BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA

OBTENCIÓN DE MOLÉCULAS QUIRALES DERIVADAS DE 4-ACETILPIRIDINA Y SU ESTUDIO COMO POSIBLES COFORMADORES EN LA PREPARACIÓN DE COCRISTALES DE KETOPROFENO, KETOROLACO E IBUPROFENO

TESIS

Para obtener el título de

LICENCIATURA EN QUÍMICO FARMACOBIÓLOGO

PRESENTA:

DIANA LAURA LAGUNES ORDOÑEZ

DIRECTORA DE TESIS

Dra. Martha V. Sosa Rivadeneyra

ASESOR DE TESIS

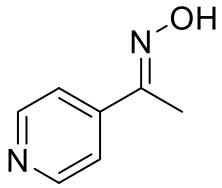
Dr. Ángel Palillero Cisneros

ASESOR EXTERNO

Dr. Fermín Flores Manuel

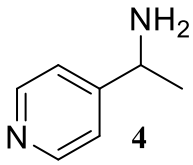
Agosto 2023

ÍNDICE DE COMPUESTOS



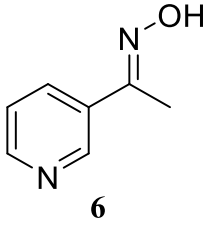
3

1-(piridin-4-il)etan-1-ona oxima



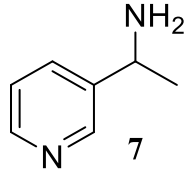
4

1-(piridin-4-il)etan-1-amina



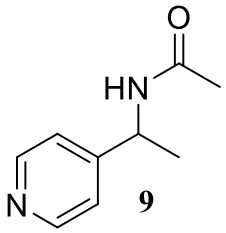
6

1-(piridin-3-il)etan-1-ona oxima



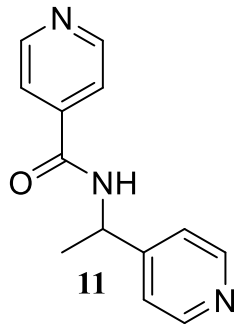
7

1-(piridin-3-il)etan-1-amina



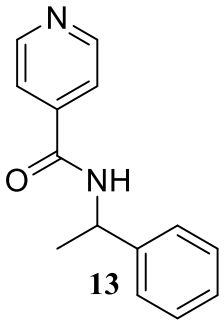
9

N-(1-(pyridin-4-yl)ethyl)acetamide



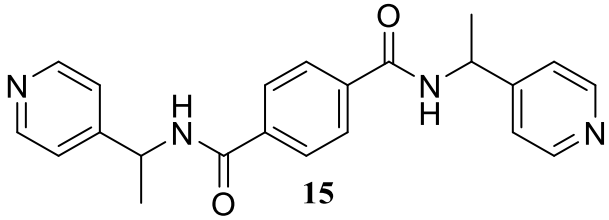
11

N-(1-(piridin-4-il)etil)isonicotinamida



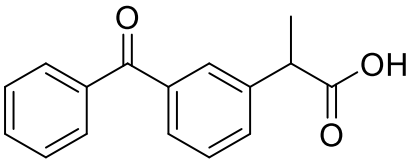
13

N-(1-feniletil)isonicotinamida

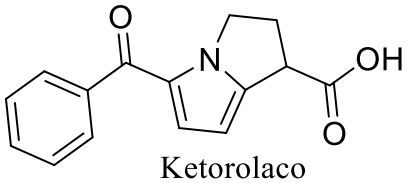


15

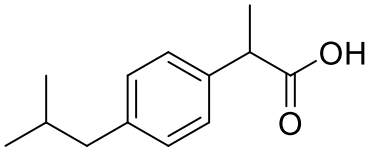
N^1,N^4-bis(1-(piridin-4-il)etil)tereftalamida



Ketoprofeno



Ketorolaco



Ibuprofeno

Índice de compuestos ..... **i**

1. Introducción **1**

2. Antecedentes **3**

2.1 Quiralidad y teratogénesis **3**
2.2 Familia profeno **5**
2.3 Importancia de la pureza enantiomérica en fármacos **7**
3. Cocristalización **7**

3.1 Cocristales farmacéuticos **7**
3.2 Cocristalización enantioselectiva **10**
3.3 Métodos de cocristalización **12**
3.3.1 Basada en solución **12**
3.3.1.1 Evaporación del disolvente **13**
3.3.1.2 Cocristalización por reacción **13**
3.3.1.3 Cocristalización por enfriamiento **13**
3.3.1.4 Cocristalización por adición de antidisolvente **13**
3.3.1.5 *Slurry* o en suspensión **14**
3.3.2 Basada en estado sólido **14**
3.3.2.1 Molienda pura **14**
3.3.2.2 Molienda asistida por líquido **14**
3.3.2.3 Otras metodologías **14**
4. Objetivos **15**

4.1 Objetivo general **15**
4.2 Objetivos particulares **15**
5. Discusión de resultados **15**

5.1 Retrosíntesis **16**
5.2 Síntesis de aminas **16**
5.3 Síntesis de coformadores **26**
5.4 Extracción y caracterización de Ketoprofeno, Ketorolaco e Ibuprofeno. **35**
5.5 Ensayos de cocristalización. **42**

6. Conclusiones 43

7. Parte experimental 44

7.1 Síntesis 44

7.2 Extracción de fármacos 49

8. ANEXO. Espectros de IR. 51

9. Referencias 56

1. Introducción

La quiralidad es la propiedad que tiene un objeto o una molécula cuando no es superponible con su imagen especular, es decir tienen una forma derecha e izquierda que no se pueden superponer y a su vez tener la misma disposición espacial. Prácticamente el 56 % de los productos farmacéuticos utilizados en terapia son compuestos quirales, de ellos, el 88 % se administran como racematos,[1] es decir sus enantiómeros *R* y *S* (derecha e izquierda) mezclados en proporciones equivalentes, lo que conlleva a que un enantiómero (eutómero) posea la actividad biológica esperada y que el otro (distómero) sea inactivo, antagonista o posea efectos adversos e incluso tóxicos. Un caso que nos demuestra la importancia de la quiralidad en los fármacos es la talidomida, un fármaco que se comercializó en 1958 como un sedante y ayudante en las náuseas de mujeres embarazadas, sin embargo más adelante se demostró que uno de sus enantiómeros poseía un efecto teratogénico (Figura 1), el desenlace fue trágico, los niños nacían con focomelia y otras alteraciones genéticas graves, como ausencia o acortamiento de extremidades, mientras que el otro enantiómero era responsable de la acción sedante. Otro ejemplo que podemos mencionar es el de la ketamina, la (*S*)-ketamina es un anestésico, mientras que la (*R*)-ketamina es un alucinógeno (Figura 1).

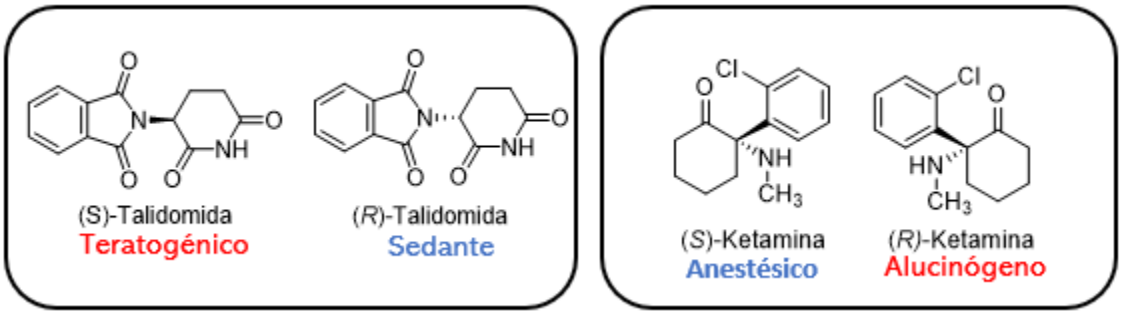


Figura 1. Ejemplos de enantiómeros y sus efectos.

Enfocarse en la estereoquímica de los fármacos quirales es sumamente importante, la seguridad de estos depende de las interacciones con los receptores biológicos ya que son estereoespecíficos es decir, tienen una mayor inclinación a interactuar con una sola forma enantiomérica; todas las proteínas, enzimas, aminoácidos, hidratos de carbono y hormonas son compuestos quirales, por ende la ausencia del distómero nace que el fármaco sea mucho más seguro porque evita interacciones con otras células diana que producen efectos diferentes al deseado. El uso de fármacos estereoquímicamente puros presenta grandes ventajas, como

la reducción de la dosis total administrada, una mayor ventana terapéutica y una estimación más precisa de las relaciones dosis-respuesta.

Las técnicas empleadas para producir enantiómeros puros se clasifican en dos tipos: síntesis asimétrica, la cual hace uso de moléculas quirales de origen natural (chiral pool), auxiliares quirales, catálisis asimétrica, etc., y la resolución de racematos, la cual se puede realizar por medio de cromatografía quiral, resolución cinética, formación de sales diastereoisómericas, cocristalización y cristalización preferencial.[2]

Las técnicas comunes aplicadas en la industria para la separación de dos enantiómeros son la formación de sales diastereoisómeras y cromatografía quiral. El proceso por formación de sales es relativamente menos costoso que la cromatografía quiral, pero sólo se puede aplicar con éxito cuando el compuesto de interés se puede convertir fácilmente en una sal. En este caso, la adición de un agente de resolución enantiopuro dirige a la formación de dos sales diastereoisómeras distintas, cada una con propiedades físicas diferentes, lo que permite una resolución quiral a través de la cristalización. La resolución enantiomérica mediante cromatografía quiral si bien es más costosa, se utiliza para un número importante de compuestos y parece ser la única técnica viable para aquellos compuestos que no forman o no forman fácilmente sales.[3]

Podemos decir que la cocristalización es novedosa en la industria farmacéutica, y que su aplicación otorga muchas ventajas como, por ejemplo, la de conferir una mejora a las propiedades físicas y químicas de los fármacos en estado sólido tales como la solubilidad, mayor estabilidad a la temperatura, higroscopicidad, velocidad de disolución y compresibilidad. La propuesta de una cocristalización enantioespecífica podría abrir el panorama para proponer una resolución quiral que sea más fácil y menos costosa de aplicar, ya que esta técnica tiene la ventaja de ser más interesante desde el punto de vista económico y ambiental en comparación con la cromatografía.

La cristalización preferencial también es uno de los métodos más usados y fácilmente aplicable para la separación de enantiómeros desafortunadamente, esta técnica requiere que los enantiómeros cristalicen como un sistema formador de conglomerados, que solo se encuentra en ~5 a 10% de todos los sistemas quirales.[4]

2. Antecedentes

2.1 Quiralidad y teratogénesis

Louis Pasteur, químico y biólogo descubrió la química quiral, el separó a mano por primera vez, en 1848, los dos isómeros del tartrato de sodio y amonio.[5] Sin embargo, tuvieron que pasar muchos años más para que se descubriera el papel que desempeña la quiralidad no solo en la vida de las plantas y los animales, sino también en las industrias farmacéutica y química.

La quiralidad (también denominada estereoisomerismo o enantiomerismo) es una propiedad de un objeto o molécula que no se puede superponer con su imagen en el espejo. La palabra quiral se origina del griego *cheir*, que significa 'mano'. Para que una molécula y su imagen puedan denominarse quirales significa que no se puede superponer a su imagen especular, por ejemplo, las manos derecha e izquierda al ponerlas a la vista se puede decir son imagen en el espejo, es decir son el reflejo una de la otra, pero no se pueden poner una encima de la otra y que los dedos sigan el mismo orden (Figura 2).

Figura 2. Las manos derecha e izquierda son imágenes especulares, pero no superponibles entre sí.

A estas dos formas de imagen especular no superponibles, refiriéndose a moléculas quirales se les denomina enantiómeros, estos tienen la misma estructura química e iguales propiedades fisicoquímicas, pero la diferencia radica en que, la disposición espacial de sus átomos alrededor de los centros estereogénicos o carbono asimétrico (Figura 3) es diferente, lo que hace que los enantiómeros presenten actividad farmacológica y toxicológica distinta.[6]

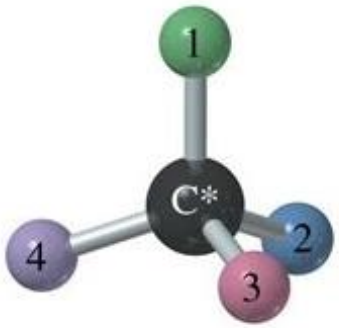


Figura 3. *Carbono asimétrico (C*) con cuatro sustituyentes y disposición espacial diferentes.*

Los enantiómeros en un ambiente aquiral no tienen complicaciones, sin embargo, en uno quiral las propiedades de cada uno pueden ser diferentes. Como ya se enunció anteriormente, el cuerpo humano es altamente estereoselectivo, es decir los receptores biológicos son afines a un solo tipo de enantiómero, por ejemplo, en el complejo enzima-sustrato, en consecuencia, interactúan con cada fármaco racémico de forma diferente y metabolizará cada enantiómero por una vía separada que por ende generará una actividad farmacológica distinta.[7,8]

La toxicidad de algunos enantiómeros de fármacos es posible, por lo que los medicamentos como la DOPA (dihidroxi-3,4 fenilalanina) se comercializan sólo como *L*-DOPA, puesto que el isómero *D* es altamente tóxico produciendo agranulocitosis. Otro ejemplo es el del tetramisol, el cual es un nematocida y que fue utilizado por primera vez en forma racémica, sin embargo, debido a los múltiples efectos secundarios (vértigo, dolor de cabeza, vómitos, dolor abdominal) asociados al enantiómero *D*, ahora solo se utiliza el enantiómero *L* llamado levamisol.[9]

La talidomida fue un fármaco que dejó una gran huella en el área farmacéutica, fue introducida al mercado en 1958 como sedante y que posteriormente se usó para tratar las náuseas en mujeres embarazadas, poco después de su introducción al mercado se produjo un incremento de niños nacidos con focomelia y otras alteraciones genéticas graves.

No fue hasta el año 1961 a 1963 que la talidomida fue retirada del mercado por sus efectos teratogénicos descubiertos por el doctor Widukind Lenz y Claus Knapp.[10] Debido a que la

talidomida y la mayoría de los fármacos quirales sintetizados se producen en racematos (es decir en sus enantiómeros *S* y *R*), es importante mencionar que, un aspecto conocido como "interconversión quiral" puede presentarse, provocando que, un enantiómero *in vivo* pase de su enantiómero *S* al enantiómero *R* o viceversa, lo que significa que un enantiómero puede ser profármaco del otro.

2.2 Familia profeno

Los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) poseen propiedades analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas ya que actúan inhibiendo la ciclooxigenasa (COX) la cual es la responsable de la síntesis de eicosanoides a partir del ácido araquidónico de la membrana celular y son conocidos mediadores celulares en los procesos inflamatorios. Los AINEs constituyen uno de los grupos terapéuticos más utilizados y prescritos no solo en nuestro país, sino en todo el mundo; estos establecen 68 % de los medicamentos que se adquieren sin receta médica[11] lo que los hace accesibles.

El ibuprofeno es un derivado del ácido propiónico y es uno de los medicamentos más utilizado como principio activo farmacéutico (APIS) en el mundo,[12] siendo el tercer fármaco más popular en España. Usado como antipirético y antiinflamatorio también provoca una disminución en la formación de la síntesis de tromboxano A2, por la enzima tromboxano sintasa, inhibiendo así la agregación plaquetaria. Es comercializado en mezcla racémica, sin embargo, su actividad farmacológica reside únicamente en el enantiómero (*S*). Su centro quiral es adyacente al grupo carboxilo.

El ketoprofeno también pertenece a la clase de los AINE del ácido arilpropiónico, es usado para el tratamiento de dolores leves a moderados como migraña, dolor de cabeza y dental, y con efectos para suprimir la inflamación y enfermedades reumáticas. Su actividad farmacológica habita en el enantiómero *S* (dexketoprofeno). Suele comercializarse en distintas presentaciones con sodio, lisina, arginina y otros, para mejorar el perfil fisicoquímico y farmacológico de las API.[13]

El ketorolaco/trometamina es un medicamento antiinflamatorio no esteroideo, derivado sintético del ácido acético heteroarílico, usado para tratar el dolor leve a moderado debido a que actúa inhibiendo a la COX-1 y COX-2 disminuyendo así el dolor, la fiebre y la

inflamación. El fármaco se administra como una mezcla racémica. Sin embargo, sus efectos analgésicos sólo residen en el enantiómero *S*, su centro estereogénico está presente dentro del anillo de pirrol y, por lo tanto, se diferencia de la mayoría de los otros AINE, en los que el carbono asimétrico está dentro de la cadena lateral del ácido 2-arilpropiónico (Figura 4).[14]

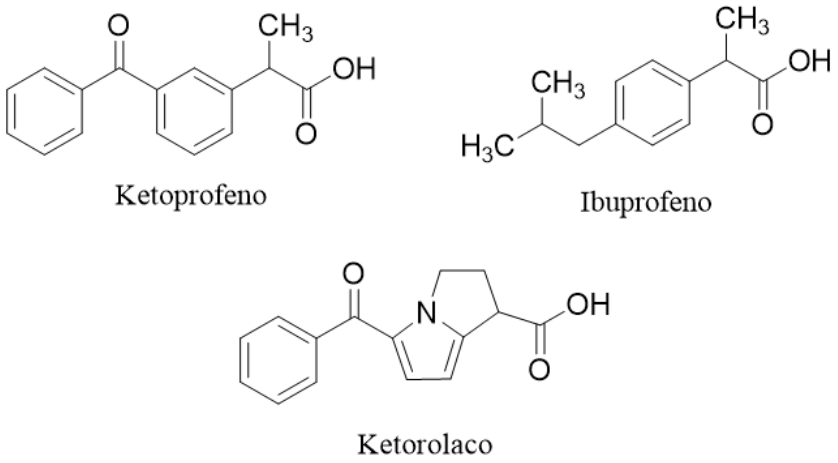


***Figura 4**. Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos.*

En el año 1986 se reportó[15] una metodología de resolución para ketorolaco, sin embargo, se ha tenido un mayor éxito en estudios con el ibuprofeno y el ketoprofeno, basados en la inversión quiral y estereoespecificidad de la inhibición de la COX, respectivamente. Debido a que el ibuprofeno racémico experimenta una inversión configuracional rápida y sustancial, la exposición es principalmente al (*S*)-ibuprofeno, siendo la menor cantidad de (*R*)-ibuprofeno que está presente en la circulación. El (*S*)-ibuprofeno que está presente se deriva tanto del 50% del racemato que está en esa forma como de la inversión configuracional. Por consiguiente, se puede considerar que el ibuprofeno racémico y el (*S*)-ibuprofeno son "esencialmente bioequivalentes" sin embargo, el (*S*)-ibuprofeno otorga un inicio de acción más rápido y reduce la variabilidad en la inversión configuracional. En la actualidad, el (*S*)-(+)-ibuprofeno (dexibuprofeno) sólo está disponible en Alemania, Austria (como Seractil) y en Suiza (como DexOprifen).[16]

El (*S*)-(+)-ketoprofeno (dexketoprofeno) es responsable de la mayor parte de sus acciones farmacológicas, siendo 2-4 veces más potente que el racemato[17] y su selectividad para las isozimas COX-1 y COX-2 es independiente de la forma isomérica. Para otorgar una ventaja adicional al enantiómero único, se ha formulado como sal con trometamina (dexketoprofeno

trometamol), que se absorbe más rápidamente en el estómago que el ácido libre. La presentación del dexketoprofeno como sal de trometamina ofrece, por tanto, tres ventajas: analgesia eficaz a dosis más bajas (gracias al cambio quiral), inicio rápido, y reducción de la irritación gástrica y mejora de la tolerabilidad (ambas derivadas de la nueva forma salina).[18]

2.3 Importancia de la pureza enantiomérica en fármacos

En la investigación de fármacos, la quiralidad juega un papel sumamente importante porque determina cómo los enantiómeros interaccionarán con los sistemas biológicos, los cuales, también son quirales. Los aminoácidos naturales, por ejemplo, existen en la forma *L* (levorrotatorios), mientras que los hidratos de carbono son isómeros *D* (dextrorrotatorios), las enzimas, las proteínas, hormonas y péptidos también son especialmente selectivos. Esto se define como homoquiralidad[19] lo que significa que en una mezcla racémica uno de los enantiómeros reaccionará de forma adecuada mientras el otro presente, puede tener otras propiedades farmacocinéticas y farmacológicas diferentes a las que se buscan, por ende, el uso de una sola forma enantiomérica en lugar de un racemato puede mejorar tanto la eficacia como la seguridad de estos. La industria farmacéutica se ha centrado en el cambio quiral de racematos que ya existen en el mercado y en el desarrollo de nuevos fármacos enantiopuros. Las ventajas que ofrece el cambio quiral están relacionadas a varios aspectos farmacológicos, tales como: alto índice terapéutico a causa de una mejor potencia, selectividad y disminución de efectos adversos, rápido inicio de acción y una exposición menor del paciente a dosis más bajas de fármacos. De acuerdo con una revisión realizada por O'Donnell *et al*. en el año 2015[20] se aprobó la comercialización de 29 nuevas sustancias químicas, de las cuales más de la mitad son quirales. Todas ellas se comercializaron ópticamente puras, es decir, en una sola forma enantiomérica.

3. Cocristalización

3.1 Cocristales farmacéuticos

En la actualidad, más del 80% de las formulaciones comercializadas son formas farmacéuticas sólidas, y más del 40% de estas presentan problemas de baja solubilidad, por lo que, el proceso de cocristalización se han convertido en una herramienta importante para

la industria farmacéutica. Como se mencionó anteriormente, la cocristalización confiere muchas ventajas físicas y químicas y poco a poco ha ido progresando favorablemente en este y otros campos de la química.

La Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (USFDA) es una agencia reguladora de la calidad de los cocristales farmacéuticos que definió a los cocristales como "*materiales cristalinos compuestos de dos o más moléculas diferentes generalmente el principio activo farmacéutico (API) y coformadores, dentro de la misma red cristalina*".[21]

Las principales interacciones que ocurren en los cocristales son interacciones no covalentes, es decir puentes de hidrógeno, fuerzas iónicas, fuerzas de Van der Waals, interacciones lipofílicas-lipófilas e interacciones π-π.[22]

Estos cocristales están emsamblados por sintones, que son las unidades estructurales más pequeñas formadas por interacciones intermoleculares que los conforman, entre estos se encuentran los homosintones y heterosintones, los homosintones son dímeros de grupos funcionales.[23] No obstante, la mayoría de los cocristales están formados por heterosintones supramoleculares, los cuales se originan entre los grupos funcionales diferentes tales como: ácido carboxílico-nitrógeno aromático, ácido carboxílico-amida y alcohol-piridina, la mayoría unidos por puentes de hidrógeno (Figura 5).

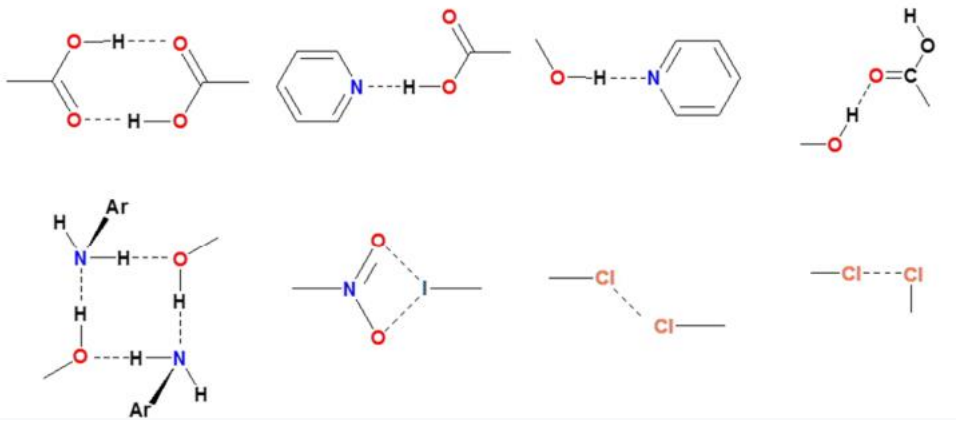


Figura 5. Sintones supramoleculares.

Para que la cocristalización pueda existir se necesitan dos elementos: Un API y un coformador (especie neutra); y se puede llevar a cabo mediante varias técnicas, por ejemplo:

evaporación lenta del disolvente, cristalización en suspensión, adición de antidisolventes, molienda en estado sólido, extrusión por fusión en caliente, etc.[24]

Ejemplo de fármacos comercializados y disponibles como cocristales son Suglat ® Entresto ® y Steglatro ®.[25] Suglat® se utiliza en el tratamiento de la diabetes, donde la ipragliflozina es el API y la *L*-prolina el conformador. La ipragliflozina es un inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa 2 que sufre una absorción no estequiométrica de agua; es decir se convierte a hidrato en condiciones de almacenamiento. La cocristalización con *L*-prolina otorga estabilidad frente a la formación de hidratos. Suglat® fue desarrollado por Astellas Pharma y Kotobuki Pharmaceutical y su comerialización en Japón fue aprobada en 2014. (Figura 6)

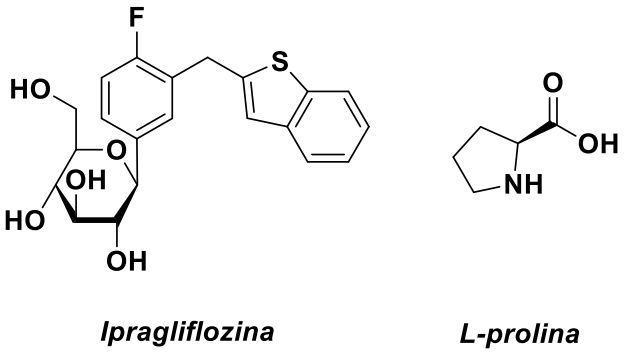


Figura 6. Estructuras moleculares de ipragliflozina (API) y L-prolina (conformador).

Entresto ® por su parte es un cocristal fármaco-fármaco, desarrollado por Novartis. Es una combinación de dosis fija de valsartán y sacubitrilo (Figura 7) que ayuda a reducir el riesgo de insuficiencia cardíaca. Entresto ® incluye un complejo de formas aniónicas de valsartán, sacubitrilo, cationes de sodio y moléculas de agua en la relación molar de 1:1:3:2,5, respectivamente, y otros excipientes. La biodisponibilidad de valsartán en Entresto ® es un 50% más que el valsartán administrado solo, es decir la cocristalización mejora la farmacocinética de los principios activos.

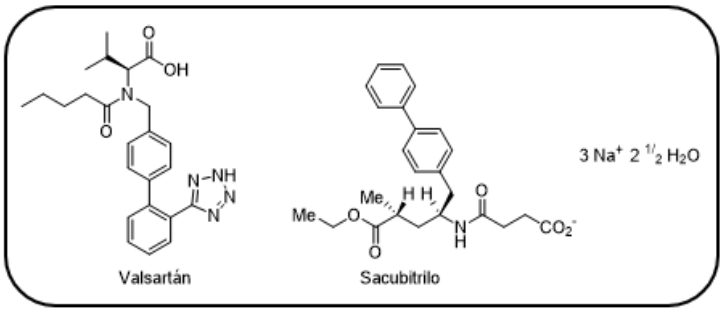


Figura 7. Complejo molecular de valsartán y sacubitril (cocristal farmaco-farmaco).

Steglatro ® es un medicamento para la diabetes mellitus tipo 2. Contiene ertugliflozina, un inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2, y ácido *L*-piroglutámico como coformador. Este es un ejemplo de mejora de la estabilidad de los ingredientes activos por cocristalización ya que Ertugliflozin es un amorfo inestable; sus propiedades fisicoquímicas de la ertugliflozina mejoran mediante la formación de cocristales con ácido *L*-piroglutámico en una proporción de 1:1 (Figura 8).

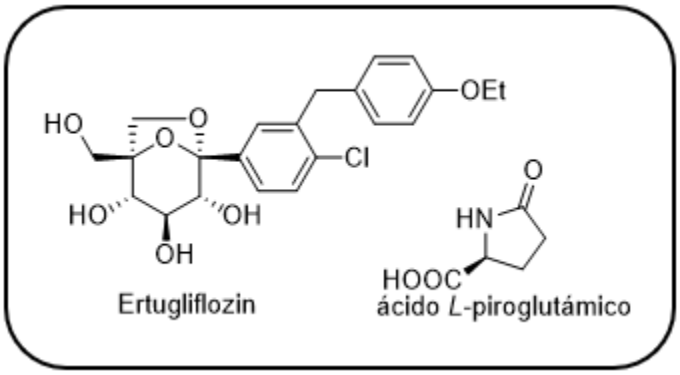


Figura 8. Estructuras químicas de Ertugliflozin y ácido L-piroglutámico.

3.2 Cocristalización enantioselectiva

Thorey *et al.*[26] reportaron en 2010 la cocristalización estereoselectiva de (*R*,*R*)- *trans* -1,2-ciclohexanodiol (CHD) con (*R*,*R*)-ácido tartárico (AT). Y aunque AT es un buen aceptor y formador de enlaces hidrógeno, se logró solo la formación del cocristal AT-(*R*,*R*)-CHD 1:1 (1), mientras que con el (*S*,*S*)-*trans*-1,2-ciclohexanodiol (*S*,*S*)-CHD, no.

En 2012 Springuel y Leyssens demostraron que el enantiómero *S* de (2-oxopirrolidin-1-il)butanamida (Levetiracetam) el cual posee la actividad biológica, co-cristaliza

efectivamente con (*S*)-ácido mandélico o con (*S*) -ácido tartárico, pero no cocristaliza con el (*R*)-ácido mandélico, ni con (*R*)-ácido tartárico y que el enantiómero (*R*)-etiracetam no cocristaliza con el (*S*)-ácido mandélico ni con el (*S*) -ácido tartárico.[27] (Figura 9).

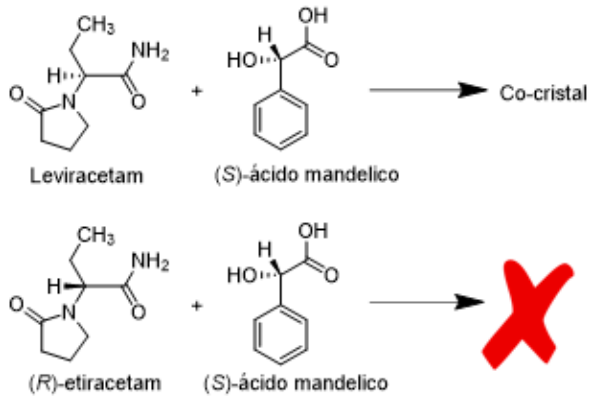


Figura 9. *Leviracetam cocristaliza con (S)-ácido mandélico dando lugar a un cocristal 1:1 (cocristal). (R)-etiracetam no forma un cocristal con (S)-ácido mandélico.*[27]

Más adelante en 2018, Harmsen y Leyssens [28] reportaron que el (*S*)-ibuprofeno cocristaliza enantioespecíficamente con levetiracetam, partiendo de una mezcla racémica de ibuprofeno, mientras que para (*R*)- ibuprofeno no procede la cocristalización. (Figura 10)

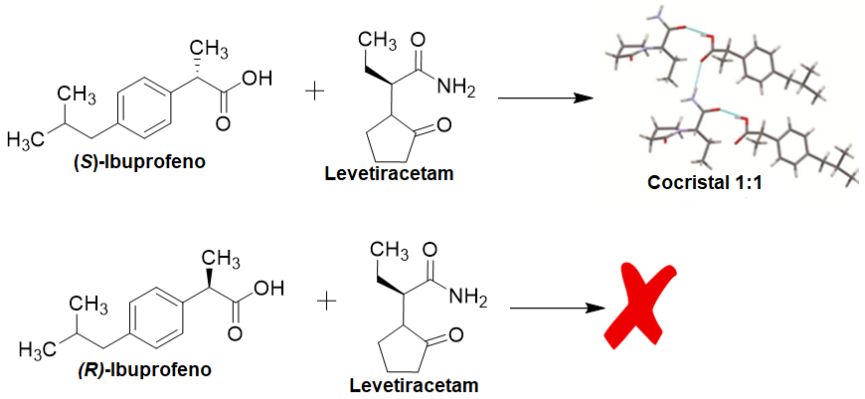


Figura 10. Cocristalización enantioespecífica entre enantiómeros de ibuprofeno y levetiracetam.

Nulek *et al*. en 2022, plantearon la resolución quiral para el fármaco antiepiléptico, (*S*)-etiracetam (*S*-ETI), mediante cocristalización enantioespecífica ahora con ácido (*S*)-2-cloromandélico (*S*-2CLMA) como coformador. El resultado fue que (*S*)-2CLMA cocristaliza

solo con *S*-ETI en un rendimiento del 69.1 % (Figura 11), sin embargo, no cocristaliza con *R*-ETI o *RS*-ETI.[29]

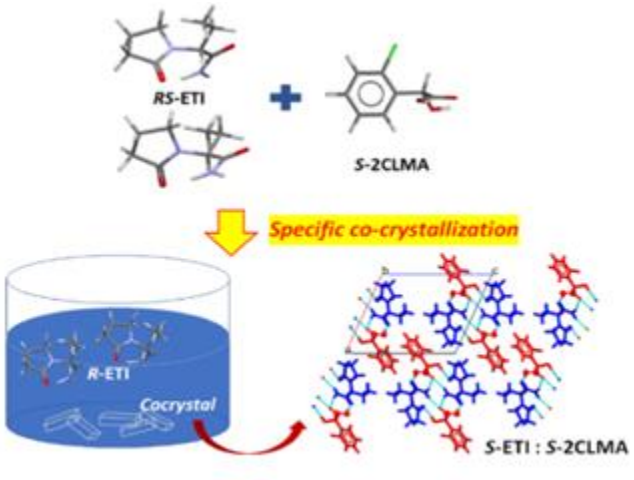


Figura 11. Cocristal de S-ETI: S-2CLMA.[28]

Con base en las anteriores investigaciones se ha demostrado que un API quiral puede formar un cocristal con uno de los dos enantiómeros de un coformador de cocristales quirales, lo que expone que una mezcla racémica se puede resolver mediante la cocristalización enantioespecífica en solución. Esta teoría ha sido verificada termodinámicamente, mediante la construcción de diagramas de fase ternarios a diferentes temperaturas.[29]

3.3 Métodos de cocristalización

Los cocristales pueden prepararse mediante diferentes métodos: termodinámicos y cinéticos.[30]

Los métodos termodinámicos son más tardados en completarse, mientras que los cinéticos son más rápidos y originan cocristales más estables.

Otra clasificación se basa en el uso o no de disolvente.

3.3.1 Basada en solución

En este método la elección del disolvente juega un papel fundamental en las características de los cocristales, ya que la solubilidad tanto del API como del coformador en solución definirá la formación o no de cocristales. Las ventajas son que la temperatura y el tipo de disolvente se pueden cambiar según las necesidades.

3.3.1.1 Evaporación del disolvente

En este método el API y el coformador se encuentran en disolución en uno o más disolventes, posteriormente se evapora el disolvente para obtener el cocristal. La evaporación del disolvente es lenta y se realiza a temperatura ambiente, si los componentes tienen solubilidades semejantes en el o los disolventes los cocristales saturarán de forma congruente, muchas veces en la parte experimental existen diferencias en las solubilidades lo que ocasiona que los cocristales saturen de forma no congruente, en este caso las concentraciones de los componentes deben ser no equivalentes para obtener una fase sólida estable termodinámicamente.

3.3.1.2 Cocristalización por reacción

En varias ocasiones ocurre que las solubilidades de los componentes son diferentes, si estos se encuentran en la misma relación equimolar y no son completamente solubles puede que los componentes cristalicen de forma individual en lugar de generar un cocristal, para evitar esta situación la cocristalización por reacción busca que se inicie la nucleación del cocristal disminuyendo la solubilidad del sistema API/coformador. La sobresaturación es la fuerza motriz de la cocristalización y puede generarse añadiendo un exceso de un componente cocristalino a una solución de modo que se alcancen concentraciones no estequiométricas.[29]

3.3.1.3 Cocristalización por enfriamiento

Basada en los cambios de temperatura, donde normalmente se utiliza un reactor para mezclar ambos componentes, el coformador se prepara en una solución a concentración saturada mientras que el API se debe disolver a una temperatura más alta, aquí es cuando inicia la nucleación, y por último el enfriamiento, cuando se disminuye la temperatura se alcanza la saturación. El exceso del coformador se elimina por el lavado y el cocristal se recupera por filtración.

3.3.1.4 Cocristalización por adición de antidisolvente

La baja solubilidad del cocristal en un antidisolvente promueve la sobresaturación y precipitación del cocristal. Algunos ejemplos de mezclas de disolvente/antidisolvente que se utilizan para producir cocristales son etanol/agua, etanol/acetonitrilo y etanol/acetato de etilo, es muy importante que los disolventes sean miscibles entre sí.

3.3.1.5 *Slurry* o en suspensión

En este caso el API y el coformador se mezclan con la adición de disolvente en una menor cantidad formando un "lodo", una vez que sucede la nucleación y van creciendo los cocristales la concentración de los componentes disminuye, lo que dirige a una subsaturación y la posterior cocristalización. El uso del disolvente es menor que en otras técnicas.

Existen otros métodos basados en solución tales como; cocristalización asistida por ultrasonido, tecnología de fluidos supercríticos, secado por pulverización, liofilización, difusión de vapor, homogeneización a alta presión, etc. Sin embargo, son métodos que se usan a escala industrial con tecnologías usadas frecuentemente en la industria farmacéutica.

3.3.2 Basada en estado sólido

Estos métodos son mecanoquímicos, es decir, se basan en la aplicación de tensión mecánica que promueve la ruptura y aumenta el área superficial, facilitando la reacción. Una ventaja que otorgan este tipo de metodologías es que también se puede usar disolvente, pero en cantidades mínimas, aplicando química más verde.

3.3.2.1 Molienda pura

La molienda se realiza usando un mortero de Ágata o un molino de bolas, utilizando la mezcla estequiométrica del API y el coformador en estado sólido.

3.3.2.2 Molienda asistida por líquido

La molienda asistida por líquido (LAG), la adición de un disolvente en una cantidad relativamente pequeña puede mejorar sustancialmente la cinética de formación de cocristales, se basa en la adición de pequeñas cantidades de disolvente que funcionan como catalizador aumentando la cinética de formación de cocristales y facilitando la difusión molecular.

3.3.2.3 Otras metodologías

Otros métodos usados frecuentemente a nivel industrial son la extrusión por fusión en caliente (HME) y la cocristalización asistida por matriz, las materias primas se hacen pasar través de un barril, que contiene uno o más tornillos rotativos hacia una matriz que crea fricción entre el tornillo y el barril en presencia de altas temperaturas, promoviendo la fusión y proporcionando una buena mezcla de los materiales, que al enfriarse da origen a los

cocristales, la cocristalización asistida por matriz se basa en la HME pero en este caso la matriz actúa como un disolvente catalítico, se vuelve fluido y al final el producto consiste en un cocristal sólido incrustado en una matriz. [30]

4. Objetivos

4.1 Objetivo general

Sintetizar coformadores derivados de piridina y analizar su comportamiento como posible formador de cocristales farmacéuticos de la familia profeno: ketorolaco, ketoprofeno e ibuprofeno.

4.2 Objetivos particulares

- Sintetizar nuevos compuestos quirales en su forma racémica a partir de 4-acetilpiridina.
- Caracterizar los compuestos por medio de RMN de ^{1}H, ^{13}H, IR y punto de fusión.
- Extraer a partir de fórmulas comerciales los fármacos ketoprofeno, ketorolaco e ibuprofeno.
- Caracterizar los fármacos extraídos por punto de fusión, RMN de ^{1}H y ^{13}C e IR.
- Usar los compuestos sintetizados como coformadores en la cocristalización de ketoprofeno, ketorolaco e ibuprofeno.
- Llevar a cabo las cocristalizaciones por medio de evaporación lenta del disolvente y *slurry*.
- Determinar si los coformadores cocristalizan con un solo tipo de enantiómero del fármaco asignado.

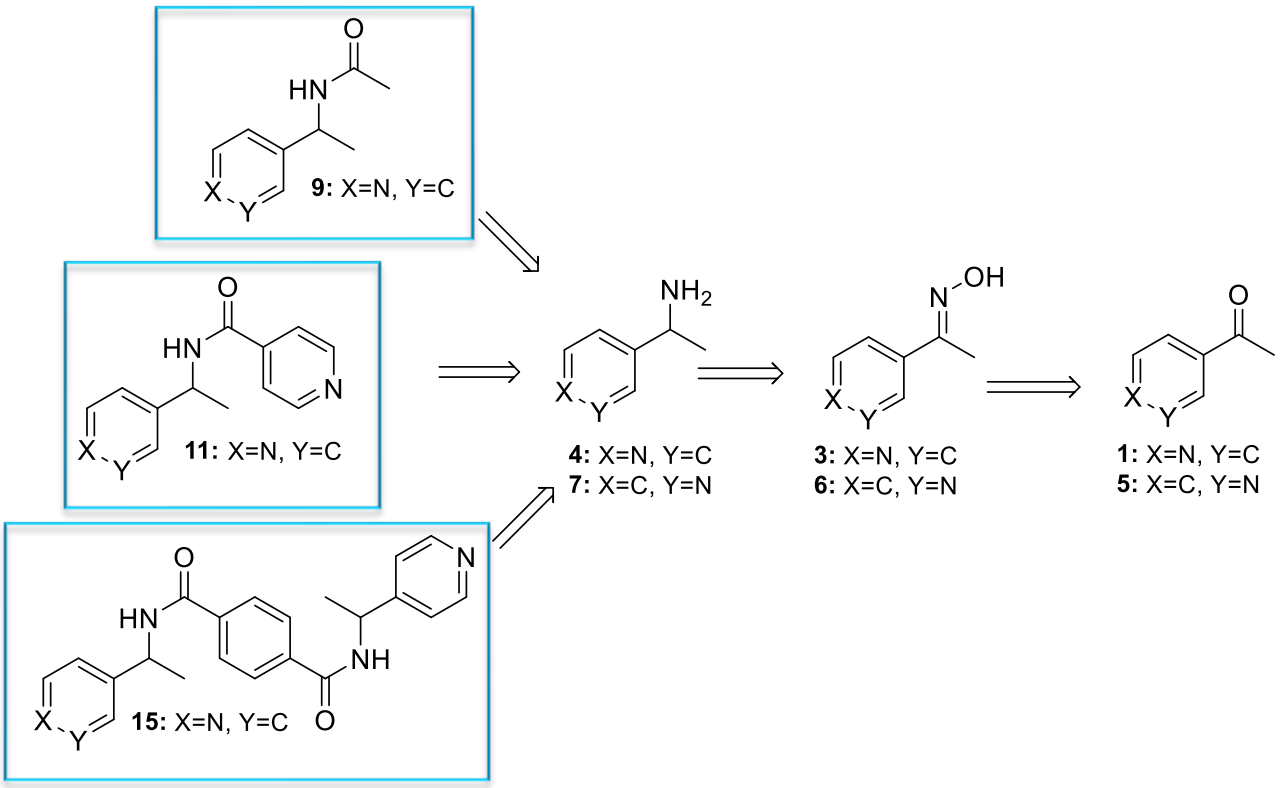
5. Discusión de resultados

Este proyecto se planteó obtener compuestos con grupos funcionales aceptores de enlaces de hidrógeno, ya que el objetivo principal es que puedan ser utilizados como coformadores para la cocristalización de AINEs como ibuprofeno, ketoprofeno y ketorolaco, los cuales poseen en su estructura grupos ácidos que pueden funcionar como donadores de hidrógeno. La

hipótesis es que, si se unen las características de estos compuestos, API/coformador podría lograrse la cocristalización.

5.1 Retrosíntesis

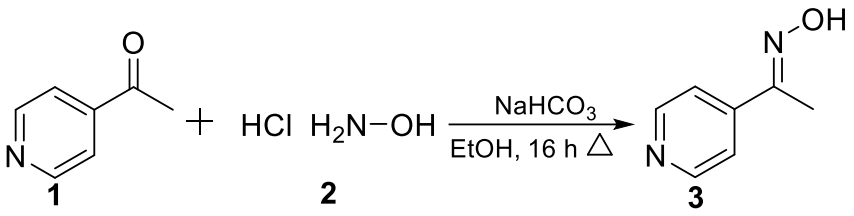
La síntesis de los compuestos **9**, **11** y **15** (y sus isómeros estructurales) puede partir de la obtención de las aminas **4** y **7**. Estas aminas pueden ser preparadas por medio de la formación y reducción de sus correspondientes oximas que a su vez pueden provenir de las 3- y 4-acetilpiridinas.



5.2 Síntesis de aminas

Para esto, se inicia con la síntesis de los compuestos **5** y **6** siguiendo la metodología reportada por Akishina[31] que consta de dos pasos. Primero, la formación de la oxima 1-(piridin-4-il)etan-1-ona (**3**) (Esquema 1) o 1-(piridin-3-il)etan-1-ona oxima (**4**) para luego llevar a cabo la reducción y la formación de la amina correspondiente, 1-(piridin-4-il)etan-1-amina (**5**) (Esquema 2) o 1-(piridin-3-il)etan-1-amina (**6**).

Síntesis de la oxima 1-(piridin-4-il)etan-1-ona, 3.



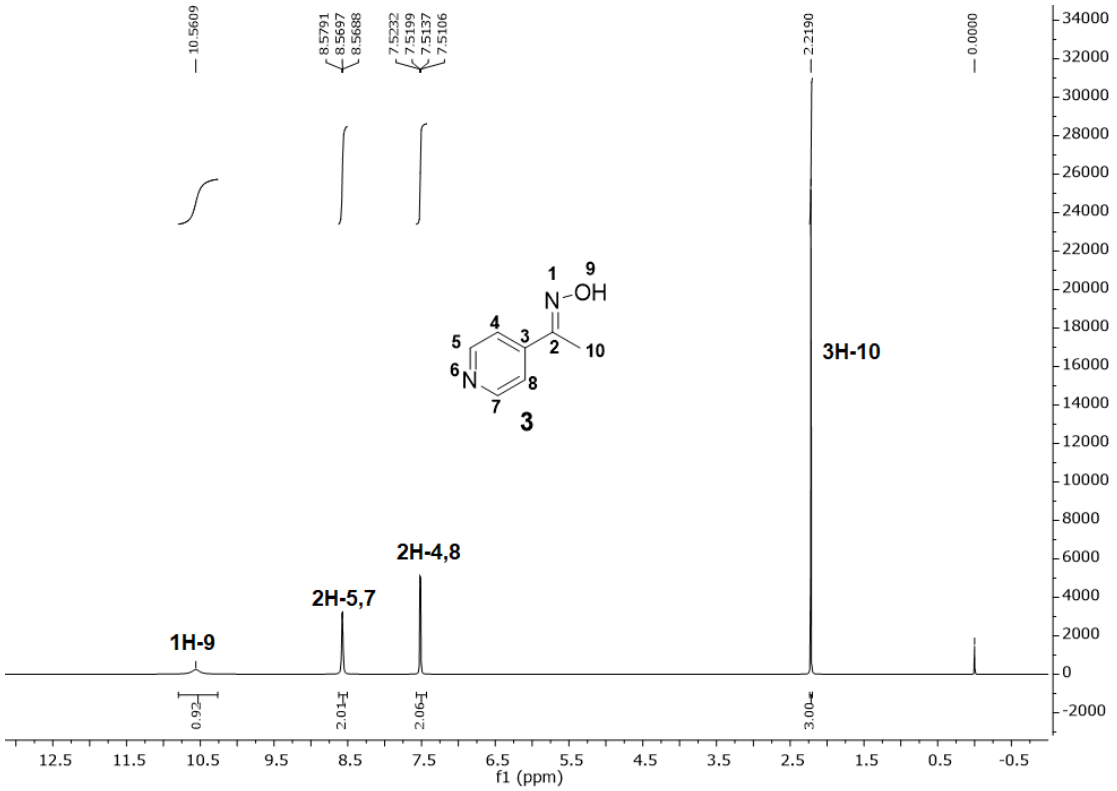
Esquema 1. *Síntesis de la oxima 1-(piridin-4-il)etan-1-ona* ***3****.*

En un matraz se colocó bicarbonato de sodio y clorhidrato de hidroxilamina (**2**) en etanol, posteriormente se agregó la 4-acetilpiridina (**1**) lentamente, la mezcla de reacción se reflujo por 16 h. La oxima se logró obtener como un sólido blanco y en un rendimiento cuantitativo.

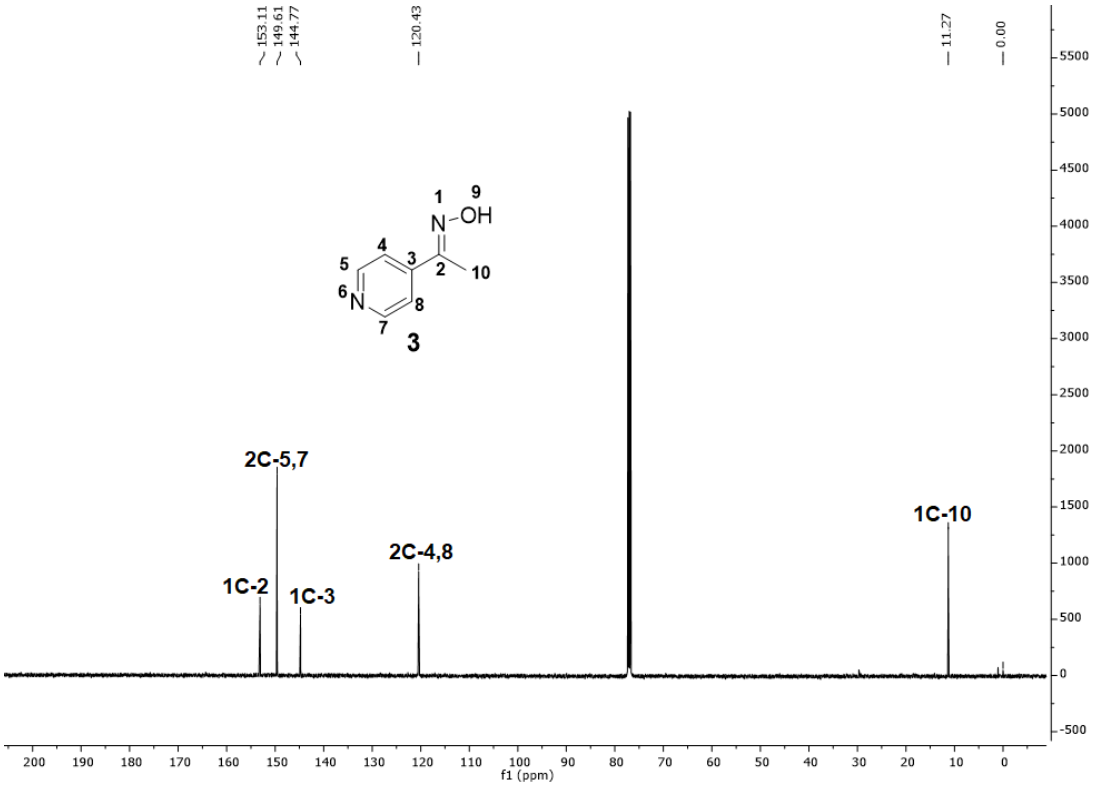
En el espectro de RMN de ^{1}H para el compuesto **3** se observa una señal simple en 10.56 ppm (H-9) que corresponde al hidroxilo, las señales de los hidrógenos aromáticos se observan en 8.57 ppm (H-5,7) y 7.52 ppm (H-4,8), la señal simple en 2.21 ppm (H-10) se asigna a los hidrógenos del grupo metilo (Espectro 1).

En el espectro de RMN ^{13}C se observan una señal para el carbono que contiene el grupo oxima en 153.1 ppm (C-2) y las señales para los carbonos aromáticos en 149.6 (C-5,7), 144.7 (C-3) y 120.4 ppm (C-4,8), la señal para el carbono del metilo se observa en 11.2 ppm (C-10) (Espectro 2).

Después de la caracterización por RMN de ^{1}H y ^{13}C, se llevó a cabo el análisis por espectroscopía IR, las principales bandas se resumen en la Tabla 1 (Espectro 23, sección ANEXO). Se puede observar una banda ancha en la región de 3350 cm^{-1} característica para el grupo funcional OH. Las bandas situadas en 2922, 1490 y 1362 cm^{-1} pertenecen a los enlaces C-H del grupo metilo y en 3057 cm^{-1} se encuentra la banda característica para los enlaces C-H del anillo aromático. La banda localizada en 1600 cm^{-1} pertenece al estiramiento del enlace C=N.



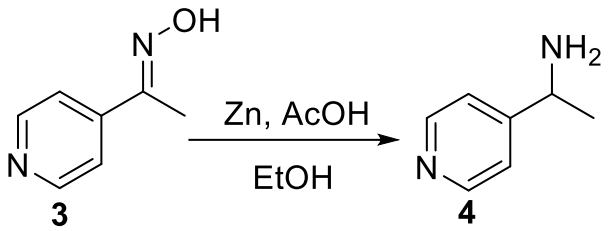
Espectro 1. *RMN ^{1}H a 500 MHz en $CDCl_3$, del compuesto **3**.*



Espectro 2. *RMN ^{13}C a 125 MHz en $CDCl_3$, del compuesto 3.*

Tabla 1. Bandas características en el espectro de IR para el compuesto **3**		
Aromático (cm^{-1})	Alcano (cm^{-1})	Oxima (cm^{-1})
C-H 3057 (estiramiento)	$-CH_3$ 2922 (tensión), 1490 (flexión), 1362 (torsión)	C=N 1600 (tensión)
C=C 1500 (estiramiento), 1415 (estiramiento) y 780 (torsión fuera del plano)		-OH 3350 (tensión)
		N-O 1643 (tensión)

Formación de 1-(piridin-4-il)etan-1-amina, 4.

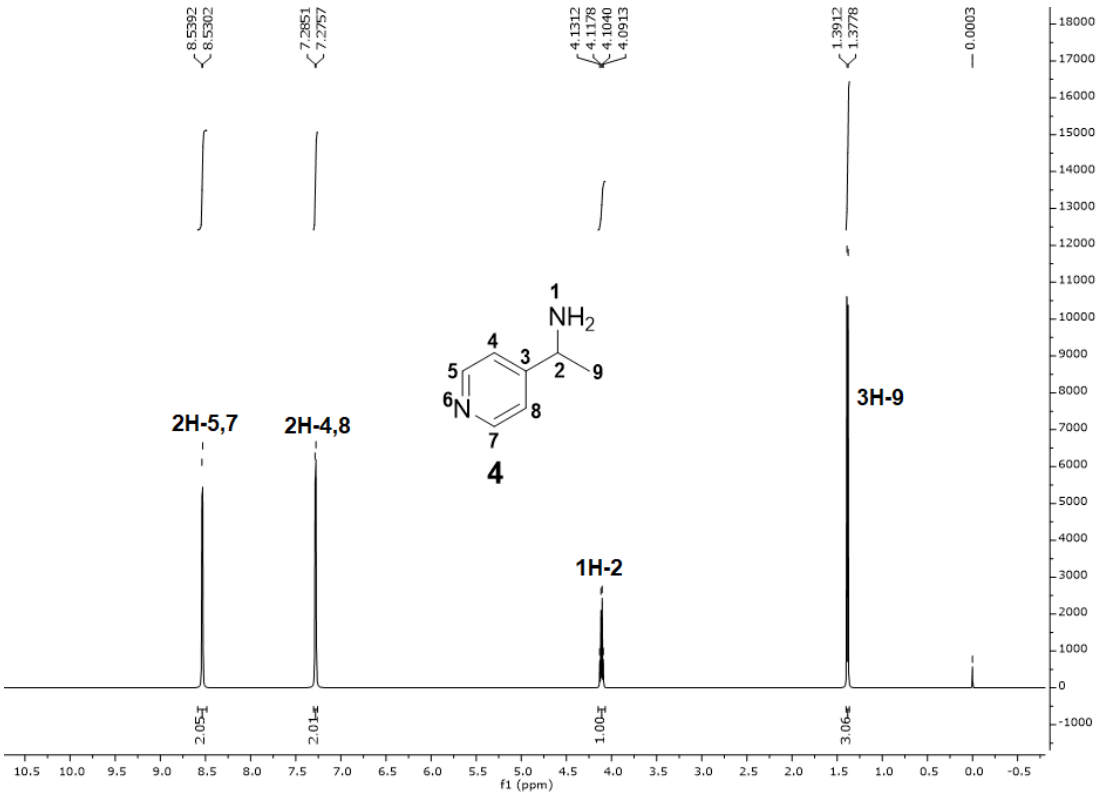


***Esquema 2**. Síntesis de 1-(4-piridil)etilamina **4**.*

Para este paso, la mezcla de la oxima **3** en etanol y ácido acético se puso a reaccionar con zinc metálico y se agitó por 48 h a temperatura ambiente. Una vez comprobado el consumo de la materia prima por medio de cromatografía en capa fina, se evaporó el disolvente, se neutralizó el ácido acético presente con hidróxido de sodio 10 N. La fase orgánica fue extraída con diclorometano y se evaporó el disolvente, se obtuvo la 1-(4-piridil)etilamina **4** como un líquido de color amarillo en un rendimiento del 95%.

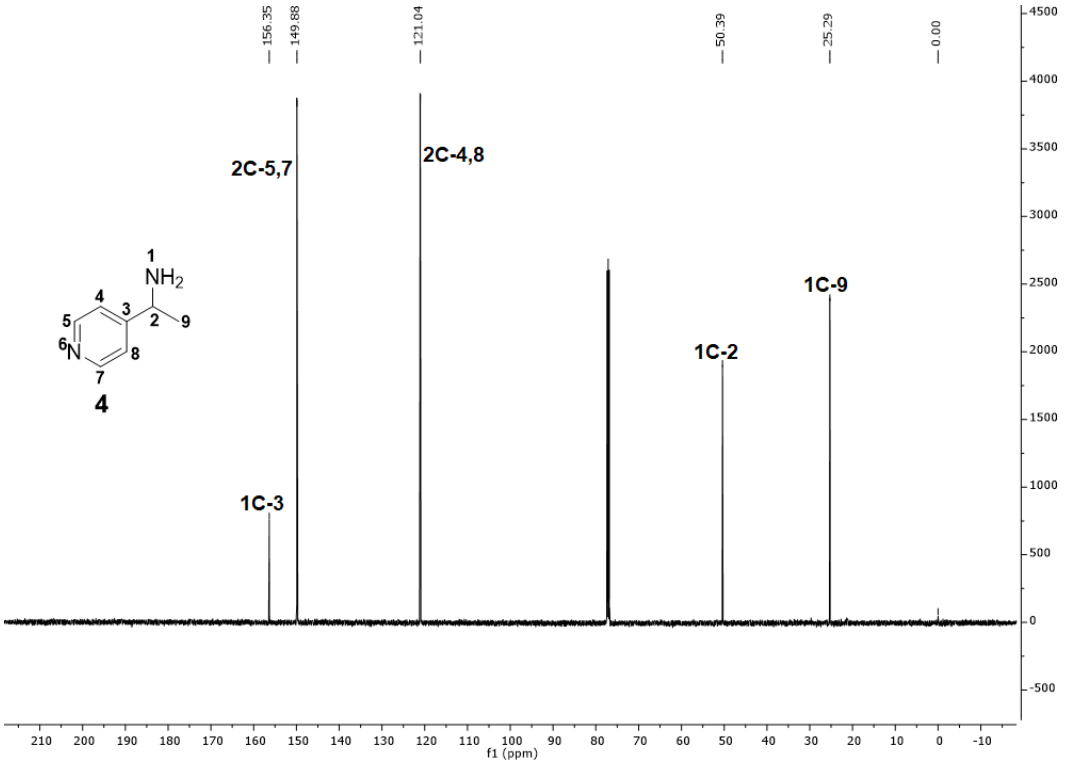
En el espectro de RMN de ^{1}H del compuesto **4** se observan señales dobles en 8.53 ppm (H-5,7) y 7.28 ppm (H-4,8) que corresponden a los hidrógenos presentes en el anillo aromático, se aprecia una señal cuádruple en 4.13 ppm (H-2) que se asigna al hidrógeno del centro estereogénico el cual se acopla con la señal doble en 1.39 ppm (H-9) correspondiente a los hidrógenos presentes en el grupo metilo (Espectro 3).

En el espectro de RMN ^{13}C se observan las señales para los carbonos aromáticos en 156.3 (C-3), 149.8 (C-5,7) y 121.0 ppm (C-4,8), también se aprecia la señal del carbono que contiene al grupo amino en 50.2 ppm (C-2) y la señal observada en 25.29 ppm (C-9) corresponde al carbono del grupo metilo (Espectro 4).



Espectro 3. *RMN ^{1}H a 500 MHz en $CDCl_3$, del producto* ***4****.*

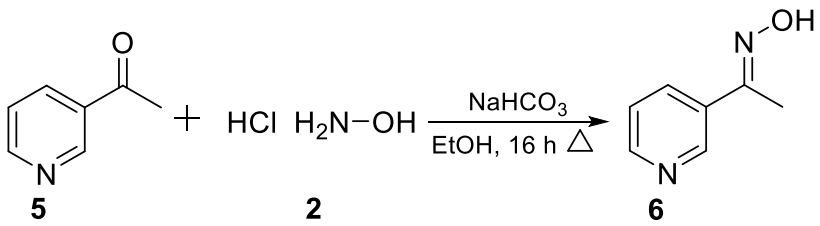
Una vez realizada su caracterización por RMN se procedió a obtener el espectro de IR; las bandas características se resumen en la Tabla 2 (espectro 24, sección ANEXO). Se puede confirmar la presencia del grupo amina por las bandas en 1598 cm^{-1} correspondiente al enlace N-H (flexión) y en la zona de los 3355 cm^{-1}. Las bandas situadas en 2969 cm^{-1} son características para los enlaces C-H de alcanos, así como las situadas en 1370 y 1411 cm^{-1} para el grupo metilo. En 3026 cm^{-1} se encuentra la banda característica para los enlaces C-H del anillo aromático. Las bandas para los enlaces C=C de la piridina aparecen en 1560 y 1445 cm^{-1}.



Espectro 4. *RMN ^{13}C a 125 MHz en $CDCl_3$, del compuesto* ***4****.*

Tabla 2. Bandas características en el espectro de IR para el compuesto **4**		
Aromático (cm^{-1})	Alcano (cm^{-1})	Amina (cm^{-1})
C-H 3026 (estiramiento)	-CH_3 C-H 2969 (tensión asimétrica) C-H 2926 (tensión simétrica) C-H 1411 (torsión)	-NH_2 3355 (tensión)
C=C 1560 (estiramiento), 1445(estiramiento)	-CH 2869 (tensión) 1370 (torsión)	N-H 1598 (flexión)
		C-N 1062 (tensión)

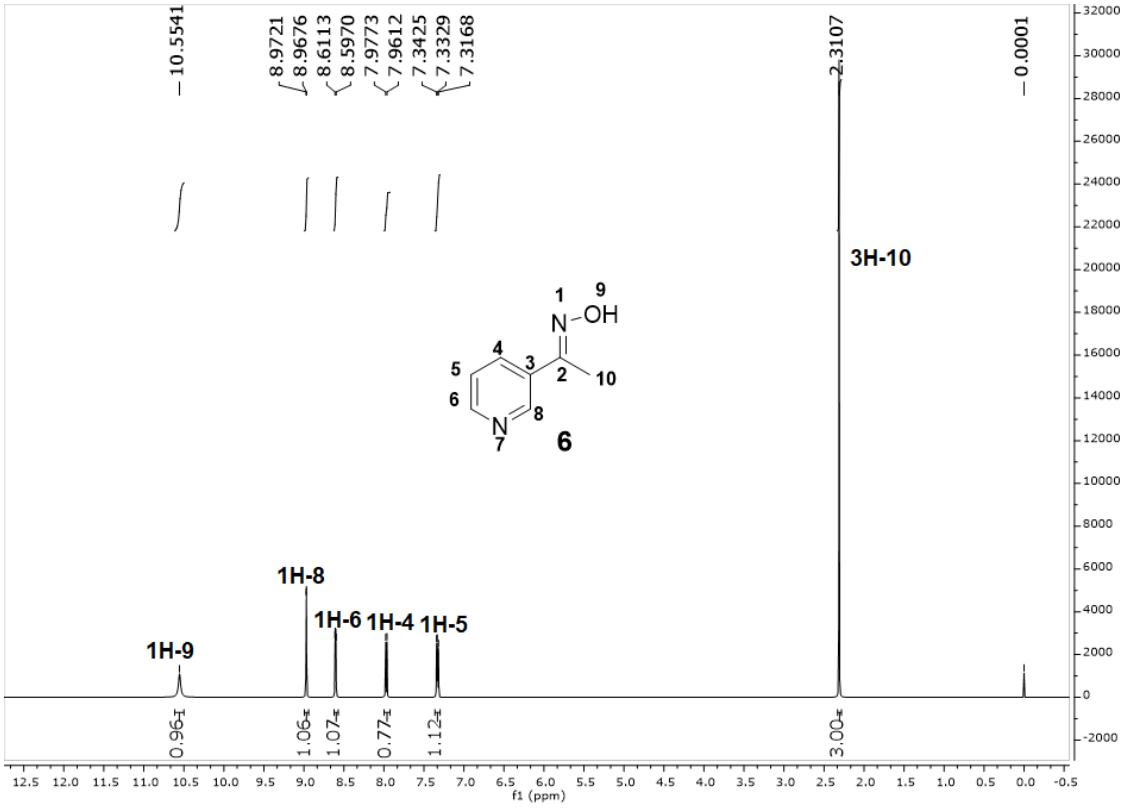
Síntesis de la oxima 1-(piridin-3-il)etan-1-ona, 6.



Esquema 3. *Síntesis de la oxima 1-(piridin-3-il)etan-1-ona* ***6****.*

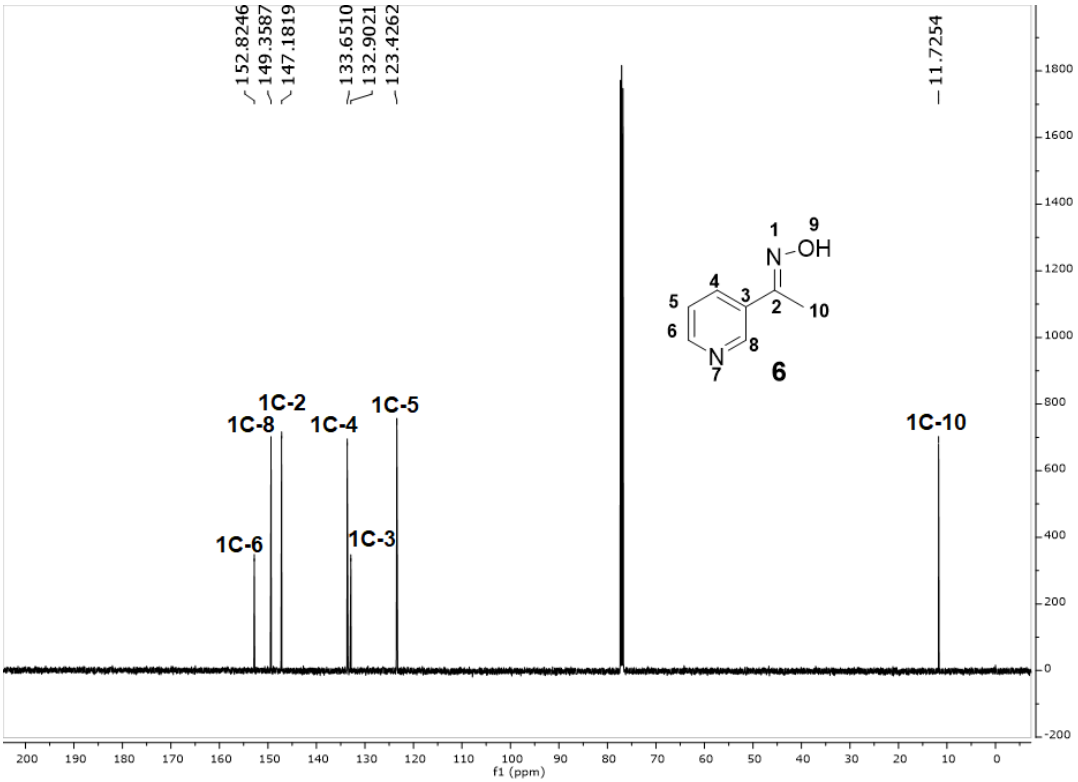
Para esta síntesis se procedió de igual forma que para la obtención de la oxima **3**, en este caso, utilizando la 3-acetilpiridina **5**.

En el espectro de RMN de ^{1}H para el compuesto **6** se observa una señal simple en 10.54 ppm (H-9) que corresponde al hidroxilo, para los hidrógenos aromáticos se observan señales dobles en 8.97 (H-8), 8.61 (H-6) y 7.97 ppm (H-4), una señal múltiple en 7.34 ppm (H-5), y en 2.31 ppm (H-10) una señal simple la cual corresponde a los hidrógenos del grupo metilo (Espectro 5).



Espectro 5. *RMN ^{1}H a 500 MHz en $CDCl_3$, del compuesto **6**.*

En el espectro de RMN ^{13}C las señales para los carbonos aromáticos se observan en 152.8 (C-6), 149.3 ppm (C-8), mientras que la señal del carbono que contiene al grupo oxima se observa en 147.1 ppm (C-2); las señales de 133.6 (C-4), 132.9 (C-3) y 123.4 ppm (C-5) se asignan a los carbonos del anillo aromático y por último la señal en 11.7 ppm (C-10) corresponde al carbono del grupo metilo (Espectro 6).

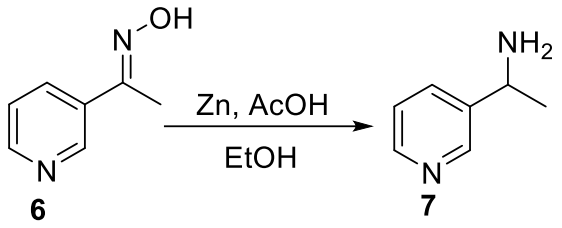


***Espectro 6**. RMN ^{13}C a 125 MHz en $CDCl_3$, del compuesto 6.*

Posteriormente se realizó el análisis por espectroscopía IR, las principales bandas se resumen en la Tabla 3 (Espectro 25, sección ANEXO). Se puede observar una banda ancha en la región de 3300 cm^{-1} característica para el grupo funcional OH. Las bandas situadas en 2921, 1415 y 1368 cm^{-1} pertenecen a los enlaces C-H del grupo metilo y en 3053 cm^{-1} se encuentran la banda característica para los enlaces C-H del anillo aromático. Las bandas localizadas en 1568 y 1480 cm^{-1} pertenece al estiramiento del enlace C=N.

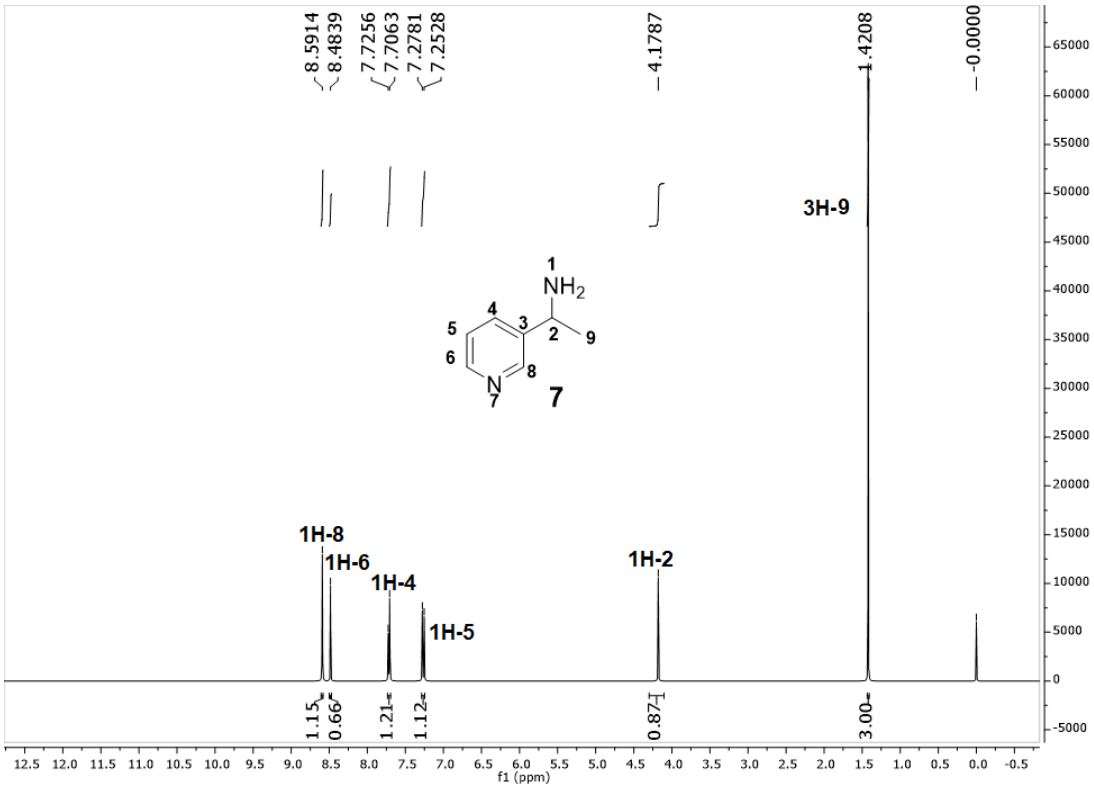
Tabla 3. Bandas características en el espectro de IR para el compuesto **6**		
Aromático (cm^{-1})	Alcano (cm^{-1})	Oxima (cm^{-1})
C-H 3053 (estiramiento)	-CH_3 2921 (tensión), 1415 (flexión), 1368 (torsión)	C=N 1568 (tensión)
C=C 1568 (estiramiento), 1480 (estiramiento) 800 (torsión fuera del plano)		-OH 3300 (tensión) 1415 (flexión)
		N-O 1480 (tensión)

Formación de 1-(piridin-3-il)etan-1-amina, 7.



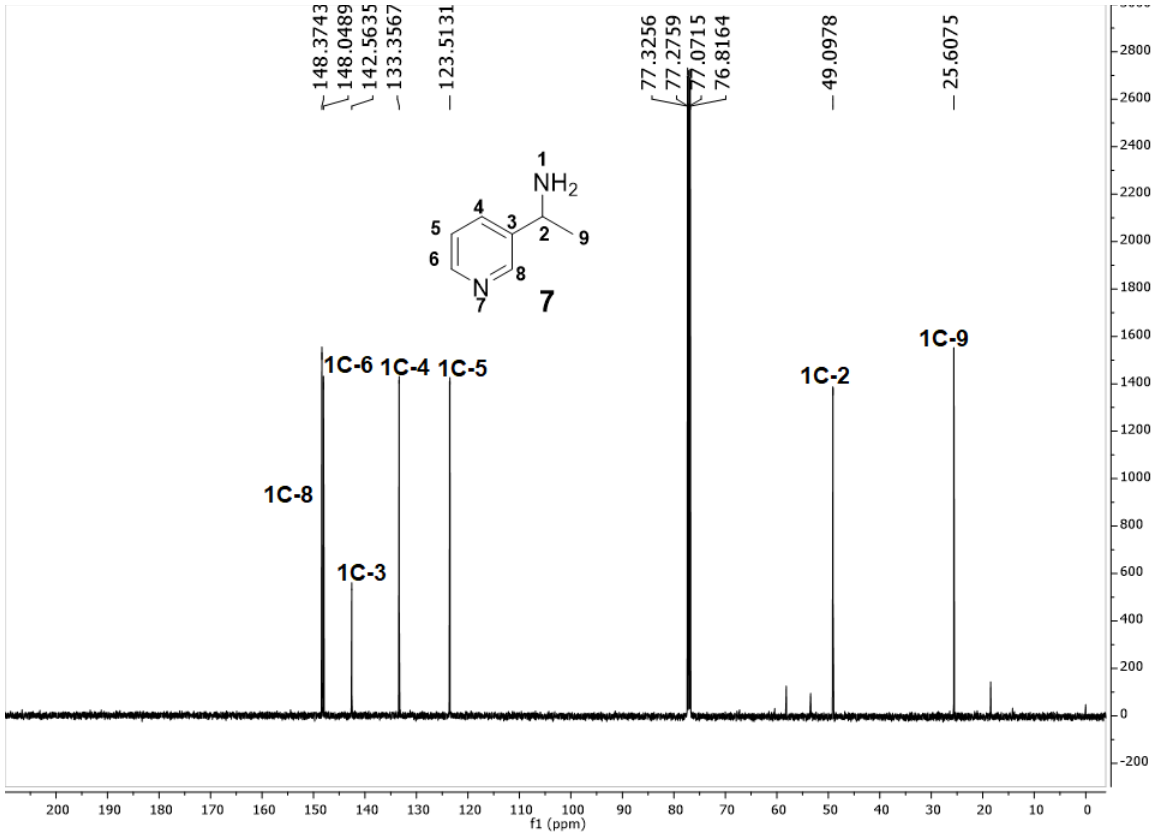
***Esquema 4**. Síntesis de 1-(piridin-3-il)etan-1-amina **7**.*

Una mezcla de oxima **6** en etanol y ácido acético se puso a reaccionar con zinc metálico, la mezcla de reacción se agitó por 48 h. Se evaporó el disolvente, el ácido acético restante se neutralizó con hidróxido de sodio 10 N. Posteriormente, la fase orgánica fue extraída y se evaporó el disolvente, para obtener 1-(piridin-3-il)etan-1-amina **7** como un líquido de color amarillo y en un rendimiento de 43%.



***Espectro 7.** RMN ^{1}H a 500 MHz en $CDCl_3$, del compuesto 7.*

En el espectro de RMN ^{13}C las señales para los carbonos aromáticos se observan en 148.3(C-8), 148.0 (C-6), 142.5 (C-3), 133.3 (C-4), 123.5 ppm (C-5), en 49.0 ppm (C-2) se aprecia la señal del carbono asimétrico y en 25.6 ppm (C-9) se observa la señal que corresponde al carbono del grupo metilo (Espectro 8).



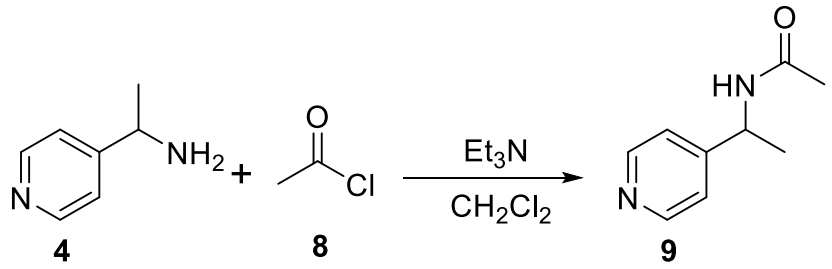
***Espectro 8**. RMN ^{13}C a 125 MHz en $CDCl_3$, del compuesto 7.*

De igual forma, se procedió a la caracterización por medio de IR, las bandas características se resumen en la Tabla 4 (Espectro 26, sección ANEXO). Se puede confirmar la presencia del grupo amina por las bandas en 1576 cm^{-1} correspondiente al enlace N-H (flexión) y en la zona de los 3356 cm^{-1}. Las bandas situadas en 2964 cm^{-1} son características para los enlaces C-H de alcanos, así como las situadas en 1369 y 1424 cm^{-1} para el grupo metilo. En 3032 cm^{-1} se encuentra la banda característica para los enlaces C-H del anillo aromático. Las bandas para los enlaces C=C de la piridina aparecen en 1507 y 1424 cm^{-1}.

Tabla 4. Bandas características en el espectro de IR para el compuesto **7**		
Aromático (cm^{-1})	Alcano (cm^{-1})	Amina (cm^{-1})
C-H 3032 (estiramiento)	-CH_3 C-H 2964 (tensión asimétrica) C-H 2923 (tensión simétrica) C-H 1424 (torsión)	-NH_2 3356 (tensión)
C=C 1485 (estiramiento), 1424 (estiramiento)	-CH 2920 (tensión) 1370 (torsión)	N-H 1576 (flexión)
		C-N 1024 (tensión)

5.3 Síntesis de coformadores

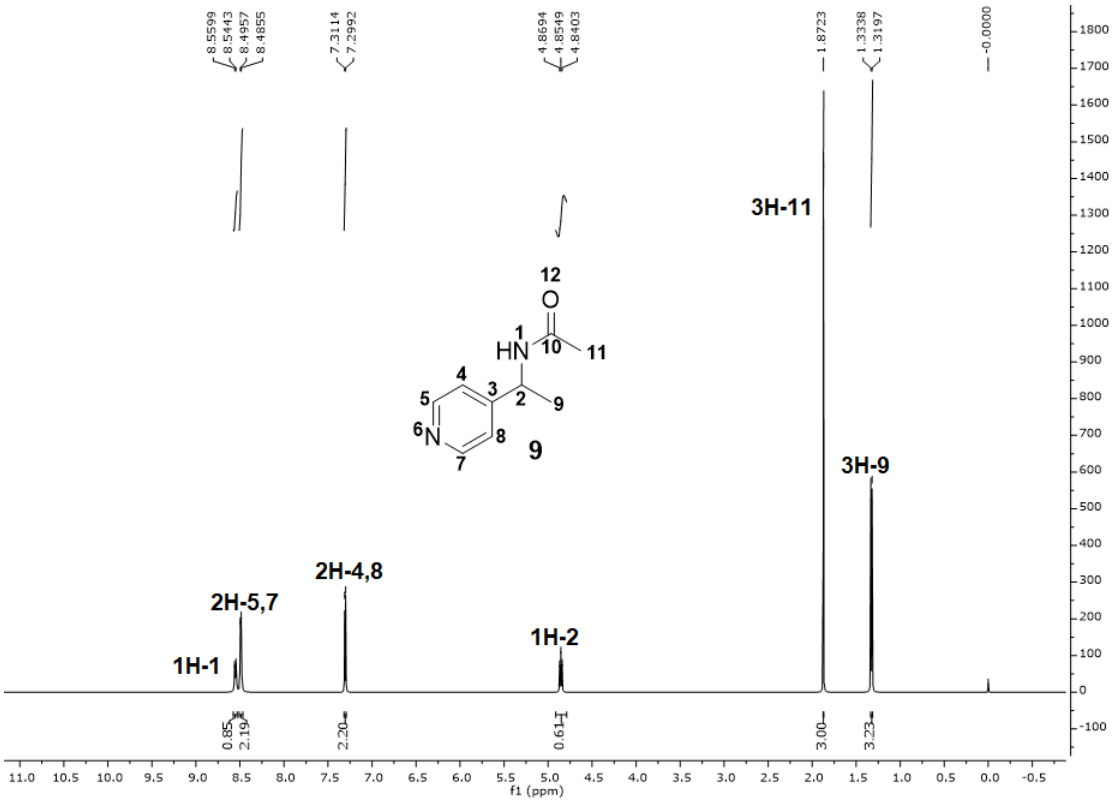
Síntesis del coformador *N*-(1-(piridin-4-il)etil)acetamida, 9.



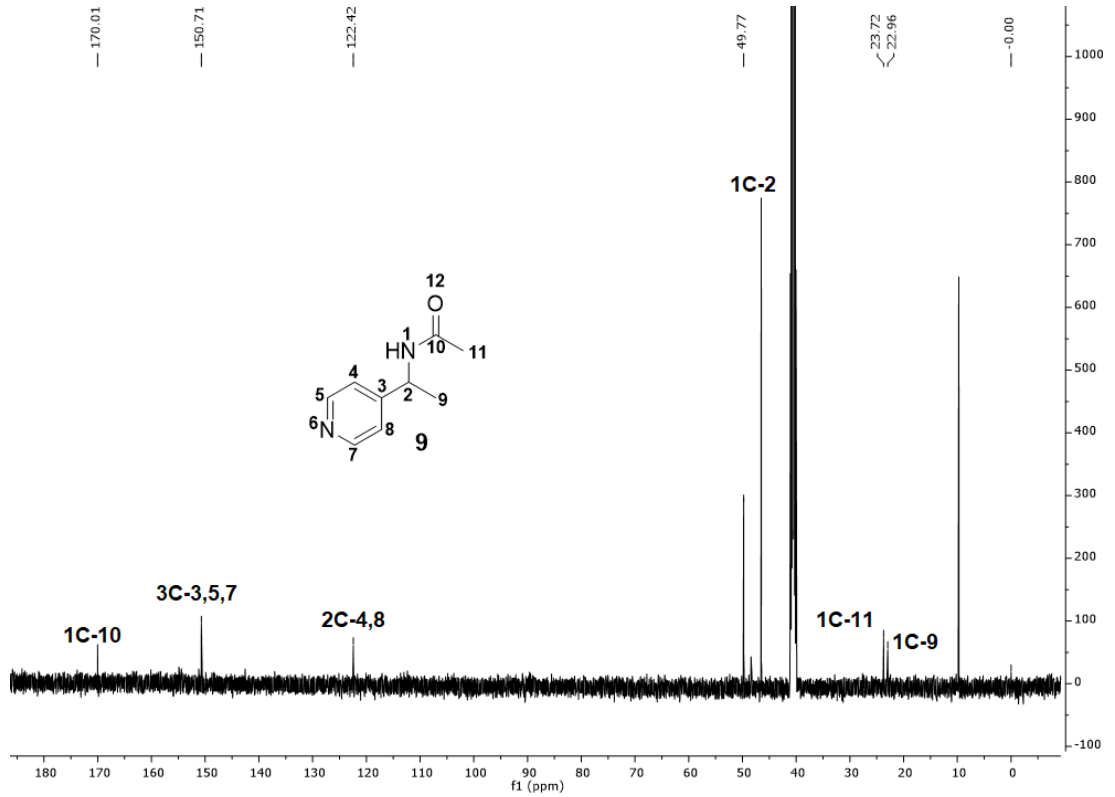
4 **8** **9**

A una mezcla de 1-(4-piridil)etilamina **4** en diclorometano, se añadió trietilamina y a 0 °C se agregó lentamente el cloruro de acetilo **8** bajo atmósfera de argón, la mezcla de reacción se agitó por 24 h. Una vez finalizada la reacción el producto se lavó con diclorometano, se filtró y evaporó el disolvente. El crudo de reacción es de aspecto amarillo pastoso. Se purificó por columna cromatográfica, el producto puro obtenido es un aceite amarillo.

En el espectro de RMN de ^{1}H para el compuesto **9** se observa una señal doble en 8.55 ppm (H-1) la cual se asigna al hidógeno de la amina y las señales que aparecen en 8.49 (H-5,7) y 7.30 ppm (H-4,8) corresponden a los hidrógenos presentes en el anillo aromático de piridina. La señal cuádruple situada en 4.85 ppm (H-2) es asignada al hidrógeno del centro estereogénico. En 1.87 ppm (H-11) se aprecia una señal simple correspondiente a los tres hidrógenos del grupo acetilo y en 1.33 ppm (H-9) se observa una señal doble de los hidrógenos del grupo metilo (Espectro 9).



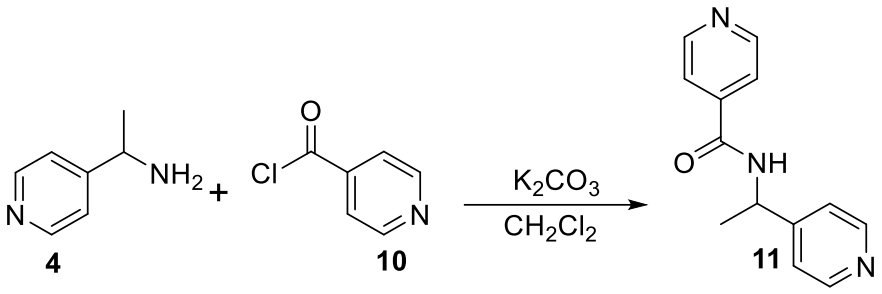
Espectro 9. *RMN ^{1}H a 500 MHz en $CDCl_3$, del compuesto **9**.*



Espectro 10. *RMN ^{13}C a 125 MHz en $CDCl_3$, del compuesto **9**.*

En el espectro de RMN ^{13}C, en 170 ppm (C-10) se aprecia una señal que pertenece al carbonilo del grupo acetilo y se observan las señales para los cinco carbonos aromáticos en 150.7 (C-3,5,7), 122.4 (C-4,8); en 49.7 ppm (C-2) se aprecia la señal del carbono estereogénico. La señal en 23.7 ppm (C-11) se asigna al metilo del acetilo y la que está en 22.96 ppm (C-9) para el carbono del otro grupo metilo (Espectro 10).

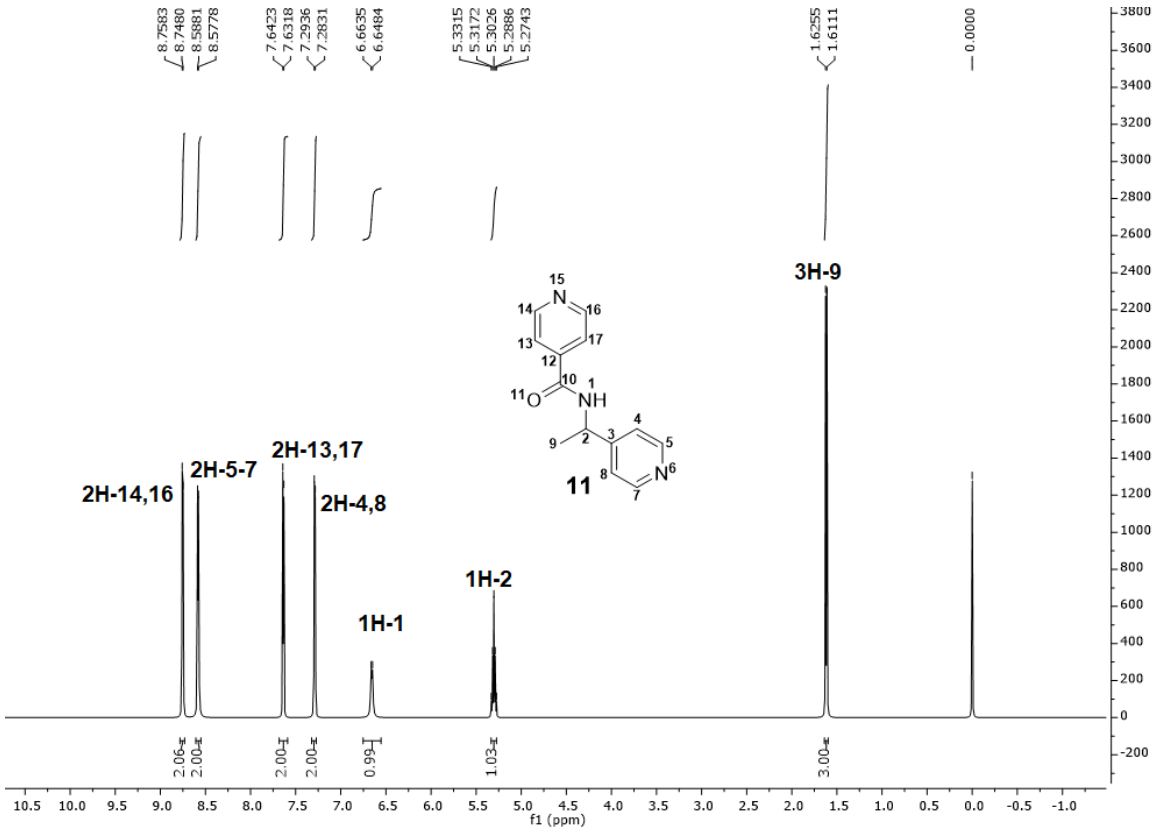
Síntesis del coformador *N*-(1-(piridin-4-il)etil)isonicotinamida, 11.



***Esquema 5**. Síntesis de N-(1-(piridin-2-il)etil)isonicotinamida, **11**.*

En un matraz se agregó la amina **4**, el carbonato de potasio y diclorometano como disolvente. La mezcla de reacción se llevó a una temperatura de 0 °C, posteriormente se agregó el cloruro de isonicotinoilo **10** lentamente y se mantuvo en agitación por 24 h. Después de este tiempo, se evaporó el disolvente y el producto se purificó por columna. El producto puro es un sólido, color amarillo.

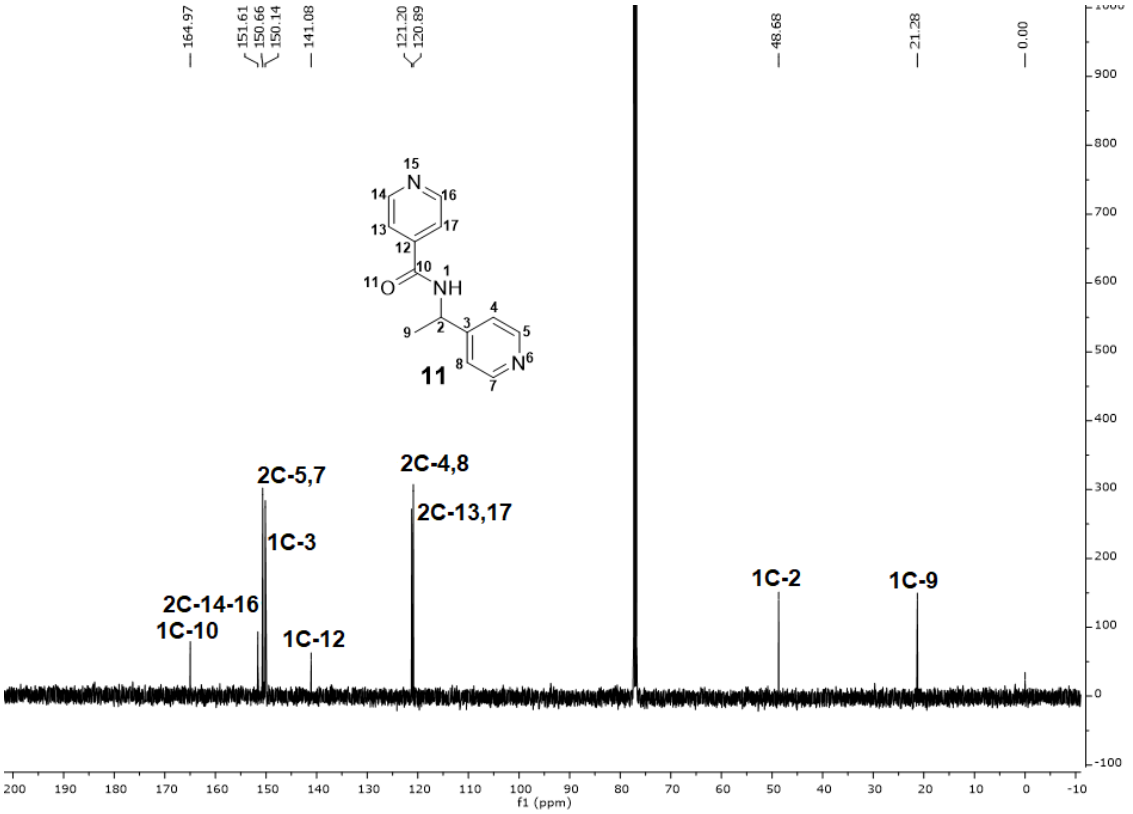
En el espectro de RMN de ^{1}H para el compuesto **11** se observan dos señales dobles en 8.75 (H-14,16) y 8.58 ppm (H-5,7) asignadas a los hidrógenos que están adyacentes al nitrógeno de los anillos de piridina, en 7.64 (H-13,17) y 7.29 ppm (H-4,8) se aprecian los hidrógenos que corresponden a los anillos aromáticos, en 6.66 ppm (H-1) se observa una señal doble que pertenece a la amida, en 5.33 ppm (H-2) se observa una señal quíntuple que pertenece al hidrógeno del carbono asimétrico el cual se acopla con la señal doble en 1.62 ppm (H-9) que corresponde a los hidrógenos del grupo metilo (Espectro 11).



Espectro 11. *RMN ^{1}H a 500 MHz en $CDCl_3$, del producto* ***11****.*

En el espectro de RMN ^{13}C se observa una señal en 164.97 ppm (C-10) que pertenece al carbonilo, en 151.61 (C-14,16) y 150.66 ppm (C-5,7) se encuentran las señales de los carbonos adyacentes al nitrógeno de la piridina, mientras que para los demás carbonos que forman parte del anillo se encuentran en 150.14 (C-3), 141.08 (C-12), 121.20 (C-4,8) y 120.89 ppm (C-13,17), en 48.68 ppm (C-2) se observa la señal del carbono asimétrico y la señal en 21.28 ppm (C-9) corresponde al carbono del metilo (Espectro 12).

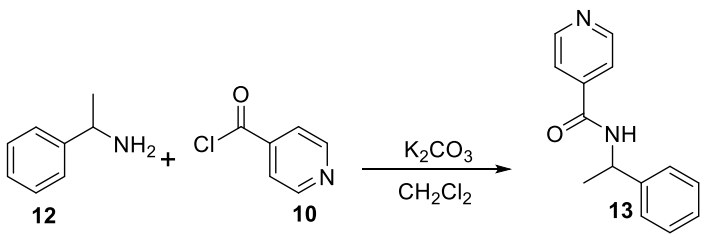
Del análisis del espectro de IR se pudieron observar las bandas características para este producto, se encuentran resumidas en la tabla 5, (Espectro 27, sección ANEXO). Las bandas que aparecen en 1604 cm^{-1} (flexión) y en 3394 cm^{-1} corresponden al grupo amina. Se puede observar que la banda para el grupo C=O de la amida se encuentra situada en 1643 cm^{-1}. La banda que aparece en 2982 cm^{-1} es característica para los enlaces C-H de alcanos, así como las situadas en 1339 y 1409 cm^{-1} para el grupo metilo. En 3047 cm^{-1} se encuentra la banda característica para los enlaces C-H de los anillos aromáticos de la piridina. Las bandas para los enlaces C=C de estos aparecen en 1527 cm^{-1}.



Espectro 12. *RMN ^{13}C a 125 MHz en $CDCl_3$, del compuesto 11.*

Tabla 5. Bandas características en el espectro de IR para el compuesto **11**			
Aromático (cm^{-1})	Alcano (cm^{-1})	Amina (cm^{-1})	Carbonilo (cm^{-1})
C-H 3047 (estiramiento)	-CH_3 C-H 2982 (tensión) C-H 1409 (torsión)	-NH_2 3394 (tensión)	C=O 1643 (estiramiento)
C=C 1527 (estiramiento)	-CH 2919 (tensión) 1339 (torsión)	N-H 1604 (flexión)	
		C-N 1024 (tensión)	

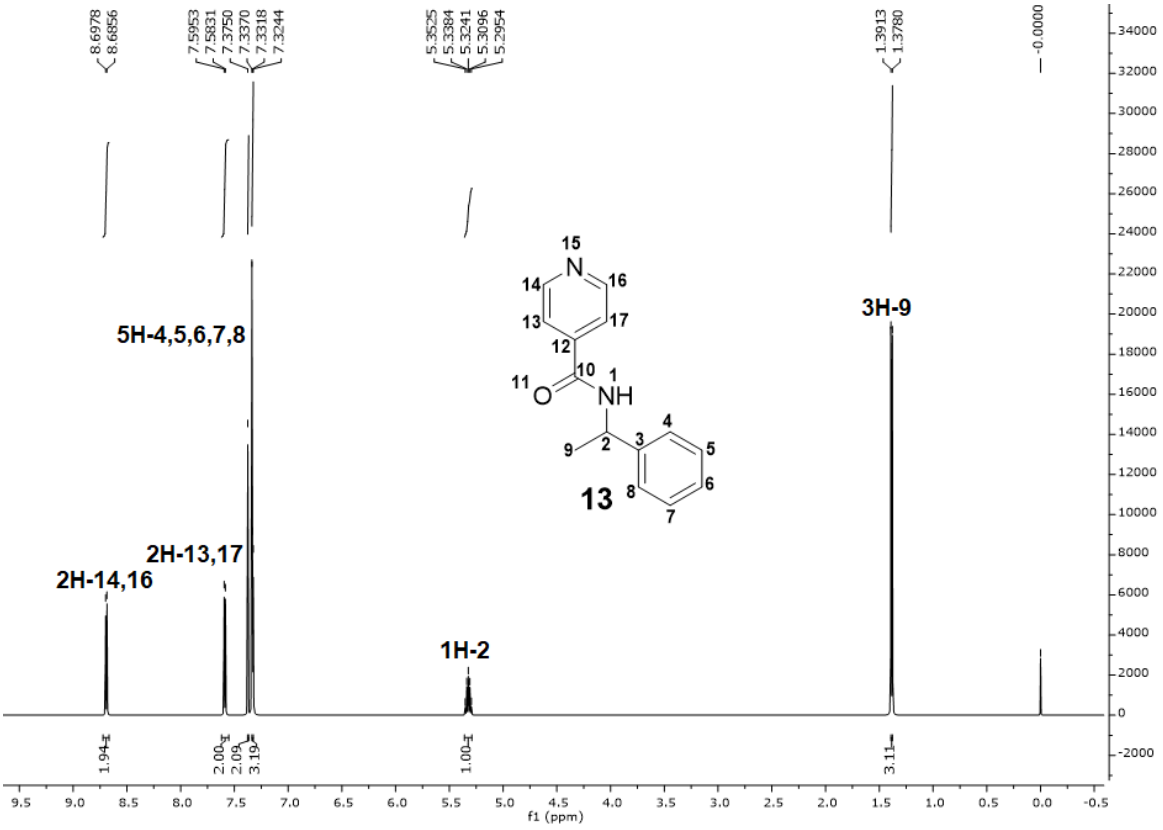
Síntesis del coformador *N*-(1-feniletil)isonicotinamida, 13.



Esquema 6*. Síntesis de N-(1-feniletil)isonicotinamida*

A una mezcla de α-metilbencilamina **12** y carbonato de potasio en diclorometano a 0 °C se adicionó cloruro de isonicotinoilo **10** lentamente, la mezcla se agitó por 24 h. El disolvente se evaporó y el crudo de reacción se purificó por columna cromatográfica, para obtener un sólido color blanco.

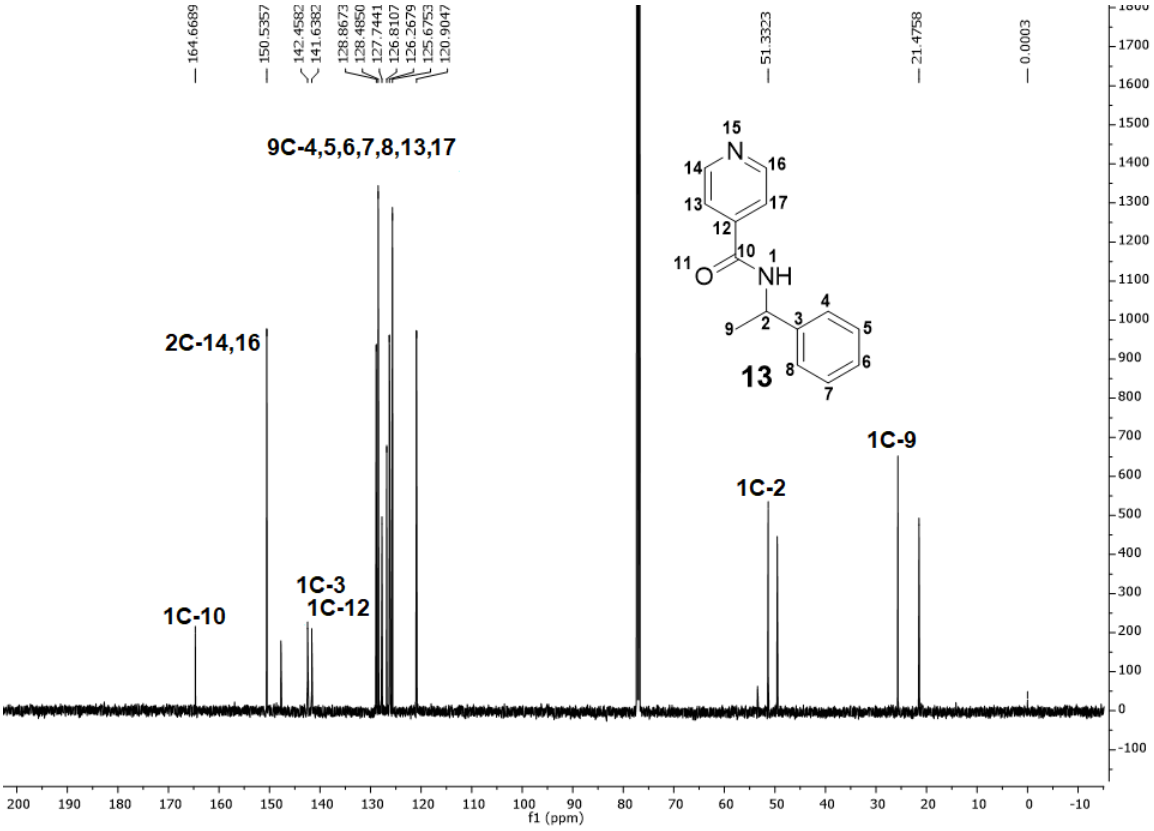
En el espectro de RMN de ^{1}H para el compuesto **13** se observan dos señales dobles en 8.69 (H-14,16) y 7.58 ppm (H-13,17) que corresponden a los hidrógenos del anillo de piridina, la señal múltiple en 7.37 ppm (H-4,5,6,7,8) corresponde a los hidrógenos presentes en el anillo aromático, en 5.35 ppm (H-2) se observa una señal quíntuple que se asignó al hidrógeno del carbono asimétrico el cual se acopla con la señal doble en 1.39 ppm (H-9) que corresponde a los hidrógenos del grupo metilo (Espectro 13).



Espectro 13. *RMN ^{1}H a 500 MHz en $CDCl_3$, del compuesto 13.*

En el espectro de RMN ^{13}C se observa una señal en 164.68 ppm (C-10) para el carbonilo de la amida, los carbonos de la piridina se observan en 150.53 ppm (C-14,16), las señales que se aprecian en 142.45 (C-3), 141.6 (C-12) y de 128.8 a 120.9 ppm (C-4,5,6,7,8,13,17)

pertenecen a carbonos aromáticos, la señal en 51.33 ppm (C-2) pertenece al carbono asimétrico, en 21.47 ppm (C-9) se encuentra la señal del grupo metilo (Espectro 14).

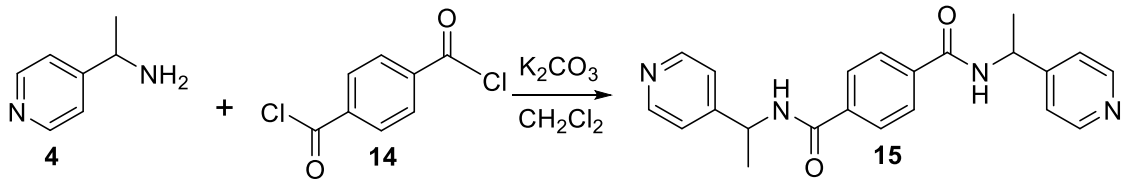


***Espectro 14**. RMN ^{13}C a 125 MHz en $CDCl_3$, del compuesto **13**.*

Del análisis del espectro de IR se pudieron observar las bandas características para este producto y se encuentran resumidas en la Tabla 6, (Espectro 28, sección ANEXO). Las bandas que aparecen en 1533 cm^{-1} (flexión) y en 3286 cm^{-1} corresponden al grupo amina. Se puede observar que la banda para el grupo C=O de la amida se encuentra situada en 1640 cm^{-1}. La banda que aparece en 2970 cm^{-1} es característica para los enlaces C-H de alcanos, así como las situadas en 1314 y 1401 cm^{-1} para el grupo metilo. En 3050 cm^{-1} se encuentra la banda característica para los enlaces C-H de los anillos aromáticos de la piridina y el benceno. Las bandas para los enlaces C=C de estos aparecen en 1533 y 1445 cm^{-1}.

Tabla 6. Bandas características en el espectro de IR para el compuesto **13**			
Aromático (cm^{-1})	Alcano (cm^{-1})	Amina (cm^{-1})	Carbonilo (cm^{-1})
C-H 3050 (estiramiento)	$-CH_3$ C-H 2970 (tensión) C-H 1445 (torsión)	$-NH_2$ 3286 (tensión)	C=O 1640 (estiramiento)
C=C 1533, 1445 (estiramientos)	-CH 2851 (tensión) 1401 (torsión)	N-H 1533 (flexión)	
		C-N 1010 (tensión)	

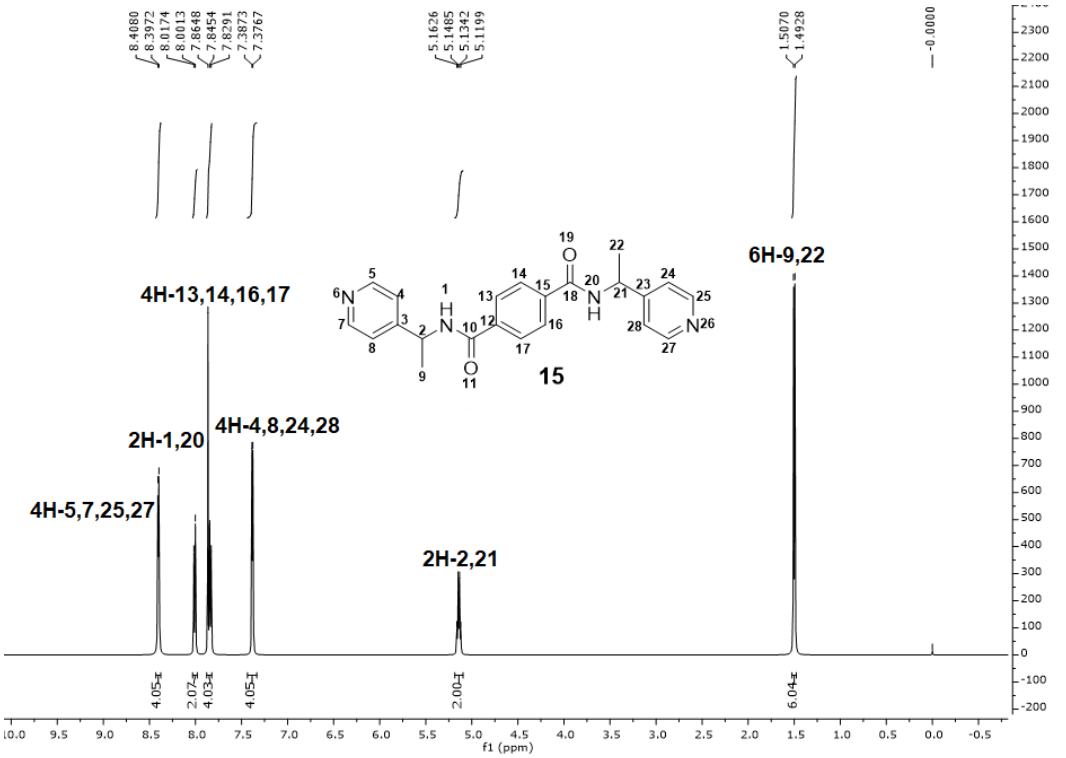
Síntesis del coformador *N*1,*N*4-bis(1-(piridin-4-il)etil)tereftalamida, 15.



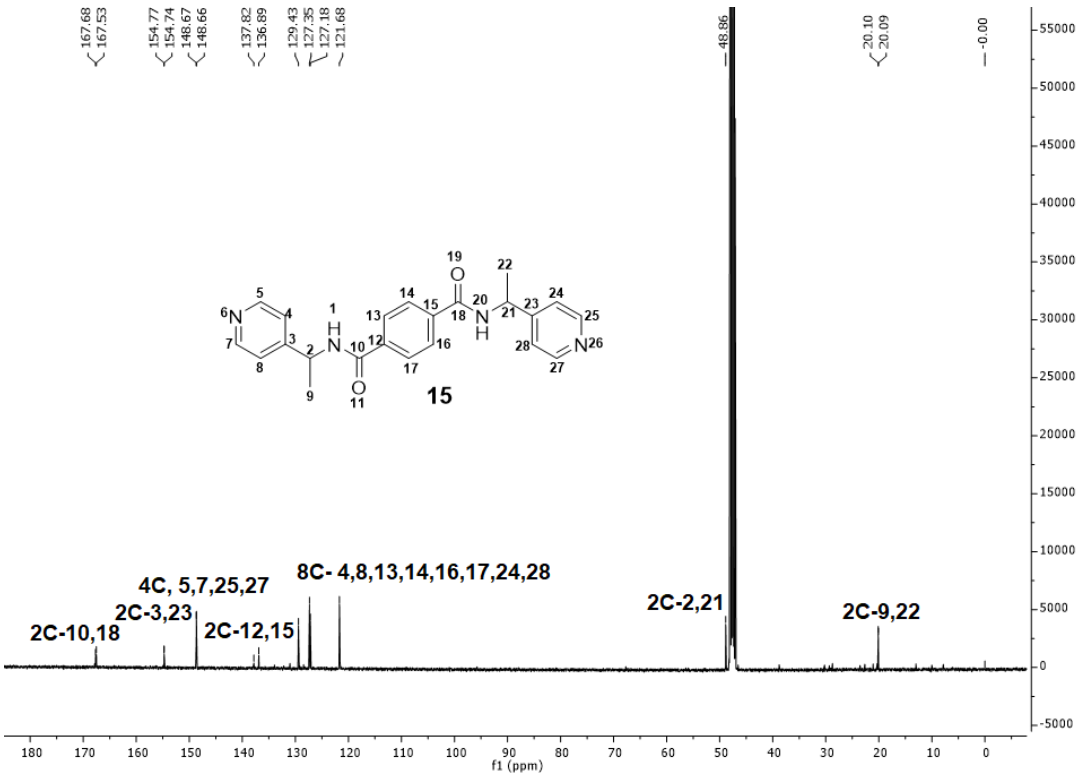
Esquema 7. *Síntesis de N1,N4-bis(1-(piridin-4-il)etil)tereftalamida,* ***15****.*

En un matraz se colocó carbonato de potasio y cloruro de tereftaloilo **14** se añadió diclorometano en una cantidad mínima, se colocó bajo atmósfera de argón posteriormente se añadió muy lentamente la 1-(4-piridil)etilamina **4** disuelta en diclorometano, la mezcla de reacción se agitó por 24 h. Una vez concluido el tiempo de reacción, se evaporó el disolvente y el crudo de reacción se purificó por medio de cromatografía en columna. El producto final es un sólido blanco.

En el espectro de RMN de ^1H para el compuesto **15** se observa una señal doble en 8.40 ppm (H-5,7,25,27) que corresponde a los hidrógenos ubicados a ambos lados del nitrógeno de la piridina, las señales dobles en 8.01 y 8.00 ppm (H-1,20) pertenecen a los hidrógenos de las amidas, se observan dos señales dobles de 7.86 a 7.82 ppm (H-13,14,16,17) que corresponden a los hidrógenos del anillo aromático central. En 7.38 ppm (H-4,8,24,28) se aprecia una señal doble que corresponde a los hidrógenos restantes de la piridina, se observa una señal cuádruple en 5.16 ppm (H-2,21) asignada a los hidrógenos de los centros quirales los cuales se acoplan con la señal doble en 1.50 ppm (H-9,22) que corresponden a los hidrógenos de los grupos metilo (Espectro 15).



***Espectro 15**. RMN ^{1}H a 500 MHz en CD_3OD, del compuesto 15.*



***Espectro 16.** RMN ^{13}C a 125 MHz en CD_3OD, del compuesto 15.*

En el espectro de RMN ^{13}C se observa una señal en 167.69 ppm (C-10,18) para los carbonos de la amida, en 154.77 ppm (C-3,23) se encuentran dos carbonos de anillo de piridina en la posición *para*, los carbonos ubicados a ambos lados del N de piridina se encuentran en 148.67 ppm (C-5,7,25,27), la señal en 137.82 ppm (C-12,15) corresponde a los carbonos en posición para del anillo aromático central, de 129.43 a 121.68 ppm (C-4,8,13,14,16,17,24,28) se encuentran las señales de los carbonos restantes de los anillos aromáticos, en 48.86 ppm (2,21) se encuentran los carbonos unidos a las amidas, la señal en 20.10 ppm (C-9,22) corresponde al carbono de los grupos metilo (Espectro 16).

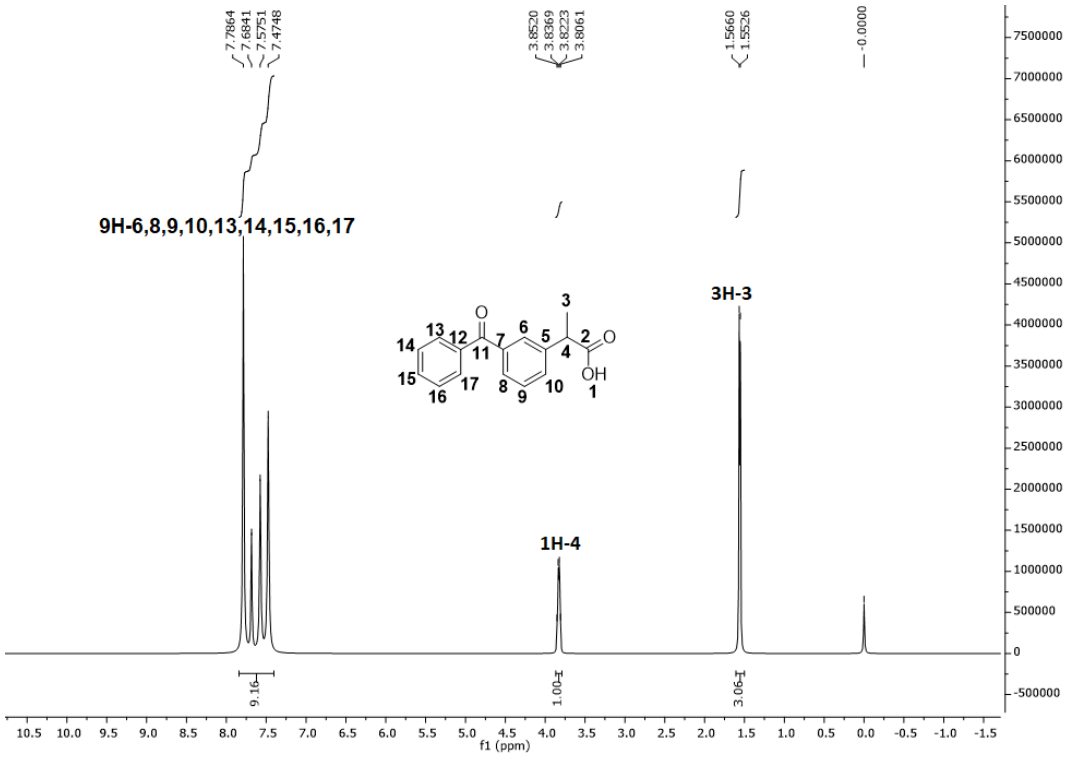
5.4 Extracción y caracterización de Ketoprofeno, Ketorolaco e Ibuprofeno.

Ketoprofeno

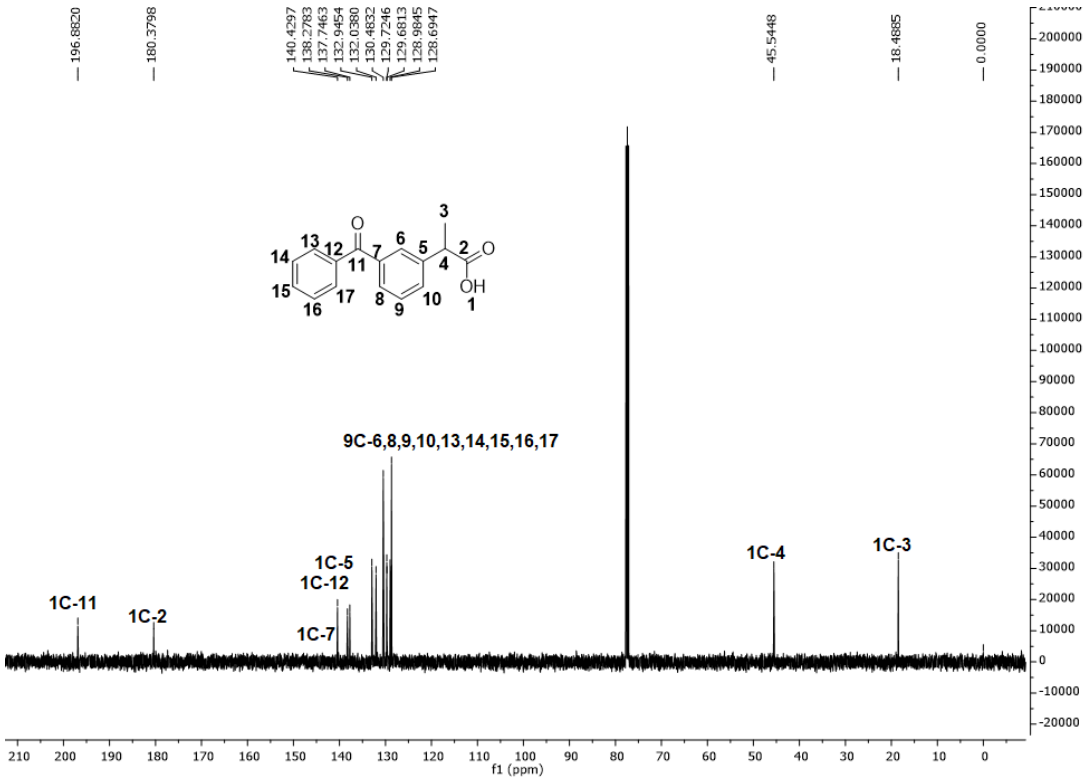
En un mortero de porcelana se vertió el contenido de las capsulas y con molienda mecánica se pulverizaron los gránulos, la molienda resultante se agregó a un matraz de bola de 250 mL y se añadieron 75 mL de etanol, se mantuvo en agitación durante 48 h, pasado este tiempo el producto se filtró al vacío y posteriormente se evaporó el disolvente a presión reducida.

En el espectro de RMN ^{1}H para ketoprofeno se observa una señal múltiple en 7.78 ppm (H-6,8,9,10,13,14,15,16,17) que pertenece a los hidrógenos de los anillos aromáticos, en 3.85 ppm (H-4) se aprecia una señal cuádruple asignada al hidrógeno del carbono asimétrico, la señal en 1.56 ppm (H-3) corresponde a los hidrógenos presentes en el grupo metilo (Espectro 17).

En el espectro de RMN ^{13}C se observa una señal en 196.8 ppm (C-11) para el carbonilo de la cetona y en 180.3 ppm (C-2) para el carbonilo del ácido carboxílico, la señales en 140.4, 138.2 y 137.7 ppm corresponden a los carbonos 7, 12 y 5 respectivamente, los demás carbonos aromáticos se encuentran de 132.9 a 128.6 ppm (C-6,8, 9,10,13, 14,15,16,17). En 45.5 ppm (C-4) se observa la señal del carbono asimétrico y en 18.4 ppm (C-3) se encuentra la señal del carbono del grupo metilo (Espectro 18).



***Espectro 17**. RMN ^{1}H a 500 MHz en $CDCl_3$, del fármaco ketoprofeno.*



***Espectro 18.** RMN ^{13}C a 125 MHz en $CDCl_3$, del fármaco ketoprofeno.*

Por otro lado, la caracterización por medio de IR permitió confirmar la presencia de los grupos funcionales presentes en este fármaco (Tabla 7, Espectro 29 sección ANEXO). En 2956 cm^{-1} se encuentra la banda característica para los enlaces C-H de la diarilcetona, así como para los enlaces C=C que se observan en 1567 cm^{-1}. La banda que aparece en 2916 cm^{-1} es característica para los enlaces C-H de alcanos, así como la situada en 1461 cm^{-1} para el grupo metilo. Las señales para el ácido carboxílico se encuentran situadas en 1567 cm^{-1} para el enlace C=O, en 1275 cm^{-1} para el enlace C-O y en 1377 cm^{-1} para el grupo COOH. Finalmente, la banda ancha en 3305 cm^{-1} corresponde al OH.

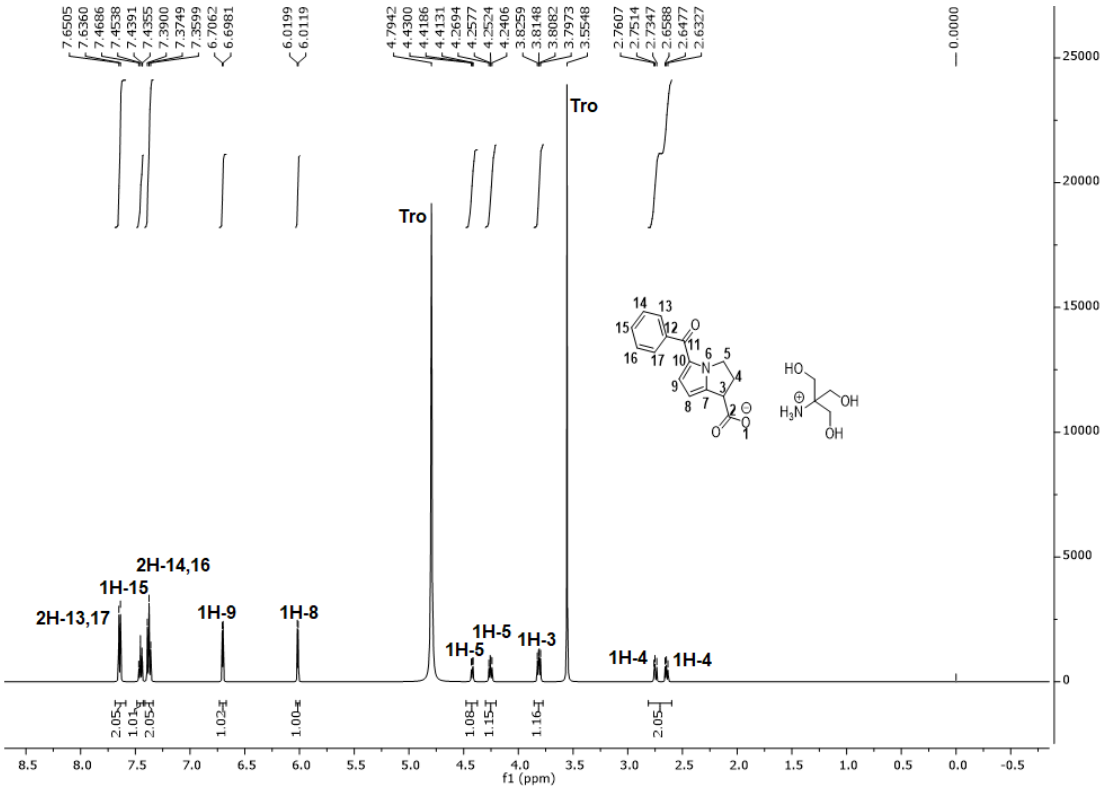
Tabla 7. Bandas características en el espectro de IR para el ketoprofeno		
Aromático (cm^{-1})	Alcano (cm^{-1})	Ácido carboxílico (cm^{-1})
C-H 2956 (estiramiento)	$-CH_3$ C-H 2916 (tensión) C-H 1461 (torsión)	C=O 1760 (estiramiento)
C=C 1567 (estiramiento)	-CH 2850 (tensión)	C-O 1275 (torsión)
		-OH 3305 (tensión) 1377 (torsión)

Ketorolaco

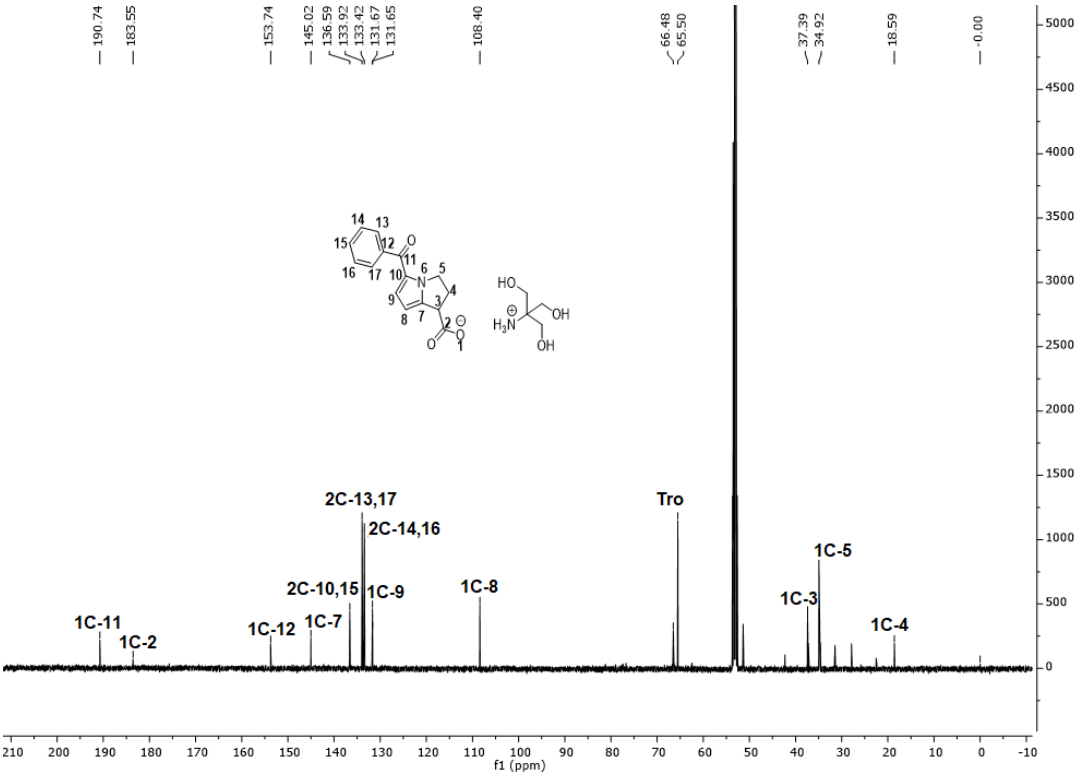
El espectro del fármaco ketorolaco, no está limpio ya que no fue purificado. El medicamento Ketorolaco se usa en combinación de una sal llamada trometamina, por lo que esta está presente después de su extracción.

En su espectro de RMN ^1H para ketorolaco trometamina **Tro** se aprecia una señal doble en 7.65 ppm que pertenece a los hidrógenos 13 y 17, en 7.46 ppm se observa una señal triple del hidrógeno en posición para del anillo aromático, en 7.39 ppm se observa una señal triple que pertenece a los hidrógenos 14 y 16, en 6.70 ppm se distingue una señal doble para el hidrógeno 9, en 6.01 ppm se encuentra una señal doble que pertenece al hidrógeno 8 del pirrol, los hidrógenos marcados como 5 de pirrolidina se encuentran en 4.43 y 4.26 ppm se aprecian en dos señales múltiples (H-5), en 3.82 ppm se observa una señal doble de dobles que pertenecen al hidrógeno marcado como 3, en 2.76 y 2.65 ppm se observan dos señales múltiples de los hidrógenos marcados como 4. Las señales de 4.79 y 3.55 ppm pertenecen a la trometamina **Tro** (Espectro 19).

En su espectro de RMN ^{13}C de ketorolaco trometamina se observa una señal en 190.74 ppm (C-11) que pertenece al carbonilo, en 183.55 ppm (C-2) se observa la señal del carbono del ácido carboxílico, en 153.74 ppm se observa la señal que pertenece al carbono 12, la señal en 145.02 pertenece al carbono 7, la señal de 136.59 ppm pertenece al carbono 10 y 15, 133.92 ppm carbono 13 y 17, la señal en 133.42 es de los carbonos 14 y 16, los carbonos del pirrol 9 y 8 se observan en 131.67 y 108.40 ppm, la señal en 37.39 corresponde al carbono 3 de la pirrolidina, la señal en 34.92 ppm corresponde al carbono 5 de la pirrolidina, en 18.59 se aprecia la señal del carbono 4 de pirrolidina. Las señales en 66.4 y 65.5 ppm pertenecen a **Tro** (Espectro 20).



Espectro 19. RMN ^{1}H a 500 MHz en CD_3OD, del fármaco ketorolaco.



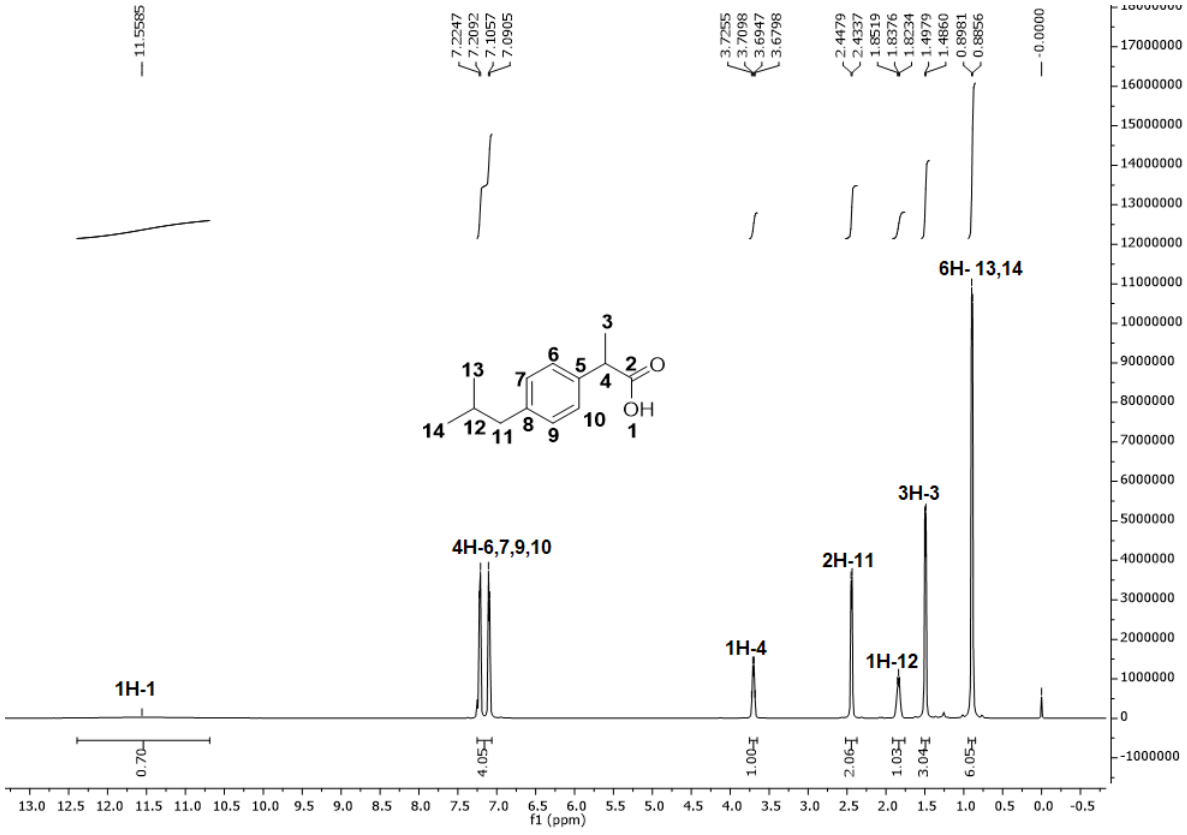
Espectro 20. RMN ^{13}C a 125 MHz en CD_3OD, del fármaco ketorolaco trometamina.

Posteriormente se procedió a la caracterización por medio de IR, las bandas características se resumen en la Tabla 8 (Espectro 30, sección ANEXO). En 3060 cm^{-1} se encuentra la banda característica para los enlaces C-H de anillos aromáticos, así como para los enlaces C=C que se observan en 1558 cm^{-1}. Las bandas que aparece en 2916, 2849 y 1461 cm^{-1} son características para los enlaces C-H de alcanos. Las señales para el ácido carboxílico se encuentran situadas en 1588 cm^{-1} para el enlace C=O, en 1272 cm^{-1} para el enlace C-O y en 1377 cm^{-1} para el grupo COOH. Finalmente, la banda ancha en 3370 cm^{-1} corresponde al OH.

Tabla 8. Bandas características en el espectro de IR para el ketorolaco		
Aromático (cm^{-1})	Alcano (cm^{-1})	Ácido carboxílico (cm^{-1})
C-H 3060 (estiramiento)	-CH_3 C-H 2916 (tensión asimétrica) C-H 1461 (torsión)	C=O 1588 (estiramiento)
C=C 1558 (estiramiento)	-CH 2849 (tensión)	C-O 1272 (torsión)
		-OH 3370(tensión) 1377 (torsión)

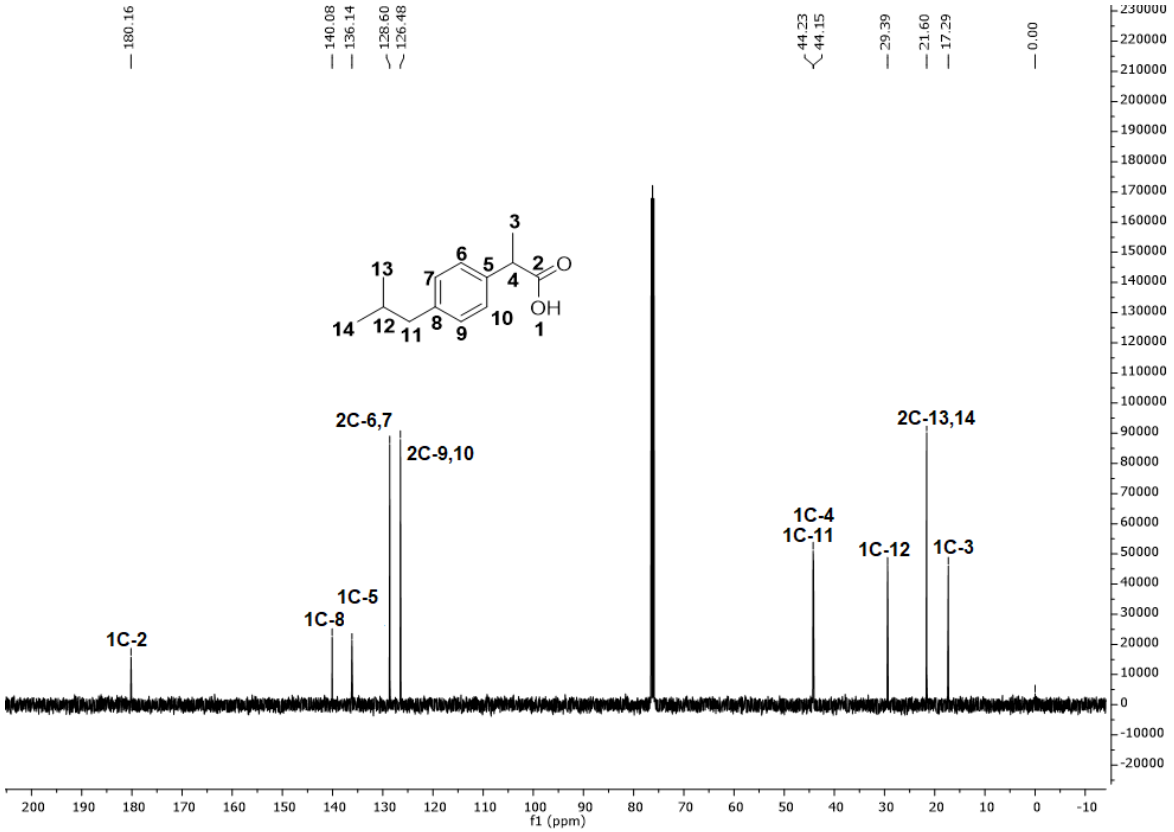
Ibuprofeno

En su espectro de RMN ^{1}H para ibuprofeno en 11.55 ppm (H-1) se observa la señal ancha que pertenece al hidrógeno presente en el hidroxilo, en 7.22 ppm (H-6,7,9,10) se observa una señal múltiple la cual pertenece a los hidrógenos del anillo aromático, la señal cuádruple en 3.72 ppm (H-4) corresponde al hidrógeno del carbono asimétrico, la señal doble del hidrógeno 11 se encuentra en 2.44 ppm, la señal triple en 1.85 ppm pertenece al hidrógeno 12, en 1.49 ppm (H-3) se observa una señal doble que corresponde a los hidrógenos presentes en el grupo metilo que forma parte del ácido arilpropiónico, en 0.89 ppm (H-13,14) se observa una señal doble que corresponde a los hidrógenos de ambos grupos metilo (Espectro 21).



Espectro 21. RMN ^{1}H a 500 MHz en $CDCl_3$, del fármaco Ibuprofeno.

En su espectro de RMN ^{13}C se observa una señal en 180.16 ppm (C-2) para el carbono del ácido carboxílico, los carbonos aromáticos se observan en 140.08 (C-8), 136.96 (C-5), 128.60 (C-6,7) y 126.48 ppm (C-9,10), en 44. 23 y 44.15 ppm se observan los carbonos 11 y 4 respectivamente, la señal en 29.39 ppm corresponde al carbono 12, en 21.60 ppm (C-13,14) se observa la señal de los carbonos de los grupos metilo, en 17.29 ppm (C-3) se observa el carbono del metilo que forma parte del ácido arilpropiónico (Espectro 22).



Espectro 22. RMN ^{13}C a 125 MHz en $CDCl_3$, del fármaco Ibuprofeno.

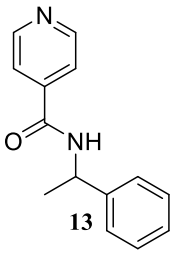
Del análisis del espectro de IR se pudieron observar las bandas características para este producto y se encuentran resumidas en la Tabla 9, (Espectro 31, sección ANEXO). En 2954 cm^{-1} se encuentra la banda característica para los enlaces C-H de anillos aromáticos, así como para los enlaces C=C que se observan en 1512 y 1415 cm^{-1}. Las bandas que aparece en 2919, 2870 y 1461 cm^{-1} son características para los enlaces C-H de alcanos, así como las situadas en 1461 y 1316 cm^{-1} que corresponden al grupo metilo. Las señales para el ácido carboxílico

se encuentran en 1701 cm^{-1} para el enlace C=O, en 1271 cm^{-1} para el enlace C-O y en 1377 cm^{-1} para el grupo COOH. Finalmente, la banda ancha en 3394 cm^{-1} corresponde al OH.

Tabla 9. Bandas características en el espectro de IR para el ibuprofeno		
Aromático (cm^{-1})	Alcano (cm^{-1})	Ácido carboxílico (cm^{-1})
C-H 2954 (estiramiento)	$-CH_3$ C-H 2919 (tensión asimétrica) C-H 1461 (torsión)	C=O 1707 (estiramiento)
C=C 1512, 1415(estiramientos)	$-CH_2-$ 2870 (tensión) C-H 1316 (torsión)	C-O 1271 (torsión)
	-CH- 2851 (tensión)	-OH 3394 (tensión) 1377 (flexión)

5.5 Ensayos de cocristalización.

Una vez que se lograron obtener y caracterizar los coformadores y los AINEs correspondientes, se procedió a dar inicio con algunos ensayos de cocristlización. Para esto, se escogió la *N-(1-feniletil) isonicotinamida* **13** y los fármacos ketorolaco e ibuprofeno (Tabla 10). Solo se lograron realizar 4 experimentos, sin embargo, no se lograron resultados favorables, esto indica que, hay que realizar un *screening* más amplio de cocristalizaciones que abarque el uso de otros disolventes, tiempos de agitación (en *slurry*) o molienda, variaciones en la estequiometría de los reactivos, etc.

Tabla 10. Ensayos de cocristalización			
Ensayo	**Coformador**	**AINE**	
1	 **13** *N*-(1-feniletil)isonicotinamida	**Ketorolaco**	**Disolvente:** acetona **Método:** Molienda **Resultado:** Aceite amarillo
2		**Ibuprofeno**	**Disolvente:** Acetona **Método:** Molienda **Resultado:** Aceite amarillo
3		**Ketorolaco**	**Disolvente:** Tolueno/Etanol 1:1 **Método:** *Slurry* **Resultado:** Aceite amarillo
4		**Ibuprofeno**	**Disolvente:** Tolueno/Etanol 1:1 **Método:** *Slurry* **Resultado:** Aceite amarillo

6. Conclusiones

Los compuestos derivados de piridina se obtuvieron y caracterizaron mediante RMN de ^{1}H, ^{13}C, IR y punto de fusión.

Se realizó la extracción de los fármacos, ketoprofeno, ketorolaco e ibuprofeno. Y se caracterizaron mediante RMN de ^{1}H y ^{13}C, punto de fusión y espectroscopia infrarroja.

Los ensayos de cocristalización se realizaron con los fármacos ketorolaco e ibuprofeno con el coformador **13**, sin embargo, no se obtuvieron cocristales, esto se comprobó mediante IR, el cual confirmó que no existían interacciones, sino que solo había una mezcla API/coformador. Las mezclas resultantes son aceites.

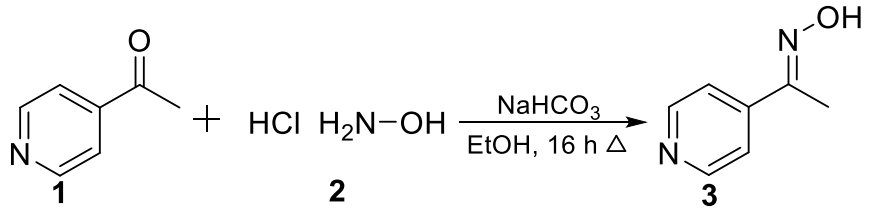
Es necesario realizar muchos más ensayos de cocristalización usando los demás coformadores sintetizados con cada fármaco extraído.

7. Parte experimental

Todos los reactivos y solventes fueron adquiridos de fuentes comerciales. Los espectros de ^{1}H NMR y ^{13}C NMR se registraron a 500 MHz y 125 MHz, respectivamente, en una solución de disolvente deuterado ($CDCl_3$, CD_3OD; como referencia se emplea TMS) usando un espectrómetro Bruker Avance III. Los desplazamientos químicos se reportan en ppm y se reporta el pico del disolvente residual ($CHCl_3$ 7.26 ppm y 77 ppm). Los datos se informan de la siguiente manera: desplazamiento químico (δ), multiplicidad (ap = aparente, s = simple, d = doble, t = triple, c = cuádruple, q (quíntuple), dd (doble de dobles), dt (doble de triples), sa (señal ancha) y m (señal múltiple). La TLC analítica se realizó en placas de gel de sílice 60 F254. La cromatografía en columna se realizó sobre gel de sílice 60 (63-200 µm). Los espectros IR se obtuvieron usando un espectrómetro FT-IR, Spectrum One, Perkin Elmer.

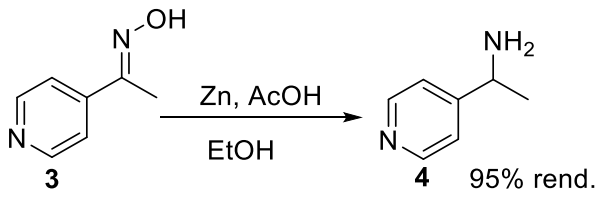
7.1 Síntesis

Síntesis de la oxima 1-(piridin-4-il)etan-1-ona, 3.



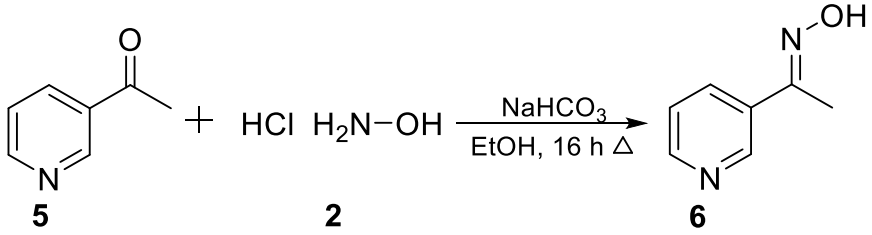
En un matraz de bola de 100 mL se agregó una solución de cloruro de hidroxilamina (1.43 g, 20.6 mmol) y carbonato de sodio (1.73 g, 20 mmol) en etanol (16.5 mL) posteriormente se adicionó lentamente por goteo la 4-acetilpiridina (0.9 mL, 8.2 mmol). La mezcla de reacción se reflujo por 16 h. Pasado ese tiempo se filtró al vacío para extraer la sal y se evaporó el disolvente a presión reducida, se obtuvo un producto de aspecto sólido blanco brillante. 1.008 g. Oxima 1-(piridin-4-il)etan-1-ona; solido blanco brillante; punto de fusión 152-158 ºC. RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz), δ 10.56 (sa, 1H,9) 8.57-8.56 (sa, 2H,5,7), 7.52-7.51 (sa, 2H,4, 8), 2.21 (s, 3H, 10). RMN ^{13}C (CDCl3, 125 MHz) δ 153.1 (C-2),149.6 (C-5,7), 144.7 (C-3), 120.4 (C-4,8), 11.2 (C-10). IR (ATR) 3057, 2922, 1643, 1600,1089, 1003 cm^{-1}.

Síntesis de 1-(piridin-4-il)etan-1-amina, 4.



Una vez obtenida la oxima, se procedió a su reducción. Para esto, en un matraz de bola se colocó la oxima (1.008 g, 7.4 mmol), se agregó etanol (33.3 mL) y ácido acético glacial (13.3 mL), la mezcla de la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente y se le adicionó zinc metálico (1.26 g, 19. 2 mmol) lentamente en pequeñas porciones; se observó como la solución cambió de color transparente a un color obscuro, una vez que el zinc reaccionó la mezcla de reacción volvió a cambiar a un color transparente en este momento se le adicionó más zinc. La mezcla se agitó por 48 h a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente a presión reducida y el producto que aun contiene ácido acético residual se neutralizó con una solución de hidróxido de sodio (10 N) posteriormente se realizaron extracciones (4 x20 mL) con diclorometano y solución de hidróxido de sodio (10 N). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4, se filtró y después el disolvente fue eliminado. Obteniendo el compuesto **4** como un líquido color amarillo. 0.9481 g, 95 %.1-(piridin-4-il)etan-1-amina; líquido amarillo. RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz), δ 8.53 (d, 2H,5,7, *J*=5 Hz) 7.28 (d, 2H,4,8, *J*=5 Hz), 4.13 (c,1H, 2, *J*=7 Hz), 1.39 (d,3H, 9, *J*=7 Hz). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz) δ156.3 (C-3), 149.8 (C-5,7), 121.0 (C-4,8), 50.3 (C-2), 25.2 (C-9). IR (ATR) 3262, 3197, 3026, 2969, 2926, 2869, 1598, 1411, 1219, 1114, 1062, 992 cm^{-1}.

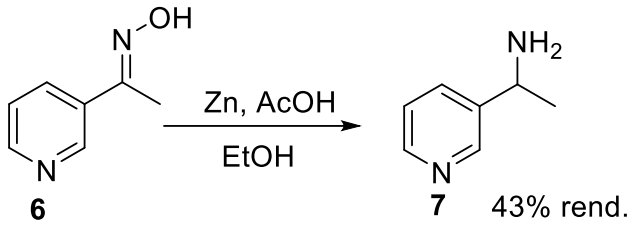
Síntesis de la oxima 1-(piridin-3-il)etan-1-ona, 6.



Se procedió de la misma forma que para la oxíma **3**. oxima 1-(piridin-3-il)etan-1-ona 1.37g; solido blanco brillante; punto de fusión 100-104 ºC. RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz), δ 10.55 (sa, 1H, 9) 8.97 (d, 1H, 8, *J*=2 Hz), 8.61 (d, 1H, 6, *J*=7 Hz), 7.97 (d, 1H, 4, *J*=8 Hz), 7.34

(m, 1H, 5), 2.31 (s, 3H, 10). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz) δ 152.8 (C-6), 149.3 (C-8), 147.1 (C-2), 133.6 (C-4), 132.9 (C-3), 123.4 (C-5), 11.7 (C-10). IR (ATR) 3163, 3053, 2921, 2845, 2785, 1568, 1480, 1368, 1306, 1195, 998, 924 cm^{-1}.

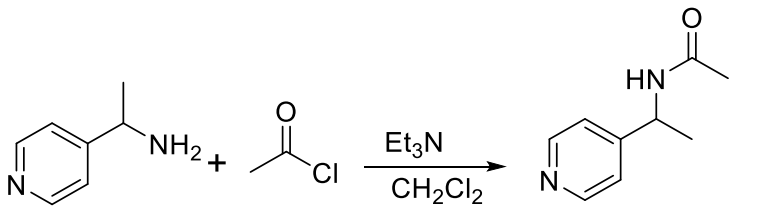
Síntesis de 1-(piridin-3-il)etan-1-amina, 7.



6 **7** 43% rend.

Se procedió de la misma forma que para la obtención de la amina **4**. 1-(piridin-3-il)etan-1-amina **7**, líquido amarillo. 1.067 g, 43.8%.; RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz), δ 8.59 (s, 1H, 8) 8.48 (s, 1H, 6), 7.72 (m, 1H, 4), 7.27 (m, 1H, 5), 4.17 (s, 1H, 2), 1.42 (s, 3H, 9). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz) δ 148.3 (C-8), 148.0 (C-6), 142.5 (C-3), 133.3 (C-4), 123.5 (C-5), 49.0 (C-2), 25.6 (C-9). IR (ATR) 3356, 3278, 3032, 2964, 2923, 1576, 1424, 1024, 926, 868, 808 cm^{-1}.

Síntesis de 1-(piridin-4-il)etil)acetamida, 9.

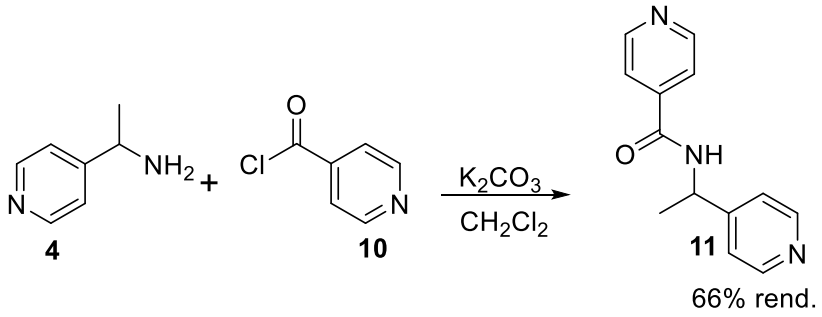


4 **8** **9** 30% rend.

En un matraz de bola de 25 mL, a una mezcla de 1-(piridin-4-il)etan-1-amina (0.1 g, 0.9 mmol), trietilamina (0. 3 mL, 2. 2 mmol) en diclorometano (5 mL) bajo atmósfera de argón a 0 °C, se le adicionó cloruro de acetilo (0.06 mL, 0.97 mmol) lentamente. La mezcla cambia a un color amarillo verdoso y después a un color marrón. La mezcla de reacción se agitó por 24 h y posteriormente fue extraída con diclorometano (4 x 20 mL) y agua, la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró evaporando el disolvente a presión reducida, el crudo de reacción tenía aspecto ceroso amarillento. Se purificó mediante columna cromatográfica en Acetato de etilo:Metanol (8:2). Obteniendo el compuesto **9** como un aceite

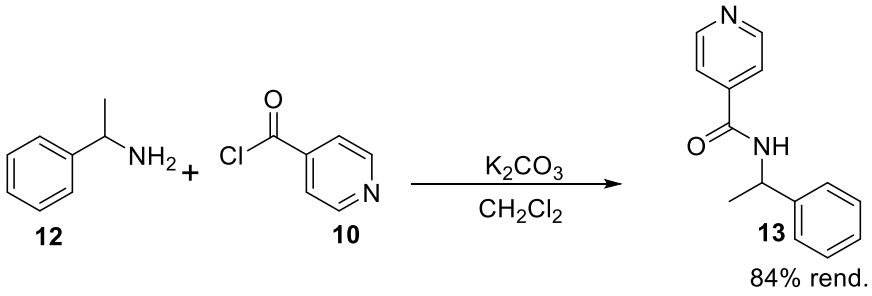
de color ámbar. 0.0560 g, 30%. RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz), δ 8.55 (d, 1H, 1, *J*=8 Hz) 8.49 (d, 2H, 5, 7, *J*=5 Hz) 7.3 (d, 2H, 4, 8, *J*=6 Hz), 4.85 (q, 1H, 2, *J*=7 Hz), 1.87 (s, 3H, 11), 1.33 (d, 3H, 9, J=7 Hz). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz) δ 170.0 (C-10), 150.7 (C-3, 5, 7), 122.4 (C-4, 8), 49.7 (C-2), 23.7 (C-11), 22.9 (C-9).

Síntesis de *N*-(1-(piridin-4-il)etil)isonicotinamida, 11.



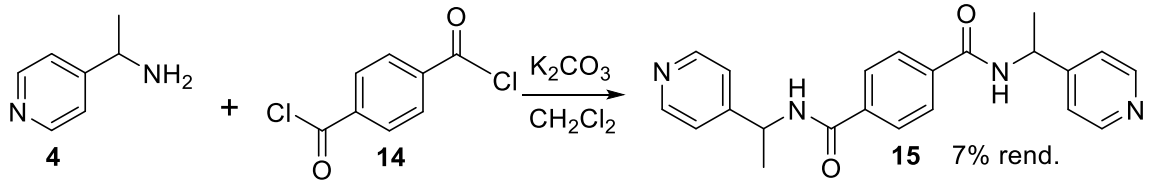
En un matraz de bola de 100 mL, se preparó una mezcla de 1-(piridin-4-il)etan-1-amina (0.3 g, 2.45 mmol, 2 eq), carbonato de potasio (0.67 g, 4.91 mmol) en diclorometano (10 mL); a 0 °C se le adicionó clorhidrato de cloruro de isonicotinoilo (0. 48 g, 2.7 mmol, 1.1 eq) lentamente y se agitó por 24 h a temperatura ambiente posteriormente se eliminó el disolvente. Se purificó mediante columna cromatográfica hexano/Acetato de etilo (4:6), obteniendo el compuesto **11** como un sólido color amarillo. 0. 5157 g, 66%. Punto de fusión 228-232 ºC. RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz), δ 8.75 (d, 2H,14,16, *J*=5 Hz), 8.58 (d, 2H, 5,7, *J*=5 Hz), 7.64 (d, 2H, 13, 17, *J*=5 Hz), 7.29 (d, 2H, 4, 8, *J*=5 Hz), 6.66 (d, 1H, 1, *J*=7 Hz), 5.33 (q, 1H, 2, *J*=7 Hz), 1.62 (d, 3H, 9, *J*=7 Hz). RMN ^{13}C ($CDCl_3$,125 MHz) δ 164.9 (C-10), 151.6 (C-3), 149.8 (C-5, 7), 121.0 (C-4, 8),50.3 (C-2), 25.2 (C-9). IR (ATR) 3394, 3047, 2982, 2919, 1967, 1704, 1604, 1527, 1409, 1230, 1024, 855 cm^{-1}.

Síntesis de *N*-(1-feniletil)isonicotinamida, 13.



En un matraz de bola de 50 mL se agregó una mezcla de α-metilbencilamina (0.15 mL, 1.2 mmol, 1.1 eq), carbonato de potasio (0.31 g, 2.24 mmol, 2 eq) y diclorometano (10 mL). A 0 °C se le adicionó el clorhidrato de cloruro de isonicotinoilo (0.2 g, 1.12 mmol, 1 eq) lentamente. La mezcla de reacción se agitó por 24 h. Se realizaron extracciones con diclorometano (4x10 mL) y agua. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. Se purificó mediante cromatografía en columna en un sistema hexano/acetato (6:4). Obteniendo el compuesto **13** como un sólido amarillo. Punto de fusión 104-106 ºC. 0.2137 g, 84%. RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz), δ 8.68 (d, 2H, 14,16, *J*=6 Hz), 7.58 (d, 2H, 13, 17, *J*=6 Hz), 7.37 (m, 5H, 4, 5, 6,7,8), 5.35 (q, 1H, 2, *J*=7 Hz), 1.39 (d, 3H, 9, *J*=7 Hz). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz) δ 164.6 (C-10), 150.53 (C-14, 16), 142.4 (C-3), 141.6 (C-12), 128.8-120.9 (C-4,5,6,7,8,13,17), 51.3 (C-2), 21.4 (C-9). IR (ATR) 3286, 2970, 2921, 2851, 1640, 1533, 1314, 1010, 847 cm^{-1}.

Síntesis de *N*1,*N*4-bis(1-(piridin-4-il)etil)tereftalamida, 15.



En un matraz de bola de 100 mL provisto de una barra de agitación, se agregó carbonato de potasio (0.2825 g, 2.04 mmol, 2.5 eq) cloruro de tereftaloilo (0.166 g, 0.817 mmol, 1 eq) y diclorometano (8 mL) a 0 °C. Posteriormente, y bajo atmósfera de argón, se agregó una mezcla de 1-(piridin-4-il)etan-1-amina (0.209 g, 1.7 mmol) en diclorometano (3 mL) . La mezcla de reacción se agitó por 48 h. Una vez que se llevó a cabo la reacción se lavó con diclorometano y se filtró, el sobrante que no se disolvió en CH_2Cl_2 se lavó con metanol y se evaporó el disolvente. Se purificó mediante cromatografía en columna usando como eluyente una mezcla de acetato de etilo/metanol (9:1). Obteniendo el compuesto **15** como un sólido blanco, 0.035 g, 7 % Rend. RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz), δ 8.40 (d, 4H, 5,7,25,27, *J*=5 Hz), 8.01(s, 2H,1,20), 7.86 (2 señales d, 4H, 13,14,16,17, *J*=8 Hz), 7.38 (d, 4H, 4,8,24,28, *J*=5), 5.16 (c, 2H, 2,21, *J*= 7Hz), 1.50 (d, 6H, 9,22, *J*=7 Hz). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz) δ 167.6 (C-10,18), 154.7 (C-3,23), 148.6 (C-5,7,25,27), 137.8 (C-12,15), 129.4-121.6 (C-13,14,16,17,4,8,24,28), 48.8 (C-2,21), 20.1 (C-9,22).

7.2 Extracción de fármacos

Ketoprofeno

Se usaron 15 capsulas de Ketoprofeno de 100 mg de la marca PharmaLife. En un mortero de porcelana se vertió el contenido de las capsulas y con molienda mecánica se pulverizaron los gránulos, la molienda resultante se agregó a un matraz de bola de 250 mL y se añadieron 75 mL de etanol, se mantuvo en agitación durante 48 h, pasado este tiempo el producto se filtró al vacío y posteriormente se evaporó el disolvente a presión reducida. Obteniendo 1.20 g. RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz), δ 7.78 (m, 9H, 6,8,9,10,13,14,15,16,17), 3.85 (c, 1H, 4, *J*=7 Hz), 1.56 (d, 3H, 3, *J*=7 Hz). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz) δ 196.8 (C-11), 180.3 (C-2), 140.4 (C-7), 138.2 (C-12), 137.7 (C-5), 132.9-128.6 (C-6,8,9,10,13,14,15,16,17), 45.5 (C-4), 18.4 (C-3). IR (ATR) 3305, 2956, 2916, 2850, 1567, 1275, 1144, 1049, 892, 719 cm^{-1}.

Ketorolaco

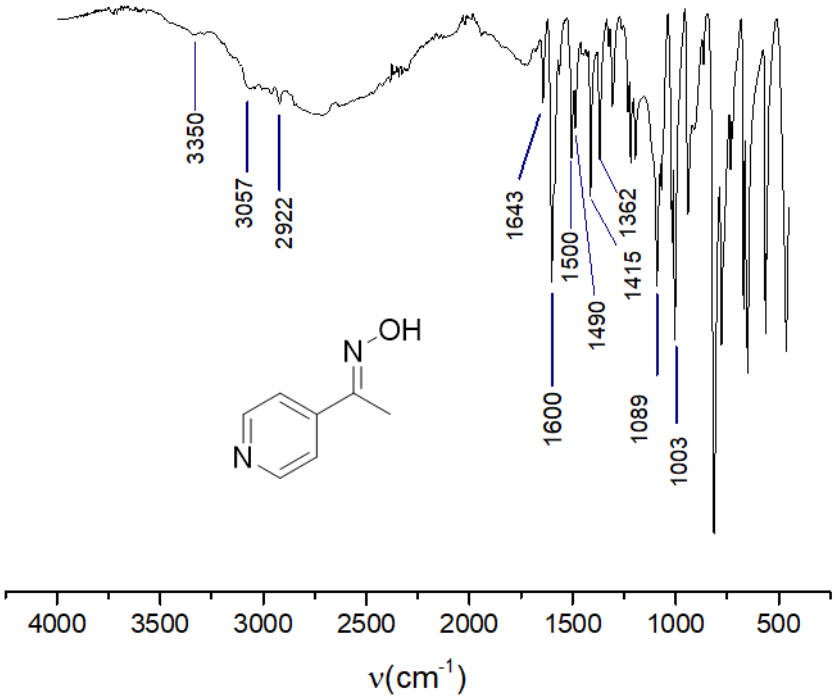
Se usaron 10 tabletas de 10 mg cada una de la marca Ultra Laboratorios. Se pesaron las tabletas antes de realizar la molienda, en un mortero de porcelana se vertieron las 10 tabletas y con molienda mecánica se pulverizaron los gránulos, la molienda resultante se agregó a un matraz de bola de 250 mL y se añadieron 75 mL de etanol, se mantuvo en agitación durante 48 h, pasado este tiempo el producto se filtró al vacío y posteriormente se evaporó el disolvente a presión reducida. Obteniendo 0.75 g. RMN ^{1}H (CD_3OD, 500 MHz), δ 7.65 (d, 2H, 13,17, *J*=7 Hz) 7.46 (t, 1H, 15, *J=7* Hz), 7.39 (t, 2H, 14,16, *J*=8 Hz) 6.70 (d, 1H,9, *J*= 4 Hz), 6.01 (d, 1H, 8, *J=4* Hz), 4.43 (m,1H, 5), 4.26 (m,1H, 5), 3.82 (dd, 1H, 3, *J*=5 y 3Hz), 2.76 (m, 1H, 4), 2.65 (m, 1H, 4). Señales en 4.79 y 3.55 pertenecen a trometamina. RMN ^{13}C (CD_3OD, 125 MHz) δ 190.7 (C-11), 183.5 (C-2), 153.7 (C-12), 145.0 (C-7), 136.5 (C-10,15), 133.9 (C-,13,17), 133.4 (C-14,15), 131.6 (C-9), 108.3 (C-8), 37.3 (C-3), 34.9 (C-5), 18.5 (C-4). Señales en 66.4 y 65.5 pertenecen a trometamina. IR (ATR) 3060, 2916, 2849, 1588, 1558 cm^{-1}.

Ibuprofeno

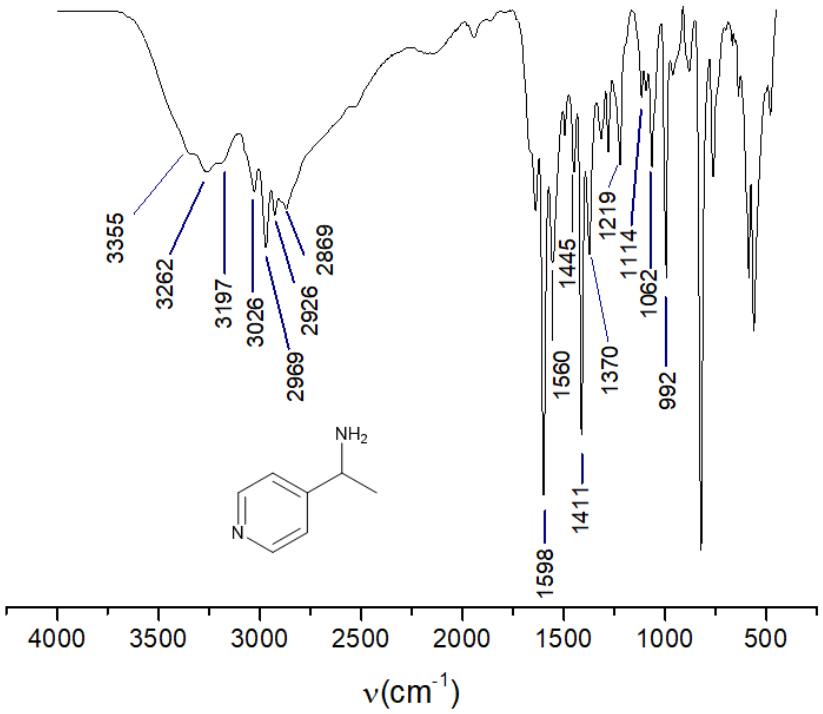
Se utilizaron 10 tabletas de ibuprofeno de 400 mg de la marca de farmacias del ahorro. Las tabletas fueron pesadas, posteriormente trituradas y pulverizadas mediante molienda mecánica en un mortero de porcelana, el polvo resultante fue agregado a un matraz de bola

de 250 mL y se adicionaron 100 mL de etanol, la mezcla resultante se mantuvo en agitación durante dos horas, se filtró y evaporó el disolvente a bajo presión reducida. Obteniendo 3.4 g. RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz), δ 11.55 (sa, 1H, 1), 7.22 (m, 4H, 6,7,9,10), 3.72 (c, 1H, 4, *J*=7 Hz), 2.44 (d, 2H, 11, *J*=7 Hz), 1.85 (t, 1H, 12, *J*=7 Hz), 1.49 (d, 3H, 3, *J*= 7Hz), 0.89 (d, 6H, 13,14, *J*=7 Hz). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz) δ 180.1 (C-2), 140.0 (C-8), 136.1 (C-5), 128.6 (C-6,7) 126.4 (C-9,10), 44.2 (C-11), 44.1 (C-4), 29.3 (C-12), 21.6 (C-13,14), 17.2 (C-3). IR (ATR) 3394, 2954, 2919, 2870, 2851, 1707, 1512, 1182, 933 cm^{-1}.

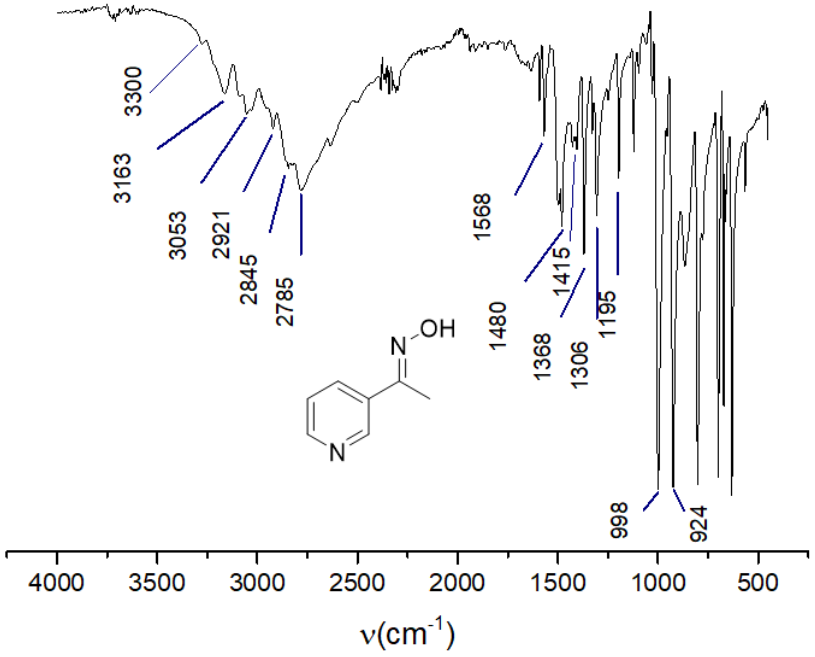
8. ANEXO. Espectros de IR.



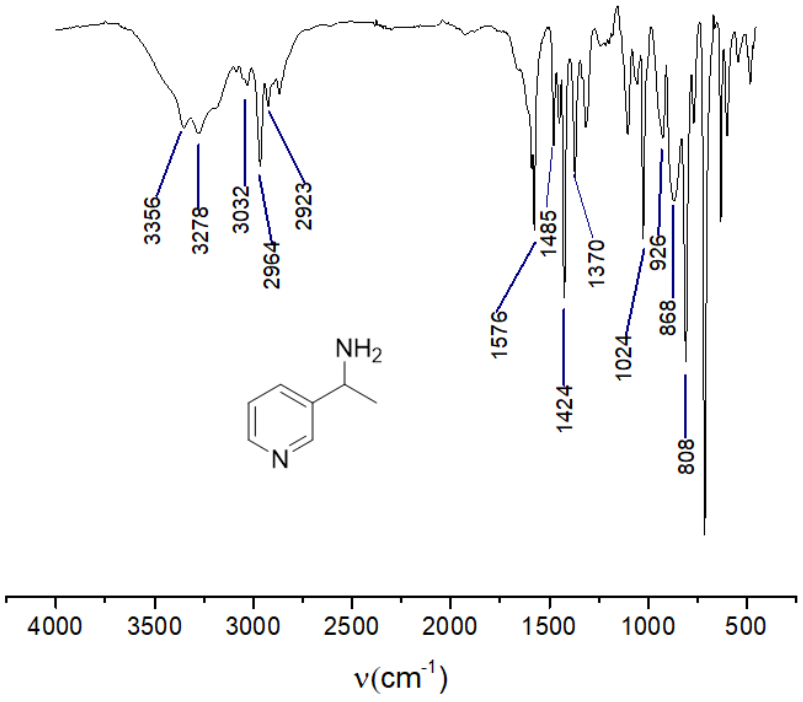
***Espectro 23**. IR del compuesto **3**.*



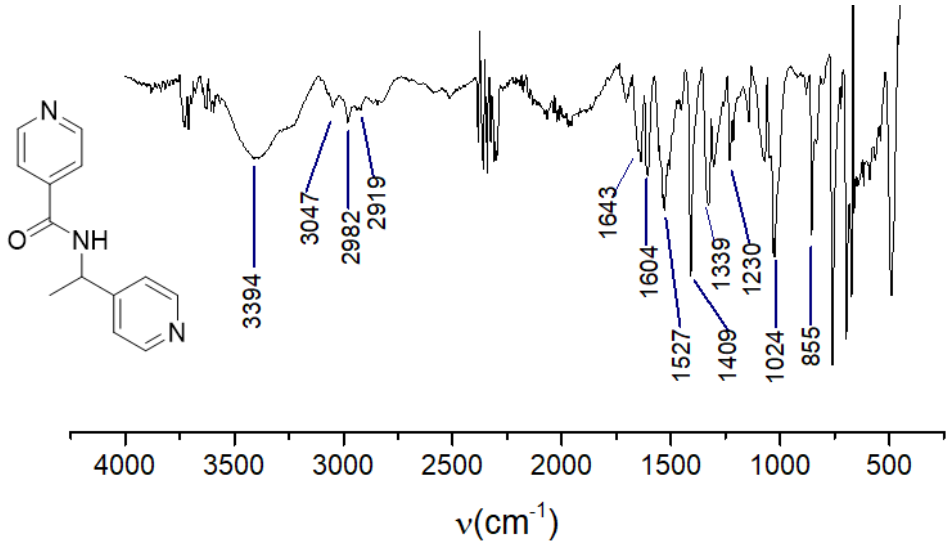
***Espectro 24**. IR del compuesto **4**.*



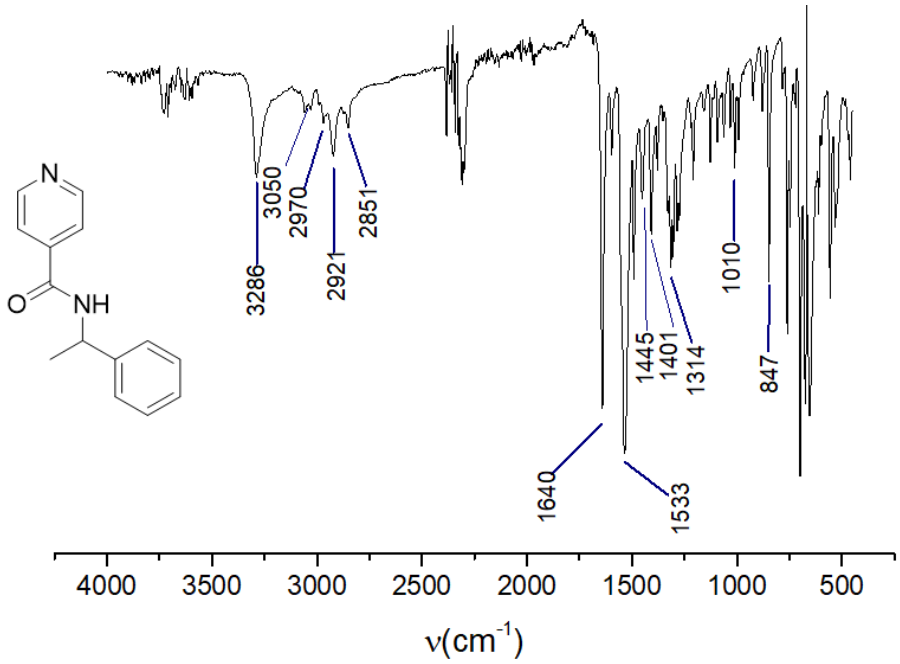
Espectro 25. *IR del compuesto* ***6****.*



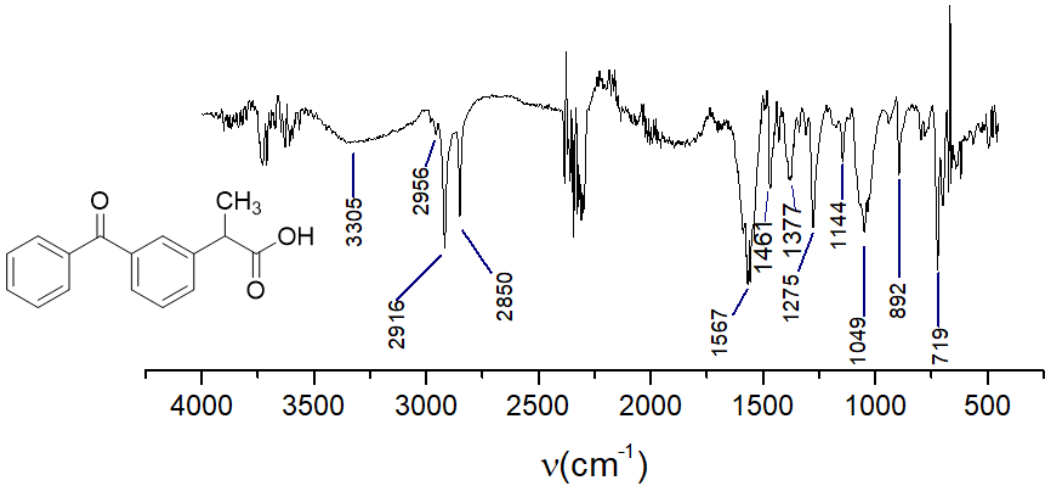
Espectro 26. *IR del compuesto* ***7****.*



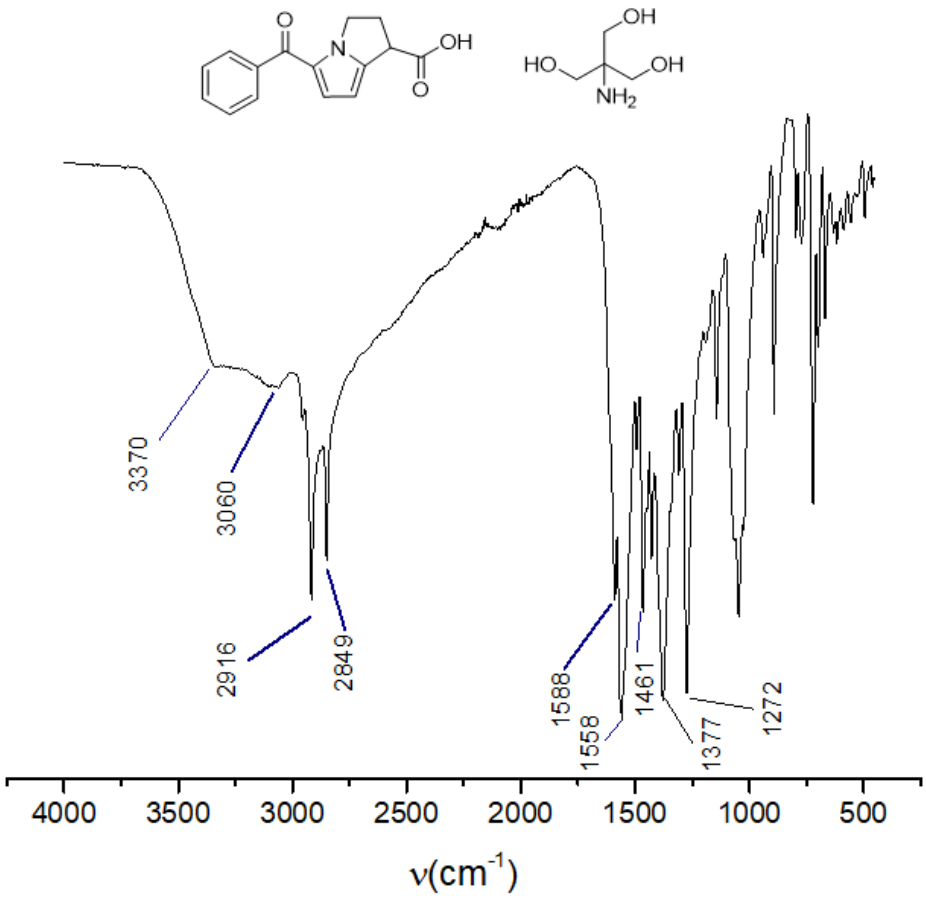
***Espectro 27**. IR del compuesto **11**.*



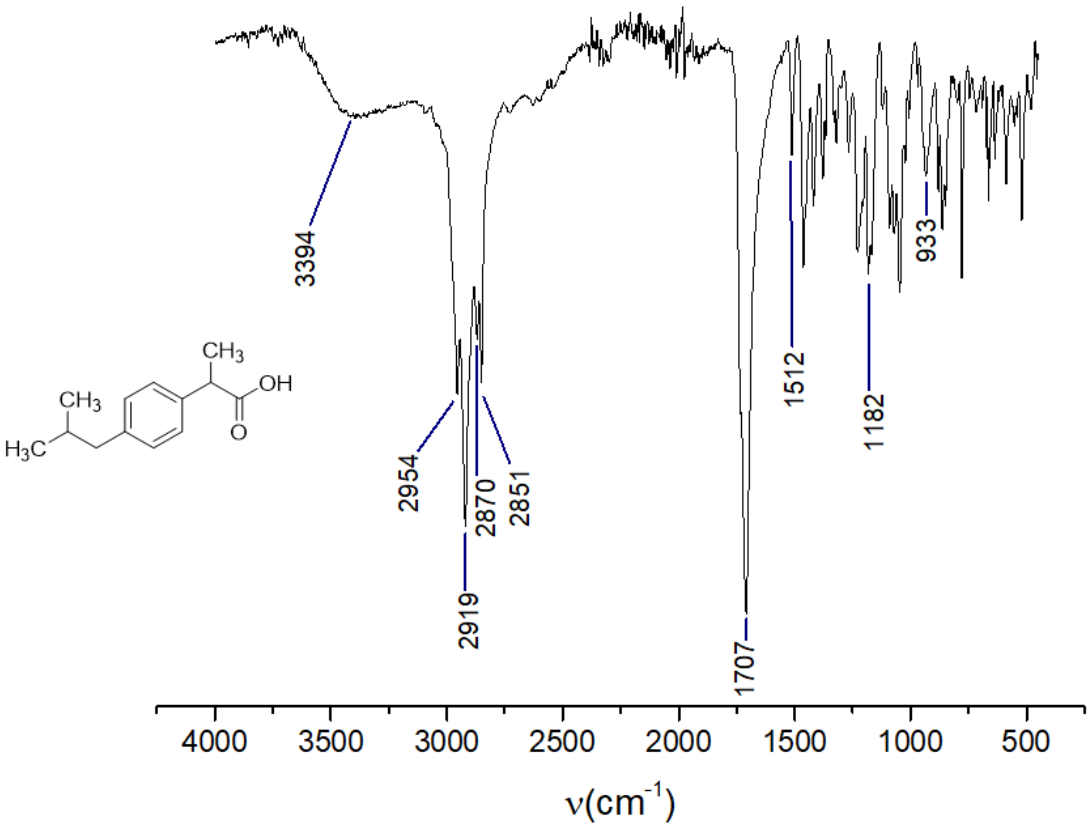
***Espectro 28.** IR del compuesto **13**.*



Espectro 29. *IR del fármaco ketoprofeno.*



Espectro 30. *IR del fármaco ketorolaco trometamina.*



Espectro 31. *IR del fármaco ibuprofeno.*

9. Referencias

1. Ceramella, J., Iacopetta, D., Franchini, A., De Luca, M., Saturnino, C., Andreu, I., Sinicropi, M. S., Catalano A. (2022). A Look at the Importance of Chirality in Drug Activity: Some Significative Examples. *Applied Sciences*, *12* (21), 10909. MDPI AG. Retrieved from http://dx.doi.org/10.3390/app122110909
2. Shemchuk, O., Grepioni, F., Leyssens, T., Braga, D. (2021). Chiral Resolution via Cocrystallization with Inorganic Salts. *Isr. J. Chem*., 61,1-11. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijch.202100049
3. Thorey, P., Bombicz, P., Szilágyi, I. M., Molnár, P., Bánsághi, G., Székely, E., Madarász, J. (2010). Co-crystal of (*R,R*)-1,2-cyclohexanediol with (*R,R*)-tartaric acid, a key structure in resolution of the (±)-trans-diol by supercritical extraction, and the related ternary phase system. *Thermochimica Acta*, 497(1-2), 129–136. doi:10.1016/j.tca.2009.09.001
4. Amharar, Y., Petit, S., Sanselme, M, Cartigny, Y., Petit, M. Coquerel, G. (2011) Crystal Structures, Dehydration Mechanism, and Chiral Discrimination in the Solid State of a Hydantoin Derivative. *Cryst. Growth Des.* 11, 6, 2453–2462 https://doi.org/10.1021/cg200243y
5. Belova, E.V., Semenova, E.V., Tverdislov, V.A. (2022) On the Chirality of Drugs and the Structures of Biomacromolecules. BIOPHYSICS 67, 374–385. https://doi.org/10.1134/S0006350922030034
6. Zhou, Y., Wu, S., Zhou, H., Huang, H., Zhao. J., Deng, Y., Wang, H., Yang, Y., Yang, J., Luo, L. (2018) Chiral pharmaceuticals: Environment sources, potential human health impacts, remediation technologies and future perspective. *Environment International*, 121(1), 523-537. https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.09.041
7. Chhabra, N., Aseri, M. L., Padmanabhan, D. (2013). A review of drug isomerism and its significance. *International journal of applied y basic medical research*, *3*(1), 16–18. https://doi.org/10.4103/2229-516X.112233
8. Coelho, M. M., Fernandes, C., Remião, F., Tiritan, M. E. (2021). Enantioselectivity in Drug Pharmacokinetics and Toxicity: Pharmacological

Relevance and Analytical Methods. *Molecules (Basel, Switzerland)*, *26*(11), 3113. https://doi.org/10.3390/molecules26113113

9. Nguyen, L. A., He, H., Pham-Huy, C. (2006). Chiral drugs: an overview. *International journal of biomedical science*: IJBS, 2(2), 85–100.
10. Papaseit E., García O., Farré M. (2013) Thalidomide: an unfinished history. 78 (5), 283-287. DOI: 10.1016/j.anpedi.2012.11.022
11. De la Luz, Y. (2020). Automedicación con analgésicos en México. *Ciencia 71*(2), 16-21. https://www.revistaciencia.amc.edu.mx/images/revista/71_2/PDF/05_71_2_1234_Automedicacion-L.pdf
12. Ha, M.-W., Paek, S.-M. (2021). Recent Advances in the Synthesis of Ibuprofen and Naproxen. Molecules, *MDPI AG.* 26(16), 4792. http://dx.doi.org/10.3390/molecules26164792
13. Aramini, A., Bianchini, G., Lillini, S., Bordignon, S., Tomassetti, M., Novelli, R., Mattioli, S., Lvova, L., Paolesse, R., Chierotti, M. R., Allegretti, M. (2021). Unexpected Salt/Cocrystal Polymorphism of the Ketoprofen-Lysine System: Discovery of a New Ketoprofen-l-Lysine Salt Polymorph with Different Physicochemical and Pharmacokinetic Properties. *Pharmaceuticals* (Basel, Switzerland), 14(6), 555. https://doi.org/10.3390/ph14060555
14. Dadan, Hermawan. D., Cacu C., Fatoni A., Suwandri., Ibrahim, W., Hassan., Enein A. (2021) Development of Ketorolac Analysis in Water Samples using Micellar Electrokinetic Chromatography. *Advances in Physics Research,* 5. 12-16
15. Gusman, A., Yuste, F., Toscano, R. Young, M. (1986) Absolute configuration of (-)-5-benzoyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrrole-1-carboxylic acid, the active enantiomer of ketorolac. *J. Med. Chem.* 29, 4, 589–591. https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jm00154a027
16. Agranat, I., Caner, H., Caldwell, J. (2002) Putting chirality to work: the strategy of chiral switches. *Nature Reviews Drug Discovery*. (1) 753–768 doi:10.1038/nrd915

17. Hancu, G., Modroiu, A. (2022). Chiral Switch: Between Therapeutical Benefit and Marketing Strategy. *Pharmaceuticals*, *15*(2), 240. MDPI AG. http://dx.doi.org/10.3390/ph15020240
18. Caldwell, J., Hutt, A. J., Fournel-Gigleux, S. (1988). The metabolic chiral inversion and dispositional enantioselectivity of the 2-arylpropionic acids and their biological consequences. *Biochemical Pharmacology*, 37(1), 105–114. doi:10.1016/0006-2952(88)90762-9
19. Inaki, M., Liu Y., Matsuno, K., (2016) Cell chirality: its origin and roles in left–right asymmetric development. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 371(1710). doi: 10.1098/rstb.2015.0403
20. Flick, A., Ding, H., Leverett, C., Kyne, R., Liu, K., Fink, S., O'Donnell, C. (2017) Synthetic Approaches to the New Drugs Approved During 2015. *Journal of Medicinal Chemistry*. 60 (15), 6480-6515. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.7b00010
21. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) (2018) Regulatory Classification of Pharmaceutical Co-Crystals Guidance for Industry. https://www.fda.gov/media/81824/download
22. Jafari, M., Padrela, L., Walker, G., Croker**,** D. (2018) Creating Cocrystals: A Review of Pharmaceutical Cocrystal Preparation Routes and Applications. *Cryst. Growth Des.* 18, (10), 6370–6387. https://doi.org/10.1021/acs.cgd.8b00933
23. Yarava, J., Potnuru, L., Pahari, B., Tothadi, S., Ramanathan, K. (2022) Supramolecular Synthon Identification in Azelaic Acid – Isonicotinamide. *Journal of Magnetic Resonance Open.* 10–11, 100056. https://doi.org/10.1016/j.jmro.2022.100056
24. Tanvee Patole, T. y Deshpande, A. (2014) Co-crystallization- a technique for solubility enhancement. *IJPSR*, 5(9): 3566-3576. E-ISSN: 0975-8232; P-ISSN: 2320-5148
25. Bandaru. R., Rout. S., Kenguva. G., Gorain. B., Alhakamy. A., Kesharwani. P., Dandela. R. (2021) Recent Advances in Pharmaceutical Cocrystals: From Bench to Market. *Frontiers in pharmacology*, 12: 780582.
26. Thorey, P., Bombicz, P., Szilágyi, I. M., Molnár, P., Bánsághi, G., Székely, E., Madarász, J. (2010). Co-crystal of (*R*,*R*)-1,2-cyclohexanediol with (*R*,*R*)-tartaric acid, a key structure in resolution of the (±)-trans-diol by supercritical extraction,

and the related ternary phase system. *Thermochimica Acta*, 497(1-2), 129–136. doi:10.1016/j.tca.2009.09.001

27. Springuel, G. y Leyssens, T. (2012) Innovative Chiral Resolution Using Enantiospecific Co-Crystallization in Solution. *Cryst. Growth Des.* 12, 3374−3378. https://doi.org/10.1021/cg300307z.
28. Harmsen, B., Leyssens T. (2018) Dual-Drug Chiral Resolution: Enantiospecific Cocrystallization of (*S*)-Ibuprofen Using Levetiracetam. *Cryst. Growth Des*. 18, 1, 441–448. https://doi.org/10.1021/acs.cgd.7b01431
29. Nulek. T., Klaysri. R., Cedeno. R., Nalaoh. P., Bureekaew. S, Promarak. V., Flood A. (2022) Separation of Etiracetam Enantiomers Using Enantiospecific Cocrystallization with 2-Chloromandelic Acid. *ACS Omega,* 7 (23), 19465-19473. DOI: 10.1021/acsomega.2c01165
30. Rodrigues, M., Baptista. B., Almeida. J., Cruz. M., (2018) Pharmaceutical cocrystallization techniques. Advances and challenges. *International Journal of Pharmaceutics* 547; 404–420. https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.06.024.
31. Akishina, E. Dikusar, E., Stepin. S., Alekseyev. R., Bumagin. N., Potkin. I. (2022) Synthesis of 4-Acetyl- and 4-Benzoylpyridine Derivatives with 1,2-Azole Fragments. *Russian Journal of General Chemistry*, 92;5, 759–765. DOI: 10.1134/S1070363222050036