42.4	99	138



Así como la comparación con los resultados arrojados por un programa computacional,

5 basándose en la actividad del farmacóforo, el programa PASS (Prediction of Activity

Spectra for Substances) está diseñado para dar valores estimados, comparando las moléculas con las ya reportadas y estudiadas, es decir un estudio DOCKING.

REFERENCIAS

- 5 [1] (a) Sneader, W. Histamine and the Classic Antihistamines. *Drug News Perspect.* **2001**, 14 (10), 618-624. (b) Walsh, G. M.; Annunziato, L.; Frossard, N.; Knol, K.; Levander, S.; Nicolas J.-M.; Taglialatela, M.; Tharp, M. D.; Tillement, J. P.; Timmerman, H. New Insights into the Second Generation Antihistamines. *Drugs.* **2001**, 61 (2), 207-236.
- [2] López Perez, G.; Morfin Maciel, B.; Mejía Covarrubias, F.; Vargas, F. Factores de riesgo relacionados con enfermedades alérgicas en la Ciudad de México; *Revista Alergia México.* **2010**, 57 (1), 18-25.
- [3] Hindmarch, I. CNS Effects of Antihistamines: Is There a Third Generation of Nonsedative Drugs? *Clin. Exp. All. Rev.* **2002**, 2, 26-31.
- 15 [4] Montes-Montes, J.; Flores-Flores, J.; Alfonso-Barrón, E. Histamina, receptores y antagonistas; *Rev. Med. Hosp. Gen. Mex.* **2005**, 68 (3), 164-169.
- [5] (a) Oppenheimer, J. J.; Casale, T. B. Next Generation Antihistamines: Therapeutic Rationale, Accomplishments and Advances. *Exp. Opin. Investig. Drugs.* **2002**, 11 (6), 807-817. (b) Liantao, L.; Kracht, J.; Peng, S.; Berhardt, G.; Buschauer, A. Synthesis and Pharmacological Activity of Fluorescent Histamine H1 Receptor Antagonists Related to
- 20 Mepyramine; *Bio & Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 1245-1248. (c) Bernard Idson. Antihistamine Drugs., *Chem. Rev.*, **1950**, 47 (3), 307-527.
- [6] Larsen, J.S. Do Antihistamines Have a Role in Asthma Therapy? *Rhin. Int. J.* **2000**, 121, 28s-33s.

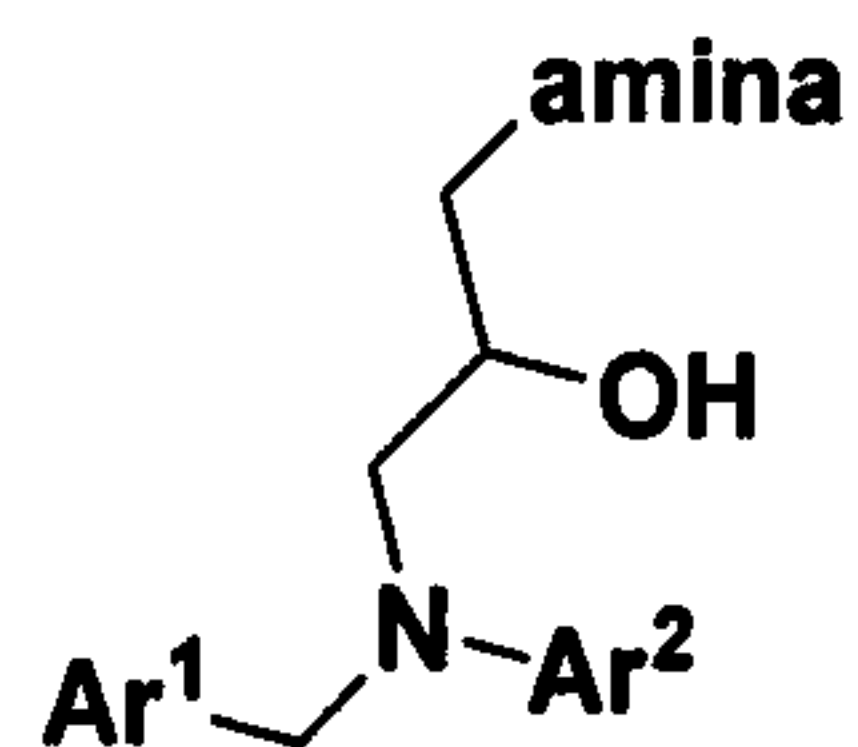
[7] Simons, R. Allergy & Asthma Report. *An Allergy Asthma Immunol.* 1999, 83 (5), 181-488.

REIVINDICACIONES

Habiendo descrito lo suficiente mi invención reclamo de mi propiedad el contenido de las siguientes cláusulas:

1. Compuesto híbrido derivado de etanolamina que tiene la fórmula siguiente:

5

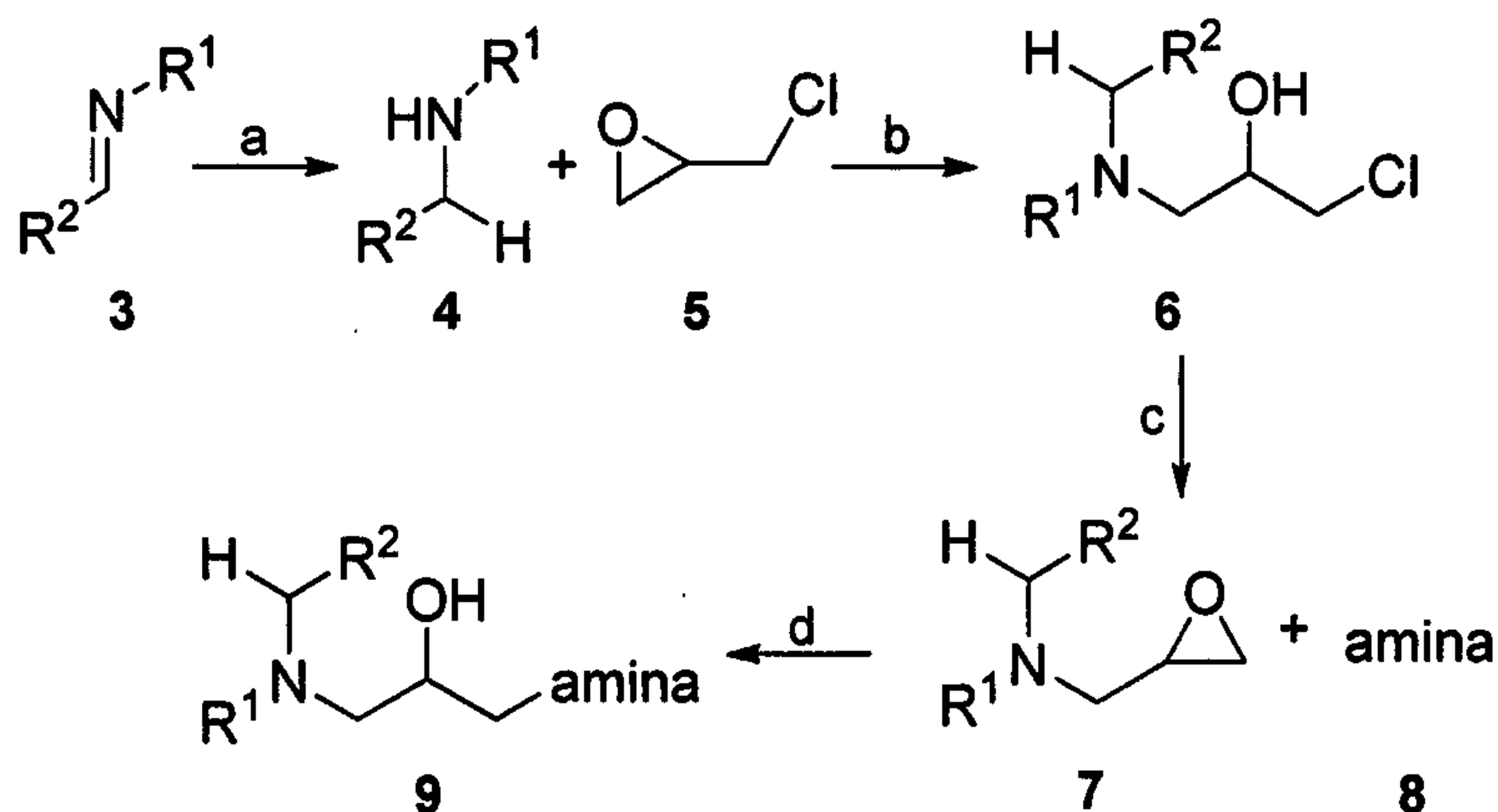


En donde:

- 1) Ar¹ es un grupo 2-furil; Ar² es un grupo 4-OMePh, la amina es morfolina.
- 2) Ar¹ es un grupo 2-furil; Ar² es un grupo 4-OMePh, la amina es azetidina.
- 3) Ar¹ es un grupo 2-tienil; Ar² es un grupo 4-OMePh, la amina es morfolina.
- 4) Ar¹ es un grupo 4-FPh; Ar² es un grupo 4-OMePh, la amina es morfolina.
- 5) Ar¹ es un grupo 4-FPh; Ar² es un grupo 4-OMePh, la amina es azetidina.
- 6) Ar¹ es un grupo 2-tienil; Ar² es un grupo 4-ClPh, la amina es azetidina.
- 7) Ar¹ es un grupo 4-OMePh; Ar² es un grupo 4-OMePh, la amina es azetidina.

2. Método para la obtención de un compuesto híbrido derivado de etanolamina de fórmula de acuerdo a la reivindicación 1 que se caracteriza por las siguientes etapas:

10



15

R¹= 4-MeOPh, 4-ClPh
 R²= furil, tiofenil, 4-FPh, 4-MeOPh
 amina= morfolina, azetidina

- a) Obtención de la amina secundaria **4**, de la reacción de reducción de la imina **3** (1eq) utilizando NaBH_4 (1eq) y H_3BO_3 (1.2eq); como agente reductor, en una mezcla de disolventes tetrahidrofurano/metanol en una proporción 1:1 a 0°C , condiciones de reacción **a**.
- 5 b) Obtención de la amina terciaria **6**, por medio del ataque nucleofílico de la amina **4** (1eq) a la epiclorhidrina **5** (2.5eq), utilizando como catalizador un óxido mixto de aluminio/magnesio (25%wt) en metanol a una temperatura de 30°C , condiciones de reacción **b**.
- 10 c) Formación de los derivados de etanol amina **9**, mediante la reacción de formación del oxirano **7** a partir de la amina **6** con una solución 1.5M de hidróxido de sodio a 0°C , condiciones de reacción **c**. Por medio del ataque nucleofílico de la amina cíclica **8** (1.1eq) al oxirano **7** en metanol, condiciones de reacción **d**.
- 15 3. Compuesto híbrido derivado de etanolamina de fórmula de acuerdo a la reivindicación 1 para usarse como antihistamínico o como β -adrenérgicos según sea el caso.

RESUMEN

En este trabajo, se obtiene la síntesis de una serie de compuestos con actividad antihistamínica y potencial actividad antihipertensiva, debido a su naturaleza híbrida, a través de una ruta sintética que nos permitió modificar las características principales de nuestros compuestos objetivo; buscando las condiciones de reacción más suaves y eficaces, aplicando algunos conceptos de química verde como: ausencia de disolventes, manejo de fuentes alternas de energía, uso de agua y alcoholes para evitar el manejo de disolventes tóxicos, uso de óxidos mixtos (MO's), para catalizar de manera económica y reutilizable la penúltima etapa de reacción, bajo condiciones básicas. Así como, de manera adjunta se obtienen los resultados de la evaluación de la actividad biológica que éstos presentan como antagonistas de los receptores H1, de 1a generación.

1/7

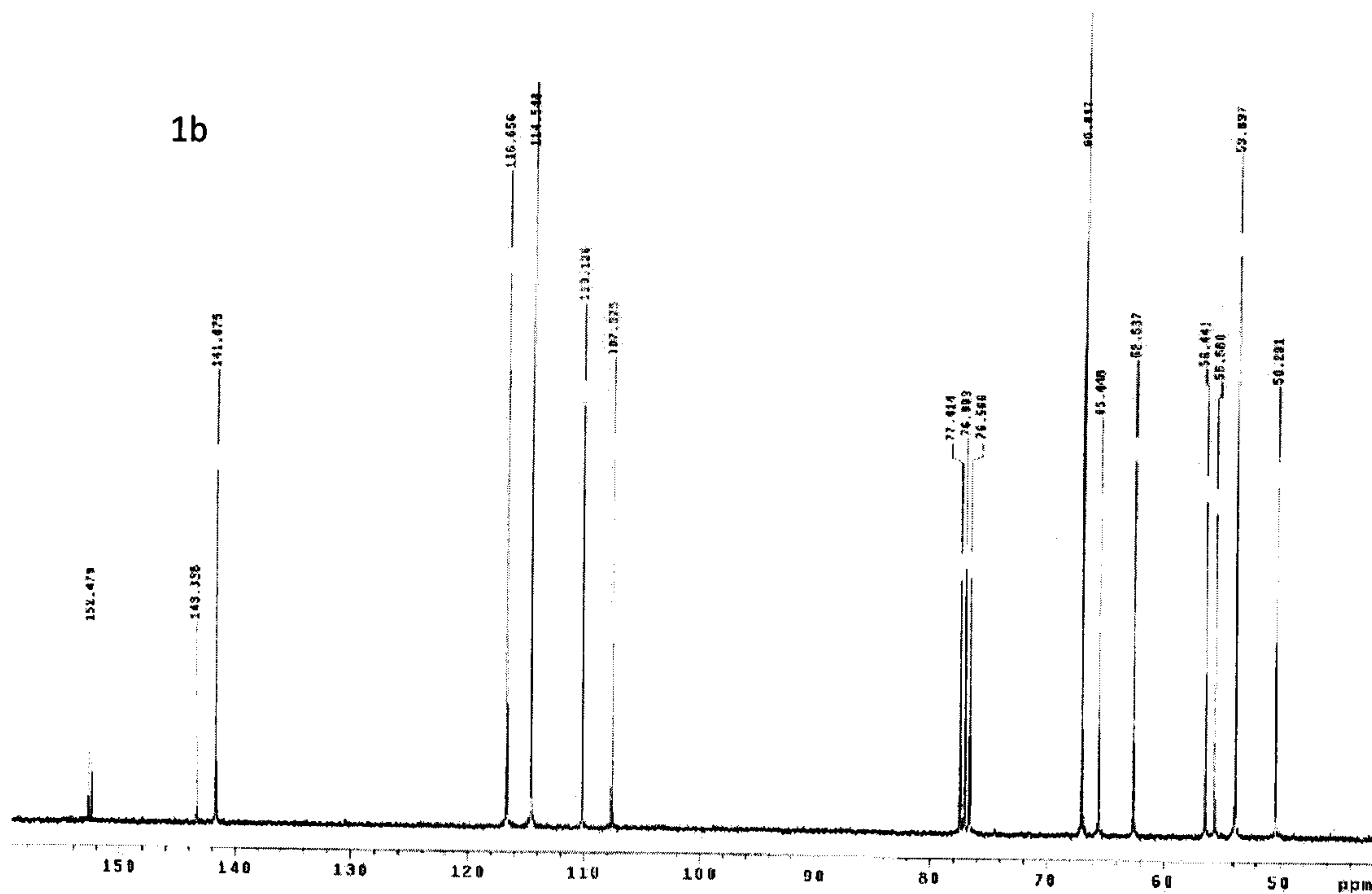
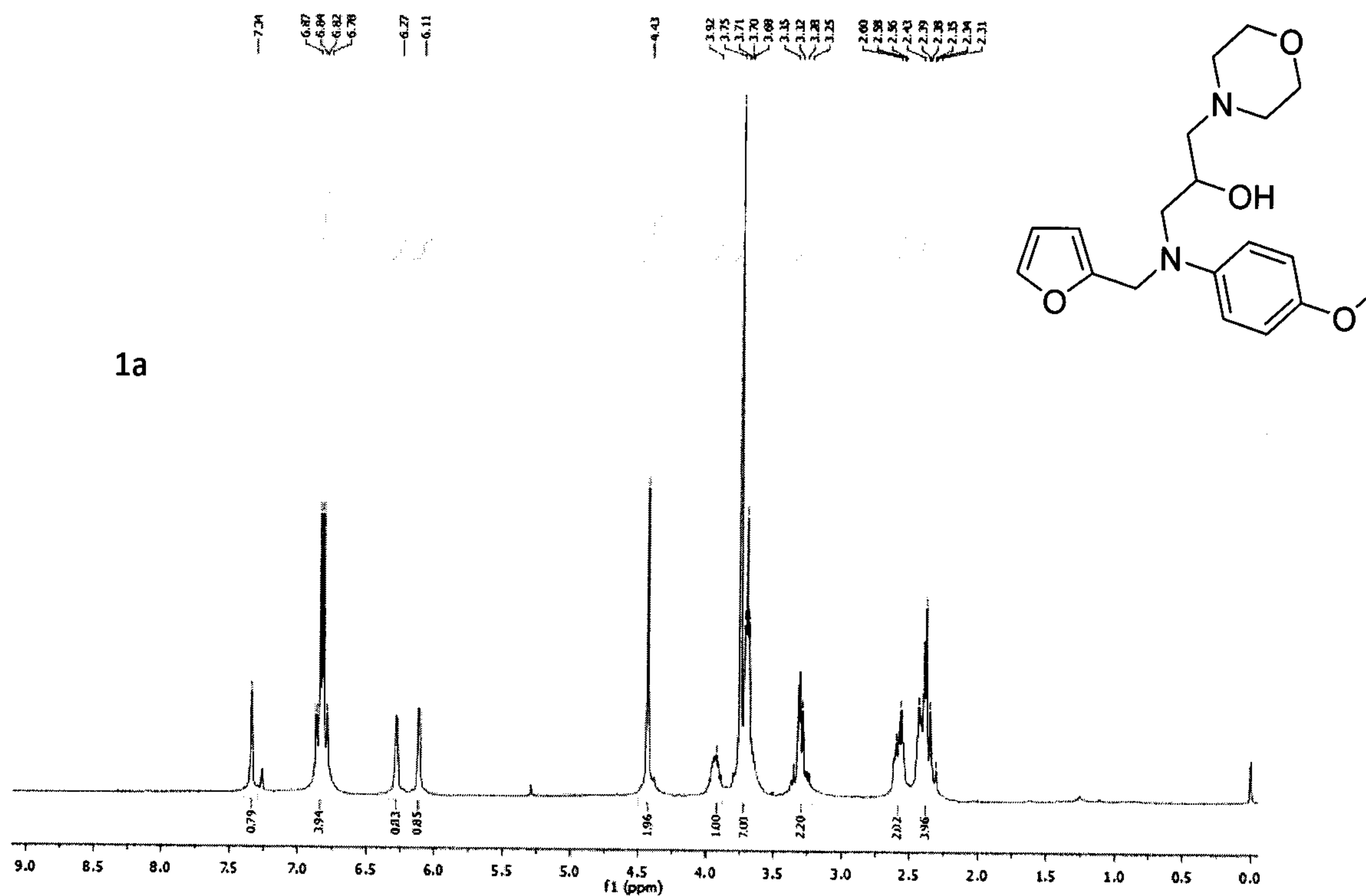
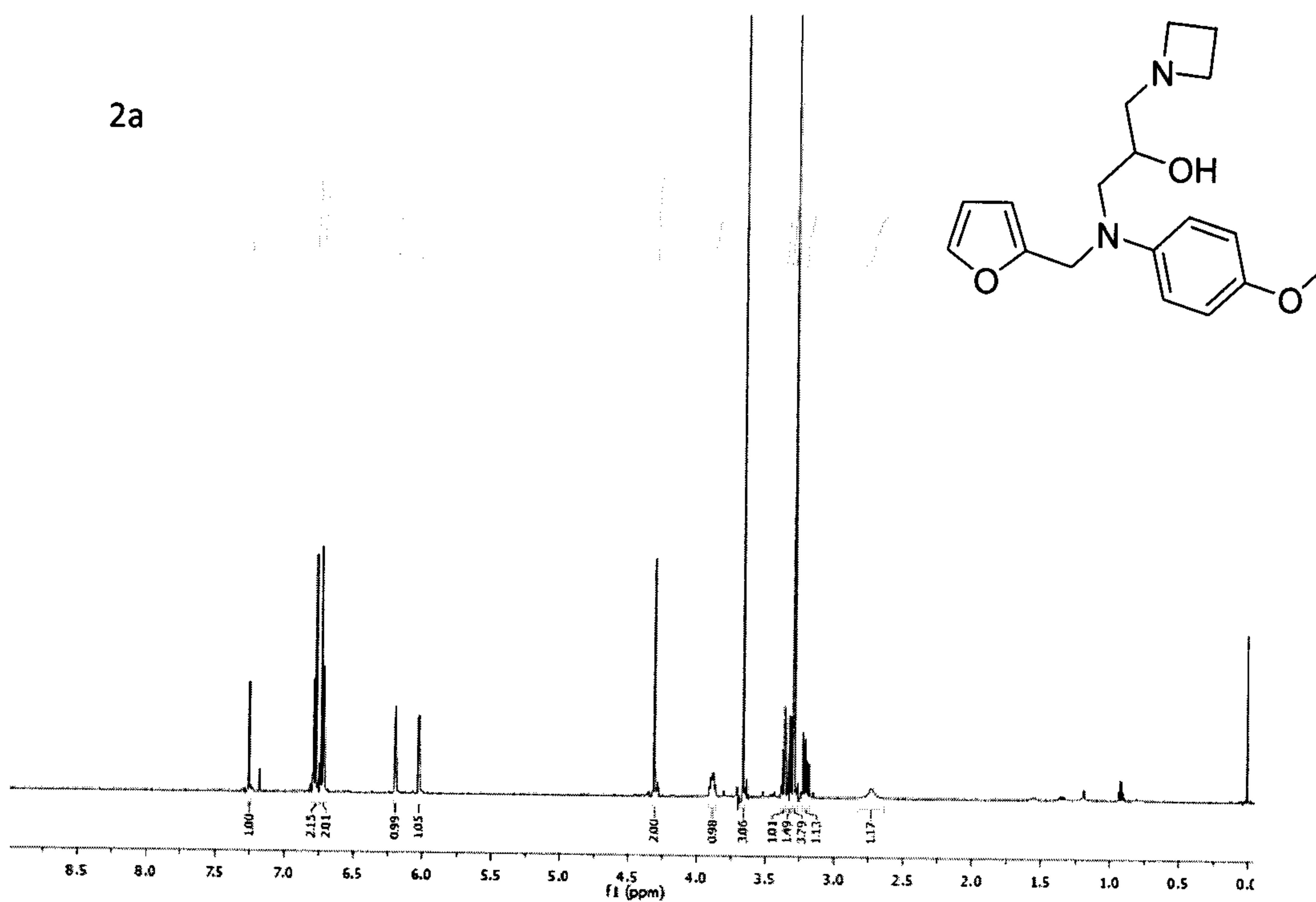


Figura 1

2/7

2a



2b

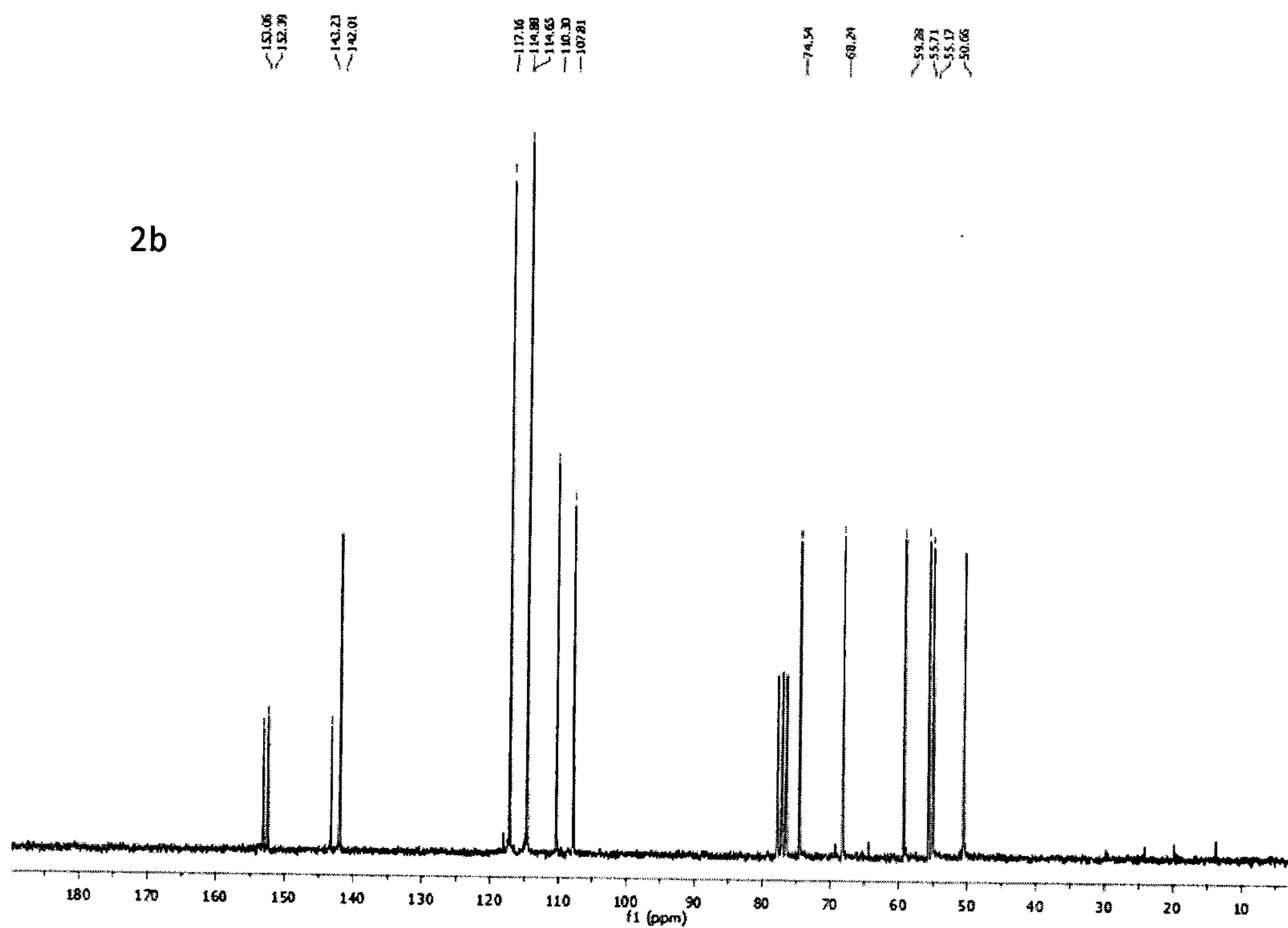
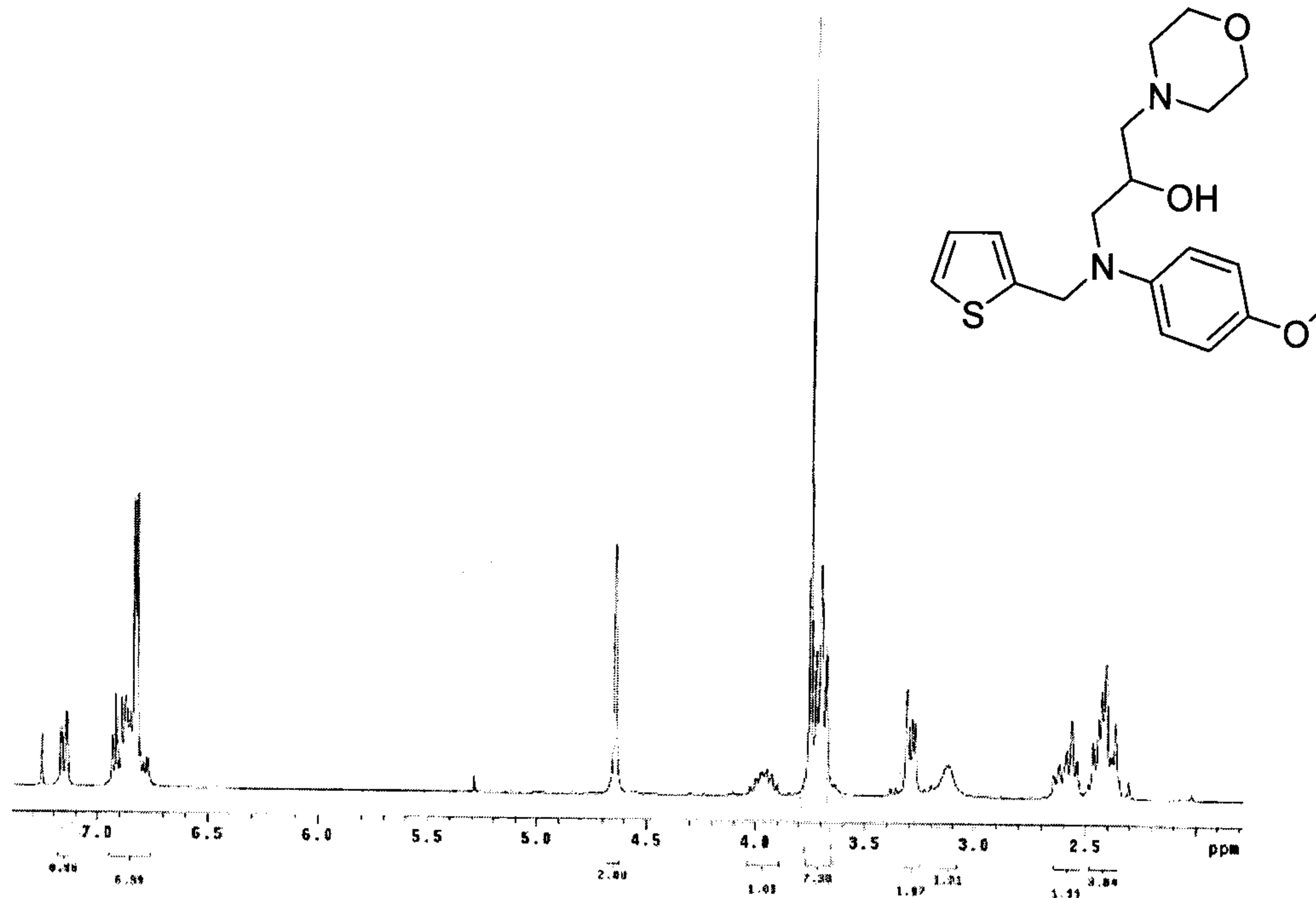


Figura 2

3/7

3a



153.01
 143.14
 142.52
 126.73
 125.24
 124.46
 117.23
 114.71
 67.07
 65.46
 62.72
 56.41
 55.73
 51.93
 52.82

3b

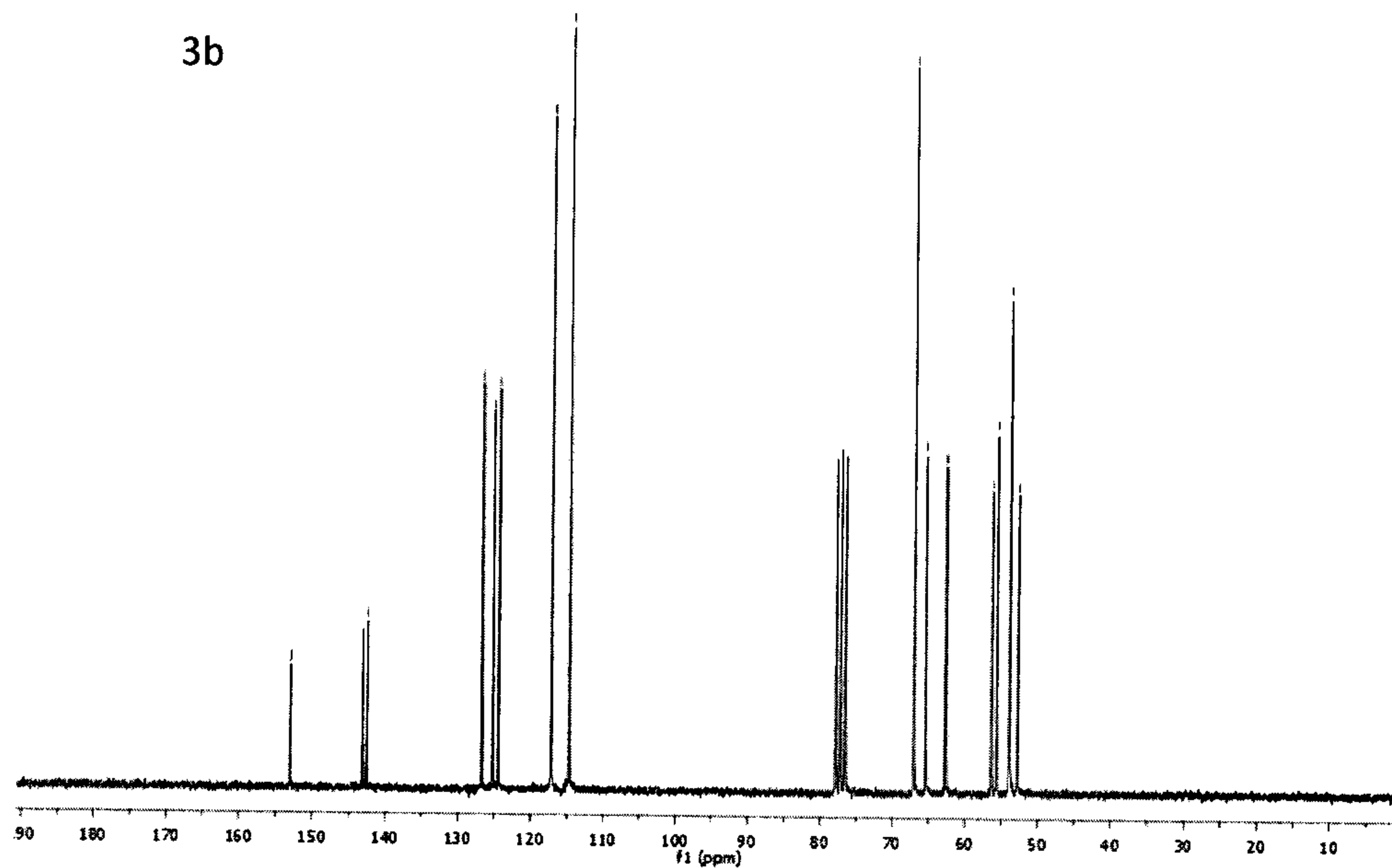


Figura 3

4/7

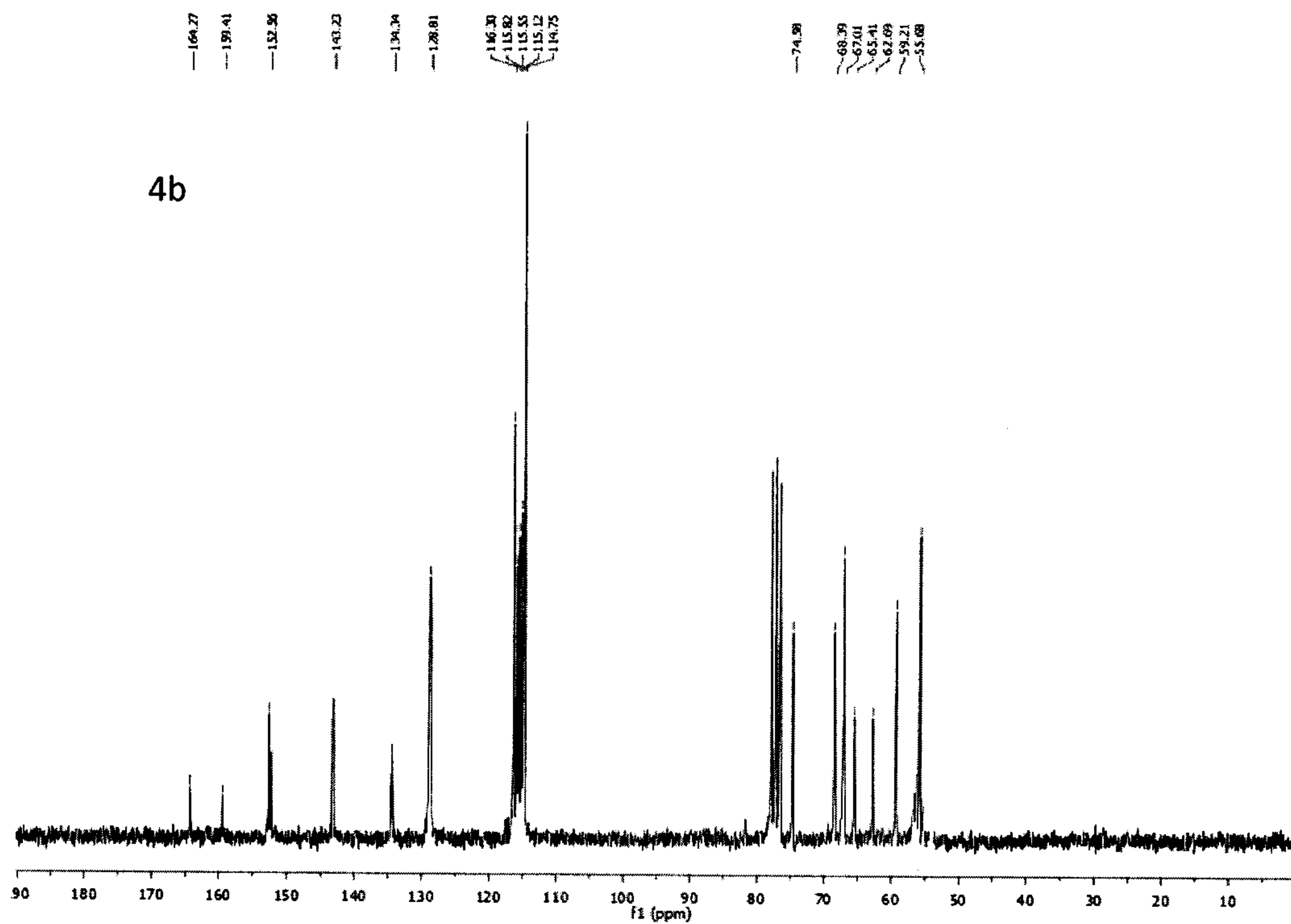
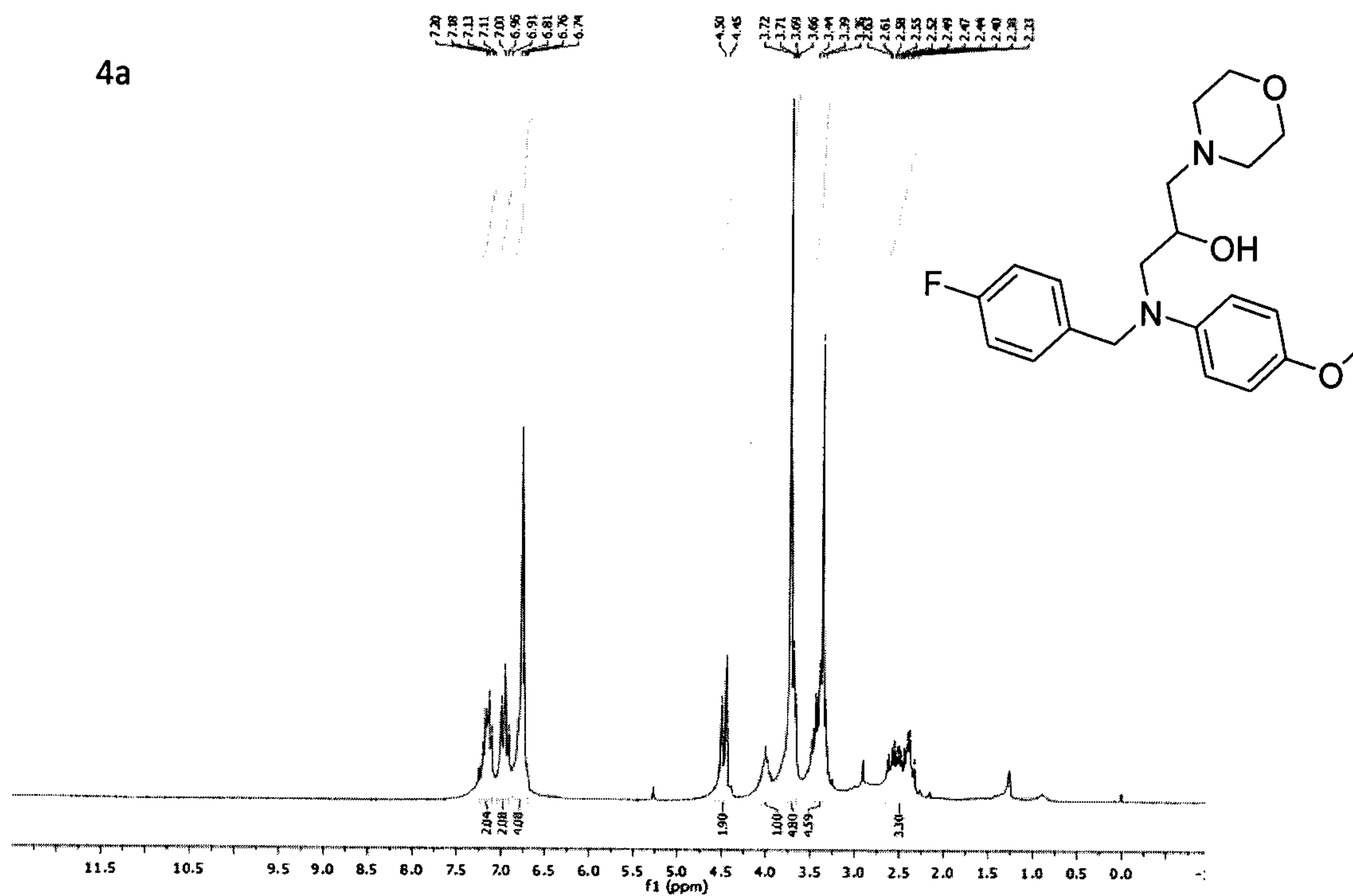
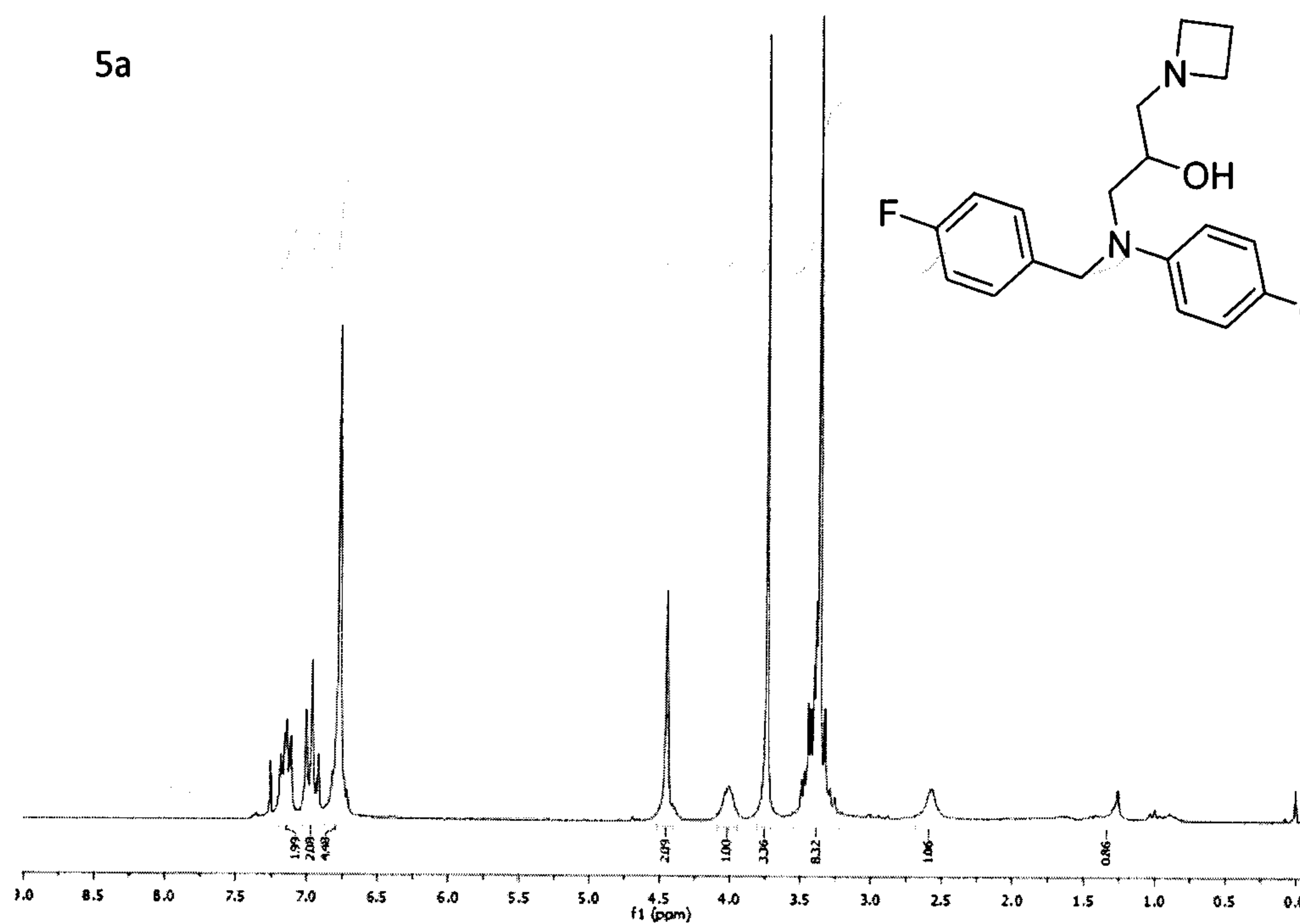


Figura 4

5/7

5a



164.27
159.40
152.55
143.07
134.29
128.81
129.65
116.28
115.54
114.75
74.59
68.39
59.18
56.22
55.66
55.07

5b

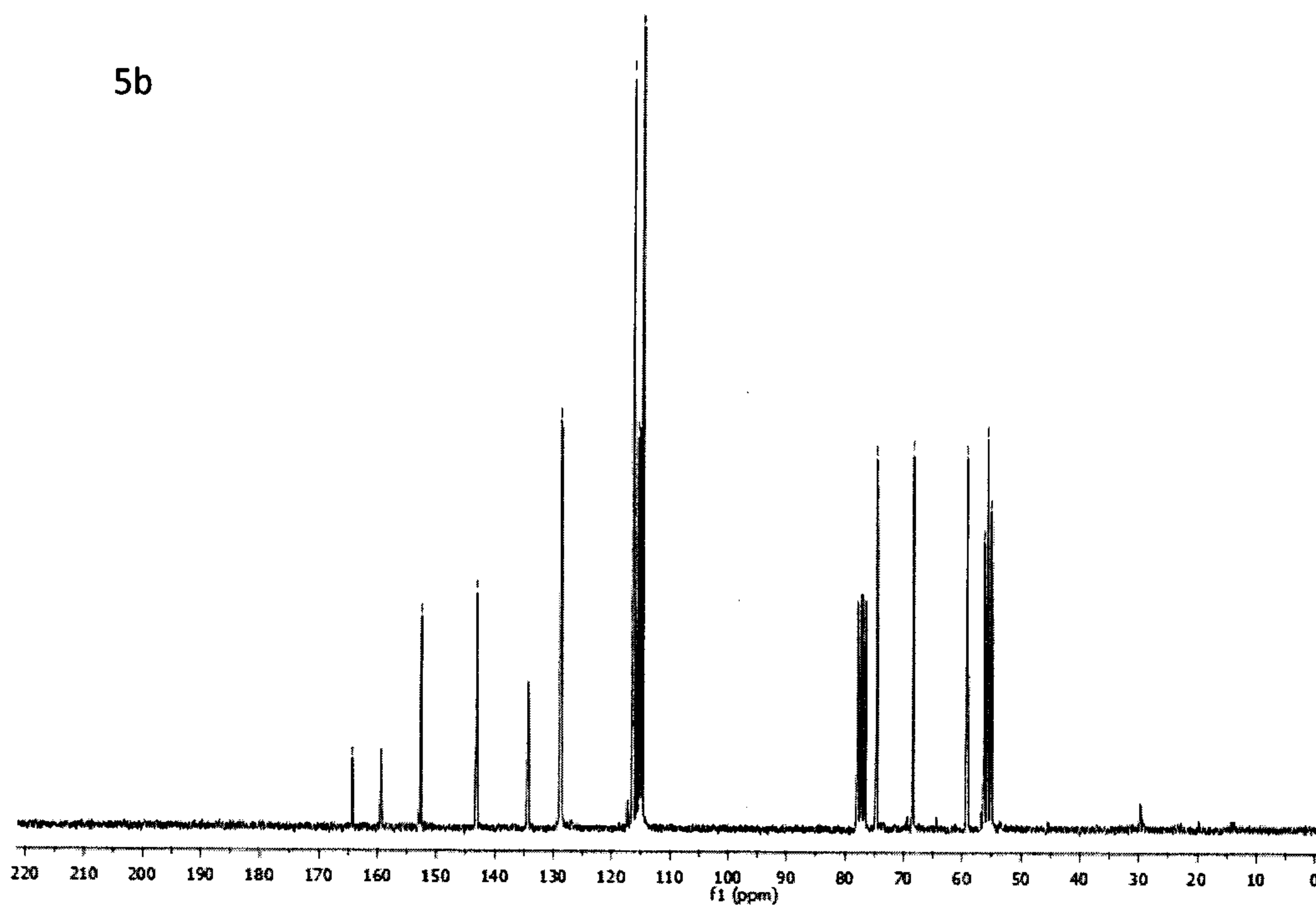
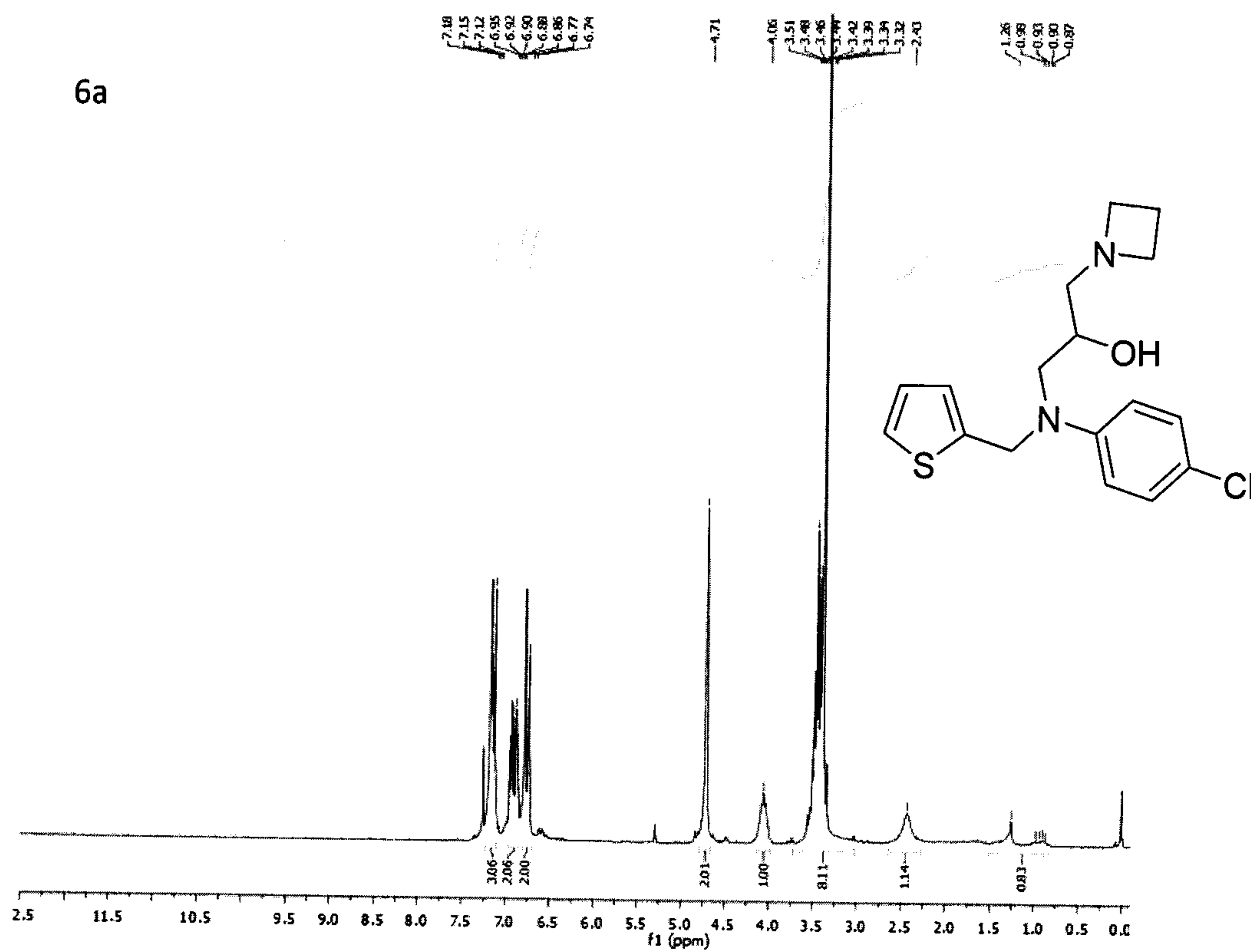


Figura 5

6/7

6a



6b

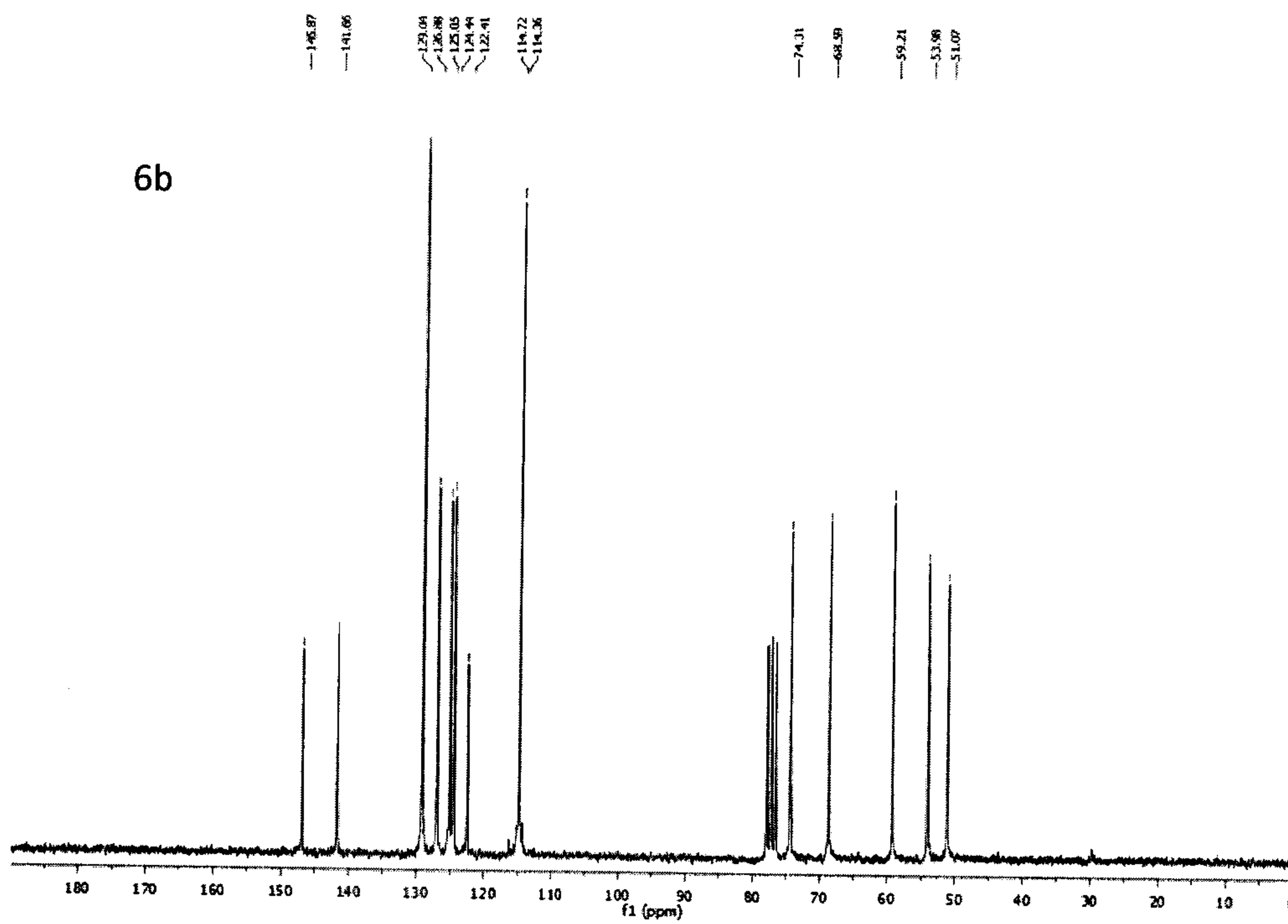


Figura 6

7/7

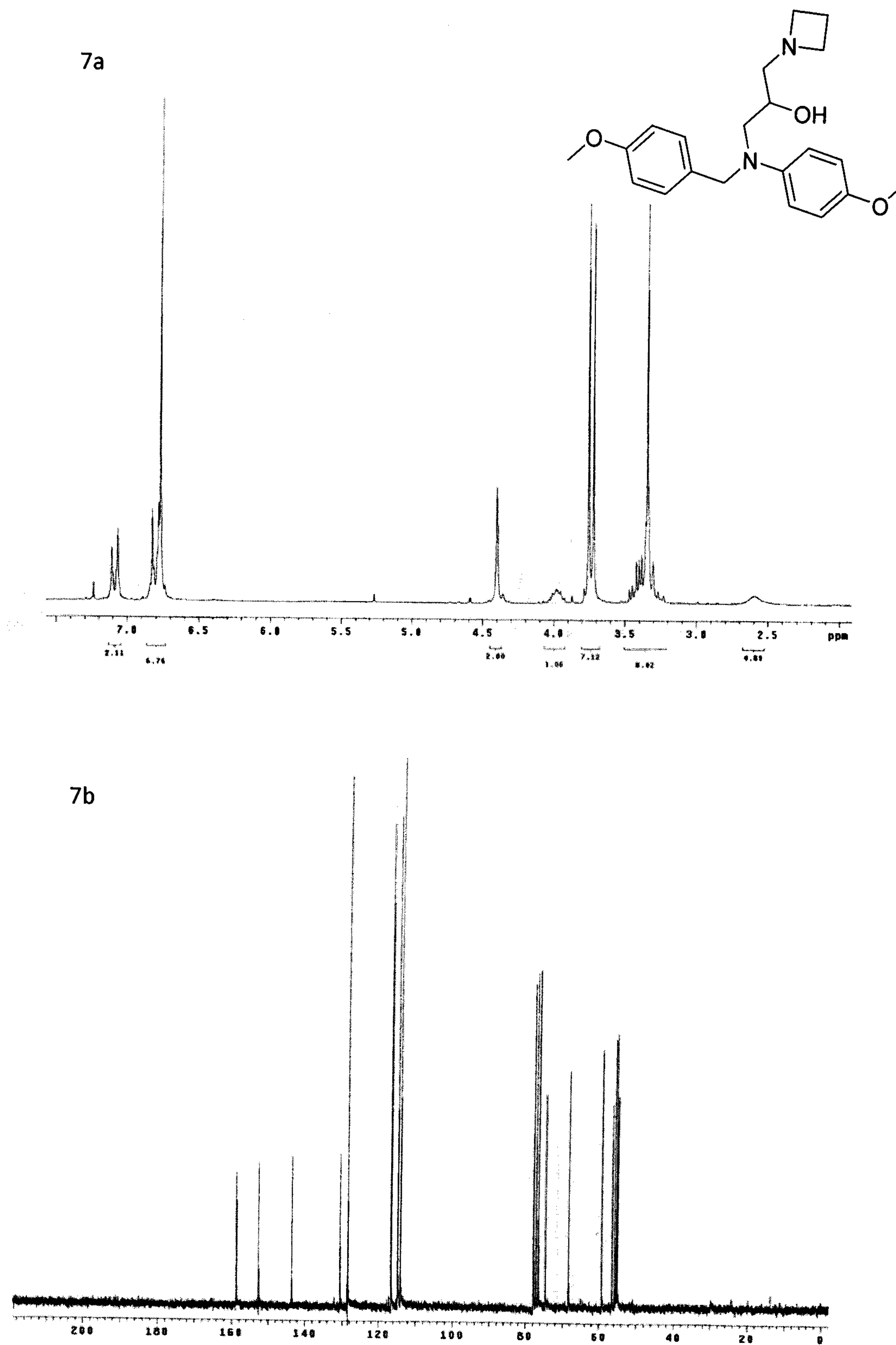


Figura 7