

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 637 496**

51 Int. Cl.:

C07C 50/14	(2006.01)	C07C 255/56	(2006.01)
C07C 50/24	(2006.01)	C07C 271/28	(2006.01)
C07C 50/32	(2006.01)	C07C 69/95	(2006.01)
C07C 50/38	(2006.01)	C07C 205/46	(2006.01)
C07D 295/116	(2006.01)	C07C 225/24	(2006.01)
C07D 295/096	(2006.01)	C07C 46/00	(2006.01)
A61K 31/04	(2006.01)	C07C 46/02	(2006.01)
A61K 31/122	(2006.01)	C07C 255/29	(2006.01)
A61K 31/495	(2006.01)	C07C 50/10	(2006.01)
A61P 33/06	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.03.2009 PCT/EP2009/053483**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **01.10.2009 WO09118327**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.03.2009 E 09724636 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.05.2017 EP 2257515**

54 Título: **Derivados de 1,4-naftoquinona y uso terapéutico de los mismos**

30 Prioridad:

26.03.2008 EP 08290278

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

13.10.2017

73 Titular/es:

**CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE (50.0%)
3, rue Michel Ange
75794 Paris Cedex 16, FR y
RUPRECHT-KARLS-UNIVERSITÄT HEIDELBERG
(50.0%)**

72 Inventor/es:

**DAVIOUD-CHARVET, ELISABETH;
MULLER, TOBIAS;
BAUER, HOLGER y
SCHIRMER, R. HEINER**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

Observaciones :

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques
o Bemerkungen) en el folleto original publicado
por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 637 496 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de 1,4-naftoquinona y uso terapéutico de los mismos.

- 5 La presente invención se refiere a derivados de 1,4-naftoquinonas, a su preparación, y a su aplicación en terapéutica.

Debido a la propagación de resistencias, continuamente se necesitan nuevos fármacos contra la malaria en países pobres en los que la intensa malaria mata a millones de niños cada año. Los medicamentos bajo prescripción médica deben de ser baratos, y por lo tanto deberían de ser fáciles de sintetizar si no están fácilmente disponibles como sustancias químicas en el mercado.

Los parásitos de *Plasmodium* se exponen a flujos elevados de especies de oxígeno reactivas durante el ciclo de vida en el hospedante humano, y por lo tanto se necesitan actividades elevadas de sistemas antioxidantes intracelulares. El sistema antioxidante más importante consiste en tioles, que se regeneran mediante disulfuro reductasas; estas incluyen tres dianas farmacéuticas validadas, las glutatióna reductasas (GR) del parásito malárico *Plasmodium falciparum* y de eritrocitos humanos, así como la tiorredoxina reductasa de *P. falciparum* (Schirmer et al, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1995, 34, 141-54; Krauth-Siegel et al, Angewandte Chemie International Edition (2005), 44(5), 690-715). Una diana validada frente al parásito de la malaria *Plasmodium falciparum* es la enzima glutatióna reductasa, que reduce el disulfuro de glutatióna a su forma tiólica glutatióna a costa de NADPH. La glutatióna está implicada en el desarrollo de resistencia a cloroquina: una elevación del contenido de glutatióna en *P. falciparum* conduce a una mayor resistencia a cloroquina, mientras que el agotamiento de glutatióna en cepas resistentes restaura la sensibilidad a cloroquina (Meierjohan et al, Biochem. J. 2002, 368, 761-768). Los niveles elevados de glutatióna intracelular dependen, entre otros, de la reducción eficiente de disulfuro de glutatióna por GR y por tiorredoxina reducida (Kanzok et al, Science 2001, 291, 643-646). La contribución a la inversión de la resistencia farmacéutica por inhibidores de GR está siendo actualmente investigada para el fármaco antimalárico usado habitualmente, cloroquina, en ensayos clínicos (Sarma et al., J. Mol. Biol. 2003, 328, 893-907). Se mostró que los derivados de menadiona son potentes inhibidores tanto de glutatióna reductasa humana como de *Plasmodium falciparum* que actúan en el intervalo micromolar bajo (Davioud-Charvet et al, J. Med. Chem. 2001, 44, 4268-4276; Biot et al, J. Med. Chem. 47, 5972-5983; Bauer et al, J. Am. Chem. Soc. 2006, 128, 10784-10794).

El parásito malárico *Plasmodium falciparum* digiere una gran cantidad de la hemoglobina de su célula hospedante durante su ciclo eritrocítico como fuente de nutrientes esenciales (Zarchin et al, Biochem. Pharmacol. 1986, 35, 2435-2442). La digestión es un proceso complejo que implica varias proteasas, y tiene lugar en la vacuola alimentaria del parásito, que conduce a la formación de ferroprotoporfirina de hierro III (FPIX) (Goldberg et al, Parasitol. Today, 1992, 8, 280-283) como subproducto tóxico para el parásito. Debido a la toxicidad de FPIX, los parásitos han desarrollado un proceso de destoxificación en el que FPIX (Fe³⁺) (hematina) se polimeriza formando cristales inertes de hemozoína o pigmento de la malaria (Dorn et al, Nature 1995, 374, 269-271). FPIX (Fe²⁺) es un inhibidor de la polimerización de hematina (Monti et al, Biochemistry 1999, 38, 8858-8863). Observaciones tempranas indicaron que FPIX (Fe³⁺) libre es capaz de formar complejos con compuestos aromáticos que poseen nitrógeno, por ejemplo piridinas, 4-aminoquinolinas (Cohen et al, Nature 1964, 202, 805-806; Egan et al, J. Inorg. Biochem. 2006, 100, 916-926), y ahora está bien establecido que las 4-aminoquinolinas pueden formar μ -oxodímeros con FPIX, evitando así la formación de hemozoína. Consiguientemente, una acumulación de heme libre en la vacuola alimentaria es responsable del exterminio del parásito (Vippagunta et al, Biomed. Biochim. Acta 2000, 1475, 133-140). En presencia de especies de oxígeno reactivas, los complejos de hierro-porfirina (por ejemplo heme libre) son catalizadores para reacciones de oxidación. Liberadas en grandes cantidades en la vacuola alimentaria del parásito, se piensa que influyen fuertemente en la actividad del fármaco en las condiciones ácidas específicas de la vacuola alimentaria de la malaria. Los metabolitos del fármaco pueden ser más activos que su precursor (efecto de profármaco) o tóxicos (Bernadou et al, Adv. Synth. Catal. 2004, 346, 171-184).

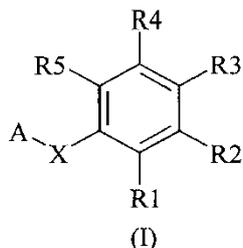
La reducción de methemoglobina(Fe³⁺) a hemoglobina(Fe²⁺) es de gran importancia en el tratamiento de la malaria. Puesto que el parásito de la malaria es mucho más capaz de usar methemoglobina como nutriente y digiere methemoglobina de forma más rápida que la hemoglobina, la reducción de methemoglobina se puede usar para ralentizar la digestión de methemoglobina del parásito al reducir su concentración. Una segunda razón para buscar como diana la reducción de methemoglobina es que methemoglobina, la forma férrica de hemoglobina, no es capaz de transportar oxígeno. Se encuentran niveles elevados de methemoglobina durante infecciones por *Plasmodium vivax* (Anstey et al, Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 1996, 90, 147-151). Una capacidad portadora de oxígeno reducida de la sangre debido a anemia se ve empeorada incluso por la reducción en la capacidad portadora del oxígeno desde incluso una concentración modesta de methemoglobina, conduciendo a un suministro alterado de oxígeno para el tejido; una situación específica observada en malaria cerebral.

65 Puesto que el parásito de la malaria *Plasmodium falciparum* se multiplica en eritrocitos humanos, la mayoría de los fármacos están dirigidos contra esta etapa del ciclo de vida del parásito. Debido a una resistencia creciente

del parásito frente a fármacos estándar tales como cloroquina, se requieren urgentemente nuevos fármacos.

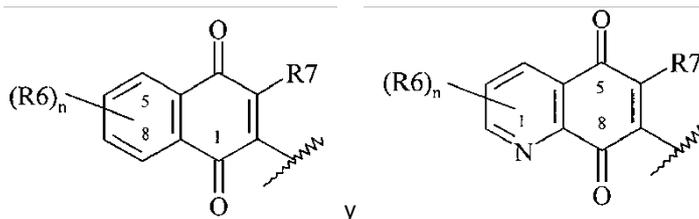
Por lo tanto, todavía existe la necesidad de compuestos que tengan eficacia frente a la malaria, sin sus inconvenientes habituales. Además, existe la necesidad de fármacos antimaláricos que sean fáciles de formular en composiciones farmacéuticas.

En consecuencia, esta invención proporciona nuevos agentes antimaláricos potentes, y dicho compuesto para su uso en una metodología para tratar malaria. La invención también proporciona agentes antimaláricos potentes que son inhibidores de glutatona reductasa de *P. falciparum* y activos frente a cepas de malaria sensibles y resistentes a cloroquina. Se describen compuestos de fórmula (I)



en la que

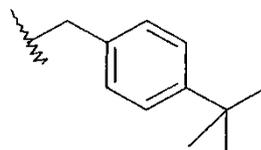
- A se selecciona de entre los siguientes anillos:



representando cada uno de R6, que puede estar en la posición 5, 6, 7, u 8 del anillo fenílico de la naftoquinona, o en la posición 2, 3, o 4 de la quinolin-5,8-diona, independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo (C₁-C₄) lineal o ramificado, un grupo di- o trifluorometilo, un grupo trifluorometoxi, un grupo pentafluorosulfanilo, siendo n un número entero comprendido entre 0 y 4 y representando R7 un grupo metilo,

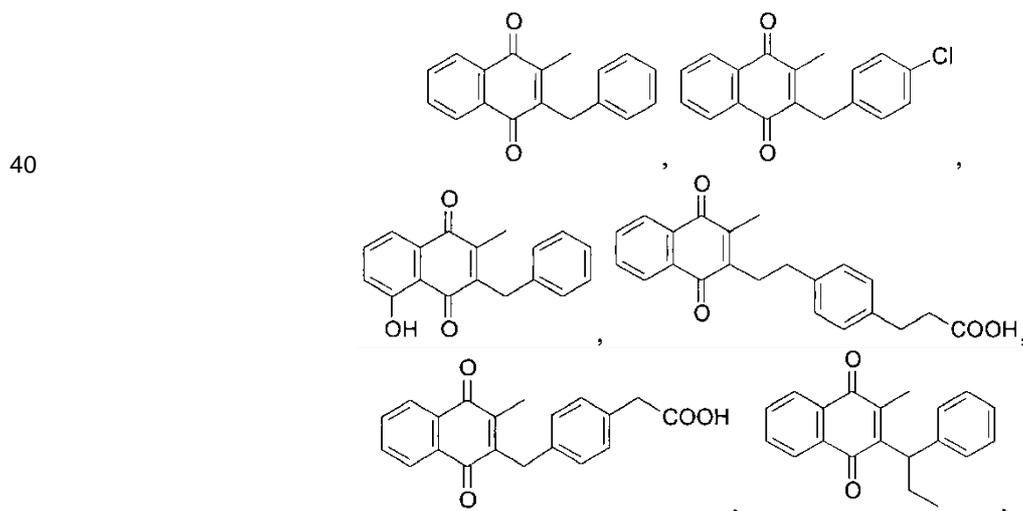
- X representa -C(O)- o -CHY-, seleccionándose Y de entre el grupo que comprende átomo de hidrógeno, grupo hidroxilo, grupo alquilo (C₁-C₄) lineal o ramificado y grupo cicloalquilo (C₃-C₆),
- R1, R2, R3, R4 y R5 representan, cada uno independientemente entre sí:
 - . un átomo de hidrógeno,
 - . un átomo de halógeno,
 - . un grupo hidroxilo,
 - . un grupo alquilo (C₁-C₄) lineal o ramificado,
 - . un grupo trifluorometilo,
 - . un grupo difluorometilo,
 - . un grupo alcoxi (C₁-C₄) lineal o ramificado,
 - . un grupo trifluorometoxi,
 - . un grupo difluorometoxi,
 - . un grupo pentafluorosulfanilo
 - . -COOH,

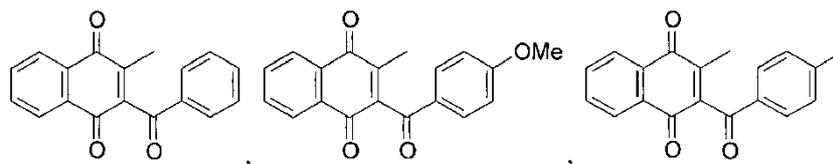
- 5 . un grupo -COOalquilo (C₁-C₄),
- 5 . -CONR8(CH₂)_mCN, siendo R8 un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₄) lineal o ramificado, y m = 1, 2 o 3,
- 10 . -CSNR8(CH₂)_mCN, siendo R8 un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₄) lineal o ramificado, m = 1, 2 o 3,
- 10 . -CONR8Het, siendo R8 un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₄) lineal o ramificado, representando Het un grupo piridin-2-ilo opcionalmente sustituido con un grupo amino en -6, o con un grupo -CONH₂ en -5,
- 15 . -NO₂,
- 15 . -CN,
- 20 . -NR9R10, representando R9 y R10, cada uno independientemente, un átomo de hidrógeno, un grupo protector de amino seleccionado de entre el grupo que comprende grupo Boc y grupo alquilo (C₁-C₄), o formando R9 y R10, con el átomo de nitrógeno que los posee, un grupo cíclico seleccionado de entre el grupo que comprende grupos morfolina y piperazina, estando dichos grupos cíclicos opcionalmente sustituidos,
- 25 . un grupo arilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo (C₁-C₄), un grupo -NO₂, un -COOR11, seleccionándose R11 de un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo (C₁-C₄) lineal o ramificado, un -NR12R13, seleccionándose R12 y R13 independientemente de entre el grupo que comprende un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo (C₁-C₄) lineal o ramificado,
- 30 . un grupo heterocíclico seleccionado de entre el grupo que comprende grupo morfolinilo o grupo piperazinilo, estando cada uno de dichos grupos opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados de entre el grupo que comprende un grupo alquilo (C₁-C₄) lineal o ramificado, -COOCH₂CH₃, o un grupo



35 y los derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos,

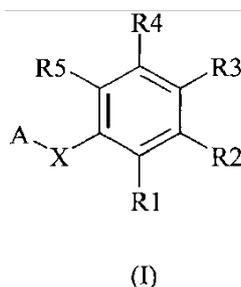
con la condición de que los compuestos de fórmula (I) no sean seleccionados de entre el grupo que comprende





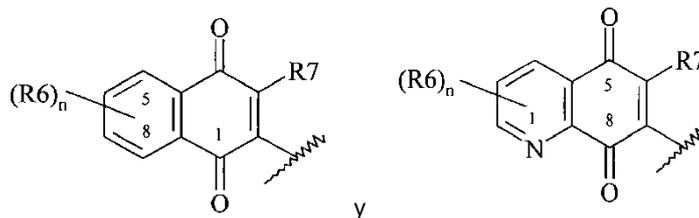
que se describen en el documento US nº 2.417.919, en Tetrahedron Lett. 2006, 47, 1329-1332 por P. Waske et al, en Chem. Pharm. Bull., 1997, 45, 437-445 por Ogihara et al, en Biochim. Biophys. Acta, 1965, 105, 205-213 por Howland et al, en J. Am. Chem. Soc., 2006, 128, 10784-10794 por Bauer et al, en J. Med. Chem, 2008, 128, 10784-10794 por Friebolin et al y en Tetrahedron 1971, 27(12), 2529-39 por K. Chandrasenan et al, respectivamente.

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I)



en la que

- A se selecciona de entre los siguientes anillos:



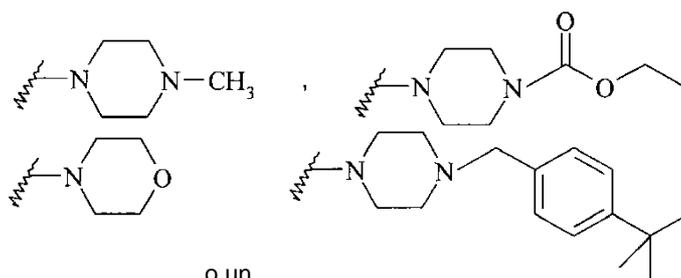
- representando cada uno de R6, que puede estar en la posición 5, 6, 7, u 8 del anillo fenílico de la naftoquinona, o en la posición 2, 3, o 4 de la quinolin-5,8-diona, independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo (C₁-C₄) lineal o ramificado, un grupo di- o trifluorometilo, un grupo trifluorometoxi, un grupo pentafluorosulfanilo, siendo n un número entero comprendido entre 0 y 4, y representando R7 un grupo metilo,

- X representa -C(O)- o -CHY-, seleccionándose Y de entre el grupo que consiste en átomo de hidrógeno, grupo hidroxilo, y grupo cicloalquilo (C₃-C₆),

- R1, R2, R3, R4, R5 representan, cada uno independientemente entre sí:

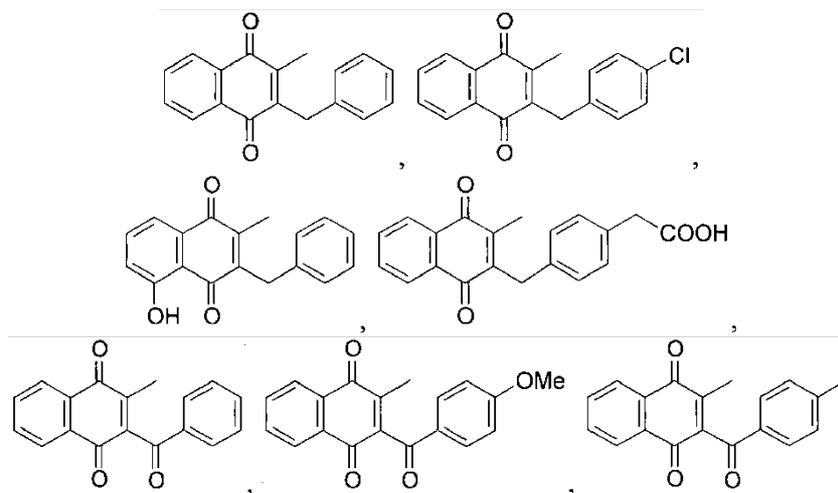
- un átomo de hidrógeno,
- un átomo de halógeno seleccionado de entre el grupo que consiste en Br, Cl y F,
- un grupo hidroxilo,
- un grupo alquilo (C₁-C₄) lineal o ramificado seleccionado de entre el grupo que consiste en metilo y *t*-butilo,
- un grupo di- o trifluorometilo,
- un grupo metoxi,
- un grupo trifluorometoxi,
- un grupo pentafluorosulfanilo,

- -NO₂,
- -CN,
- -COOR₁₄, representando R₁₄ un átomo de hidrógeno o grupo metilo,
- -CONH(CH₂)₂CN,
- -NHBoc,
- un grupo seleccionado de entre el grupo que consiste en



- un grupo fenilo sustituido en *para* mediante un grupo *t*-butilo, -NO₂, -N(CH₃)₂, o -NHC(CH₃)₃,

con la condición de que los compuestos de fórmula (I) no sean seleccionados de entre el grupo que consiste en



25 El término "alquilo" se refiere a un hidrocarburo saturado, de cadena lineal o ramificada, que tiene el número indicado de átomos de carbono. Un alquilo (C₁-C₄) pretende incluir, pero no se limita a metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, terc-butilo. Un grupo alquilo puede estar no sustituido u opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

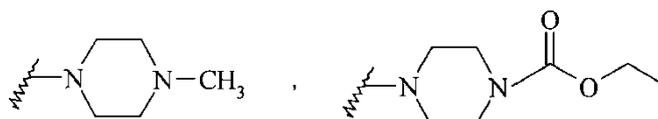
30 El término "alcoxi" se refiere a un grupo -O-alquilo que tiene el número indicado de átomos de carbono. Un grupo alcoxi (C₁-C₄) incluye -O-metilo, -O-etilo, -O-propilo, -O-isopropilo, -O-butilo, -O-sec-butilo, -O-terc-butilo.

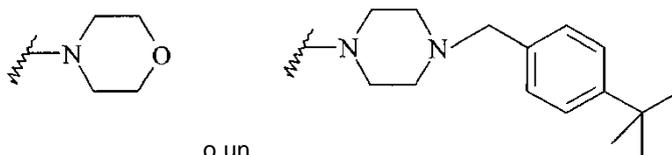
35 El término "arilo" se refiere a un sistema anular hidrocarbonado aromático monocíclico, bicíclico, tricíclico, o policíclico, de 6 a 18 miembros. Los ejemplos de un grupo arilo incluyen pirenilo, antracilo, quinolilo, e isoquinolilo. Un grupo arilo puede estar no sustituido u opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describe aquí más abajo.

40 Según la presente invención, una "sal farmacéuticamente aceptable" es una sal de ácido o de base orgánico o inorgánico, farmacéuticamente aceptable, de un compuesto de la invención. Sales farmacéuticamente aceptables representativas incluyen, por ejemplo, sales de metales alcalinos, sales de metales alcalino-térreos, sales de amonio, sales solubles en agua e insolubles en agua, tales como las sales de acetato, amonato (4,4-diaminoestilbeno-2,2-disulfonato), benzenosulfonato, benzonato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato,

bromuro, butirato, calcio, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, citrato, clavulato, hidrocloreto, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexafluorofosfato, hexilresorcinato, hidrabamina, hidrobromuro, hidrocloreto, hidroxinaftoato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, sal amónica de N-metilglucamina, 3-hidroxi-2-naftoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato (1,1-meteno-bis-2-hidroxi-3-naftoato, einbonato), pantotenato, fosfato/difosfato, picrato, poligalacturonato, propionato, p-toluenosulfonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, sulfosalicilato, suramato, tannato, tartrato, teoclarato, tosilato, trietyoduro, y valerato. Una sal farmacéuticamente aceptable puede tener más de un átomo cargado en su estructura. En este caso, la sal farmacéuticamente aceptable puede tener múltiples contraiones. De este modo, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener uno o más átomos cargados y/o uno o más contraiones. Se describen compuestos de fórmula (I) en la que

- R1, R2, R4 y R5 representan, cada uno independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo di- o trifluorometilo o un grupo (C₁-C₄)alcoxi,
- R3 representa
 - . un átomo de hidrógeno,
 - . un átomo de halógeno,
 - . un grupo hidroxilo,
 - . un grupo alquilo (C₁-C₄) lineal o ramificado,
 - . un grupo trifluorometilo,
 - . un grupo difluorometilo,
 - . un grupo alcoxi (C₁-C₄) lineal o ramificado,
 - . un grupo trifluorometoxi,
 - . un grupo difluorometoxi,
 - . un grupo pentafluorosulfanilo,
 - . -COOH,
 - . grupo -COOalquilo (C₁-C₄),
 - . -CONR₈(CH₂)_mCN, siendo R₈ un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₄) lineal o ramificado, y m = 1, 2 o 3,
 - . -CSNR₈(CH₂)_mCN, siendo R₈ un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₄) lineal o ramificado, m = 1, 2 o 3,
 - . -CONR₈Het, siendo R₈ un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₄) lineal o ramificado, representando Het un grupo piridin-2-ilo opcionalmente sustituido con un grupo amino en -6 o con un grupo -CONH₂ en -5,
 - . -NO₂,
 - . -CN,
 - . -NR₉R₁₀, representando R₉ un átomo de hidrógeno, o un grupo (C₁-C₄)alquilo, y representando R₁₀ un grupo (C₁-C₄)alquilo, o formando R₉ y R₁₀, con el átomo de nitrógeno que los posee, un



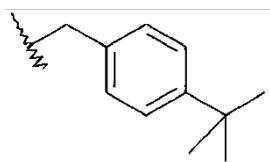


5

un grupo fenilo opcionalmente sustituido en para mediante un grupo alquilo (C₁-C₄), un grupo -NO₂, un -COOR₁₁, seleccionándose R₁₁ de un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo (C₁-C₄) lineal o ramificado grupo, un -NR₁₂R₁₃, seleccionándose R₁₂ y R₁₃ de entre el grupo que comprende un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo (C₁-C₄) lineal o ramificado,

10

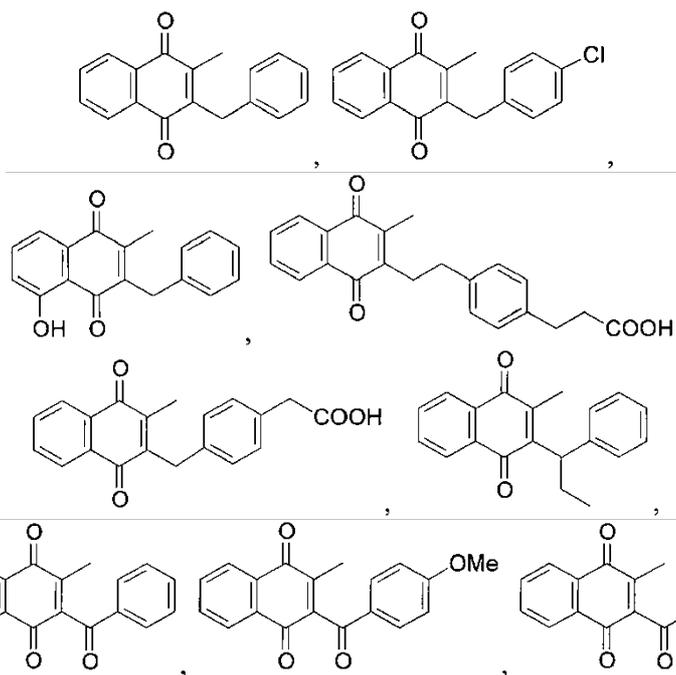
un grupo heterocíclico seleccionado de entre el grupo que comprende grupo morfolinilo o grupo piperazinilo, estando cada uno de dichos grupos opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados de entre el grupo que comprende un grupo alquilo (C₁-C₄) lineal o ramificado, -COOCH₂CH₃, o un grupo



15

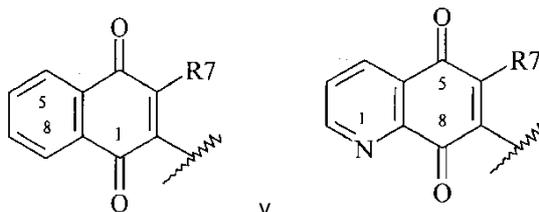
y los derivados farmacéuticamente aceptable de los mismos,

con la condición de que los compuestos de fórmula (I) no sean seleccionados de entre el grupo que comprende



20

En otra realización, A se selecciona de entre los siguientes anillos:



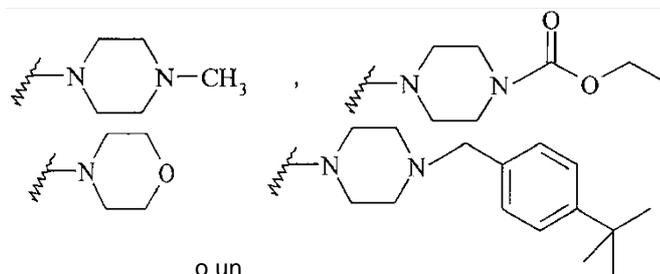
25

en los que R₇ representa un grupo metilo.

En todavía otra realización, X representa -C(O)- o -CH₂-.

En todavía otra ilustración:

- 5 - R1, R2, R3, R4, R5 representan cada uno:
- . un átomo de hidrógeno,
 - . un átomo de halógeno seleccionado de entre el grupo que comprende Br, Cl y F,
 - 10 . un grupo hidroxilo,
 - . un grupo alquilo (C₁-C₄) lineal o ramificado seleccionado de entre el grupo que comprende metilo y *t*-butilo,
 - 15 . un grupo di- o trifluorometilo,
 - . un grupo metoxi,
 - 20 . un grupo trifluorometoxi,
 - . un grupo pentafluorosulfanilo,
 - 25 . -NO₂,
 - . -CN,
 - . -COOR₁₄, representando R₁₄ átomo de hidrógeno o grupo metilo,
 - 30 . -CONH(CH₂)₂CN
 - . -NHBoc,
 - 35 . un grupo seleccionado de entre el grupo que comprende



- . un grupo fenilo sustituido en para mediante un grupo *t*-butilo, -NO₂, -N(CH₃)₂, o -NHC(CH₃)₃.

En todavía otra realización:

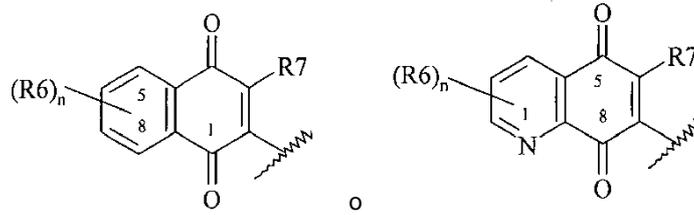
- 45 - R1, R2, R3, R4 y R5 se seleccionan, cada uno independientemente, de entre el grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo metoxi, un grupo di- o trifluorometilo y un grupo trifluorometoxi, un grupo pentafluorosulfanilo, o un grupo amino.

En otra ilustración:

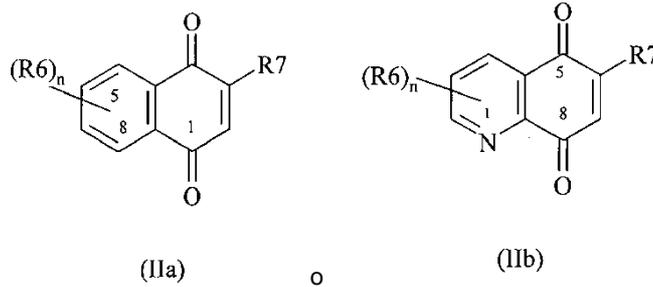
- 50 - R1, R2, R3, R4 y R5 se seleccionan, cada uno independientemente, de entre el grupo que comprende un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo metoxi, un grupo di- o trifluorometilo y un grupo trifluorometoxi, un grupo pentafluorosulfanilo, o un grupo amino.

En todavía otra realización, R1, R2, R3, R4 y R5 representan un átomo de flúor, un grupo di- o trifluorometilo, o un grupo trifluorometoxi, un grupo pentafluorosulfanilo.

55 En otra realización, la invención proporciona un procedimiento para preparar compuestos de fórmula (I) en la que A representa:



que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (IIa) o (IIb)



5

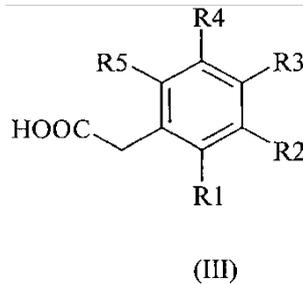
en las que:

- cada uno de R6, que puede estar en la posición 5, 6, 7, u 8 del anillo fenílico de la 1,4-naftoquinona, o en la posición 2, 3, o 4 de la quinolin-5,8-diona, representa independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo (C_1 - C_4) lineal o ramificado, un grupo di- o trifluorometilo, un grupo trifluorometoxi, grupo pentafluorosulfanilo, siendo n un número entero comprendido entre 0 y 4, y
- R7 representa un grupo metilo,

10

15

con un derivado de ácido fenilacético de fórmula (III)



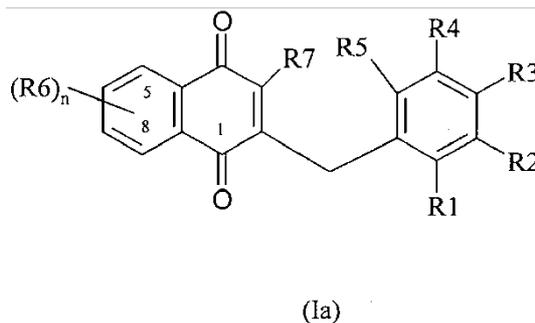
20

en la que

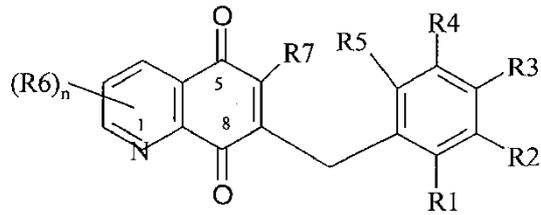
- R1, R2, R3, R4 y R5 son como se definen en la reivindicación 1,

25

para obtener respectivamente un compuesto de fórmula (Ia)

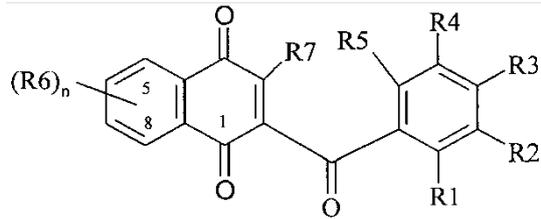


o de fórmula (Ib)



(Ib)

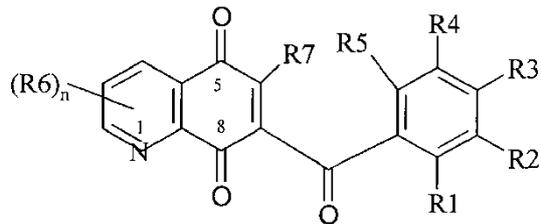
que es tratado en condiciones oxidativas para dar respectivamente un compuesto de fórmula (Ic)



(Ic)

5

o un compuesto de fórmula (Id)

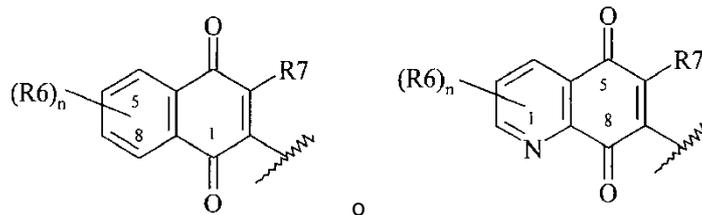


(Id)

10

en las que R1, R2, R3, R4, R5, R6 y n son como se definen anteriormente.

La invención también proporciona un procedimiento para preparar compuestos de fórmula (Ia1, Ib1, Ic1, Id1, Ie y If) que corresponden a compuestos de fórmula (I) en la que A representa



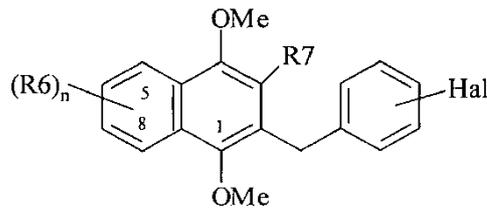
15

y X representa -CH₂-, o -C(O)-

que comprende

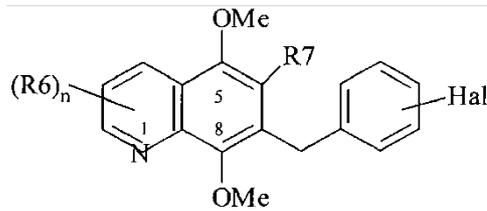
20

a) la preparación de un compuesto de fórmula (IIc)



(IIc)

o de fórmula (IIc)



(IIId)

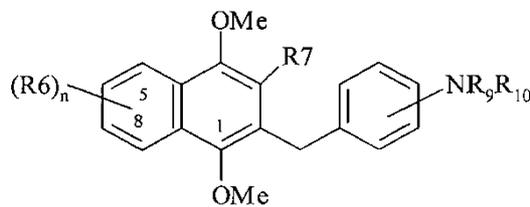
5 en las que

- R6 que puede estar en la posición 5, 6, 7, u 8 del anillo fenílico del 1,4-dimetoxinaftaleno o en la posición 2, 3, o 4 de la 5,8-dimetoxiquinolona, representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo (C₁-C₄) lineal o ramificado, un grupo di- o trifluorometilo, un grupo trifluorometoxi, un grupo pentafluorosulfanilo, y siendo n un número entero comprendido entre 0 y 4,
- R7 representa un grupo metilo, y
- Hal representa un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo

mediante reducción de las quinonas correspondientes, seguido de la metilación de los intermedios dihidronaftoquinónicos al dimetoxinaftaleno de fórmula (IIc) o dimetoxiquinolona (IIId) correspondientes,

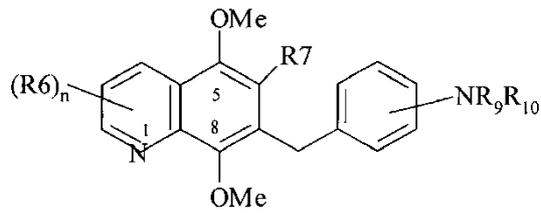
- b) la reacción de respectivamente un compuesto de fórmula (IIc) o (IIId) con un compuesto amino de fórmula HNR₉R₁₀, representando R₉ y R₁₀, cada uno independientemente, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₄), con la condición de que R₉ y R₁₀ no sean ambos un átomo de hidrógeno, o formando R₉ y R₁₀, con el átomo de nitrógeno que los posee, un grupo cíclico seleccionado de entre el grupo que comprende grupos morfolina y piperazina, estando dichos grupos cíclicos opcionalmente sustituidos, en presencia de un catalizador de paladio y de un ligando de paladio apropiado,

para obtener un compuesto de fórmula (Ie)



(Ie)

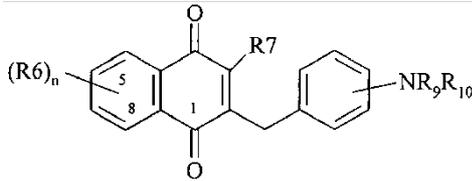
30 o de fórmula (Ie)



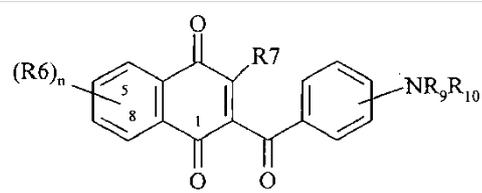
(If)

en la que R6, R7, R9 y R10 son como se definen anteriormente,

5 c) la reoxidación del compuesto de fórmula (Ie) o (If) para dar los compuestos finales de fórmula (Ia1) o (Ic1)

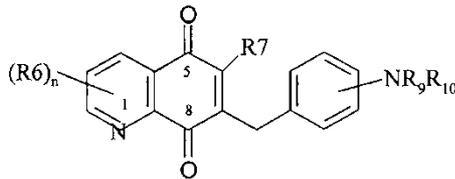


(Ia1)

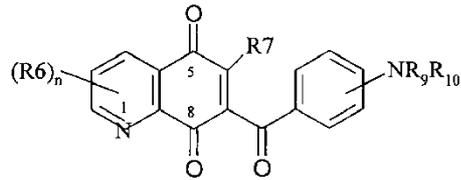


(Ic1)

o un compuesto de fórmula (Ib1) o (Id1)

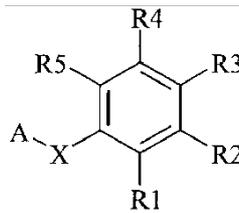


(Ib1)



(Id1)

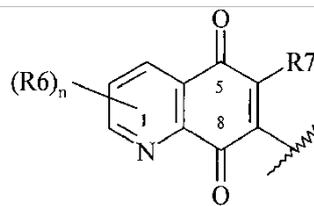
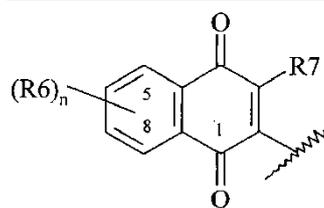
La presente invención también proporciona un procedimiento para preparar compuestos de fórmula (I)



(I)

15 en la que

- A se selecciona de entre los siguientes anillos:



y

20

representando cada uno de R6, que puede estar en la posición 5, 6, 7, u 8 del anillo fenílico de la

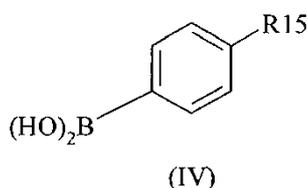
naftoquinona, o en la posición 2, 3, o 4 de la quinolin-5,8-diona, independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo (C₁-C₄) lineal o ramificado, un grupo di- o trifluorometilo, un grupo trifluorometoxi, un grupo pentafluorosulfanilo, siendo n un número entero comprendido entre 0 y 4, y representando R7 un grupo metilo,

- 5
- uno de R1, R2, R3, R4, R5 representa un anillo fenílico que posee en la posición para un grupo *terc*butilo, -NO₂, -COOR₁₁, siendo R₁₁ un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₄) lineal o ramificado, o grupo NMe₂,

10 partiendo del compuesto correspondiente de fórmula (Ia) o (Ib) o (Ic) o (Id), en la que

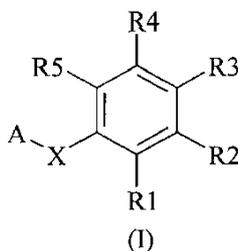
- uno de R1, R2, R3, R4 y R5 representa un átomo de halógeno, siendo los otros un átomo de hidrógeno,
- X representa -C(O)- o -CHY-, seleccionándose Y de entre el grupo que comprende un átomo de hidrógeno, grupo hidroxilo, y grupo cicloalquilo (C₃-C₆) y

15 con un derivado de ácido borónico de fórmula (IV)



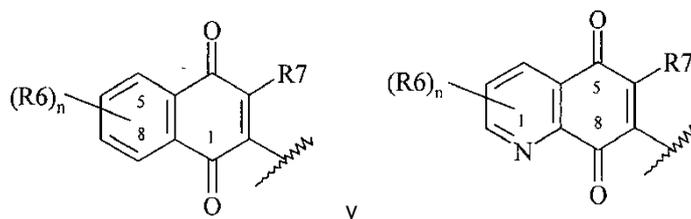
20 en la que R15 representa un grupo *terc*butilo, -NO₂, -COOR₁₁, siendo R₁₁ un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₄) lineal o ramificado, o grupo NMe₂, en presencia de un catalizador de paladio y de una base.

25 En otra ilustración de la presente descripción, se proporciona un procedimiento para preparar compuestos de fórmula (I)



en la que

- 30
- A se selecciona de entre los siguientes anillos:



35 representando cada uno de R6, que puede estar en la posición 5, 6, 7, u 8 del anillo fenílico de la naftoquinona, o en la posición 2, 3, o 4 de la quinolin-5,8-diona, independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo (C₁-C₄) lineal o ramificado, un grupo di- o trifluorometilo, un grupo trifluorometoxi, un grupo pentafluorosulfanilo, siendo n un número entero comprendido entre 0 y 4, y representando R7 un grupo metilo,

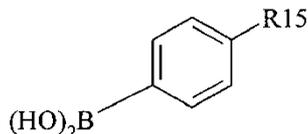
- 40
- uno de entre R1, R2, R3, R4, R5 representa un anillo fenílico que posee en la posición para un grupo *terc*butilo, -NO₂, -COOR₁₁, siendo R₁₁ un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₄) lineal o ramificado, o grupo NMe₂,

45 partiendo del compuesto correspondiente de fórmula (Ia) o (Ib) o (Ic) o (Id), en la que

- uno de entre R1, R2, R3, R4 y R5 representa un átomo de halógeno, siendo los otros un átomo de hidrógeno,

5 - X representa -C(O)- o -CHY-, seleccionándose Y de entre el grupo que comprende un átomo de hidrógeno, grupo hidroxilo, grupo alquilo (C₁-C₄) lineal o ramificado y grupo cicloalquilo (C₃-C₆) y

con un derivado de ácido borónico de fórmula (IV)



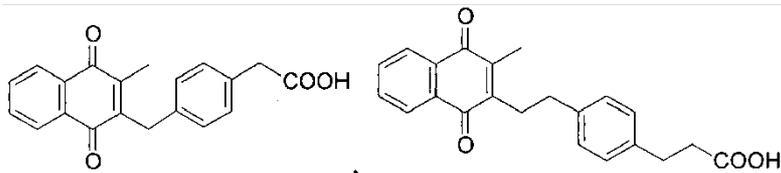
(IV)

10 en la que R15 representa un grupo *terc*butilo, -NO₂, -COOR₁₁, siendo R₁₁ un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₄) lineal o ramificado, o grupo NMe₂, en presencia de un catalizador de paladio y de una base.

15 En otra ilustración de la presente invención, los compuestos de fórmula (I) se proporcionan como un fármaco, especialmente como agentes contra la malaria.

La presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) para su uso como agentes contra la malaria.

20 En otra realización, la invención proporciona el uso de compuestos de fórmula (I) en terapia o profilaxis, con la condición de que los compuestos de fórmula (I) no sean

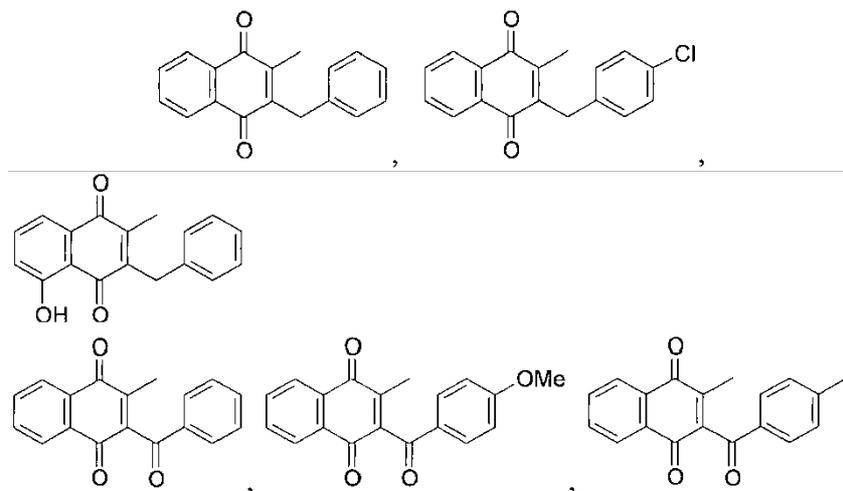


25 Según esta invención, los compuestos de fórmula (I), o sus sales farmacéuticamente aceptables, son útiles en composiciones farmacéuticamente aceptables. Las composiciones farmacéuticas según la invención comprenden, como ingrediente activo, uno o más de los compuestos de fórmula (I), o sus sales farmacéuticamente aceptables, en combinación con excipientes y/o diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables. Se puede utilizar cualquier material portador convencional. El material portador puede ser un material portador inerte orgánico o inorgánico, por ejemplo aquel que sea adecuado para la administración oral. Los vehículos adecuados incluyen agua, gelatina, goma arábiga, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, polialquilenglicoles, glicerina y vaselina. Además, las preparaciones farmacéuticas pueden contener también otros agentes farmacéuticamente activos. Se pueden añadir aditivos adicionales, tales como agentes saborizantes, conservantes, estabilizantes, agentes emulsionantes, tampones, y similares, según prácticas aceptadas de la formación de compuestos farmacéuticos. Las preparaciones farmacéuticas se pueden obtener en cualquier forma convencional, incluyendo una forma sólida para administración oral, tal como comprimidos, cápsulas, pastillas, polvos, gránulos, y supositorios rectales. Las preparaciones farmacéuticas se pueden esterilizar y/o pueden contener adyuvantes tales como conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, sales para variar la presión osmótica, y/o amortiguadores.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar a un paciente según la invención por vías tópica (incluyendo transdérmica, bucal u sublingual), o parenteral (incluyendo inyección intraperitoneal, subcutánea, intravenosa, intradérmica o intramuscular).

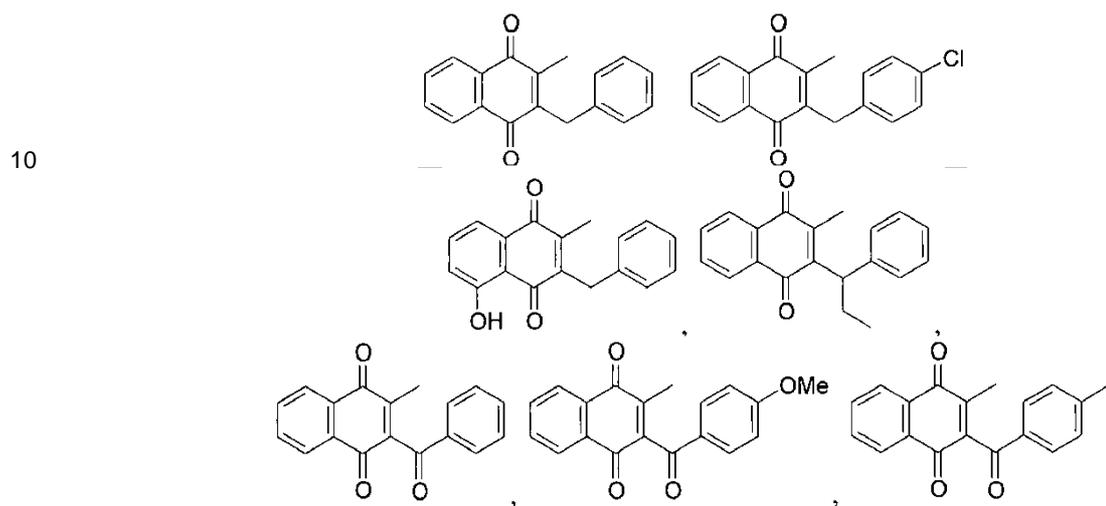
45 Los otros agentes activos útiles según la invención pueden ser uno a tres agentes antimaláricos adicionales seleccionados de entre el grupo que comprende atovacuona, cloroquina, amodiaquina, mefloquina, artemisinina, y los peroxanos relacionados del mercado farmacéutico como artesunato, arteeter y artemeter, menadiona, azul de metileno, proguanilo, cicloguanilo, clorproguanilo, pirimetamina, primaquina, piperaquina, fosmidomicina, halofantrina, dapsona, trimetoprima, sulfametoxazol, sulfadoxina, para una administración simultánea, separada o secuencial.

La invención también proporciona compuestos de fórmula (I), incluyendo los compuestos de fórmula (I) seleccionados de entre el grupo que consiste en



5 para su uso en la prevención y el tratamiento de malaria.

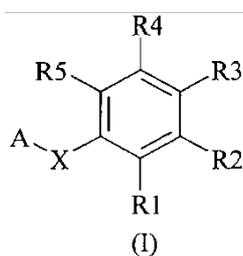
En otra ilustración, la invención también proporciona compuestos de fórmula (I), incluyendo los compuestos de fórmula (I) seleccionados de entre el grupo que comprende



15 para su uso en la prevención y el tratamiento de malaria.

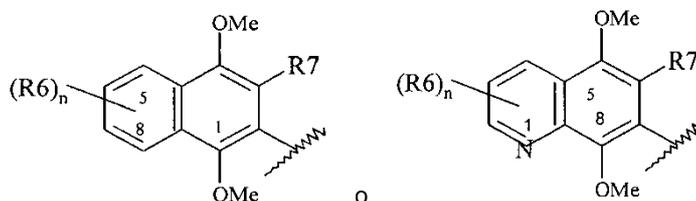
En una realización, la descripción proporciona métodos para inhibir glutatona reductasa en un parásito, que comprende poner en contacto dicho parásito con una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención. En una realización, el parásito es un miembro del género *Plasmodium*. En otra realización, el parásito es *Plasmodium falciparum*, o *Plasmodium vivax*.

20 En otra realización, la descripción proporciona métodos para tratar o prevenir malaria, inhibiendo glutatona reductasa en un parásito, tal como *Plasmodium falciparum*, o *Plasmodium vivax*, in vitro o in vivo, o exterminando un parásito *Plasmodium falciparum*, o *Plasmodium vivax*, en los que la composición farmacéutica comprende un compuesto de fórmula (I). Se describen aquí compuestos de fórmula (II) que corresponden a compuestos de fórmula (I)



en la que

- (A) representa



5

10

representando R6, que puede estar en la posición 5, 6, 7, u 8 del anillo fenílico del 1,4-dimetoxinaftaleno, o en la posición 2, 3, o 4 de la 5,8-dimetoxiquinolona, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo (C₁-C₄) lineal o ramificado, un grupo di- o trifluorometilo, un grupo trifluorometoxi, y un grupo pentafluorosulfanilo, siendo n un número entero comprendido entre 0 y 4 y representando R7 un grupo metilo, y

15

- X = CH₂, C(O) o -CHY-, seleccionándose Y de entre el grupo que comprende átomo de hidrógeno, grupo hidroxilo, un grupo alquilo (C₁-C₄) lineal o ramificado y grupo cicloalquilo (C₃-C₆),

20

- R1, R2, R3, R4 y R5 representan, cada uno independientemente entre sí:

25

- . un átomo de hidrógeno,
- . un átomo de halógeno,
- . un grupo hidroxilo,
- . un grupo alquilo (C₁-C₄) lineal o ramificado,

30

- . un grupo trifluorometilo,
- . un grupo difluorometilo,
- . un grupo alcoxi (C₁-C₄) lineal o ramificado,

35

- . un grupo trifluorometoxi,
- . un grupo difluorometoxi,
- . un grupo pentafluorosulfanilo,

40

- . -COOH,
- . grupo -COOalquilo (C₁-C₄),
- . -CONR8(CH₂)_mCN, siendo R8 un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₄) lineal o ramificado, y m = 1, 2 o 3,

45

- . -CSNR8(CH₂)_mCN, siendo R8 un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₄) lineal o ramificado, m = 1, 2 o 3,

50

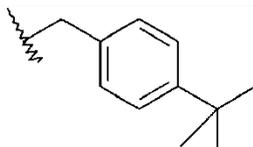
- . -CONR8Het, siendo R8 un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₄) lineal o ramificado, representando Het un grupo piridin-2-ilo opcionalmente sustituido con un grupo amino en -6 o con un grupo -CONH₂ en -5,

55

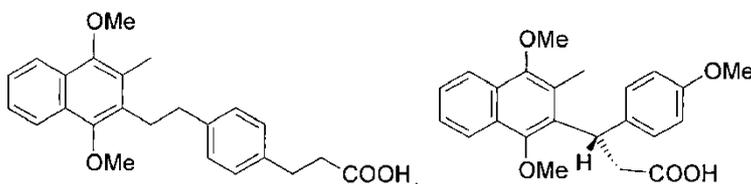
- . -NO₂,
- . -N,
- . NR9R10, representando R9 y R10, cada uno independientemente, un átomo de hidrógeno, un grupo protector de amino seleccionado de entre el grupo que comprende grupo Boc y grupo alquilo (C₁-C₄), o formando R9 y R10, con el átomo de nitrógeno que los posee, un grupo cíclico seleccionado de entre el grupo que comprende grupos morfolina y piperazina, estando dichos grupos cíclicos

opcionalmente sustituidos,

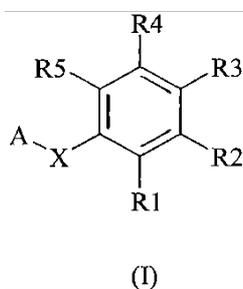
- 5 . un grupo arilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo (C₁-C₄), un grupo -NO₂, un -COOR¹¹, seleccionándose R¹¹ de un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo (C₁-C₄) lineal o ramificado, un -NR¹²R¹³, seleccionándose R¹² y R¹³ independientemente de entre el grupo que comprende un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo (C₁-C₄) lineal o ramificado,
- 10 . un grupo heterocíclico seleccionado de entre el grupo que comprende grupo morfolinilo o grupo piperazinilo, estando cada uno de dicho grupo opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados de entre el grupo que comprende un grupo alquilo (C₁-C₄) lineal o ramificado, -COOCH₂CH₃, o un grupo



15 con la condición de que los compuestos de fórmula (II) no sean seleccionados de entre el grupo que comprende

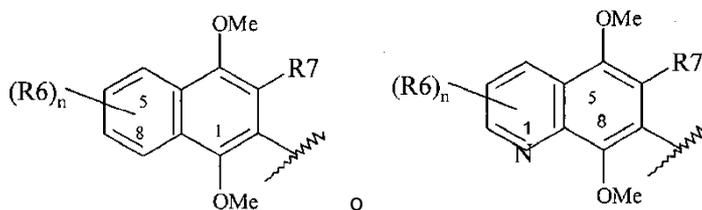


20 En todavía otra realización, la invención proporciona compuestos de fórmula (II) que corresponden a compuestos de fórmula (I)



en la que

25 - (A) representa

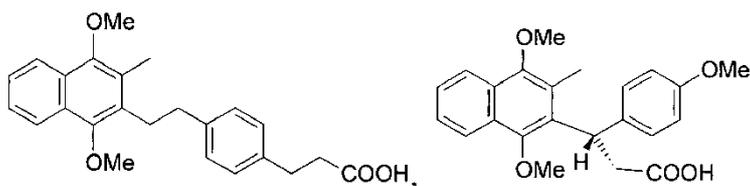


30 representando R₆, que puede estar en la posición 5, 6, 7, u 8 del anillo fenílico del 1,4-dimetoxinaftaleno, o en la posición 2, 3, o 4 de la 5,8-dimetoxiquinolina, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo (C₁-C₄) lineal o ramificado, un grupo di- o trifluorometilo, un grupo trifluorometoxi, un grupo pentafluorosulfanilo, y siendo n un número entero comprendido entre 0 y 4, y representando R₇ un grupo metilo, y

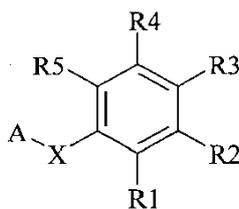
35 - X = CH₂, C(O) o -CHY-, seleccionándose Y de entre el grupo que consiste en átomo de hidrógeno, grupo hidroxilo, y grupo cicloalquilo (C₃-C₆),

- R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ son como se definen en la reivindicación 1,

40 con la condición de que los compuestos de fórmula (II) no sean seleccionados de entre el grupo que consiste en



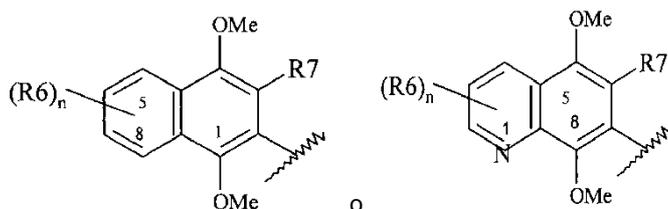
5 En otra ilustración, la invención proporciona compuestos de fórmula (II) que corresponden a compuestos de fórmula (I)



(I)

en la que

10 - (A) representa

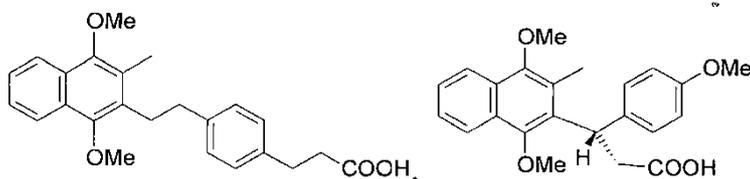


15 representando R6, que puede estar en la posición 5, 6, 7, u 8 del anillo fenílico del 1,4-dimetoxinaftaleno, o en la posición 2, 3, o 4 de la 5,8-dimetoxiquinolina, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo (C₁-C₄) lineal o ramificado, un grupo di- o trifluorometilo, un grupo trifluorometoxi, un grupo pentafluorosulfanilo, y siendo n un número entero comprendido entre 0 y 4, y representando R7 un grupo metilo, y

20 - X = CH₂, C(O) o -CHY-, seleccionándose Y de entre el grupo que consiste en átomo de hidrógeno, grupo hidroxilo, y grupo cicloalquilo (C₃-C₆),

- R1, R2, R3, R4 y R5 son como se definen en la reivindicación 1,

25 con la condición de que los compuestos de fórmula (II) no sean seleccionados de entre el grupo que consiste en



30 Se pueden usar como intermedios para la síntesis de compuestos de fórmula (I).

35 Los siguientes ejemplos 1 a 16 están destinados como ilustraciones de unas pocas realizaciones de la síntesis de compuestos según la invención. En estos ejemplos, los puntos de fusión se determinaron en un aparato de puntos de fusión Büchi, y no se corrigieron. Los espectros de RMN ¹H (300 MHz) y ¹³C (75 MHz) se registraron en un espectrómetro Bruker DRX-300; los desplazamientos químicos se expresaron en ppm con respecto a TMS; la multiplicidad se indica como s (singlete), d (doblete), t (tripleto), q (cuartete), sep (septete), m (multiplete), dd (doblete de un doblete), dt (doblete de un tripleto) y td (tripleto de un doblete). Las intensidades en los espectros de IR se indican como vs (muy fuerte), s (fuerte), m (media), 2 (débil), b (ancho). Los análisis elementales se llevaron a cabo en el Mikroanalytisches Laboratorium der Chemischen Fakultät der Universität Heidelberg. EI-MS y CI-MS se registraron en las instalaciones del Institut für Organische Chemie der Universität

Heidelberg. La TLC analítica se llevó a cabo en placas prerrevestidas Sil G-25 UV₂₅₄ de Macherey&Nagel. La cromatografía ultrarrápida se llevó a cabo usando gel de sílice G60 (malla 230-400) de Macherey&Nagel.

5 Los siguientes ejemplos 17 a 22 están destinados como ilustraciones de la actividad farmacológica de los compuestos según la invención.

Las figuras 1 a 8 también ilustran la invención.

10 La figura 1a a 1c ilustra la estructura de algunos compuestos sinterizados según los ejemplos 1 a 16.

La figura 2 ilustra los valores de IC₅₀ de derivados bencil- y benzoin sustituidos de menadiona según la invención como inhibidores de glutatión reductasa de *P. falciparum* y humana. ^a Los valores se determinaron a pH 6,9 y 25°C en presencia de 1 mM de GSSG según el ejemplo 17. ^b Datos de la Ref. (Bauer et al, J. Am. Chem. Soc. 2006, 128, 10784-10794). ^c En presencia de 5% de DMSO. ^d La reprecipitación del compuesto en la cubeta evitó la determinación de IC₅₀. ^e En presencia de 1% de DMSO. nd: todavía no determinado.

20 La figura 3 ilustra la actividad de naftoquinona reductasa catalizada mediante glutatión reductasa según se mide como se describe en el ejemplo 18. * Se observó precipitación del compuesto por encima de 10 µM; a 10 µM no hay inhibición.

La figura 4 ilustra el efecto de P_TM25 sobre la actividad de ciclos repetidos de redox de metemoglobina(Fe³⁺) en oxihemoglobina(Fe²⁺) en presencia del sistema NADPH/GR, medida después de 5 min. (azul), 10 min. (negro), 20 min. (verde) y 30 min. (rojo). MethHb = metemoglobina, OxyHb = oxihemoglobina. MB = Azul de Metileno. La segunda gráfica (derecha) es un aumento del espectro en el área de 350-450 nm de la primera gráfica (izquierda).

30 La figura 5 ilustra los valores de IC₅₀ de derivados de menadiona como agentes citotóxicos frente a parásitos maláricos (Dd2, 3D7, K1, Pf-GHA) y células humanas (KB, MRC-5) *in vitro*. a: CQ, Pf 3D7 IC₅₀ 0,005 µM, K1 IC₅₀ 0,55 µM; b: CQ, Pf K1 IC₅₀ 0,01 µM; c: CQ, Pf 3D7 IC₅₀ 0,0147 µM; d: CQ, Pf K1 IC₅₀ 0,217 µM; e: CQ, Pf K1 IC₅₀ 50,7 - 750,1 nM, Pf 3D7 IC₅₀ 3,8 nM; f: CQ, Pf K1 IC₅₀ 571,2 nM, Pf 3D7 IC₅₀ 11,5 - 15,3 nM; g: CQ, Pf 3D7 IC₅₀ 0,02 - 0,85 µM, Pf K1 IC₅₀ 0,01 - 0,02 µM; h: CQ, Pf 3D7 IC₅₀ 1,9 - 5,8 nM, Pf K1 IC₅₀ 57,7 - 750,1 nM; CQ = cloroquina.

35 La figura 6 ilustra los valores de IC₅₀ e IC₉₀ frente a diversas cepas de *P. falciparum*, según se mide de acuerdo con el ejemplo 21. CQ = cloroquina; DHA = dihidroartemisinina; FQ = ferroquina; LMF = lumefantrina; MQ = mefloquina; MDAQ = monodesetilamodiaquina; QN, = quinina.

40 La figura 7 muestra la reducción de parasitemia en ratones CD1 infectados con ANKA de *Plasmodium berghei*, según se mide de acuerdo con el ejemplo 22. * a 1,0 mg/kg, 3,0 mg/kg y 10,0 mg/kg la cloroquina presentó una reducción de la parasitemia de 2,5%, 16,6% y 94,9%, respectivamente.

La figura 8 ilustra la actividad antimalárica *in vivo* en ratones infectados con *P. berghei* medida según el ejemplo 22.

45 **EJEMPLO 1 Procedimiento general para las reacciones de acoplamiento catalizadas por plata de 1,4-naftoquinonas con ácidos carboxílicos**

Una disolución de menadiona o plumbagina (5,81 mmoles) y un derivado de ácido fenilacético (11,58 mmoles) en 52,5 ml de acetonitrilo y 17,5 ml de agua se calentó hasta 85°C. Se añadió AgNP₃ (90 mg, 0,58 mmoles). Se añadió (NH₄)₂S₂O₈ (1,72 g, 7,54 mmoles) en 15 ml de acetonitrilo y 5 ml de agua, gota a gota durante un período de 45 minutos, y después se calentó a reflujo durante dos horas. El acetonitrilo se eliminó *a vacío*. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (4 x 10 ml), se secó sobre MgSO₄ y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida.

55 **Ejemplo 1.1: 2-Metil-3-(4-metil-bencil)-4a,8a-dihidro-[1,4]naftoquinona (P_TM21)**

60 Como materiales de partida para la reacción de acoplamiento, se usaron menadiona y ácido p-tolilacético. La síntesis se realiza según el procedimiento general descrito en el procedimiento general del ejemplo 1. Tras cromatografiar sobre gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 1:1, UV), se aislaron 2,82 g (10,21 mmoles, 77% de rendimiento) de P_TM21 como un sólido amarillo.

65 Punto de fusión: 225°C descomposición. - RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 8,04 - 8,05 (m, 2H), 7,64 - 7,70 (m, 2H), 7,08 (m, 4H), 3,98 (s, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,23 (s, 3H). - RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 185,42 (Cq), 184,66 (Cq), 145,53 (Cq), 144,20 (Cq), 135,97 (Cq), 134,94 (Cq), 133,42 (CH), 133,39 (CH), 132,12 (Cq), 132,06 (Cq), 129,31 (CH), 128,46 (CH), 126,44 (CH), 126,21 (CH), 31,99 (CH₂), 20,96 (CH₃), 13,23 (CH₃). - FAB MS (NBA, m/z (%)): 277,2 ([M+H]⁺, 73), 261,1 (26), 212,1 (24). - IR (KBr): 3437 cm⁻¹ (b, m), 2923 (w), 1660 (vs), 1616 (w),

1595 (m), 1512 (m), 1377 (w), 1332 (w), 1295 (vs), 809 (w), 754 (m), 705 (m). - EA: obs. C, 82,44%; H, 5,84%, calc. C, 82,58%; H, 5,84% para C₁₉H₁₆O₂.

5 Ejemplo 1.2: 2-Metil-3-(4-bromo-bencil)-4a,8a-dihidro-[1,4]naftoquinona (P_TM24)

Como materiales de partida para la reacción de acoplamiento, se usaron menadiona y ácido 4-bromofenilacético. La síntesis se realiza según el procedimiento general descrito en el procedimiento general del ejemplo 1. Tras cromatografiar sobre gel de sílice (éter de petróleo:CH₂Cl₂ = 1:1, UV), se aislaron 3,10 g (9,12 mmoles, 78% de rendimiento) de P_TM24 como un sólido amarillo.

10 Punto de fusión: 121 - 122°C. - RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 8,03 - 8,10 (m, 2H), 7,66 - 7,71 (m, 2H), 7,36 (dt, ³J = 8,46 Hz, ⁴J = 1,95 Hz, 2H), 7,09 (d, ³J = 8,53 Hz, 2H), 3,96 (s, 2H), 2,22 (s, 3H). - RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 185,20 (Cq), 184,54 (Cq), 144,75 (Cq), 144,57 (Cq), 137,06 (Cq), 133,58 (CH), 132,08 (Cq), 131,94 (Cq), 131,71 (CH), 130,32 (CH), 126,50 (CH), 126,35 (CH), 120,31 (Cq), 31,93 (CH₂), 13,31 (CH₃). - EI MS (70 eV, m/z (%)): 340,1 ([M]⁺, 13), 325,0 (100), 246,1 (63), 215,1 (41), 202,1 (49), 128,1 (72), 76,0 (74). - IR (KBr): 3449 cm⁻¹ (b, w), 3068 (w), 2962 (w), 1661 (vs), 1624 (m), 1618 (m), 1594 (s), 1486 (s), 1376 (m), 1332 (s), 1315 (s), 1294 (vs), 1071 (m), 1010 (s), 971 (w), 815 (m), 787 (s), 730 (m), 702 (m), 629 (w), 426 (w). - EA: obs. C, 63,02%; H, 3,84%, calc. C, 63,36%; H, 3,84% para C₁₈H₁₃BrO₂.

20 Ejemplo 1.3: 2-Metil-3-(4-fluoro-bencil)-4a,8a-dihidro-[1,4]naftoquinona (P_TM26).

Como materiales de partida para la reacción de acoplamiento, se usaron menadiona y ácido 4-fluorofenilacético. La síntesis se realiza según el procedimiento general descrito en el procedimiento general del ejemplo 1. Tras cromatografiar sobre gel de sílice (ciclohexano:acetato de etilo = 3:1, UV), se aislaron 5,34 g (19,1 mmoles, 66% de rendimiento) de P_TM26 como un sólido amarillo.

25 Punto de fusión: 118 - 119°C. - RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 8,05 - 8,08 (m, 2H), 7,65 - 7,71 (m, 2H), 7,15 - 7,20 (m, 2H), 6,93 (t, ³J = 8,68 Hz, 2H), 3,97 (s, 2H), 2,22 (s, 3H). - RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 185,31 (Cq), 184,63 (Cq), 161,52 (¹J_{CF} = 244,8 Hz, CF), 145,15 (Cq), 144,40 (Cq), 133,72 (Cq), 133,67 (Cq), 133,57 (Cq), 131,02 (CH), 130,05 (³J_{CF} = 8,0 Hz, CH), 128,95 (⁴J_{CF} = 3,4 Hz, Cq), 126,50 (CH), 126,34 (CH), 115,45 (²J_{CF} = 21,4 Hz, CH), 31,69 (CH₂), 13,28 (CH₃). - EI MS (70 eV, m/z (%)): 280,1 ([M]⁺, 21), 265,1 (100), 109,0 (53), 76,0 (24). - IR (KBr): 3428 cm⁻¹ (b, m), 1708 (w), 1684 (w), 1661 (vs), 1619 (w), 1597 (m), 1509 (vs), 1377 (w), 1295 (s), 1222 (m), 1158 (m), 824 (w), 705 (m). - EA: obs. C, 77,19%; H, 4,71%, calc. C, 77,13%; H, 4,67% para C₁₈H₁₃FO₂.

35 Ejemplo 1.4: 2-Metil-3-(4-trifluoro-bencil)-4a,8a-dihidro-[1,4]naftoquinona (P_TM29)

Como materiales de partida para la reacción de acoplamiento, se usaron menadiona y ácido 4-(trifluorometil)fenilacético. La síntesis se realiza según el procedimiento general descrito en el procedimiento general del ejemplo 1. Tras cromatografiar sobre gel de sílice (éter de petróleo:CH₂Cl₂ = 1:1, UV), se aislaron 3,09 g (9,36 mmoles, 76% de rendimiento) de P_TM29 como un sólido amarillo.

40 Punto de fusión: 68 - 69°C. - RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 8,04 - 8,09 (m, 2H), 7,66 - 7,72 (m, 2H), 7,50 (d, ³J = 8,21 Hz, 2H), 7,33 (d, ³J = 8,03 Hz, 2H), 4,07 (s, 2H), 2,23 (s, 3H). - ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 185,12 (Cq), 184,50 (Cq), 144,88 (Cq), 144,41 (Cq), 142,22 (Cq), 133,67 (CH), 133,66 (CH), 132,09 (Cq), 131,91 (Cq), 128,88 (CH), 128,85 (²J_{CF} = 32,4 Hz, C-CF₃), 126,53 (CH), 126,41 (CH), 125,59 (³J_{CF} = 3,8 Hz, CH), 124,19 (¹J_{CF} = 278,6 Hz, CF₃), 32,37 (CH₂), 13,38 (CH₃). - EI MS (70 eV, m/z (%)): 330,0 ([M]⁺, 30), 315,0 (100). - IR (KBr): 3400 cm⁻¹ (b, m), 3047 (w), 2930 (m), 1662 (vs), 1617 (vs), 1593 (vs), 1418 (m), 1377 (s), 1329 (vs), 1295 (vs), 1259 (m), 1184 (m), 1161 (vs), 1112 (vs), 1069 (vs), 1019 (s), 977 (m), 950 (m), 823 (m), 789 (m), 758 (m), 715 (m), 691 (m). - EA: obs. C, 68,87%; H, 3,98%, calc. C, 69,09%; H, 3,97% para C₁₉H₁₃F₃O₂.

50 Ejemplo 1.5: 2-Metil-3-(4-cloro-bencil)-4a,8a-dihidro-[1,4]naftoquinona (P_TM30).

55 Como materiales de partida para la reacción de acoplamiento, se usaron menadiona y ácido 4-clorofenilacético. La síntesis se realiza según el procedimiento general descrito en el procedimiento general del ejemplo 1. Tras cromatografiar sobre gel de sílice (ciclohexano:acetato de etilo = 3:1, UV), se aislaron 6,46 g (21,8 mmoles, 75% de rendimiento) de P_TM30 como un sólido amarillo.

60 Punto de fusión: 134 - 135°C. - RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 8,04 - 8,10 (m, 2H), 7,66 - 7,72 (m, 2H), 7,22 (d, ³J = 8,37 Hz, 2H), 7,14 (d, ³J = 8,42 Hz, 2H), 3,98 (s, 2H), 2,22 (s, 3H). - RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 185,23 (Cq), 184,56 (Cq), 144,85 (Cq), 144,55 (Cq), 136,53 (Cq), 133,58 (CH), 132,29 (Cq), 132,10 (Cq), 131,97 (Cq), 129,93 (CH), 128,76 (CH), 126,50 (CH), 126,35 (CH), 31,87 (CH₂), 13,31 (CH₃). - EI MS (70 eV, m/z (%)): 296,1 ([M]⁺, 25), 281,0 (100). - IR (KBr): 3439 cm⁻¹ (b, m), 3076 (w), 2962 (w), 1687 (s), 1668 (vs), 1656 (vs), 1627 (m), 1595 (m), 1413 (m), 1379 (w), 1326 (vs), 1291 (vs), 1273 (m), 1235 (m), 1172 (s), 1130 (vs), 1110 (m), 1065 (s), 979 (m), 871 (m), 762 (m), 715 (w). - EA: obs. C, 72,89%; H, 4,38%; Cl, 11,83%, calc. C, 72,85%; H, 4,42%; Cl,

11,95% para C₁₈H₁₃CO₂.

Ejemplo 1.6: 2-Metil-3-(4-metoxi-bencil)-4a,8a-dihidro-[1,4]naftoquinona (P_TM31)

5 Como materiales de partida para la reacción de acoplamiento, se usaron menadiona y ácido 4-metoxifenilacético. Tras cromatografiar sobre gel de sílice (éter de petróleo:CH₂Cl₂ = 1:1, UV), se aislaron 1,97 g (6,74 mmoles, 45% de rendimiento) de P_TM31 como un sólido amarillo.

10 Punto de fusión: 112 - 113°C. - RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 8,03 - 8,09 (m, 2H), 7,64 - 7,69 (m, 2H), 7,14 (d, ³J = 8,77 Hz, 2H), 6,78 (d, ³J = 8,74 Hz, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,23 (s, 3H). - RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 185,45 (Cq), 184,71 (Cq), 158,14 (Cq), 145,59 (Cq), 144,02 (Cq), 133,43 (CH), 133,40 (CH), 132,10 (Cq), 132,04 (Cq), 130,02 (Cq), 129,60 (CH), 126,42 (CH), 126,21 (CH), 114,04 (CH), 55,21 (CH₃), 31,53 (CH₂), 13,19 (CH₃). - EI MS (70 eV, m/z (%)): 292,1 ([M]⁺, 24), 277,0 (100), 250,1 (14), 219,1 (19). - IR (KBr): 3441 cm⁻¹ (b, m), 2933 (w), 2841 (w), 1662 (vs), 1618 (m), 1595 (s), 1511 (vs), 1458 (w), 1375 (w), 1332 (m), 1297 (vs), 1247 (s), 1178 (m), 1035 (m), 823 (m), 793 (w), 707 (s). - EA: obs. C, 77,80%; H, 5,51%, calc. C, 78,06%; H, 5,51% para C₁₉H₁₆O₃.

Ejemplo 1.7: 2-Metil-3-(2-metoxi-bencil)-4a,8a-dihidro-[1,4]naftoquinona (P_TM32)

20 Como materiales de partida para la reacción de acoplamiento, se usaron menadiona y ácido 2-metoxifenilacético. La síntesis se realiza según el procedimiento general descrito en el procedimiento general del ejemplo 1. Tras cromatografiar sobre gel de sílice (éter de petróleo:CH₂Cl₂ = 1:1, UV), se aislaron 3,59 g (12,28 mmoles, 82% de rendimiento) de P_TM32 como un sólido amarillo.

25 Punto de fusión: 117 - 118°C. - RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ = 8,04 - 8,10 (m, 2H), 7,64 - 7,70 (m, 2H), 7,13 - 7,19 (m, 1H), 7,03 (d, ³J = 6,53 Hz, 1H), 6,79 (m, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,15 (s, 3H). - RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 185,45 (Cq), 184,65 (Cq), 157,17 (Cq), 145,64 (Cq), 144,88 (Cq), 133,39 (CH), 133,30 (CH), 132,27 (Cq), 132,22 (Cq), 129,32 (CH), 127,54 (CH), 126,45 (CH), 126,26 (Cq), 126,22 (CH), 120,56 (CH), 110,30 (CH), 55,34 (CH₃), 26,81 (CH₂), 13,05 (CH₃). - EI MS (70 eV, m/z (%)): 292,1 ([M]⁺, 39), 277,1 (100), 250,1 (42). - IR (KBr): 3432 cm⁻¹ (b, m), 2960 (w), 2836 (w), 1695 (w), 1661 (s), 1617 (w), 1596 (m), 1493 (m), 1459 (w), 1334 (w), 1295 (s), 1259 (w), 1245 (m), 1110 (w), 1029 (m), 754 (w), 711 (w). - EA: obs. C, 77,77%; H, 5,43%, calc. C, 78,06%; H, 5,52% para C₁₉H₁₆O₃.

Ejemplo 1.8: 2-Metil-3-(4-hidroxi-bencil)-4a,8a-dihidro-[1,4]naftoquinona (P_TM36)

35 Como materiales de partida para la reacción de acoplamiento, se usaron menadiona y ácido 4-hidroxifenilacético. La síntesis se realiza según el procedimiento general descrito en el procedimiento general del ejemplo 1. Tras cromatografiar sobre gel de sílice (ciclohexano:acetato de etilo = 3:1, UV), se aislaron 596 mg (2,1 mmoles, 7% de rendimiento) de P_TM36 como un sólido amarillo.

40 Punto de fusión: 165 - 166°C. - RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 8,04 - 8,09 (m, 2H), 7,65 - 7,71 (m, 2H), 7,06 - 7,10 (m, 2H), 6,69 - 6,73 (m, 2H), 4,70 (bs, 1H), 3,93 (s, 2H), 2,23 (s, 3H). - RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 185,52 (Cq), 184,80 (Cq), 154,09 (Cq), 145,60 (Cq), 144,13 (Cq), 133,50 (CH), 133,47 (Cq), 130,12 (Cq), 129,78 (CH), 129,01 (CH), 126,45 (CH), 126,26 (CH), 115,58 (CH), 115,48 (CH), 31,56 (CH₂), 13,23 (CH₃). - FAB MS (NBA): 277,9 ([M]⁺, 49). - IR (KBr): 3480 cm⁻¹ (b, s), 1659 (vs), 1616 (m), 1595 (s), 1513 (vs), 1336 (m), 1295 (vs), 1260 (m), 1217 (m), 1203 (w), 1176 (w), 708 (s). - EA: obs. C, 77,47%; H, 5,07%, calc. C, 77,68%; H, 5,07% para C₁₈H₁₄O₃.

Ejemplo 1.9: 2-Metil-3-(4-nitro-bencil)-4a,8a-dihidro-[1,4]naftoquinona (P_TM37)

50 Como materiales de partida para la reacción de acoplamiento, se usaron menadiona y ácido 4-nitrofenilacético. La síntesis se realiza según el procedimiento general descrito en el procedimiento general del ejemplo 1. Tras cromatografiar sobre gel de sílice (ciclohexano:acetato de etilo = 3:1, UV), se aislaron 7,97 g (25,9 mmoles, 89% de rendimiento) de P_TM37 como un sólido amarillo.

55 Punto de fusión: 156 - 157°C. - RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 8,03 - 8,13 (m, 4H), 7,68 - 7,74 (m, 2H), 7,38 (d, ³J = 8,71 Hz, 2H), 4,11 (s, 2H), 2,24 (s, 3H). - RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 184,94 (Cq), 184,39 (Cq), 146,69 (Cq), 145,83 (Cq), 145,17 (Cq), 143,82 (Cq), 133,81 (CH), 133,76 (CH), 132,05 (Cq), 131,81 (Cq), 129,39 (CH), 126,57 (CH), 126,49 (CH), 123,91 (CH), 32,51 (CH₂), 13,45 (CH₃). - EI MS (70 eV, m/z (%)): 307,0 ([M]⁺, 37), 292,0 (100). - IR (KBr): 3441 cm⁻¹ (b, m), 3106 (w), 3076 (w), 1662 (vs), 1625 (s), 1604 (s), 1595 (vs), 1510 (vs), 1494 (m), 1381 (m), 1348 (vs), 1324 (vs), 1297 (vs), 1260 (m), 1184 (m), 982 (m), 951 (s), 847 (s), 786 (s), 742 (s), 724 (vs), 694 (s). - EA: obs. C, 70,24%; H, 4,11%; N, 4,65%, calc. C, 70,35%; H, 4,26%; N, 4,56% para C₁₈H₁₃NO₄.

Ejemplo 1.10: 2-Metil-3-(4-ciano-bencil)-4a,8a-dihidro-[1,4]naftoquinona (P_TM41)

Como materiales de partida para la reacción de acoplamiento, se usaron menadiona y ácido 4-cianofenilacético. La síntesis se realiza según el procedimiento general descrito en el procedimiento general del ejemplo 1. Tras cromatografiar sobre gel de sílice (ciclohexano:acetato de etilo = 3:1, UV), se aislaron 565 g (1,9 mmoles, 63% de rendimiento) de P_TM41 como un sólido amarillo.

Punto de fusión: 159 - 160°C. - RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 8,03 - 8,11 (m, 2H), 7,67 - 7,73 (m, 2H), 7,55 (d, ³J = 8,32 Hz, 2H), 7,32 (d, ³J = 8,28 Hz, 2H), 4,06 (s, 2H), 2,22 (s, 3H). - RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 184,98 (Cq), 184,42 (Cq), 145,09 (Cq), 143,91 (Cq), 143,71 (Cq), 133,78 (CH), 133,73 (CH), 132,47 (CH), 132,06 (Cq), 131,82 (Cq), 129,35 (CH), 126,56 (CH), 126,47 (CH), 118,75 (Cq), 110,49 (Cq), 32,69 (CH₂), 13,42 (CH₃). - EI MS (70 eV, m/z (%)): 287 ([M]⁺, 8), 286,1 (33), 271,0 (100). - IR (KBr): 3430 cm⁻¹ (b, m), 3087 (w), 3069 (w), 3054 (w), 2941 (w), 2227 (vs, CN), 1664 (vs), 1622 (s), 1604 (s), 1594 (s), 1505 (m), 1336 (s), 1328 (s), 1296 (vs), 1264 (w), 1178 (m), 976 (m), 952 (m), 822 (m), 749 (s), 710 (s), 691 (m), 631 (m), 567 (w). - EA: obs. C, 79,16%; H, 4,52%; N, 4,89%, calc. C, 79,43%; H, 4,56%; N, 4,88% para C₁₉H₁₃NO₂.

Ejemplo 1.11: 2-Metil-3-(4-*terc*-butil-bencil)-4a,8a-dihidro-[1,4]naftoquinona (P_TM43)

Como materiales de partida para la reacción de acoplamiento, se usaron menadiona y ácido 4-*terc*-butilfenilacético. La síntesis se realiza según el procedimiento general descrito en el procedimiento general del ejemplo 1. Tras cromatografiar sobre gel de sílice (ciclohexano:acetato de etilo = 3:1, UV), se aislaron 995 g (3,1 mmoles, 67% de rendimiento) de P_TM43 como un sólido amarillo.

Punto de fusión: 60 - 61°C. - RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 8,04 - 8,09 (m, 2H), 7,64 - 7,70 (m, 2H), 7,27 (d, ³J = 8,35 Hz, 2H), 7,15 (d, ³J = 8,33 Hz, 2H), 3,98 (s, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,26 (s, 9H). - RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 185,47 (Cq), 184,70 (Cq), 149,28 (Cq), 145,52 (Cq), 144,21 (Cq), 134,90 (Cq), 133,45 (CH), 133,41 (CH), 132,15 (Cq), 132,10 (Cq), 128,28 (CH), 126,46 (CH), 126,24 (CH), 125,56 (CH), 34,36 (Cq), 31,93 (CH₂), 31,08 (CH₃), 13,30 (CH₃). - EI MS (70 eV, m/z (%)): 318,0 ([M]⁺, 23), 303 (100), 261,0 (31), 247,0 (12). - IR (KBr): 3400 cm⁻¹ (b, m), 2961 (m), 2905 (w), 2868 (w), 1659 (vs), 1619 (m), 1594 (m), 1512 (w), 1462 (w), 1369 (w), 1333 (m), 1314 (m), 1294 (vs), 1270 (w), 976 (w), 81818 (w), 717 (m), 692 (w), 571 (w), 541 (w). - EA: obs. C, 82,35%; H, 6,80%, calc. C, 82,22%; H, 7,01% para C₂₂H₂₂O₂ 0,1 EtOAc.

Ejemplo 1.12: Éster *terc*-butílico del ácido [4-(3-metil-1,4-dioxo-1,4,4a,8a-tetrahidro-naftalen-2-ilmetil)-fenil]-carbámico (P_TM45)

Como materiales de partida para la reacción de acoplamiento, se usaron menadiona y ácido (4-*terc*-butoxicarbonilamino-fenil)-acético. La síntesis se realiza según el procedimiento general descrito en el procedimiento general del ejemplo 1. Tras cromatografiar sobre gel de sílice (ciclohexano:acetato de etilo = 3:1, UV), se aislaron 527 mg (1,4 mmoles, 12% de rendimiento) de P_TM45 como un sólido amarillo.

Punto de fusión: 148 - 149°C. - RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 8,05 - 8,08 (m, 2H), 7,66 - 7,71 (m, 2H), 7,23 (d, ³J = 8,26 Hz, 2H), 7,12 (d, ³J = 8,57 Hz, 2H), 6,36 (s, 1H), 3,95 (s, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,47 (s, 9H). - RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 185,42 (Cq), 184,68 (Cq), 152,73 (Cq), 145,38 (Cq), 144,21 (Cq), 136,70 (Cq), 133,47 (CH), 133,44 (CH), 132,61 (Cq), 132,10 (Cq), 132,03 (Cq), 129,14 (CH), 126,45 (CH), 126,25 (CH), 118,88 (CH), 80,49 (Cq), 31,74 (CH₂), 28,30 (CH₃), 13,22 (CH₃). - EI MS (70 eV, m/z (%)): 377,2 ([M]⁺, 18), 321,1 (66), 305,9 (100), 261,1 (59), 201,3 (14), 160,1 (18), 121,1 (21). - IR (KBr): 3439 (b, vs), 1704 (w), 1685 (w), 1660 (s), 1618 (m), 1596 (m), 1521 (m), 1370 (w), 1315 (m), 1296 (m), 1236 (w), 1162 (s), 709 (w). - EA: obs. C, 72,94%; H, 6,16%; N, 3,74%, calc. C, 73,19%; H, 6,14%, N, 3,71% para C₂₃H₂₃NO₄.

Ejemplo 1.13: Ácido 4-(3-metil-1,4-dioxo-1,4,4a,8a-tetrahidro-naftalen-2-ilmetil)-benzoico (P_TM50)

Como materiales de partida para la reacción de acoplamiento, se usaron menadiona y ácido 4-carboxifenilacético. La síntesis se realiza según el procedimiento general descrito en el procedimiento general del ejemplo 1. Tras cromatografiar sobre gel de sílice (éter de petróleo:CH₂Cl₂ = 1:3, UV), se aislaron 102 mg (0,33 mmoles, 12% de rendimiento) de P_TM50 como un sólido amarillo.

Punto de fusión: 206 - 208°C. - RMN ¹H (300 MHz, DMSO): δ = 7,99 - 8,04 (m, 2H), 7,79 - 7,89 (m, 4H), 7,35 (d, ³J = 8,15 Hz, 2H), 4,06 (s, 2H), 2,15 (s, 3H). - RMN ¹³C (75 MHz, DMSO): δ = 184,57 (Cq), 184,03 (Cq), 167,26 (Cq), 144,76 (Cq), 143,79 (Cq), 143,33 (Cq), 133,95 (CH), 133,90 (CH), 131,71 (Cq), 131,43 (Cq), 129,51 (CH), 128,40 (CH), 125,98 (CH), 125,88 (CH), 31,78 (CH₂), 13,05 (CH₃). - EI MS (70 eV, m/z (%)): 305,9 ([M]⁺, 22), 290,9 (100), 260,9 (21). - IR (KBr): 3455 cm⁻¹ (b, vs), 3071 (m), 2932 (m), 1701 (vs), 1659 (vs), 1610 (s), 1594 (s), 1423 (m), 1376 (m), 1319 (m), 1295 (vs), 1234 (m), 1181 (m), 1114 (w), 949 (w), 778 (m), 757 (m), 719 (m), 695 (m), 631 (w). - EA: obs. C, 73,28%; H, 4,84%, calc. C, 73,42%; H, 4,70% para C₁₉H₁₄O₄ 0,25 H₂O.

Ejemplo 1.14: 2-(3,4-Dimetoxi-bencil)-3-metil-4a,8a-dihidro-[1,4]naftoquinona (P_TM54)

Como materiales de partida para la reacción de acoplamiento, se usaron menadiona y ácido 3,4-dimetoxifenilacético. La síntesis se realiza según el procedimiento general descrito en el procedimiento general del ejemplo 1. Tras cromatografiar sobre gel de sílice (éter de petróleo:CH₂Cl₂ = 1:1, UV), se aislaron 4,25 g (13,2 mmoles, 65% de rendimiento) de P_TM54 como un sólido naranja.

Punto de fusión: 102 - 103°C. - RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 8,06 - 8,08 (m, 2H), 7,67 - 7,69 (m, 2H), 6,79 (s, 1H), 6,71 - 6,74 (m, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 2,25 (s, 3H). - RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 185,43 (Cq), 184,78 (Cq), 149,01 (Cq), 147,67 (Cq), 145,41 (Cq), 144,13 (Cq), 133,48 (CH), 133,46 (CH), 132,11 (Cq), 132,04 (Cq), 130,47 (Cq), 126,45 (CH), 126,26 (CH), 120,46 (CH), 112,19 (CH), 111,27 (CH), 55,88 (CH₃), 31,99 (CH₂), 13,26 (CH₃). - EI MS (70 eV, m/z (%)): 322,2 ([M]⁺, 28), 307,1 (100). - IR (KBr): 3400 cm⁻¹ (b, s), 3002 (w), 2954 (w), 2935 (w), 2834 (w), 1660 (vs), 1618 (m), 1594 (m), 1514 (vs), 1461 (m), 1444 (m), 1419 (w), 1376 (w), 1334 (m), 1295 (vs), 1262 (vs), 1238 (s), 1184 (w), 1143 (s), 1027 (m), 976 (w), 748 (m), 701 (m). - EA: obs. C, 74,28%; H, 5,64, calc. C, 74,52%; H, 5,63% para C₂₀H₁₈O₄.

15 Ejemplo 1.15: 2-(2,4-Dimetoxi-bencil)-3-metil-4a,8a-dihidro-[1,4]naftoquinona (P_TM56)

Como materiales de partida para la reacción de acoplamiento, se usaron menadiona y ácido 2,4-dimetoxifenilacético. La síntesis se realiza según el procedimiento general descrito en el procedimiento general del ejemplo 1. Tras cromatografiar sobre gel de sílice (éter de petróleo:CH₂Cl₂ = 1:1, UV), se aislaron 922 mg (2,86 mmoles, 37% de rendimiento) de P_TM56 como un sólido naranja.

Punto de fusión: 103 - 105°C. - RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 8,03 - 8,09 (m, 2H), 7,64 - 7,70 (m, 2H), 6,95 (d, ³J = 8,33 Hz, 1H), 6,41 (d, ⁴J = 2,40 Hz, 1H), 6,35 (dd, ³J = 8,34 Hz, ⁴J = 2,44 Hz, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 2,16 (s, 3H). - RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 185,95 (Cq), 185,18 (Cq), 159,87 (Cq), 158,47 (Cq), 146,21 (Cq), 145,03 (Cq), 133,76 (CH), 133,67 (CH), 132,69 (Cq), 132,62 (Cq), 130,21 (CH), 126,82 (CH), 126,59 (CH), 118,98 (Cq), 104,46 (CH), 98,90 (CH), 55,74 (CH₃), 26,67 (CH₂), 13,39 (CH₃). - EI MS (70 eV, m/z (%)): 322,2 ([M]⁺, 23), 307,2 (89), 138,1 (25). - IR (KBr): 3445 cm⁻¹ (b, m), 2994 (w), 2937 (w), 2836 (w), 1660 (vs), 1614 (s), 1591 (s), 1506 (s), 1462 (m), 1421 (w), 1376 (w), 1331 (m), 1295 (vs), 1262 (s), 1209 (m), 1183 (m), 1157 (m), 1119 (m), 1037 (m), 828 (w), 707 (m). - EA: obs. C, 74,33%, H, 5,75%, calc. C, 74,52%; H, 5,63% para C₂₀H₁₈O₄.

30 Ejemplo 1.16: 2-Metil-3-pentafluorofenilmetil-4a,8a-dihidro[1,4]nafta-quinona (P_TM57)

Como materiales de partida para la reacción de acoplamiento, se usaron menadiona y ácido 2,3,4,5,6-pentafluorofenilacético. La síntesis se realiza según el procedimiento general descrito en el procedimiento general del ejemplo 1. Tras cromatografiar sobre gel de sílice (éter de petróleo:CH₂Cl₂ = 1:1, UV), se aislaron 306 mg (0,87 mmoles, 44% de rendimiento) de P_TM57 como un sólido amarillo.

Punto de fusión: 103 - 104°C. - RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 8,00 - 8,07 (m, 2H), 7,67 - 7,70 (m, 2H), 4,02 (s, 2H), 2,24 (s, 3H). - RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 184,70 (Cq), 183,67 (Cq), 146,93 (CF), 145,43 (Cq), 143,66 (CF), 141,85 (Cq), 139,15 (CF), 138,36 (CF), 135,77 (CF), 133,73 (CH), 133,71 (CH), 131,97 (Cq), 131,73 (Cq), 126,48 (CH), 126,47 (CH), 111,95 (Cq), 20,90 (CH₂), 12,98 (CH₃). - EI MS (70 eV, m/z (%)): 352,1 ([M]⁺, 100), 332,1 (9), 303,1 (25). - IR (KBr): 3438 cm⁻¹ (b, m), 1667 (vs), 1621 (m), 1594 (s), 1523 (vs), 1501 (vs), 1459 (w), 1375 (s), 1331 (vs), 1294 (vs), 1258 (m), 1119 (s), 1066 (m), 1027 (w), 1002 (s), 972 (s), 952 (vs), 729 (m), 713 (m). - EA: obs. C, 61,18%; H, 2,68%, calc. C, 61,37%; H, 2,58% para C₁₈H₉F₅O₂.

45 Ejemplo 1.17: 2-(3,5-Dimetoxi-bencil)-3-metil-4a,8a-dihidro-[1,4]naftoquinona (P_TM58)

Como materiales de partida para la reacción de acoplamiento, se usaron menadiona y ácido 3,5-dimetoxifenilacético. La síntesis se realiza según el procedimiento general descrito en el procedimiento general del ejemplo 1. Tras cromatografiar sobre gel de sílice (éter de petróleo:CH₂Cl₂ = 1:1, UV), se aislaron 555 mg (1,72 mmoles, 75% de rendimiento) de P_TM58 como un sólido amarillo.

Punto de fusión: 127 - 128°C. - RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 8,02 - 8,06 (m, 2H), 7,63 - 7,69 (m, 2H), 6,35 (d, ⁴J = 2,17 Hz, 2H), 6,26 (t, ⁴J = 2,20 Hz, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,72 (s, 6H), 2,21 (s, 3H). - RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 185,21 (Cq), 184,49 (Cq), 160,84 (Cq), 144,87 (Cq), 144,55 (Cq), 140,22 (Cq), 133,39 (CH), 133,37 (CH), 132,05 (Cq), 131,95 (Cq), 126,40 (CH), 126,18 (CH), 106,78 (CH), 97,94 (CH), 55,18 (CH₃), 32,43 (CH₂), 13,20 (CH₃). - EI MS (70 eV, m/z (%)): 322,1 ([M]⁺, 20), 307,1 (30), 292,1 (10). - IR (KBr): 3438 cm⁻¹ (b, m), 2958 (w), 2941 (w), 2837 (w), 1661 (vs), 1600 (vs), 1471 (s), 1426 (m), 1376 (m), 1332 (s), 1292 (vs), 1262 (w), 1208 (s), 1157 (vs), 1071 (m), 1055 (m), 975 (w), 822 (m), 737 (vs), 691 (m). - EA: obs. C, 74,24%; H, 5,61%, calc. C, 74,52%; H, 5,63% para C₂₀H₁₈O₄.

60 Ejemplo 1.18: 2-Metil-3-(3,4,5-trimetoxi-bencil)-4a,8a-dihidro-[1,4]nafta-quinona (P_TM59)

65 Como materiales de partida para la reacción de acoplamiento, se usaron menadiona y ácido 3,4,5-trimetoxi-

fenilacético. Tras cromatografiar sobre gel de sílice (éter de petróleo:CH₂Cl₂ = 1:3, UV), se aislaron 1,98 g (5,62 mmoles, 85% de rendimiento) de P_TM59 como un sólido amarillo.

5 Punto de fusión: 147 - 149°C. - RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 8,01 - 8,07 (m, 2H), 7,63 - 7,69 (m, 2H), 6,42 (s, 2H), 3,92 (s, 2H), 3,77 (s, 6H), 3,75 (s, 3H), 2,24 (s, 3H). - RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 185,23 (Cq), 184,63 (Cq), 153,18 (Cq), 144,97 (Cq), 144,23 (Cq), 136,59 (Cq), 133,54 (Cq), 133,44 (CH), 131,98 (Cq), 131,89 (Cq), 126,37 (CH), 126,20 (CH), 106,61 (CH), 105,75 (CH), 60,73 (CH₃), 56,06 (CH₃), 32,57 (CH₂), 13,28 (CH₃). - EI MS (70 eV, m/z (%)): 352,1 ([M]⁺, 54), 337,1 (100). - IR (KBr): 3481 cm⁻¹ (b, s), 2942 (w), 2836 (w), 1658 (vs), 1592 (s), 1507 (m), 1458 (m), 1330 (m), 1296 (s), 1127 (vs), 731 (m). - EA: obs. C, 71,25%; H, 5,75%, calc. C, 71,58%, H, 5,72% para C₂₁H₂₀O₅.

Ejemplo 1.19: 2-(2,5-Dimetoxi-bencil)-3-metil-4a,8a-dihidro-[1,4]naftoquinona (P_TM60)

15 Como materiales de partida para la reacción de acoplamiento, se usaron menadiona y ácido 2,5-dimetoxifenilacético. La síntesis se realiza según el procedimiento general descrito en el procedimiento general del ejemplo 1. Tras cromatografiar sobre gel de sílice (éter de petróleo:CH₂Cl₂ = 1:3, UV), se aislaron 1,96 g (6,08 mmoles, 80% de rendimiento) de P_TM60 como un sólido amarillo.

20 Punto de fusión: 140 - 142°C. - RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 8,05 - 8,08 (m, 2H), 7,64 - 7,69 (m, 2H), 6,76 (d, ³J = 8,80 Hz, 1H), 6,66 (dd, ³J = 8,81 Hz, ⁴J = 2,96 Hz, 1H), 6,59 (d, ⁴J = 2,92 Hz, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 2,15 (s, 3H). - RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 185,35 (Cq), 184,55 (Cq), 153,52 (Cq), 151,50 (Cq), 145,40 (Cq), 144,94 (Cq), 133,36 (CH), 133,28 (CH), 132,22 (Cq), 132,21 (Cq), 127,62 (Cq), 126,43 (CH), 126,20 (CH), 116,20 (CH), 111,14 (CH), 110,91 (CH), 55,93 (CH₃), 55,61 (CH₃), 26,68 (CH₂), 12,99 (CH₃). - EI MS (70 eV, m/z (%)): 322,1 ([M]⁺, 100), 307,1 (67), 291,1 (38), 277,0 (20). - IR (KBr): 3450 cm⁻¹ (b, m), 3006 (w), 2955 (w), 2833 (w), 1660 (vs), 1612 (s), 1590 (s), 1499 (vs), 1465 (m), 1372 (m), 1325 (m), 1295 (vs), 1280 (s), 1261 (s), 1235 (vs), 1163 (m), 1051 (s), 1022 (m), 793 (m), 708 (s). - EA: obs. C, 73,16%; H, 5,51%, calc. C, 72,97%; H, 5,54% para C₂₀H₁₈O₄ 0,1 CH₂Cl₂.

Ejemplo 1.20: 2-Metil-3-(2,3,4-trimetoxi-bencil)-4a,8a-dihidro-[1,4]nafta-quinona (P_TM61)

30 Como materiales de partida para la reacción de acoplamiento, se usaron menadiona y ácido 2,3,4-trimetoxifenilacético. La síntesis se realiza según el procedimiento general descrito en el procedimiento general del ejemplo 1. Tras cromatografiar sobre gel de sílice (éter de petróleo:CH₂Cl₂ = 1:9, UV), se aislaron 544 mg (1,540 mmoles, 76% de rendimiento) de P_TM61 como un sólido amarillo.

35 Punto de fusión: 102 - 103°C. - RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 8,04 - 8,08 (m, 2H), 7,64 - 7,69 (m, 2H), 6,70 (d, ³J = 8,69 Hz, 1H), 6,52 (d, ³J = 8,60 Hz, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 2,15 (s, 3H). - RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 185,40 (Cq), 184,59 (Cq), 152,40 (Cq), 151,68 (Cq), 145,70 (Cq), 144,53 (Cq), 142,28 (Cq), 133,38 (CH), 133,31 (CH), 132,18 (Cq), 132,16 (Cq), 126,40 (CH), 126,21 (CH), 123,98 (Cq), 123,36 (CH), 107,18 (CH), 60,75 (CH₃), 60,69 (CH₃), 55,94 (CH₃), 26,52 (CH₂), 12,99 (CH₃). - EI MS (70 eV, m/z (%)): m/z = 352,2 ([M]⁺, 61), 337,2 (100), 191,1 (28). - IR (KBr): 3440 cm⁻¹ (b, m), 2974 (w), 2941 (w), 2927 (w), 1663 (vs), 1616 (m), 1594 (s), 1493 (s), 1465 (s), 1416 (m), 1332 (m), 1296 (vs), 1260 (m), 1202 (w), 1101 (vs), 1044 (s), 973 (w), 786 (w), 713 (w), 696 (w). - EA: obs. C, 71,49%, H, 5,76%, calc. C, 71,58%; H, 5,72% para C₂₁H₂₀O₅.

Ejemplo 1.21: 2-Metil-3-bencil-4a,8a-dihidro-[1,4]naftoquinona (P_TM62)

50 Como materiales de partida para la reacción de acoplamiento, se usaron menadiona y ácido fenilacético. La síntesis se realiza según el procedimiento general descrito en el procedimiento general del ejemplo 1. Tras cromatografiar sobre gel de sílice (éter de petróleo:CH₂Cl₂ = 1:3, UV), se aislaron 2,50 g (9,53 mmoles, 86% de rendimiento) de P_TM62 como un sólido higroscópico amarillo.

55 Punto de fusión: 103 - 104°C. - RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 8,03 - 8,09 (m, 2H), 7,63 - 7,68 (m, 2H), 7,16 - 7,33 (m, 5H), 4,02 (s, 2H), 2,24 (s, 3H). - RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 185,16 (Cq), 184,45 (Cq), 145,17 (Cq), 144,26 (Cq), 137,95 (Cq), 133,33 (CH), 133,30 (CH), 131,97 (Cq), 131,89 (Cq), 128,53 (CH), 128,50 (CH), 126,31 (CH), 126,11 (CH), 32,29 (CH₂), 13,14 (CH₃). - EI MS (70 eV, m/z (%)): 262,2 ([M]⁺, 30), 247,1 (100). - IR (KBr): 3454 cm⁻¹ (b, m), 3061 (w), 3028 (w), 2937 (w), 1662 (vs), 1654 (vs), 1620 (m), 1593 (m), 1333 (m), 1293 (vs), 718 (s), 698 (m). - EA: obs. C, 82,39%; H, 5,47%, calc. C, 82,42%; H, 5,38% para C₁₈H₁₄O₂.

Ejemplo 1.22: 3-(4-Bromo-bencil)-5-hidroxi-2-metil-4a,8a-dihidro-[1,4]naftoquinona (P_TM42)

60 Como materiales de partida para la reacción de acoplamiento, se usaron plumbagina y ácido 4-bromofenilacético. La síntesis se realiza según el procedimiento general descrito en el procedimiento general del ejemplo 1. Tras cromatografiar sobre gel de sílice (ciclohexano:acetato de etilo = 3:1, UV), se aislaron 1,35 g (3,8 mmoles, 71% de rendimiento) de P_TM42 como un sólido rojo.

Punto de fusión: 163 - 164°C. - RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 12,07 (s, 1H), 7,54 - 7,63 (m, 2H), 7,38 (d, ³J = 8,38 Hz, 2H), 7,22 (dd, ³J = 7,94 Hz, ⁴J = 1,53 Hz, 1H), 7,09 (d, ³J = 8,33 Hz, 2H), 3,94 (s, 2H), 2,22 (s, 3H). - RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 189,68 (Cq), 184,42 (Cq), 161,33 (Cq), 146,01 (Cq), 144,54 (Cq), 136,72 (Cq), 136,17 (CH), 132,07 (Cq), 131,81 (CH), 130,21 (CH), 124,07 (CH), 120,47 (Cq), 119,09 (CH), 114,86 (Cq), 31,32 (CH₂), 13,44 (CH₃). - EI MS (70 eV, m/z (%)): 356,0 ([M]⁺, 26), 341 (100), 261,1 (25), 107 (40), 77,0 (80). - IR (KBr): 3440 cm⁻¹ (b, m), 3047 (w), 1658 (s), 1635 (vs), 1610 (s), 1486 (s), 1456 (s), 1376 (w), 1359 (w), 1315 (w), 1294 (vs), 1266 (vs), 1198 (m), 1163 (w), 1070 (w), 1011 (m), 831 (w), 752 (m), 742 (w). - EA: obs. C, 60,54%; H, 3,75%; Br, 22,52%, calc. C, 60,52%; H, 3,67%; Br, 22,37% para C₁₈H₁₃BrO₃.

Ejemplo 1.23: 3-(4-*terc*-Butil-bencil)-5-hidroxi-2-metil-[1,4]naftoquinona (P_TM81)

Como materiales de partida para la reacción de acoplamiento, se usaron plumbagina y ácido 4-*terc*-butilfenilacético. La síntesis se realiza según el procedimiento general descrito en el procedimiento general del ejemplo 1. Tras cromatografiar sobre gel de sílice (éter de petróleo:CH₂Cl₂ = 1:3, UV), se aislaron 1,25 g (3,73 mmoles, 70% de rendimiento) de P_TM81 como un sólido rojo.

Punto de fusión: 112 - 113°C. - RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 12,15 (s, 1H), 7,51 - 7,61 (m, 2H), 7,29 (d, ³J = 8,34 Hz, 2H), 7,14 - 7,21 (m, 3H), 3,97 (s, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,28 (s, 9H). - RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 189,82 (Cq), 184,55 (Cq), 161,16 (Cq), 149,39 (Cq), 145,57 (Cq), 145,18 (Cq), 135,91 (CH), 134,48 (Cq), 132,05 (Cq), 128,11 (CH), 125,57 (CH), 123,83 (CH), 118,84 (CH), 114,88 (Cq), 34,32 (Cq), 31,27 (CH₂), 31,26 (CH₃), 13,36 (CH₃). - EI MS (70 eV, m/z (%)): 334,14 ([M]⁺, 31), 319,11 (100), 277,07 (38), 263,06 (5), 173,05 (8), 152,03 (9). - IR (KBr): 3443 cm⁻¹ (b, w), 2964 (m), 1660 (s), 1634 (vs), 1612 (vs), 1514 (m), 1456 (vs), 1384 (w), 1360 (s), 1323 (m), 1305 (vs), 1294 (vs), 1270 (vs), 1199 (m), 1163 (m), 1058 (w), 831 (m), 761 (s), 748 (s), 710 (m). - EA: obs. C, 78,61%; H, 6,60%, calc. C, 79,02%; H, 6,63% para C₂₂H₂₂O₃.

Ejemplo 1.24: 2-(3-Metoxi-bencil)-3-metil-[1,4]naftoquinona (P_TM96)

Como materiales de partida para la reacción de acoplamiento, se usaron menadiona y ácido 3-metoxifenilacético. La síntesis se realiza según el procedimiento general descrito en el procedimiento general del ejemplo 1. Tras cromatografiar sobre gel de sílice (éter de petróleo:CH₂Cl₂ = 1:1, UV), se aislaron 1,64 g (5,61 mmoles, 75% de rendimiento) de P_TM96 como un sólido amarillo.

Punto de fusión: 87 - 88°C. - RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 8,05 - 8,08 (m, 2H), 7,66 - 7,69 (m, 2H), 7,16 (t, ³J = 7,87 Hz, 1H), 6,69 - 6,81 (m, 3H), 3,99 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,23 (s, 3H). - RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 185,36 (Cq), 184,62 (Cq), 159,78 (Cq), 145,14 (Cq), 144,53 (Cq), 139,58 (Cq), 133,49 (CH), 133,46 (CH), 132,13 (Cq), 132,04 (Cq), 129,59 (CH), 126,49 (CH), 126,27 (CH), 120,97 (CH), 114,68 (CH), 111,42 (CH), 55,16 (CH₃), 32,37 (CH₂), 13,29 (CH₃). - EI MS (70 eV, m/z (%)): 292,19 ([M]⁺, 39), 277,16 (100), 172,10 (12). - IR (KBr): 3066 cm⁻¹ (w), 2978 (w), 2945 (w), 2838 (w), 1659 (vs), 1617 (s), 1599 (vs), 1490 (vs), 1470 (s), 1434 (m), 1383 (s), 1327 (vs), 1294 (vs), 1264 (vs), 1256 (vs), 1163 (s), 1040 (vs), 976 (m), 849 (m), 799 (s), 788 (m), 745 (vs), 710 (m), 697 (s). - EA: obs. C, 78,31%; H, 5,53%, calc. C, 78,06%; H, 5,52% para C₁₉H₁₆O₃.

Ejemplo 1.25: 2-Metil-3-(4-trifluorometoxi-bencil)-[1,4]naftoquinona (P_TM97)

Como materiales de partida para la reacción de acoplamiento, se usaron menadiona y ácido 4-(trifluorometoxi)fenilacético. La síntesis se realiza según el procedimiento general descrito en el procedimiento general del ejemplo 1. Tras cromatografiar sobre gel de sílice (éter de petróleo:CH₂Cl₂ = 1:1, UV), se aislaron 494 mg (1,43 mmoles, 78% de rendimiento) de P_TM97 como un sólido amarillo.

Punto de fusión: 64 - 65°C. - RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 8,03 - 8,10 (m, 2H), 7,65 - 7,71 (m, 2H), 7,34 (d, ³J = 8,74 Hz, 2H), 7,09 (d, ³J = 8,08 Hz, 2H), 4,01 (s, 2H), 2,23 (s, 3H). - RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 185,17 (Cq), 184,52 (Cq), 147,42 (Cq), 144,72 (Cq), 144,57 (Cq), 136,76 (Cq), 133,57 (CH), 132,07 (Cq), 131,92 (Cq), 129,87 (CH), 126,47 (CH), 126,33 (CH), 121,15 (CH), 120,44 (q, ¹J_{CF} = 256,91 Hz), 31,78 (CH₂), 13,27 (CH₃). - EI MS (70 eV, m/z (%)): 346,0 ([M]⁺, 32), 331,1 (100), 261,1 (8), 175,1 (71), 76,0 (10), 28,0 (49). - IR (KBr): 3077 cm⁻¹ (w), 3047 (w), 3021 (w), 3003 (w), 2963 (w), 2948 (w), 2853 (w), 2143 (w), 2004 (w), 1975 (w), 1901 (w), 1876 (w), 1664 (vs), 1620 (m), 1596 (s), 1508 (s), 1446 (w), 1435 (w), 1378 (m), 1333 (s), 1297 (vs), 1271 (vs), 1217 (vs), 1188 (vs), 1166 (vs), 1111 (m), 1019 (w), 976 (m), 793 (w), 770 (w), 708 (s), 692 (w). - EA: obs. C, 65,78%; H, 3,98%, calc. C, 65,90%; H, 3,78% para C₁₉H₁₃F₃O₃.

Ejemplo 1.26: 2-Metil-3-(2-bromo-bencil)-4a,8a-dihidro-[1,4]naftoquinona (P_TM98)

Como materiales de partida para la reacción de acoplamiento, se usaron menadiona y ácido 2-bromofenilacético. La síntesis se realiza según el procedimiento general descrito en el procedimiento general del ejemplo 1. Tras cromatografiar sobre gel de sílice (éter de petróleo:CH₂Cl₂ = 1:1, UV), se aislaron 1,75 g (5,14 mmoles, 88% de rendimiento) de P_TM98 como un sólido amarillo.

Punto de fusión: 94 - 95°C. - RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 8,06 - 8,11 (m, 2H), 7,66 - 7,72 (m, 2H), 7,56 (dd, ³J = 7,87 Hz, ⁴J = 1,32 Hz, 1H), 7,13 (dt, ³J = 7,47 Hz, ⁴J = 1,35 Hz, 1H), 7,04 (dt, ³J = 7,69 Hz, ⁴J = 1,75 Hz, 1H), 6,89 (dd, ³J = 7,61 Hz, ⁴J = 1,56 Hz, 1H), 4,11 (s, 2H), 2,10 (s, 3H). - RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 184,98 (C_q), 184,30 (C_q), 145,85 (C_q), 144,53 (C_q), 137,31 (C_q), 133,55 (CH), 133,53 (CH), 132,87 (CH), 132,13 (C_q), 131,96 (C_q), 128,59 (CH), 127,93 (CH), 127,55 (CH), 126,53 (CH), 126,33 (CH), 124,67 (C_q), 32,65 (CH₂), 13,26 (CH₃). - EI MS (70 eV, m/z (%)): 261,1 ([M-Br]⁺, 100), 231,1 (11), 202,1 (11), 130,1 (8), 76,0 (10). - IR (KBr): 3441 cm⁻¹ (b, s), 3068 (w), 3017 (w), 2923 (w), 1660 (vs), 1621 (s), 1594 (s), 1467 (m), 1439 (m), 1376 (w), 1318 (m), 1296 (vs), 1263 (m), 1223 (w), 1184 (w), 1025 (m), 976 (m), 787 (w), 749 (s), 729 (m), 695 (w), 663 (w). - EA: obs. C, 63,12%; H, 3,91%; Br, 23,31%, calc. C, 63,36%; H, 3,84%; Br, 23,42% para C₁₈H₁₃BrO₂.

Ejemplo 1.27: 2-Metil-3-(3-bromo-bencil)-4a,8a-dihidro-[1,4]naftoquinona (P_TM99)

Como materiales de partida para la reacción de acoplamiento, se usaron menadiona y ácido 3-bromofenilacético. La síntesis se realiza según el procedimiento general descrito en el procedimiento general del ejemplo 1. Tras cromatografiar sobre gel de sílice (éter de petróleo:CH₂Cl₂ = 1:1, UV), se aislaron 328 mg (0,96 mmoles, 52% de rendimiento) de P_TM99 como un sólido amarillo.

Punto de fusión: 108 - 109°C. - RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 7,98 - 8,02 (m, 2H), 7,59 - 7,65 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,24 (td, ³J = 6,78 Hz, ⁴J = 1,97 Hz, 1H), 7,02-7,09 (m, 2H), 3,92 (s, 2H), 2,16 (s, 3H). - RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 185,16 (C_q), 184,45 (C_q), 144,78 (C_q), 144,50 (C_q), 140,35 (C_q), 133,59 (CH), 132,10 (C_q), 131,94 (C_q), 131,52 (CH), 130,16 (CH), 129,65 (CH), 127,26 (CH), 126,54 (CH), 126,36 (CH), 122,72 (C_q), 32,09 (CH₂), 13,35 (CH₃). - EI MS (70 eV, m/z (%)): 340,0 ([M]⁺, 28), 325,06 (100), 246,13 (18), 215,14 (7), 202,12 (8), 184,99 (12), 76,0 (10). - IR (KBr): 3430 cm⁻¹ (b, w), 1658 (vs), 1620 (vs), 1595 (vs), 1568 (s), 1474 (s), 1431 (m), 1381 (s), 1334 (vs), 1290 (vs), 1261 (s), 1180 (s), 1074 (m), 974 (s), 955 (s), 793 (s), 780 (vs), 728 (vs), 692 (s), 687 (s), 422 (m). - EA: obs. C, 63,55%; H, 3,94%; Br, 23,69%, calc. C, 63,36%; H, 3,84%; Br, 23,42% para C₁₈H₁₃BrO₂.

Ejemplo 1.28: 2-Metil-3-(4-isopropil-bencil)-4a,8a-dihidro-[1,4]naftoquinona (P_TM100)

Como materiales de partida para la reacción de acoplamiento, se usaron menadiona y ácido 4-isopropilfenilacético. La síntesis se realiza según el procedimiento general descrito en el procedimiento general del ejemplo 1. Tras cromatografiar sobre gel de sílice (éter de petróleo:CH₂Cl₂ = 1:1, UV), se aislaron 395 mg (1,30 mmoles, 58% de rendimiento) de P_TM100 como un sólido amarillo.

Punto de fusión: 64 - 65°C. - RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 8,05 - 8,09 (m, 2H), 7,65 - 7,69 (m, 2H), 7,14 (d, ³J = 8,24 Hz, 2H), 7,11 (d, ³J = 8,24 Hz, 2H), 3,99 (s, 2H), 2,83 (sep, ³J = 6,90 Hz, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,19 (d, ³J = 6,94 Hz, 6H). - RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 185,45 (C_q), 184,68 (C_q), 146,99 (C_q), 145,52 (C_q), 144,20 (C_q), 135,26 (C_q), 133,44 (CH), 133,40 (CH), 132,13 (C_q), 132,07 (C_q), 128,53 (CH), 126,68 (CH), 126,45 (CH), 126,23 (CH), 33,66 (CH), 32,02 (CH₂), 23,97 (CH₃), 13,29 (CH₃). - EI MS (70 eV, m/z (%)): 304,1 ([M]⁺, 31), 289,2 (100), 261,2 (31). - IR (KBr): 3447 cm⁻¹ (b, m), 2960 (m), 2928 (w), 2870 (w), 1660 (vs), 1618 (m), 1594 (s), 1511 (m), 1460 (w), 1419 (w), 1377 (w), 1333 (m), 1294 (vs), 1259 (w), 1181 (w), 975 (w), 818 (w), 788 (w), 718 (m), 694 (m). - EA: obs. C, 82,94%; H, 6,54%, calc. C, 82,86%; H, 6,62% para C₂₁H₂₀O₂.

Ejemplo 1.29: 2-(4-Bromo-bencil)-3-difluorometil-[1,4]naftoquinona (P_TM101)

Como materiales de partida para la reacción de acoplamiento, se usaron difluoromenadiona y ácido 4-bromofenilacético. La síntesis se realiza según el procedimiento general descrito en el procedimiento general del ejemplo 1. Tras cromatografiar sobre gel de sílice (éter de petróleo:CH₂Cl₂ = 1:1, UV), se aislaron 132 mg (0,35 mmoles, 73% de rendimiento) de P_TM101 como un sólido amarillo.

Punto de fusión: 103 - 104°C. - RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 8,07 - 8,13 (m, 1H), 7,99 - 8,05 (m, 1H), 7,70 - 7,79 (m, 2H), 7,36 (d, ³J = 8,46 Hz, 2H), 7,24 (t, ¹J = 53,87 Hz, 1H, CHF₂), 7,18 (d, ³J = 8,42 Hz, 2H), 4,19 (s, 2H). - RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 184,38 (C_q), 182,79 (C_q), 149,21 (C_q), 136,03 (C_q), 134,41 (CH), 131,76 (C_q), 131,63 (CH), 130,89 (CH), 126,87 (CH), 126,54 (CH), 120,67 (C_q), 110,45 (CHF₂, ¹J = 239,85 Hz), 31,66 (CH₂). - EI MS (70 eV, m/z (%)): 377,1 ([M]⁺, 21), 325,1 (11), 257,1 (10), 169,0 (100), 90,1 (18). - IR (KBr): 3436 cm⁻¹ (b, w), 3100 (w), 3076 (w), 3049 (w), 3018 (w), 2936 (w), 1672 (vs), 1657 (vs), 1625 (s), 1594 (s), 1487 (vs), 1406 (m), 1329 (s), 1297 (vs), 1181 (m), 1123 (s), 1082 (s), 1071 (m), 1035 (vs), 1013 (s), 876 (m), 831 (s), 788 (s), 733 (s), 713 (m), 535 (m). - EA: obs. C, 57,01%; H, 3,12%, calc. C, 57,32%; H, 2,94% para C₁₈H₁₁BrF₂O₂.

Ejemplo 1.30: 2-(2-Bromo-4-metoxi-bencil)-3-metil-[1,4]naftoquinona (P_TM102)

Como materiales de partida para la reacción de acoplamiento, se usaron menadiona y ácido 2-bromo-4-metoxifenilacético. La síntesis se realiza según el procedimiento general descrito en el procedimiento general del ejemplo 1. Tras cromatografiar sobre gel de sílice (éter de petróleo:CH₂Cl₂ = 1:1, UV), se aislaron 857 mg (2,31

mmoles, 57% de rendimiento) de P_TM102 como un aceite amarillo.

5 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 7,99 - 8,08 (m, 2H), 7,63 - 7,69 (m, 2H), 7,09 (d, ⁴J = 2,63 Hz, 1H), 6,79 (d, ³J = 8,57 Hz, 1H), 6,66 (dd, ³J = 8,61 Hz, ⁴J = 2,63 Hz, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 2,08 (s, 3H). - RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 185,06 (C_q), 184,40 (C_q), 158,55 (C_q), 145,64 (C_q), 144,90 (C_q), 133,54 (CH), 133,51 (CH), 132,14 (C_q), 132,01 (C_q), 129,22 (C_q), 129,08 (CH), 126,52 (CH), 126,31 (CH), 124,71 (C_q), 118,13 (CH), 113,67 (CH), 55,48 (CH₃), 31,76 (CH₂), 13,27 (CH₃). - EI MS (70 eV, m/z (%)): 370,11 ([M]⁺, 2), 355,08 (8), 291,17 (100), 276,14 (8), 248,14 (5), 202,12 (3). - IR (film): 3295 cm⁻¹ (w), 3069 (w), 3004 (w), 2940 (w), 2987 (w), 1685 (m), 1660 (vs), 1596 (vs), 1566 (m), 1491 (vs), 1439 (m), 1331 (m), 1295 (vs), 1239 (vs), 1186 (m), 1029 (s), 861 (m), 712 (s), 696 (s). - EA: obs. C, 61,64%; H, 4,35%, calc. C, 61,47%; H, 4,07% para C₁₉H₁₅BrO₃.

EJEMPLO 2 2-(3,6-Dioxo-ciclohexa-1,4-dienilmetil)-3-metil-4a,8a-dihidro-[1,4] naftoquinona (P_TM63)

15 P_TM60 (200 mg, 0,62 mmoles), obtenido según el ejemplo 1.19, se disolvió en una mezcla de 40 ml de CH₃CN y 10 ml de H₂O calentando suavemente para dar una disolución amarilla. A la mezcla anterior se añadió nitrato de cerio(IV) y amonio (CAN) (918 mg, 1,67 mmoles) en 10 ml de CH₃CN/H₂O (v/v = 1:1) a temperatura ambiente para dar una disolución naranja-roja que se agitó durante 1,5 horas. El CH₃CN se eliminó a vacío, el producto se extrajo con CH₂Cl₂ (5 x 20 ml), se secó sobre MgSO₄ y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida. Tras cromatografiar sobre gel de sílice (éter de petróleo:CH₂Cl₂ = 1:3, UV), se aislaron 74 mg (0,25 mmoles, 41% de rendimiento) de P_TM63 como un sólido amarillo.

25 Punto de fusión: 142 - 144°C. - RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 8,10 (dd, ³J = 6,62 Hz, ⁴J = 2,27 Hz, 1H), 8,05 (dd, ³J = 6,86 Hz, ⁴J = 1,99 Hz, 1H), 7,69 - 7,74 (m, 2H), 6,81 (d, ³J = 10,10 Hz, 1H), 6,71 (dd, ³J = 10,10 Hz, ⁴J = 2,49 Hz, 1H), 6,35 (d, ⁴J = 1,85 Hz, 1H), 3,79 (s, 2H), 2,17 (s, 3H). - RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 187,14 (C_q), 186,48 (C_q), 184,49 (C_q), 183,90 (C_q), 146,28 (s, C_q), 145,70 (C_q), 142,11 (C_q), 136,69 (CH), 136,43 (CH), 133,85 (CH), 133,76 (CH), 132,61 (CH), 132,06 (C_q), 131,79 (C_q), 126,56 (CH), 126,54 (CH), 26,32 (CH₂), 13,32 (CH₃). - EI MS (70 eV, m/z (%)): 292,1 (M⁺, 100), 264,1 (15), 235,1 (19), 221,1 (13). - IR (KBr): 3423 cm⁻¹ (b, m), 3027 (w), 2937 (w), 1659 (vs), 1624 (m), 1596 (m), 1379 (w), 1334 (m), 1295 (vs), 731 (m), 694 (m). - EA: obs. C, 72,83%, H, 4,26%, calc. C, 73,07%; H, 4,22% para C₁₂H₁₄O₄ · 0,2 H₂O.

EJEMPLO 3 2-Metil-3-(4-amino-bencil)-4a,8a-dihidro-[1,4]naftoquinona (P_TM103)

35 A una disolución de P_TM45 (100 mg, 0,265 mmoles), obtenido según el ejemplo 1.12 en 7 ml de CH₂Cl₂ seco, se añadió ácido trifluoroacético (157 µl, 2,04 mmoles) a 0°C. La disolución se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla se paralizó mediante adición de 20 ml de disolución sat. de Na₂CO₃, el producto se extrajo con CH₂Cl₂ (4 x 10 ml), se secó sobre MgSO₄ y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (CH₂Cl₂:MeOH = 9:1, UV) para dar 62 mg (0,22 mmoles) de P_TM103 analíticamente puro como un sólido rojo con un rendimiento de 84%.

40 Punto de fusión: 152 - 153°C. - RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 8,04 - 8,06 (m, 2H), 7,65 - 7,68 (m, 2H), 7,00 (d, ³J = 8,32 Hz, 2H), 6,57 (d, ³J = 8,36 Hz, 2H), 3,89 (s, 2H), 2,23 (s, 3H). - RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 185,54 (C_q), 184,78 (C_q), 145,83 (C_q), 144,77 (C_q), 144,71 (C_q), 143,83 (C_q), 133,38 (CH), 133,34 (CH), 132,11 (C_q), 129,51 (CH), 126,39 (CH), 126,17 (CH), 115,39 (C_q), 115,36 (CH), 31,53 (CH₂), 13,17 (CH₃). - EI MS (70 eV, m/z (%)): 277,1 ([M]⁺, 52), 262,2 (100), 106,1 (12). - IR (KBr): 3439 cm⁻¹ (b, s), 3380 (m), 1659 (vs), 1619 (s), 1594 (m), 1515 (s), 1334 (w), 1295 (vs), 1261 (w), 819 (w), 786 (w), 771 (w), 708 (m), 693 (w), 630 (w), 605 (w), 572 (w), 512 (w), 458 (w), 423 (w). - EA: obs. C, 76,46%; H, 5,41%; N, 4,85%, calc. C, 76,46%; H, 5,69%; N, 4,88% para C₁₈H₁₅NO₂ · 0,3 CH₃OH.

EJEMPLO 4 Procedimiento general para la oxidación de derivados de bencilo a los derivados de benzoílo correspondientes

50 Se disolvió H₅IO₆ (1,40 g, 6,16 mmoles) en 25 ml de acetonitrilo mediante agitación vigorosa, y después se disolvió CrO₃ (17,6 mg, 0,18 mmoles) en la mezcla para dar una disolución naranja. El derivado de bencilo (0,88 mmoles) se añadió a la disolución anterior con agitación. La disolución se volvió una suspensión naranja en unos pocos segundos, que se volvió amarilla tras unos pocos minutos. La disolución se agitó a temperatura ambiente hasta que todo el material de partida se consumió (control de TLC). El disolvente se eliminó a vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para dar el correspondiente derivado de benzoílo.

Ejemplo 4.1: Ácido 4-(3-metil-1,4-dioxo-1,4,4a,8a-tetrahidro-naftaleno-2-carbonil)-benzoico (P_TM22)

60 Como material de partida, se usó P_TM21 sintetizado según el ejemplo 1.1. La síntesis se realiza según el procedimiento general descrito en el procedimiento general del ejemplo 4. Tras cromatografiar sobre gel de sílice (CH₂Cl₂:MeOH:CH₃COOH = 19:1:0,1, UV), se aislaron 389 mg (1,22 mmoles, 67% de rendimiento) de P_TM22 como un sólido amarillo.

65

Punto de fusión: 201°C descomposición. - RMN ¹H (300 MHz, DMSO): δ = 13,38 (s, 1H), 7,87 - 8,19 (m, 8H), 1,95 (s, 3H). - RMN ¹³C (75 MHz, DMSO): δ = 193,64 (C_q), 184,07 (C_q), 183,37 (C_q), 166,40 (C_q), 144,34 (C_q), 142,58 (C_q), 138,23 (C_q), 135,79 (C_q), 134,51 (CH), 134,16 (CH), 131,96 (C_q), 131,17 (C_q), 129,94 (CH), 129,31 (CH), 126,19 (CH), 125,70 (CH), 13,47 (CH₃). - HR-EI MS m/z (%): obs. 320,0699, calc. 320,0685 para C₁₉H₁₂O₅. - IR (KBr): 3437 cm⁻¹ (b, m), 3070 (w), 1774 (w), 1685 (vs), 1669 (vs), 1594 (m), 1502 (w), 1407 (w), 1292 (vs), 1226 (m), 1110 (w), 979 (w), 763 (m), 730 (w), 714 (w), 691 (w), 652 (w). - EA: obs. 71,07%; H, 4,00%, calc. C, 71,25%; H, 3,78% para C₁₉H₁₂O₅.

Ejemplo 4.2: 2-Metil-3-(4-bromo-benzoil)-4a,8a-dihidro-[1,4]naftoquinona (P_TM25)

Como material de partida, se usó P_TM24, preparada según el ejemplo 1.2. La síntesis se realiza según el procedimiento general descrito en el procedimiento general del ejemplo 4. Tras cromatografiar sobre gel de sílice (éter de petróleo:CH₂Cl₂ = 1:3, UV), se aislaron 133 mg (0,38 mmoles, 43% de rendimiento) de P_TM25 como un sólido amarillo.

Punto de fusión: 170 - 171°C. - RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 8,14 - 8,17 (m, 1H), 8,03 - 8,06 (m, 1H), 7,73 - 7,81 (m, 4H), 7,64 (t, ³J = 2,08 Hz, 1H), 7,61 (t, ³J = 1,95 Hz, 1H), 2,05 (s, CH₃). - RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 192,72 (C_q), 184,63 (C_q), 183,32 (C_q), 144,30 (C_q), 143,85 (C_q), 134,49 (C_q), 134,30 (CH), 134,19 (CH), 132,48 (CH), 131,87 (C_q), 131,49 (C_q), 130,52 (CH), 130,01 (C_q), 126,78 (CH), 126,44 (CH), 13,60 (CH₃). - EI MS (70 eV, m/z (%)): 353,9 ([M]⁺, 41), 275,0 (100), 182,9 (71), 115,0 (50), 76,0 (41). - IR (KBr): 3442 cm⁻¹ (b, m), 1669 (vs), 1653 (vs), 1627 (vs), 1586 (m), 1568 (m), 1398 (m), 1378 (m), 1329 (s), 1291 (vs), 1272 (s), 1241 (m), 1176 (m), 1069 (m), 1011 (m), 978 (s), 864 (m), 784 (s), 722 (m), 692 (m). - EA: obs. C, 60,96%; H, 3,24%; Br, 22,60%, calc. C, 60,87%; H, 3,12%; Br, 22,50% para C₁₈H₁₁BrO₃.

Ejemplo 4.3: 2-Metil-3-(fluoro-benzoil)-4a,8a-dihidro-[1,4]naftoquinona (P_TM27)

Como material de partida, se usó P_TM26 preparado según el ejemplo 1.3. La síntesis se realiza según el procedimiento general descrito en el procedimiento general del ejemplo 4. Tras cromatografiar sobre gel de sílice (éter de petróleo:CH₂Cl₂ = 1:3, UV), se aislaron 110 mg (0,37 mmoles, 35% de rendimiento) de P_TM27 como un sólido amarillo.

Punto de fusión: 157 - 158°C. - RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 8,13 - 8,16 (m, 1H), 8,03 - 8,06 (m, 1H), 7,90 - 7,95 (m, 2H), 7,75 - 7,78 (m, 2H), 7,12 - 7,18 (m, 2H), 2,05 (s, 3H). - RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 192,02 (C_q), 184,69 (C_q), 183,33 (C_q), 166,58 (¹J_{CF} = 257,5 Hz, CF), 144,13 (C_q), 144,07 (C_q), 134,23 (³J_{CF} = 7,1 Hz, CH), 132,30 (⁴J_{CF} = 2,8 Hz, C_q), 132,01 (CH), 131,88 (CH), 131,54 (C_q), 126,77 (CH), 126,45 (CH), 116,41 (²J_{CF} = 22,2 Hz, CH), 13,56 (CH₃). - HR-EI MS (m/z): obs. 294,0674, calc. 294,0692 para C₁₈H₁₁FO₃. - IR (KBr): 3436 cm⁻¹ (b, m), 1674 (vs), 1655 (vs), 1623 (m), 1597 (vs), 1507 (w), 1412 (w), 1332 (m), 1293 (vs), 1274 (m), 1240 (s), 1156 (m), 979 (w), 866 (w), 841 (w), 768 (w), 712 (w), 618 (m). - EA: obs. C, 73,21%; H, 3,97%, calc. C, 73,47%; H, 3,77% para C₁₈H₁₁FO₃.

Ejemplo 4.4: 2-Metil-3-(4-trifluorometil-benzoil)-4a,8a-dihidro-[1,4]naftoquinona (P_TM33)

Como material de partida, se usó P_TM29 preparado según el ejemplo 1.4. La síntesis se realiza según el procedimiento general descrito en el procedimiento general del ejemplo 4. Tras cromatografiar sobre gel de sílice (éter de petróleo:CH₂Cl₂ = 1:3, UV), se aislaron 174 mg (0,51 mmoles, 36% de rendimiento) de P_TM33 como un sólido amarillo.

Punto de fusión: 155 - 156°C. - RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 8,13 - 8,16 (m, 1H), 7,99 - 8,04 (m, 3H), 7,72 - 7,81 (m, 4H), 2,05 (s, 3H). - RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 192,87 (C_q), 184,46 (C_q), 183,32 (C_q), 144,65 (C_q), 143,57 (C_q), 138,28 (C_q), 135,51 (²J_{CF} = 32,8 Hz, C-CF₃), 134,36 (CH), 134,23 (CH), 131,83 (C_q), 131,39 (C_q), 129,38 (CH), 126,80 (CH), 126,39 (CH), 126,15 (³J_{CF} = 3,68 Hz, CH), 123,36 (¹J_{CF} = 273,1 Hz, CF₃), 13,54 (CH₃). - EI MS (70 eV, m/z (%)): 344,0 ([M]⁺, 100), 315 (14), 275 (51), 173,0 (98), 145,0 (47). - IR (KBr): 3433 cm⁻¹ (b, m), 3071 (w), 3032 (w), 2972 (w), 1659 (vs), 1617 (m), 1594 (m), 1490 (m), 1407 (w), 1377 (w), 1333 (m), 1296 (vs), 1103 (w), 1091 (w), 1013 (w), 970 (w), 813 (w), 786 (w), 734 (m), 703 (m), 691 (m), 651 (m). - EA: obs. C, 66,03%; H, 3,33%, calc. C, 66,28%; H, 3,22% para C₁₉H₁₁F₃O₃.

Ejemplo 1.5 2-Metil-3-(4-cloro-benzoil)-4a,8a-dihidro-[1,4]naftoquinona (P_TM38)

Como material de partida, se usó P_TM30, preparada según el ejemplo 1.5. La síntesis se realiza según el procedimiento general descrito en el procedimiento general del ejemplo 4. Tras cromatografiar sobre gel de sílice (éter de petróleo:CH₂Cl₂ = 1:10, UV), se aislaron 560 mg (1,80 mmoles, 48% de rendimiento) de P_TM38 como un sólido amarillo.

Punto de fusión: 136 - 137°C. - RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 8,13 - 8,16 (m, 1H), 8,02 - 8,05 (m, 1H), 7,83 (d, ³J = 8,60 Hz, 2H), 7,75 - 7,78 (m, 2H), 7,45 (d, ³J = 8,59 Hz, 2H), 2,04 (s, 3H). - RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ =

192,50 (C_q), 184,65 (C_q), 183,34 (C_q), 144,27 (s, C_q), 143,89 (s, C_q), 141,16 (s, C_q), 134,30 (CH), 134,20 (CH), 134,10 (C_q), 131,87 (C_q), 131,49 (C_q), 130,49 (CH), 129,49 (CH), 126,77 (CH), 126,44 (CH), 13,59 (CH₃). - EI MS (70 eV, m/z (%)): 310,9 ([M]⁺, 100), 284,9 (41). - IR (KBr): 3453 cm⁻¹ (b, m), 1668 (vs), 1628 (m), 1587 (vs), 1571 (m), 1401 (m), 1380 (w), 1329 (m), 1292 (vs), 1274 (s), 1236 (m), 1091 (s), 978 (m), 829 (w), 784 (m), 730 (w), 704 (w), 691 (w), 531 (w). - EA: obs. C, 69,28%; H, 3,63%; Cl, 11,18%, calc. C, 69,58%; H, 3,57%; Cl, 11,41% para C₁₈H₁₁ClO₃.

Ejemplo 4.6: 2-Metil-3-(4-metoxi-benzoil)-4a,8a-dihidro-[1,4]naftoquinona (P_TM34)

10 Como material de partida, se usó P_TM31, preparada según el ejemplo 1.6. La síntesis se realiza según el procedimiento general descrito en el procedimiento general del ejemplo 4. Tras cromatografiar sobre gel de sílice (éter de petróleo:CH₂Cl₂ = 1:10, UV), se aislaron 541 mg (1,77 mmoles, 64% de rendimiento) de P_TM34 como un sólido amarillo.

15 Punto de fusión: 150 - 151°C. - RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 8,11 - 8,14 (m, 1H), 8,02 - 8,05 (m, 1H), 7,86 (d, ³J = 8,92 Hz, 2H), 7,71 - 7,78 (m, 2H), 6,93 (d, ³J = 8,93 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,03 (s, 3H). - RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 191,88 (C_q), 184,92 (C_q), 183,36 (C_q), 164,65 (C_q), 144,55 (C_q), 143,59 (C_q), 134,05 (CH), 134,01 (CH), 131,86 (C_q), 131,62 (CH), 128,88 (C_q), 126,59 (CH), 126,36 (CH), 114,32 (CH), 55,58 (CH₃), 13,54 (CH₃). - EI MS (70 eV, m/z (%)): 306,0 ([M]⁺, 85), 275 (14), 134,9 (100). - IR (KBr): 3400 (b, m), 3076 (w), 3006 (w), 2937 (w), 2843 (w), 1668 (vs), 1653 (vs), 1624 (m), 1598 (s), 1573 (s), 1511 (s), 1423 (s), 1379 (m), 1344 (m), 1329 (s), 1291 (vs), 1265 (vs), 1246 (vs), 1171 (vs), 1026 (m), 978 (m), 834 (m), 765 (s), 715 (m), 618 (m). - EA: obs. C, 74,15%; H, 4,60%, calc. C, 74,50%; H, 4,61% para C₁₉H₁₄O₄.

Ejemplo 4.7: 2-Metil-3-(2-metoxi-benzoil)-4a,8a-dihidro-[1,4] naftoquinona (P_TM35)

25 Como material de partida, se usó P_TM32, preparada según el ejemplo 1.7. La síntesis se realiza según el procedimiento general descrito en el procedimiento general del ejemplo 4. Tras cromatografiar sobre gel de sílice (CH₂Cl₂:acetato de etilo = 1:1, UV), se aislaron 279 mg (0,91 mmoles, 33% de rendimiento) de P_TM35 como un sólido amarillo.

30 Punto de fusión: 146 - 147°C. - RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 8,12 - 8,18 (m, 1H), 8,02 - 8,11 (m, 2H), 7,69 - 7,74 (m, 2H), 7,51 - 7,61 (m, 1H), 7,10 (t, ³J = 2,93 Hz, 1H), 6,85 (d, ³J = 3,26 Hz, 1H), 3,54 (s, 3H), 2,02 (s, 3H). - RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 191,70 (C_q), 185,74 (C_q), 183,33 (C_q), 159,90 (C_q), 147,88 (C_q), 139,86 (C_q), 135,93 (CH), 133,85 (CH), 131,99 (C_q), 131,77 (C_q), 130,86 (CH), 126,55 (CH), 126,01 (CH), 125,68 (C_q), 121,31 (CH), 112,30 (CH), 55,91 (CH₃), 12,91 (CH₃). - EI MS (70 eV, m/z (%)): 306,0 ([M]⁺, 100), 274,0 (32), 135,0 (100). - IR (KBr): 3400 cm⁻¹ (b, m), 3100 (w), 3068 (w), 2997 (w), 2943 (w), 2837 (w), 1661 (vs), 1652 (vs), 1626 (m), 1595 (vs), 1484 (s), 1466 (m), 1435 (m), 1385 (m), 1330 (s), 1295 (vs), 1265 (m), 1247 (m), 1224 (m), 1185 (m), 1161 (m), 1018 (m), 981 (s), 770 (vs), 755 (vs), 723 (m). - EA: obs. C, 73,90%; H, 4,65%, calc. C, 73,74%; H, 4,68% para C₁₉H₁₄O₄ · 0,2 H₂O.

Ejemplo 4.8: 2-Metil-3-(4-nitro-benzoil)-4a,8a-dihidro-[1,4]naftoquinona (P_TM40)

45 Como material de partida, se usó P_TM37, preparada según el ejemplo 1.9. La síntesis se realiza según el procedimiento general descrito en el procedimiento general del ejemplo 4. Tras cromatografiar sobre gel de sílice (éter de petróleo:CH₂Cl₂ = 1:10, UV), se aislaron 506 mg (1,57 mmoles, 48% de rendimiento) de P_TM40 como un sólido amarillo.

50 Punto de fusión: 170 - 171°C. - RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 8,30 - 8,33 (d, ³J = 8,81 Hz, 2H), 8,14 - 8,17 (m, 1H), 8,01 - 8,06 (m, 3H), 7,74 - 7,82 (m, 2H), 2,07 (s, 3H). - RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 192,47 (C_q), 184,34 (C_q), 183,34 (C_q), 150,98 (C_q), 145,12 (C_q), 143,19 (C_q), 140,00 (C_q), 134,54 (CH), 134,36 (CH), 131,83 (C_q), 131,33 (C_q), 130,05 (CH), 126,93 (CH), 126,46 (CH), 124,30 (CH), 13,63 (CH₃). - EI MS (70 eV, m/z (%)): 321 ([M]⁺, 51), 272,9 (100), 245,1 (52), 153,0 (42), 115,1 (46). - IR (KBr): 3433 cm⁻¹ (b, s), 1689 (s), 1668 (vs), 1654 (vs), 1627 (w), 1596 (m), 1527 (vs), 1378 (w), 1345 (s), 1322 (m), 1292 (vs), 1272 (m), 1228 (m), 979 (m), 856 (w), 781 (m), 724 (m), 697 (w). - EA: obs. C, 66,39%; H, 3,64%; N, 4,19%, calc. C, 66,55%; H, 3,54%; N, 4,31% para C₁₈H₁₁NO₅ · 0,2 H₂O.

Ejemplo 4.9: 2-Metil-3-(4-ciano-benzoil)-4a,8a-dihidro-[1,4]naftoquinona (P_TM46)

60 Como material de partida, se usó P_TM41, preparada según el ejemplo 1.10. Tras cromatografiar sobre gel de sílice (éter de petróleo:CH₂Cl₂ = 1:3, UV), se aislaron 148 mg (0,49 mmoles, 47% de rendimiento) de P_TM46 como un sólido amarillo.

65 Punto de fusión: 185 - 186°C. - RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 8,15 - 8,18 (m, 1H), 8,02 - 8,05 (m, 1H), 7,98 (d, ³J = 8,46 Hz, 2H), 7,77 - 7,79 (m, 4H), 2,06 (s, 3H). - RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 192,63 (C_q), 184,36 (C_q), 183,35 (C_q), 145,03 (C_q), 143,26 (C_q), 138,58 (C_q), 134,51 (CH), 134,34 (CH), 132,91 (CH), 131,84 (C_q), 131,36

(C_q), 129,37 (CH), 126,92 (CH), 126,46 (CH), 117,64 (C_q), 117,58 (C_q), 13,70 (CH₃).-EI MS (70 eV, m/z (%)): 300,8 ([M]⁺, 60), 270,9 (14), 130,0 (41), 102,0 (45). - IR (KBr): 3444 cm⁻¹ (b, m), 2233 (w), 1685 (vs), 1658 (vs), 1626 (m), 1594 (m), 1407 (w), 1377 (w), 1330 (m), 1292 (vs), 1271 (m), 1234 (m), 1184 (m), 978 (m), 870 (w), 834 (w), 792 (w), 752 (m), 711 (m), 545 (w). - EA: obs. C, 75,47%; H, 3,96%; N, 4,50%, calc. C, 75,74%; H, 3,68%; N, 4,65% para C₁₉H₁₁NO₃.

Ejemplo 4.10: 2-Metil-3-(4-tercbutil-benzoil)-4a,8a-dihidro-[1,4]naftoquinona (P_TM48)

Como material de partida, se usó P_TM43, preparada según el ejemplo 1.11. La síntesis se realiza según el procedimiento general descrito en el procedimiento general del ejemplo 4. Tras cromatografiar sobre gel de sílice (éter de petróleo:CH₂Cl₂ = 1:10, UV), se aislaron 103 mg (0,31 mmoles, 33% de rendimiento) de P_TM48 como un sólido amarillo.

Punto de fusión: 64 - 65°C. - RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 8,11 - 8,14 (m, 1H), 8,02 - 8,05 (m, 1H), 7,82 (d, ³J = 8,56 Hz, 2H), 7,72 - 7,76 (m, 2H), 7,47 (d, ³J = 8,58 Hz, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,31 (s, 9H). - RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 193,17 (C_q), 184,84 (C_q), 183,38 (C_q), 158,48 (C_q), 144,53 (C_q), 143,71 (C_q), 134,06 (CH), 134,01 (CH), 133,10 (C_q), 131,85 (C_q), 131,54 (C_q), 129,13 (CH), 126,60 (CH), 126,32 (CH), 126,02 (CH), 35,27 (C_q), 30,95 (CH₃), 13,53 (CH₃). - EI MS (70 eV, m/z (%)): 332 ([M]⁺, 4), 317,1 (18), 275 (100), 161,1 (41). - IR (KBr): 3447 cm⁻¹ (b, m), 2965 (w), 1668 (s), 1657 (s), 1632 (s), 1604 (s), 1328 (w), 1291 (s), 729 (w), 701 (w), 691 (w), 668 (w), 652 (w), 547 (w), 505 (w). - EA: obs. C, 78,38%; H, 6,12%, calc. C, 78,64%; H, 6,12% para C₂₂H₂₀O₃ 0,2 H₂O.

Ejemplo 4.11: 3-(4-bromo-benzoil)-5-hidroxi-2-metil-4a,8a-dihidro-(1,4)naftoquinona (P_TM47)

Como material de partida, se usó P_TM42, preparada según el ejemplo 1.22. La síntesis se realiza según el procedimiento general descrito en el procedimiento general del ejemplo 4. Tras cromatografiar sobre gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 3:1, UV), se aislaron 216 mg (0,58 mmoles, 52% de rendimiento) de P_TM47 como un sólido naranja.

Punto de fusión: 161 - 162°C. - RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 11,59 (s, 1H), 7,77 (d, ³J = 8,63 Hz, 2H), 7,62 - 7,71 (m, 4H), 7,28 (dd, ³J = 7,84 Hz, ⁴J = 1,70 Hz, 1H), 2,03 (s, 3H). - RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 192,12 (C_q), 188,28 (C_q), 183,83 (C_q), 161,50 (C_q), 145,73 (C_q), 143,78 (C_q), 136,85 (CH), 134,36 (C_q), 132,59 (CH), 131,66 (C_q), 130,47 (CH), 130,28 (C_q), 124,80 (CH), 119,75 (CH), 114,44 (C_q), 13,70 (CH₃).-EI MS (70 eV, m/z (%)): 370 ([M]⁺, 41), 290,2 (100), 183,0 (81). - IR (KBr): 3450 cm⁻¹ (b, m), 1677 (vs), 1636 (vs), 1615 (s), 1585 (vs), 1570 (m), 1456 (s), 1399 (m), 1382 (m), 1367 (m), 1296 (s), 1273 (vs), 1238 (s), 1068 (m), 1009 (m), 972 (m), 766 (m), 743 (m). - EA: obs. C, 58,21%; H, 3,13%, calc. C, 58,24%; H, 2,99% para C₁₈H₁₁BrO₄.

Ejemplo 5: Éster metílico del ácido 4-(3-metil-1,4-dioxo-1,4-dihidro-naftaleno-2-carbonil)-benzoico (P_TM28)

El P_TM22 (500 mg, 1,56 mmoles), preparado según el ejemplo 4.1, se suspendió en 4 ml de SOCl₂, y se puso a reflujo durante tres horas. El SOCl₂ se eliminó a vacío, y se añadieron 5 ml de metanol. La mezcla de reacción se agitó durante tres horas a temperatura ambiente para dar una suspensión amarilla. El metanol se eliminó a vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía.

Tras cromatografiar sobre gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 1:1, UV), se aislaron 351 mg (1,05 mmoles, 67% de rendimiento) de P_TM28 como un sólido amarillo.

Punto de fusión: 162 - 162°C. - RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 8,15 - 8,18 (m, 1H), 8,13 (d, ³J = 8,52 Hz, 2H), 8,04 - 8,06 (m, 1H), 7,95 (d, ³J = 8,21 Hz, 2H), 7,77-7,81 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,06 (s, 3H). - RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 193,33 (C_q), 184,62 (C_q), 183,36 (C_q), 165,93 (C_q), 144,44 (C_q), 143,89 (C_q), 138,75 (C_q), 135,06 (C_q), 134,35 (CH), 134,24 (CH), 131,89 (C_q), 131,49 (C_q), 130,26 (CH), 129,00 (CH), 126,83 (CH), 126,47 (CH), 52,62 (CH₃), 13,63 (CH₃). - EI MS (70 eV, m/z (%)): 334,1 ([M]⁺, 69), 275,1 (86), 163,0 (100). - IR (KBr): 3425 cm⁻¹ (b, w), 1725 (s), 1670 (s), 1655 (s), 1595 (w), 1436 (w), 1407 (w), 1328 (m), 1291 (vs), 1231 (w), 1110 (m), 978 (w), 777 (w), 733 (w), 720 (w), 697 (w), 692 (w). - EA: obs. C, 71,46%; H, 4,30%, calc. C, 71,85%; H, 4,22% para C₂₀H₁₄O₅.

Ejemplo 6: 2-Metil-3-(4-hidroxi-benzoil)-4a,8a-dihidro-[1,4]naftoquinona (P_TM39)

La P_TM34 (100 mg, 0,33 mmoles), preparada según el ejemplo 4.6, se disolvió en 5 ml de diclorometano seco, y se enfrió hasta -78°C. Se añadió 1,0 ml de BBr₃ (1M en CH₂Cl₂) gota a gota durante 20 minutos, para dar una disolución roja. La mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó toda la noche. Se añadió 1 ml de H₂O, se agitó durante 5 minutos, se añadieron 2 ml de H₂O, y la mezcla se agitó durante otros diez minutos. El producto se extrajo con CH₂Cl₂ (5 x 5 ml), se secó sobre MgSO₄ y se purificó mediante cromatografía.

Tras cromatografiar sobre gel de sílice (ciclohexano:acetato de etilo = 1:2, UV), se aislaron 75 mg (0,25 mmoles, 78% de rendimiento) de P_TM39 como un sólido amarillo.

- 5 Punto de fusión: 184 - 185°C. - RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 8,13 - 8,16 (m, 1H), 8,03 - 8,06 (m, 1H), 7,72 - 7,81 (m, 4H), 6,84 (d, ³J = 8,77 Hz, 2H), 6,24 (bs, 1H), 2,04 (s, 3H). - RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 192,01 (C_q), 184,92 (C_q), 183,67 (C_q), 161,58 (C_q), 144,48 (C_q), 143,88 (C_q), 134,25 (CH), 134,13 (CH), 132,01 (CH), 131,90 (C_q), 131,58 (C_q), 128,84 (C_q), 126,72 (CH), 126,46 (CH), 116,00 (CH), 13,64 (CH₃). - EI MS (70 eV, m/z (%)): 292,0 ([M]⁺, 63), 275 (6), 121,0 (100). - IR (KBr): 3443 cm⁻¹ (b, vs), 1667 (vs), 1599 (vs), 1517 (w), 1442 (w), 1331 (w), 1292 (vs), 1245 (m), 1167 (m), 773 (w). - EA: obs. C, 72,76%; H, 4,21%, calc. C, 72,62; H, 4,27% para C₁₈H₁₂O₄ · 0,3 H₂O.
- 10

Ejemplo 7: (4-Bromo-fenil)-(1,4-dimetoxi-3-metil-naftalen-2-il)-metanol (P_TM7)

- 15 Una disolución de 7,0 ml de *n*BuLi (1,6 M en hexano) en 20 ml de THF absoluto se añadió gota a gota a -78°C a una disolución de 2-bromo-3-metil-1,4-dimetoxinaftaleno (3,0 g, 10,67 mmoles) en 30 ml de THF absoluto, bajo una atmósfera de nitrógeno. La disolución amarilla se agitó durante 30 minutos a -78°C. Después, se añadió una disolución de 4-bromobenzaldehído (1,97 g, 10,67 mmoles) en 15 ml de THF absoluto, a -78°C vía una cánula de transferencia. La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a -78°C, y después se dejó calentar hasta la temperatura ambiente. El color se volvió de amarillo a naranja a amarillo. Tras agitar durante dos horas a temperatura ambiente, la reacción se paralizó mediante adición de 15 ml de disolución saturada de NH₄Cl. Se añadieron 20 ml de éter dietílico, y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con 10 ml de éter dietílico. Las fases orgánicas se reunieron y se separaron sobre MgSO₄ anhidro. El disolvente se eliminó a vacío para dar un producto bruto amarillo pálido que se purificó mediante cromatografía. Tras cromatografiar sobre gel de sílice (CH₂Cl₂:éter de petróleo = 1:2, después 4:1, después acetato de etilo puro, UV), se aislaron 3,5 g (9,06 mmoles, 85% de rendimiento) de P_TM7 como un sólido amarillo pálido.
- 20
- 25

- Punto de fusión: 67 - 68°C. - RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 8,01 - 8,05 (m, 1H), 7,89 - 7,93 (m, 1H), 7,37 - 7,49 (m, 4H), 7,14 - 7,18 (m, 2H), 6,19 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 2,28 (s, 3H). - RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 150,76 (C_q), 150,59 (C_q), 143,52 (C_q), 131,96 (CH), 131,54 (C_q), 131,32 (C_q), 127,58 (CH), 127,19 (C_q), 126,53 (C_q), 126,05 (CH), 125,59 (CH), 122,37 (CH), 122,29 (CH), 120,83 (C_q), 70,42 (CH), 62,69 (CH₃), 61,52 (CH₃), 12,66 (CH₃). - EI MS (70 eV, m/z (%)): 386,1 ([M]⁺, 53), 260,1 (14), 184,9 (34), 61,1 (100). - IR (KBr): 3427 cm⁻¹ (bs), 3068 (w), 2935 (w), 2839 (m), 1624 (w), 1590 (m), 1486 (m), 1456 (m), 1378 (w), 1351 (vs), 1268 (w), 1193 (w), 1172 (w), 1098 (m), 1068 (vs), 1030 (m), 1009 (s), 961 (m), 774 (m), 727 (w). - EA: obs. C, 61,92%; H, 5,00%, calc. C, 62,03%, H, 4,95% para C₂₀H₁₉BrO₃.
- 30
- 35

Ejemplo 8: 2-[(4-Bromo-fenil)-hidroxi-metil]-3-metil-[1,4]naftoquinona (P_TM23)

- 40 El P_TM7 (500 mg, 1,29 mmoles), preparado según el ejemplo 7, se disolvió en 40 ml de CH₃CN/H₂O (v/v = 3:1). Se añadió nitrato de cesio (IV) y amonio (2,13 g, 3,89 mmoles) a temperatura ambiente para formar una disolución naranja que se agitó toda la noche a temperatura ambiente. El CH₃CN se eliminó a vacío, el producto se extrajo con CH₂Cl₂ (4 x 15 ml), se secó sobre MSO₄ y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida. Tras cromatografiar sobre gel de sílice (éter de petróleo:CH₂Cl₂ = 1:10, UV), se aislaron 395 mg (1,11 mmoles, 86% de rendimiento) de P_TM23 como un sólido amarillo.
- 45

- Punto de fusión: 61 - 62°C. - RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 8,07 - 8,11 (m, 1H), 7,97 - 8,01 (m, 1H), 7,67 - 7,76 (m, 2H), 7,45 (d, ³J = 8,36 Hz, 2H), 7,26 (d, ³J = 8,95 Hz, 2H), 5,92 (d, ³J = 9,84 Hz, 1H), 4,33 (d, ³J = 10,78 Hz, 1H), 2,21 (s, 3H). - RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 184,87 (C_q), 186,43 (C_q), 144,80 (C_q), 143,77 (C_q), 140,63 (C_q), 134,11 (CH), 133,84 (CH), 131,83 (C_q), 131,68 (CH), 127,05 (CH), 126,53 (CH), 126,40 (CH), 121,51 (C_q), 71,06 (CH), 12,54 (CH₃). - EI MS (70 eV, m/z (%)): 356,0 ([M]⁺, 8), 340,9 (100), 275,1 (25), 202,1 (39), 184,9 (42), 115,1 (80), 77,0 (41). - IR (KBr): 3443 cm⁻¹ (bs), 1657 (s), 1619 (m), 1592 (m), 1485 (w), 1329 (w), 1292 (s), 1187 (w), 1072 (w), 1010 (w), 785 (w), 718 (w), 536 (w). - EA: obs. C, 60,25%; H, 3,73%, calc. C, 60,52%; H, 3,67% para C₁₈H₁₃BrO₃.
- 50

Ejemplo 9: N-(2-Ciano-etil)-4-(3-metil-1,4-dioxo-1,4,4a,8a-tetrahidronaftalen-2-ilmetil)-benzamida (P_TM53)

- 55 El P_TM50 (90 mg, 0,29 mmoles), preparado según el ejemplo 1.13, se disolvió en 3 ml de SOCl₂ y se calentó a reflujo durante dos horas para dar una disolución naranja. El SOCl₂ se eliminó a vacío, y el residuo se volvió a disolver en 4 ml de CH₂Cl₂ seco. Después, se añadió 3-aminopropionitrilo (22 µl, 0,29 mmoles) y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se paralizó con 10 ml de H₂O, y el producto se extrajo con CH₂Cl₂ (5 x 10 ml), se secó sobre MgSO₄ y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (ciclohexano:acetona = 1:1, SiO₂, UV) para dar 19 mg de P_TM53 como un sólido amarillo, con un rendimiento de 18%.
- 60

- Punto de fusión: 131 - 132°C. - RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 8,06 - 8,09 (m, 2H), 7,66 - 7,71 (m, 4H), 7,29 (d, ³J = 8,10 Hz, 2H), 6,49 (s, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,68 (q, ³J = 6,10 Hz, 2H), 2,71 (t, ³J = 6,16 Hz, 2H), 2,22 (s, 3H). -
- 65

5 RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 185,17 (C_q), 184,53 (C_q), 67,57 (C_q), 144,85 (C_q), 144,51 (C_q), 142,63 (C_q), 133,64 (CH), 132,10 (C_q), 131,93 (C_q), 131,71 (sC_q), 128,94 (CH), 127,38 (CH), 126,53 (CH), 126,39 (CH), 118,17 (C_q), 36,20 (CH₂), 32,43 (CH₂), 18,56 (CH₂), 13,37 (CH₃). - EI MS (70 eV, m/z (%)): 358,2 ([M]⁺, 28), 343,2 (29), 291,1 (40), 40,0 (100). - IR (KBr): 2920 cm⁻¹ (m), 2252 (w), 1695 (w), 1660 (vs), 1613 (s), 1594 (s), 1548 (m), 1295 (vs), 1261 (w), 723 (w), 698 (w). - Análisis mediante HPLC: R_t = 18,08 min.

Ejemplo 10: N-(2-Ciano-etil)-4-(3-metil-1,4-dioxo-1,4,4a,8a-tetrahidronaftaleno-2-carbonil)-benzamida (P_TM51)

10 P_TM51 se preparó según la síntesis de P_TM53 en el ejemplo 9. El material de partida fue P_TM22, preparado según el ejemplo 4.1. El compuesto se obtuvo como un sólido naranja con un rendimiento de 18%.

15 Punto de fusión: 172 - 173°C. - RMN ¹H (300 MHz, DMSO): δ = 9,07 (t, ³J = 5,53 Hz, 1H), 8,16 (d, ³J = 8,40 Hz, 2H), 8,09 - 8,11 (m, 1H), 7,88 - 7,98 (m, 5H), 3,51 (q, ³J = 6,30 Hz, 2H), 2,78 (t, ³J = 6,46 Hz, 2H), 1,92 (s, 3H). - RMN ¹³C (75 MHz, DMSO): δ = 193,59 (C_q), 184,15 (C_q), 183,41 (C_q), 165,64 (C_q), 144,22 (C_q), 142,66 (C_q), 139,03 (C_q), 137,26 (C_q), 134,51 (CH), 134,18 (CH), 132,01 (C_q), 131,22 (C_q), 129,31 (CH), 128,01 (CH), 126,20 (CH), 125,71 (CH), 119,21 (C_q), 35,51 (CH₂), 17,44 (CH₂), 13,50 (CH₃). - EI MS (70 eV, m/z (%)): 372,2 ([M]⁺, 100), 303,1 (30), 276,1 (29), 201,1 (61). - IR (KBr): 3419 cm⁻¹ (b, s), 3071 (w), 2926 (w), 2252 (w), 1666 (vs), 1595 (m), 1540 (s), 1502 (w), 1440 (w), 1419 (w), 1406 (w), 1379 (w), 1328 (m), 1293 (vs), 1235 (m), 1185 (m), 978 (m), 778 (m), 719 (m), 691 (m), 651 (m). - Análisis mediante HPLC: R_t = 17,59 min.

Ejemplo 11: Procedimiento general para la reacción de acoplamiento de Suzuki para la síntesis de P_TM66, P_TM67 y P_TM69

25 Un tubo de Schlenk se inundó con argón y se llenó sucesivamente con 1 equivalente de P_TM24 (100 mg, 0,29 mmoles), preparada según el ejemplo 1.2, 1,1 equivalentes de derivado de ácido borónico (0,32 mmoles), 3,0 equivalentes de K₂CO₃ (122 mg, 0,88 mmoles), y finalmente se disolvió en dioxano/agua (12 ml/3 ml). La disolución se desgasificó burbujando argón a través de la mezcla durante 20 minutos. Después, se añadió 4% en moles de PdCl₂(dppf) (10 mg, 0,012 mmoles), el tubo de Schlenk se cerró herméticamente y se calentó toda la noche a 80°C. La reacción se paralizó añadiendo 10 ml de H₂O. Todos los volátiles se eliminaron *in vacuo*, el producto se extrajo con CH₂Cl₂, se secó sobre MgSO₄ y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida.

Ejemplo 11.1: 2-(4'-terc-Butil-bifenil-4-ilmetil)-3-metil-[1,4]naftoquinona (P_TM66)

35 Como ácido borónico, se usó ácido *terc*butilfenilborónico como pareja de acoplamiento para P_TM24, preparada según el ejemplo 1.2. Tras cromatografiar sobre gel de sílice (CH₂Cl₂:éter de petróleo = 3:1, UV), se aislaron 113 mg (0,286 mmoles, 97% de rendimiento) de P_TM66 como un sólido amarillo.

40 Punto de fusión: 112 - 114°C. - RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 8,06 - 8,13 (m, 2H), 7,66 - 7,71 (m, 2H), 7,41 - 7,50 (m, 6H), 7,24 - 7,30 (m, 2H), 4,06 (s, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,35 (s, 9H). - RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 185,34 (C_q), 184,63 (C_q), 150,13 (C_q), 145,25 (C_q), 144,40 (C_q), 139,24 (C_q), 137,85 (C_q), 136,75 (C_q), 133,45 (CH), 132,12 (C_q), 132,03 (C_q), 128,93 (CH), 127,21 (CH), 126,59 (CH), 126,46 (CH), 126,25 (CH), 125,64 (CH), 34,47 (C_q), 32,08 (CH₂), 31,32 (CH₃), 13,30 (CH₃). - EI MS (70 eV, m/z (%)): 394,3 ([M]⁺, 42), 379,2 (100). - IR (KBr): 3439 cm⁻¹ (b, m), 2962 (w), 1659 (vs), 1620 (m), 1595 (m), 1498 (w), 1462 (w), 1377 (w), 1334 (w), 1295 (s), 1182 (w), 1114 (w), 976 (w), 815 (m), 790 (w), 713 (w), 568 (w). - EA: obs. C, 85,16%; H, 6,66%, calc. C, 85,25%; H, 6,64% para C₂₈H₂₆O₂.

Ejemplo 11.2: 2-(4'-nitro-Butil-bifenil-4-ilmetil)-3-metil-[1,4]naftoquinona (P_TM67)

50 Como ácido borónico, se usó ácido 4-nitrofenilborónico como pareja de acoplamiento para P_TM24, preparada según el ejemplo 1.2. Tras cromatografiar sobre gel de sílice (CH₂Cl₂:éter de petróleo = 3:1, UV), se aislaron 67 mg (0,175 mmoles, 59% de rendimiento) de P_TM67 como un sólido amarillo.

55 Punto de fusión: 197 - 199°C. - RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 8,23 - 8,26 (m, 2H), 8,05 - 8,11 (m, 2H), 7,65 - 7,73 (m, 4H), 7,51 (d, ³J = 8,27 Hz, 2H), 7,34 (d, ³J = 8,22 Hz, 2H), 4,08 (s, 2H), 2,27 (s, 3H). - RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 185,27 (C_q), 184,65 (C_q), 147,18 (C_q), 147,00 (C_q), 144,86 (C_q), 144,68 (C_q), 139,16 (C_q), 136,95 (C_q), 133,63 (CH), 132,12 (C_q), 131,98 (C_q), 129,40 (CH), 127,65 (CH), 127,59 (CH), 126,52 (CH), 126,38 (CH), 124,12 (CH), 32,22 (CH₂), 13,40 (CH₃). - EI MS (70 eV, m/z (%)): 383,3 ([M]⁺, 41), 368,2 (100). - IR (KBr): 3436 cm⁻¹ (b, m), 3073 (w), 2934 (w), 1661 (vs), 1620 (m), 1596 (vs), 1513 (vs), 1485 (m), 1375 (w), 1344 (vs), 1295 (vs), 1261 (w), 1182 (w), 1111 (m), 974 (w), 852 (m), 821 (m), 787 (w), 745 (m), 711 (m), 693 (m), 555 (w). - EA: obs. C, 72,95%; H, 4,47%; N, 3,56%, calc. C, 72,79%; H, 4,68%; N, 3,54% para C₂₄H₁₇NO₄· 0,7 H₂O.

Ejemplo 11.3: 2-(4'-Dimetilamino-bifenil-4-ilmetil)-3-metil-[1,4]naftoquinona (P_TM69)

65 Como ácido borónico, se usó ácido 4-dimetilaminofenilborónico como pareja de acoplamiento para P_TM24,

preparada según el ejemplo 1.2. Tras cromatografiar sobre gel de sílice (CH₂Cl₂:éter de petróleo = 3:1, UV), se aislaron 96 mg (0,25 mmoles, 86% de rendimiento) de P_TM69 como un sólido negro.

5 Punto de fusión: 170 - 171°C. - RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 8,05 - 8,11 (m, 2H), 7,65 - 7,71 (m, 2H), 7,43 (d, ³J = 8,39 Hz, 4H), 7,24 (d, ³J = 8,17 Hz, 2H), 6,76 (d, ³J = 8,09 Hz, 2H), 4,03 (s, 2H), 2,96 (s, 6H), 2,27 (s, 3H). - RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 185,47 (C_q), 184,74 (C_q), 145,43 (C_q), 144,34 (C_q), 139,43 (C_q), 135,69 (C_q), 133,49 (CH), 133,46 (CH), 132,15 (C_q), 132,09 (C_q), 128,94 (CH), 127,58 (CH), 126,53 (CH), 126,52 (CH), 126,28 (CH), 112,75 (CH), 40,60 (CH₃), 32,08 (CH₂), 13,37 (CH₃). - EI MS (70 eV, m/z (%)): 381,2 ([M]⁺, 100), 366,1 (19). - IR (KBr): 3432 cm⁻¹(b, m), 3028 (w), 2922 (w), 2855 (w), 2803 (w), 1660 (vs), 1612 (vs), 1595 (s), 1534 (w), 10
10 1504 (vs), 1444 (w), 1375 (w), 1357 (m), 1333 (m), 1294 (vs), 1226 (w), 1168 (w), 946 (w), 810 (s), 790 (s), 766 (w), 722 (w), 711 (w), 692 (w). - EA: obs. C, 81,58%; H, 6,19%; N, 3,60%, calc. C, 81,86%; H, 6,08%; N, 3,67% para C₂₆H₂₃NO₂.

15 Ejemplo 12: 2-(4-Cloro-bencil)-1,4-dimetoxi-3-metil-naftaleno (P_TM75)

El P-TM30 (2g, 6,74 mmoles), preparada según el ejemplo 1.5 se suspendió en 20 ml de EtOH. Se disolvió SnCl₂ (3,83g, 20,22 mmoles) en 4,5 ml de HCl al 36%, y se añadió gota a gota a la disolución anterior a temperatura ambiente y se agitó durante 40 minutos. El disolvente se eliminó a vacío para dar un precipitado blanco que se separó y se secó a vacío. El sólido blanco se disolvió en 34 ml de acetona, y se añadió sulfato de dimetilo (3,2 ml, 33,70 mmoles). Se disolvió KOH (3,78 g, 67,4 mmoles) en 15 ml de MeOH, y se añadió gota a gota a la disolución anterior a 60°C. La disolución se volvió negra, y se formó un precipitado blanco. La mezcla se calentó a 60°C durante 4 horas. La reacción se paralizó añadiendo 30 ml de disolución de KOH al 20%. El producto se extrajo con CH₂Cl₂ (6 x 30 ml), se secó sobre MgSO₄ y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (CH₂Cl₂:éter de petróleo = 1:1, UV), para dar 1,49 g (4,569 mmoles, 68% de rendimiento) de P_TM75 como un sólido blanco.

30 Punto de fusión: 101 - 102°C. - RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 8,10 - 8,17 (m, 2H), 7,50 - 7,56 (m, 2H), 7,22 (d, ³J = 8,42 Hz, 2H), 7,08 (d, ³J = 8,39 Hz, 2H), 4,26 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 2,28 (s, 3H). - RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 150,49 (C_q), 150,40 (C_q), 138,90 (C_q), 131,46 (C_q), 129,38 (CH), 128,56 (C_q), 128,40 (CH), 128,00 (C_q), 127,13 (C_q), 126,76 (C_q), 125,81 (CH), 125,48 (CH), 122,42 (CH), 122,19 (CH), 62,21 (CH₃), 61,31 (CH₃), 32,07 (CH₂), 12,58 (CH₃). - EI MS (70 eV, m/z (%)): 326,12 ([M]⁺, 100), 311,10 (43), 296,08 (8), 279,07 (10), 261,11 (5), 244,10 (10), 215,10 (8). - IR (KBr): 3443 cm⁻¹ (b, m), 2990 (w), 2933 (m), 2838 (w), 1592 (m), 1490 (s), 1456 (m), 1377 (m), 1353 (vs), 1273 (m), 1193 (w), 1096 (s), 1063 (vs), 1028 (m), 1014 (vs), 963 (m), 804 (w), 784 (m), 770 (s), 694 (w). - EA: obs. C, 73,30%; H, 5,90%; Cl, 10,84%, calc. C, 73,50%; H, 5,86%, Cl, 10,85% para C₂₀H₁₉ClO₂.

40 Ejemplo 13: Procedimiento general para la reacción de acoplamiento de Buchwald-Hartwig entre P_TM75 y diferentes aminas

Un tubo de Schlenk se inundó con argón y se llenó sucesivamente con 1 equivalente de P_TM75 (100 mg, 0,306 mmoles), preparado según el ejemplo 12, 2,0 equivalentes de NaO^tBu (59 mg, 0,612 mmoles), 5% en moles de cloruro de 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazolio (7 mg, 0,015 mmoles), 5% en moles de Pd(dba)₂ (8 mg, 0,015 mmoles), 4,0 equivalentes de amina (1,224 mmoles) y 3 ml de DME seco. El tubo de Schlenk se cerró herméticamente y se calentó a 80°C durante 4 a 24 h. El disolvente se eliminó a vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida.

45 Ejemplo 13.1: 1-(4-terc-Butil-bencil)-4-[4-(1,4-dimetoxi-3-metil-naftalen-2-ilmetil)-fenil]-piperazina (P_TM78)

50 Como amina, se usó 1-(4-terc-butilbencil)piperazina. Tras cromatografiar sobre gel de sílice (CH₂Cl₂:MeOH = 40:1, UV), se aislaron 390 mg (0,746 mmoles, 81% de rendimiento) de P_TM78 como un sólido gris.

55 Punto de fusión: 63 - 65°C. - RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 8,07 - 8,11 (m, 2H), 7,46 - 7,52 (m, 2H), 7,35 (d, ³J = 8,35 Hz, 2H), 7,27 (d, ³J = 8,31 Hz, 2H), 7,00 (d, ³J = 8,62 Hz, 2H), 6,80 (d, ³J = 8,68 Hz), 4,20 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 3,14 (t, ³J = 4,74 Hz, 4H), 2,59 (t, ³J = 4,95 Hz, 4H), 2,27 (s, 3H), 1,33 (s, 9H). - RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 150,41 (C_q), 150,25 (C_q), 149,97 (C_q), 149,46 (C_q), 134,74 (C_q), 131,38 (C_q), 129,63 (C_q), 128,90 (CH), 128,66 (CH), 127,82 (C_q), 127,21 (C_q), 125,55 (CH), 125,28 (CH), 125,09 (CH), 122,45 (CH), 122,15 (CH), 116,14 (CH), 62,67 (CH₂), 62,26 (CH₃), 61,32 (CH₃), 53,09 (CH₂), 49,34 (CH₂), 34,45 (C_q), 31,83 (CH₂), 31,39 (CH₃), 12,63 (CH₃). MALDI MS (Dith., m/z): 522,1 (M⁺). - IR (KBr): 3436 cm⁻¹ (s), 2958 (s), 2904 (m), 2879 (m), 2817 (m), 1612 (m), 1592 (m), 1514 (s), 1454 (s), 1375 (m), 1353 (vs), 1268 (m), 1242 (m), 1229 (m), 1147 (m), 1108 (m), 1097 (m), 1066 (s), 1014 (m), 771 (m). EA: obs. C, 80,19%; H, 8,01%; N, 5,35%, calc. C, 80,42%; H, 8,10%; N, 5,36% para C₃₅H₄₂N₂O₂.

60 Ejemplo 14: 2-[4-(4-Etil-piperazin-1-il)-bencil]-3-metil-[1,4]naftoquinona (P_TM87)

65 Se disolvieron 59 mg (0,0957 mmoles) de P_TM78, preparada según el ejemplo 13.1, en 2 ml de CH₂Cl₂ seco, y

se enfrió hasta - 78°C. Se añadieron 0,5 ml de (0,478 mmoles, 1M en CH₂Cl₂) de BBr₃, la mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente, y la suspensión roja se agitó toda la noche. La mezcla se paralizó mediante adición de 2 ml de H₂O, se extrajo con CH₂Cl₂ (5 x 10 ml), se secó sobre MgSO₄ y se purificó mediante cromatografía para dar P_TM87 analíticamente pura. Tras cromatografiar sobre gel de sílice (CH₂Cl₂:MeOH = 40:1, UV), se aislaron 37 mg (0,075 mmoles, 78% de rendimiento) de P_TM87 como un sólido rojo.

5 Punto de fusión: 81 - 82°C. - RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 8,05 - 8,08 (m, 2H), 7,65 - 7,68 (m, 2H), 7,33 (d, ³J = 8,23 Hz, 2H), 7,24 (d, ³J = 8,16 Hz, 2H), 7,11 (d, ³J = 8,50 Hz, 2H), 6,80 (d, ³J = 8,58 Hz, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,51 (s, 2H), 3,13 (t, ³J = 4,76 Hz, 4H), 2,58 (t, ³J = 4,99 Hz, 4H), 2,24 (s, 3H), 1,30 (s, 9H). - RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 185,48 (C_q), 184,72 (C_q), 149,99 (C_q), 149,90 (C_q), 145,67 (C_q), 143,86 (C_q), 134,71 (C_q), 133,36 (CH), 133,33 (CH), 132,09 (C_q), 132,05 (C_q), 129,28 (CH), 128,91 (CH), 128,77 (C_q), 126,38 (CH), 126,16 (CH), 125,10 (CH), 116,19 (CH), 62,65 (CH₂), 53,01 (CH₂), 49,11 (CH₂), 34,43 (C_q), 31,48 (CH₂), 31,36 (CH₃), 13,18 (CH₃). - FAB MS (NBA, m/z (%)): 492,2 ([M]⁺, 100). - IR (KBr): 3448 cm⁻¹ (b, vs), 2961 (m), 2819 (w), 1660 (vs), 1616 (s), 1595 (m), 1514 (s), 1333 (w), 1295 (vs), 1261 (w), 1243 (w), 1230 (w), 815 (w), 803 (w), 707 (w), 581 (w), 555 (w), 537 (w), 528 (w). - EA: obs. C, 77,34%; H, 7,43%; N, 5,32%, calc. C, 77,19%; H, 7,12%; N, 5,41% para C₃₃H₃₆N₂O₂ · 0,3 CH₂Cl₂.

10

15

Ejemplo 15: 2-Difluorometil-1,4-dimetoxi-naftaleno (HB39)

20 La reacción se llevó a cabo en una botella de Teflon[®] bajo una atmósfera de N₂. A una disolución de 750 mg (3,47 mmoles) de 1,4-dimetoxi-naftaleno-2-carbaldehído preparado según Uno et al, (J. Org. Chem. 1986, 51(3), 350-8) en 10 ml de CH₂Cl₂ seco se añadieron 775 μl (950 mg, 5,90 mmoles) de trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST) o la cantidad igual de Deoxo-Fluor[®] y 10 μl (0,17 mmoles) de etanol a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a esta temperatura, y después se calentó toda la noche a 40°C. Para llevar la reacción hasta su terminación, se añadieron otros 140 μl de DAST seguido de incubación a 40°C durante 5 h adicionales. Se añadieron 10 ml de disolución saturada de NaHCO₃ en pequeñas porciones para paralizar la reacción. La fase orgánica se separó, la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 20 ml), se secó sobre MgSO₄, y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (éter de petróleo:CH₂Cl₂ = 1:1, UV) para dar 723 mg de HB39 (3,03 mmoles, 88%) como un sólido casi incoloro.

25

30

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 8,25 - 8,30 (m, 1H), 8,06 - 8,11 (m, 1H), 7,53 - 7,62 (m, 2H), 7,16 (t, ¹J = 55,8 Hz, 1H, CHF₂), 6,90 (s, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,97 (s, 3H). - RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 152,3 (C_q), 148,5 (C_q), 127,9 (C_q), 126,9 (CH), 126,7 (CH), 122,6 (C_q), 122,5 (CH), 122,2 (C_q), 122,0 (CH), 111,7 (t, ¹J = 235 Hz, CHF₂), 98,6 (CH), 63,8 (CH₃), 55,5 (CH₃). - ¹⁹F-NMR (CDCl₃): δ = - 112,37 (d, ¹J = 55,8 Hz); MS (EI, m/z) 238,07 calc. 238,08. - EA: obs. C, 65,39%; H, 5,20%, calc. C, 65,54%; H, 5,08% para C₁₃H₁₂F₂O₂.

35

Ejemplo 16: 2-Difluorometil-1,4-naftoquinona (HB49)

40 Se disolvieron 500 mg (2,10 mmoles) de 2-difluorometil-1,4-dimetoxi-naftaleno (HB39), preparado según el ejemplo 15, en 10 ml de CH₃CN, y se añadió una disolución de 3,45 g (6,30 mmoles) de CAN en 8 ml de H₂O. La mezcla de reacción se agitó durante 15 min. a temperatura ambiente, el acetonitrilo se eliminó a vacío, el producto se extrajo con CH₂Cl₂ (5 x 10 ml), se secó sobre MgSO₄, y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (éter de petróleo:CH₂Cl₂ = 1:1, UV) para dar 405 mg de HB49 como un sólido amarillo (1,95 mmoles, 93%).

45

Punto de fusión: 74°C. - RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 8,07 - 8,15 (m, 2H), 7,76 - 7,83 (m, 2H), 7,19 (m, 1H), 6,83 (t, ¹J = 53,9 Hz, CHF₂, 1H). - RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 183,9 (C_q), 182,4 (C_q), 140,4 (t, ²J = 21,2 Hz, C_q), 135,1 (CH), 134,9 (CH), 134,3 (CH), 134,2 (CH), 131,6 (C_q), 131,3 (C_q), 126,4 (CH), 109,2 (t, ¹J = 240,4 Hz, CHF₂). - ¹⁹F-NMR (CDCl₃) δ = -123,85 (d, ¹J = 53,9 Hz). - MS (EI, m/z) 208,02 calc. 208,03. - EA: obs. C, 63,58%; H, 3,02%, calc. C, 63,47%; H, 2,91% para C₁₁H₆F₂O₂.

50

Ejemplo 17: Inhibición de glutatona reductasa de *P. falciparum* y humana en condiciones de estado estacionario.

55 17.1. Materiales y métodos

El ensayo estándar se llevó a cabo a 25°C en una cubeta de 1 ml. La mezcla de ensayo contenía 100 μM de NADPH y 1 mM de GSSG en amortiguador de GR (100 mM de amortiguador de fosfato potásico, 200 mM de KCl, 1 mM de EDTA, pH 6,9). Los valores de IC₅₀ se evaluaron por duplicado en presencia de siete concentraciones inhibitoras que oscilan de 0 a 100 μM. Se prepararon disoluciones madre inhibitoras en 100% de DMSO. La concentración de 1% de DMSO se mantuvo constante en la cubeta de ensayo. La reacción se inició añadiendo enzima (8 mU de GR humana, 6,5 mU de GR de *P. falciparum*), y las velocidades iniciales de oxidación de NADPH se monitorizaron a 340 nm (ε_{340 nm} = 6,22 mM⁻¹ cm⁻¹).

60

17.2 Resultados

Se muestran en la figura 2.

5 Los valores de IC_{50} se determinaron para los derivados bencil- (P_TM24, P_TM26, P_TM29, P_TM30, P_TM31, P_TM36, P_TM63) y benzoil sustituidos (P_TM22, P_TM25, P_TM27, P_TM28, P_TM33, P_TM34, P_TM40, y P_TM47), en condiciones de estado estacionario, y se compararon con menadiona como referencia.

10 En el ensayo, se usó una concentración 1 mM de disulfuro de glutatona (GSSG) a fin de seleccionar los inhibidores de glutatona reductasa más potentes. Esta concentración elevada de GSSG usada no es una condición fisiológica para las células, sino más bien una condición patológica para las células a la que la concentración de GSSG comienza a ser tóxica para el parásito.

15 La menadiona presentó un valor de IC_{50} de 42,0 μM para PfGR, y de 27,5 μM para hGR (Bauer et al, J. Am. Chem. Soc. 2006, 128, 10784-10794). En general, todos los derivados bencil- y benzoil sustituidos presentaron valores de IC_{50} que oscilan de 0,8 μM a 8,2 μM para PfGR, y 0,3 μM a 8,6 μM para hGR. En particular en el ensayo de PJGR, la serie bencílica mostró propiedades de inhibición solo moderadas, siendo P_TM26 el mejor inhibidor de PfGR en esta serie, con un valor de IC_{50} de 7,8 μM . La serie bencílica completa tuvo mayores capacidades inhibitoras frente a la GR humana, siendo P_TM29 el mejor inhibidor de hGR en esta serie, con un valor de IC_{50} de 1,6 μM . En comparación con sus análogos bencílicos correspondientes, la serie benzoílica presentó menores valores de IC_{50} : para PfGR, con valores que oscilan de 0,8 μM a 6,3 μM , y para hGR, de 0,3 μM a 2,0 μM , atestiguando un mejor reconocimiento de un grupo ceto próximo al resto de naftoquinona de ciclos repetidos de redox frente a la enzima humana, que da como resultado una inhibición mejorada. El "benzhidrol" P_TM23 también se comportó como un inhibidor de GR muy potente en ambos ensayos enzimáticos, con valores de IC_{50} de 4,5 (PfGR) y 1,3 μM (hGR).

Ejemplo 18: Actividad de 1,4-naftoquinona reductasa de glutatona reductasa de *P. falciparum*

18.1. Materiales y métodos

30 La mezcla del ensayo de reducción consistió en 100 mM de amortiguador de fosfato potásico pH 6,9, 200 mM de KCl, 1 mM de EDTA y 100 μM de NADPH, en un volumen total de 1 ml. La actividad de 1,4-naftoquinona reductasa se determinó registrando las velocidades iniciales en presencia de concentraciones crecientes de naftoquinona (0-300 μM). La 1,4-naftoquinona se disolvió primeramente en DMSO, y se mantuvo constante una concentración final de 1% de DMSO en el ensayo de 1,4-naftoquinona reductasa. Para la determinación de los valores de K_M y V_{max} , las velocidades del estado estacionario se fijaron usando software de análisis de regresión no lineal (Kaleidagraph) para la ecuación de Michaelis-Menten. A partir de estos valores, se calculó el número de recambio k_{cat} y la eficiencia catalítica k_{cat}/K_M .

18.2 Resultados

Se dan en la figura 3.

45 Los parámetros catalíticos de menadiona frente a GF de *Plasmodium falciparum* GR se mostraron en Biot et al, 2004 J. Med. Chem. 47, 5972-5983), que era 82,2 μM y 9,6 min^{-1} para K_M y k_{cat} , respectivamente, conduciendo a una eficiencia catalítica k_{cat}/K_M de 1,99 $\text{mM}^{-1} \text{s}^{-1}$.

50 En comparación con menadiona como referencia, los compuestos ensayados P_TM26, P_TM36, P_TM27, P_TM25, P_TM34 y P_TM33 que poseen un conjunto diverso de sustituyentes mostraron valores bajos de K_M , que oscilan de 6,1 μM (P_TM25) a 56,1 μM (P_TM27), indicando una unión más fuerte a la enzima PJGR cuando se comparan con la menadiona. Solamente P_TM36, con un valor de K_M de 87 μM , mostró afinidad similar por la enzima comparado con menadiona. A partir de las eficiencias catalíticas, expresadas como valores de k_{cat}/K_M , P_TM27, P_TM25, P_TM34, P_TM23, P_TM39, P_TM40, P_TM47, y P_TM63 se comportaron como sustratos muy eficaces de PfGR con respecto a menadiona. Los compuestos con dos restos activos redox, como P_TM63 (con una segunda quinona) y P_TM40 (con un grupo nitrofenilo), mostraron eficiencias catalíticas incrementadas de 17,2 veces y 3,9 veces con respecto a menadiona. También un mayor carácter oxidante, expresado con el derivado de plumbagina P_TM47, condujo a una mayor eficiencia del sustrato de 6,3 veces cuando se compara con menadiona.

60 Ejemplo 19: Actividad de ciclos repetidos de redox de methemoglobina(Fe^{3+}) en oxihemoglobina(Fe^{2+})

19.1 Materiales y métodos

65 Puesto que FPIX(Fe^{2+}) es un inhibidor de la polimerización de hematina, los compuestos que presentan la capacidad para reducir FPIX(Fe^{3+}) a FPIX(Fe^{2+}) pueden contribuir sinérgicamente con la inhibición de GR a un mayor estrés oxidativo en glóbulos rojos infectados. Para evaluar la actividad de ciclos repetidos de redox de

FPIX(Fe^{3+}) en FPIX(Fe^{2+}), montamos un ensayo usando la naftoquinona, el sistema a base de glutatona reductasa/NADPH para regenerar continuamente la dihidronaftoquinona y methemoglobina(Fe^{3+}) (MetHb). El espectro de UV de MetHb entre 300 nm y 700 nm se caracteriza por una absorbancia máxima a 405 nm, y una banda ancha centrada a alrededor de 630 nm. Tras la reducción, el espectro de oxihemoglobina(Fe^{2+}) (OxyHb) muestra un desplazamiento de la absorbancia máxima desde 405 nm hacia 410 nm, y dos bandas débiles a 536 y 576 nm. Como control positivo de esta actividad de ciclos repetidos de redox, usamos azul de metileno 20 μM .

En un tubo Eppendorf que contiene 6,4 mg de MetHb disuelta en 885 μl de amortiguador de GR (47 mM de amortiguador de fosfato potásico pH 6,9, 200 mM de KCl, 100 mM de EDTA), se añadieron 10 μl de 20 mM de P_TM25 disuelto en DMSO y 100 μl de NADPH en amortiguador de GR. La reacción se inició mediante la adición de 5 μl de GR humana, y entonces se incubó a 37°C. En una cubeta de 1 ml, se diluyeron 20 μl de la mezcla de reacción con 980 μl de amortiguador de GR, y se llevó a cabo el espectro de UV entre 300 nm y 700 nm después de 5 min., 10 min., 20 min. y 30 min. de tiempo de incubación. Las concentraciones finales en la mezcla de reacción fueron 100 μM de MetHb, 200 μM de P_TM25, 400 μM de NADPH y 1,06 μmoles de hGR, concentración final de DMSO 1%.

Los espectros se midieron después de 5 min. (azul), 10 min. (negro), 20 min. (verde), y 30 min. (rojo).

19.2 Resultados

Se muestran en la figura 4.

P_TM25 puede sufrir un ciclo repetido de redox de methemoglobina en presencia de GR en condiciones fisiológicas, apoyando el hecho - aunque mostrado solamente para P_TM25 - de que los compuestos de las series 2-bencílica y 2-benzoílica tienen varias dianas que hacen improbable un desarrollo rápido de resistencia en el parásito, es decir, (i) inhibición no competitiva de glutatona reductasas humana y de *Plasmodium falciparum* en el intervalo micromolar bajo con la serie benzoílica que presenta propiedades de inhibición más potentes en comparación con sus análogos bencílicos; (ii) el ciclo repetido de redox de ambas enzimas (sustratos subversivos) que catalizan la glutatona reductasa antioxidante a una enzima prooxidante en presencia de los compuestos, especialmente los derivados 2-benzoílicos, (iii) además del ciclo repetido de redox de methemoglobina en presencia del sistema NADPH/GR y la 2-benzoil menadiona representativa P_TM25.

La figura 4 muestra el efecto del ciclo repetido de redox de 100 μM de MetHb en presencia de 200 μM de P_TM25, 400 μM de NADPH y 1 μmol de GR humana, pero el desplazamiento de la absorbancia máxima desde 405 nm hacia 410 nm ya es visible a partir de 50 μM de P_TM25, como en el caso de menadiona (dato no mostrado). La reacción de P_TM25 con MetHb en presencia de NADPH y GR humana provoca un desplazamiento en la λ_{max} de MetHb (desde 405 hacia 410 nm). Para P_TM25, el desplazamiento comienza a ser visible a una concentración de P_TM de 50 μM , como en el caso de menadiona. En las mismas condiciones, se observó un desplazamiento claro de λ_{max} de MetHb en presencia de 20 μM de Azul de Metileno (MB).

Ejemplo 20: Los efectos antimaláricos y citotóxicos *in vitro*

20.1 Material y métodos

La inhibición del crecimiento de *P. falciparum* por las naftoquinonas se evaluó determinando la concentración inhibidora requerida para exterminar el 50% de los parásitos (valores de IC_{50}) usando diferentes cepas de parásitos y diferentes ensayos.

Los valores de IC_{50} frente a la cepa Dd2 multirresistente se determinaron usando el ensayo de ^3H -hipoxantina (Desjardins et al, 1979), así como para la determinación de los valores de IC_{50} frente a las cepas 3D7 sensibles a cloroquina y la cepa KI resistente a cloroquina. Los valores de IC_{50} frente a Pf-GHA y MRC-5 se determinaron usando el ensayo de lactato deshidrogenasa a base de NBT colorimétrico menos sensible (Makler et al, Am. J. Trop. Med. Hyg. 1993, 48(6), 739-741), basado en reacciones redox.

20.1.1 Determinación de valores de IC_{50} de la inhibición del crecimiento de Dd2

La IC_{50} se ensayó mediante ensayos antiproliferativos *in vitro* estándar (Desjardins et al, 1979 Antimicrob. Agents Chemother 1979, 16, 710-718). Eritrocitos infectados en la etapa de anillo (0,5% de parasitemia, 2,5% de hematocrito) en placas de 96 pocillos se expusieron a los compuestos durante 48 h, y después a hipoxantina radioactiva durante 24 h. La cantidad de radioactividad en el material precipitable sirvió como un índice de la proliferación celular.

20.1.2 Determinación de los valores de IC_{50} de 3D7, K1, y citotoxicidades con células KB humanas.

Cultivos de parásitos. El clon 3D7 sensible a CQ del aislado NF54 (Ponnurai et al, 1981 Trop. Geogr. Med., 33, 50-54), y la cepa KI resistente a cloroquina, a pirimetamina y a cicloguanilo (Tailandia) de *Plasmodium*

falciparum, se adquirieron de MR4 (Malaria Research y Reference Reagent Resource Center, Manassas, VA). El cultivo de *P. falciparum in vitro* se llevó a cabo usando protocolos estándar (Trager et al, 1976 Science, 193, 673-675) con modificaciones. De forma breve, los parásitos se mantuvieron en matraces de cultivo tisular en eritrocitos humanos A Rh+ a 5% de hematocrito en RPMI 1640 suplementado con 25 mM de HEPES, 24 mM de NaHCO₃, 0,2% (p/v) de glucosa, 0,03% de L-glutamina, 150 µM de hipoxantina, y 0,5% de Albumax II® (Invitrogen), en una mezcla de 5% de CO₂/aire, a 37°C, y el medio se cambió diariamente.

Bioensayos antiparasitarios *in vitro*. La susceptibilidad de *P. falciparum* a los fármacos se estudió usando un método modificado (Cameron et al, 2004 J. Biol. Chem. 279, 31429 - 31439) del protocolo descrito previamente (Desjardins et al, 1979). Todos los ensayos incluyeron difosfato de CQ (Sigma, UK) como un patrón, y pocillos de control con eritrocitos infectados no tratados, y no infectados. Los valores de IC₅₀ se obtuvieron mediante análisis de regresión sigmoideal (Microsoft xfit™).

Evaluación de la citotoxicidad. La citotoxicidad sobre células KB humanas (carcinoma orofaríngeo humano) se evaluó usando el ensayo de Azul de Alamar como se describió. El fármaco de control positivo fue podofilotoxina (Sigma). Los valores de IC₅₀ se calcularon comparándolos con blancos y controles sin tratar.

20.1.3 Determinación de los valores de IC₅₀ de Pf-GHA y citotoxicidades frente a células MRC-5

Bioensayos antiparasitarios *in vitro*. La cepa se mantuvo en medio RPMI-1640 suplementado con 0,37 mM de hipoxantina, 25 mM de HEPES, 25 mM de NaHCO₃, y 10% de suero humano O⁺, junto con 2-4% de eritrocitos O⁺ humanos lavados. Todos los cultivos y ensayos se realizaron en una atmósfera de 4% de CO₂, 3% de O₂ y 93% de N₂. Los ensayos se llevan a cabo en placas de microtitulación de 96 pocillos, conteniendo cada pocillo 10 µl de las diluciones acuosas de los compuestos junto con 190 µl del inóculo del parásito de la malaria (1% de parasitemia, 2% de HCT). Después de incubar durante 72 h, las placas se congelan y se almacenan a -20°C. Tras descongelar, se transfieren 20 µl de cada pocillo a otra placa, junto con 100 µl de reactivo Malstat y 20 µl de una mezcla 1/1 de PES (etosulfato de fenazina, 0,1 mg/ml) y NBT (nitro azul de tetrazolio grado III, 2 mg/ml). El cambio de color se mide espectrofotométricamente a 655 nm. Los resultados se expresan como % de reducción en parasitemia, en comparación con pocillos de control. Los compuestos se tratan a 5 concentraciones 64 - 16 - 4 - 1 y 0,25 µM o µg/ml). Como fármacos de referencia, se incluyen artesunato (IC₅₀ = 0,005 + 0,004 µM) y cloroquina (IC₅₀ 0,05 + 0,08 µM).

Evaluación de la citotoxicidad. Células MRC-5_{SV2} humanas se cultivan en MEM de Earl + 5% de FCSi. Los ensayos se llevan a cabo en placas de microtitulación de 96 pocillos, conteniendo cada pocillo alrededor de 10⁴ células/pocillo. Después de 3 días de incubación, la viabilidad celular se evalúa fluorimétricamente tras la adición de resazurina, y se mide la fluorescencia (λ_{ex} 550 nm, λ_{em} 590 nm). Los resultados se expresan como % de reducción en el crecimiento/viabilidad celular en comparación con pocillos de control no tratados, y se determina la CC₅₀. Los compuestos se ensayan a 5 concentraciones (64 - 16 - 4 - 1 y 0,25 µM o mg/ml). Cuando la CC₅₀ es menor que 4 µg/ml o µM, el compuesto se clasifica como tóxico.

20.2 Resultados

Se dan en la figura 5.

El ensayo frente a los parásitos Dd2 reveló 16 compuestos con valores de IC₅₀ por debajo de 100 nM. Como referencias, también se ensayaron fármacos estándar como atovacuona y cloroquina, que presentan valores de IC₅₀ < 0,1 nM y 291 nM respectivamente. Estos 16 compuestos pertenecen a la serie bencílica que posee sustituyentes haluro (P_TM24, P_TM26, P_TM30, P_TM57), (varios) metoxi (P_TM31, P_TM32, P_TM58, P_TM59, P_TM60, P_TM61), -hidroxi (P_TM36), ciano (P_TM41), nitro (P_TM37) y alquilo (P_TM29, P_TM43). El derivado no sustituido P_TM62 fue menos activo. En comparación con la serie bencílica, la serie benzoílica correspondiente presentó menores actividades antimaláricas, siendo los valores de IC₅₀ superiores a 1 µM, excepto en el caso del nitroderivado P_TM40. Con un sustituyente nitro en la posición para con respecto a la cadena bencílica, el compuesto presentó un valor de IC₅₀ de 103 nM, que es tres veces mayor que en el caso de su análogo bencílico P_TM37, con un valor de IC₅₀ de 46 nM.

Cuando se ensayan los compuestos frente a las cepas de *P. falciparum* 3D7 y K1, los resultados confirmaron las elevadas actividades antimaláricas encontradas previamente contra Dd2. Los compuestos más activos pertenecen a la serie bencílica, con valores de IC₅₀ por debajo de 1 µM. Como control, se usó cloroquina, que presenta valores de IC₅₀ de alrededor de 1 µM frente a K1 y de alrededor de 20 nM frente a 3D7. En contraste con los ensayos de Dd2, solamente P_TM21 mostró una actividad elevada (0,27 µM frente a 3D7, y 0,10 µM frente a K1), que no se detectó en el ensayo previo que presenta una actividad frente a Dd2 de 791 nM.

El tercer ensayo - basado en la detección colorimétrica del colorante formazano como indicador de la actividad antimalárica - solamente reveló unos pocos compuestos activos frente a las cepas de parásitos Pf-GHA. Como referencia, se usó atovacuona, que presenta un valor de IC₅₀ de 0,31 µM. P_TM21, P_TM24, P_TM26, P_TM29, P_TM30, P_TM33, P_TM36, P_TM38, P_TM39, P_TM41, P_TM42, P_TM46, P_TM57, P_TM58, P_TM59,

P_TM66, P_TM67, P_TM69, P_TM72, P_TM79, y P_TM81, presentaron una actividad antimalárica con valores de IC₅₀ por debajo de 5 µM, confirmando los efectos antimaláricos, pero ninguno de los compuestos fue tan activo como atovacuona.

5 **Ejemplo 21: La actividad antimalárica frente a cepas de *P. falciparum in vitro* que muestran diferentes grados de resistencia a cloroquina y diversos fármacos antimaláricos conocidos**

21.1. Material y métodos

10 Cultivos de *Plasmodium falciparum*. Se mantuvieron en cultivo en RPMI 1640 (Invitrogen, Paisley, Reino Unido), suplementado con 10% de suero humano (Abcys S.A. París, Francia), y amortiguado con 25 mM de HEPES y 25 mM de NaHCO₃, doce cepas o aislados de parásitos procedentes de un panel amplio de países (África (3D7), Brasil (Bre), Camboya (K2 y K14), Camerún (FCM29), Djibouti (Voll), Gambia (FCR3), Indochina (W2), Nigeria (L1), Senegal (8425), Sierra Leona (D6), y Uganda (PA)). Los parásitos se hicieron crecer en sangre humana A+ en condiciones atmosféricas controladas que consisten en 10% de O₂, 5% de CO₂ y 85% de N₂, a 37°C, con una humedad de 95%.

20 Fármacos. La ferroquina base (SR97193) (FQ) se obtuvo de Sanofi-Aventis (Francia). El difosfato de cloroquina (CQ), el hidrocloreuro de quinina (QN) y la dihidroartemisinina (DHA) se adquirieron de Sigma (Saint Louis, MO). La monodesetilamodiaquina (MDAQ) se obtuvo de la Organización Mundial de la Salud (Ginebra, Suiza), la mefloquina (MQ) de Hoffman-LaRoche (Bale, Suiza), y la lumefantrina (LMF) de Novartis Pharma (Basilea, Suiza).

25 FQ y los compuestos sintéticos se resuspendieron, y entonces se diluyeron en RPMI-DMSO (99 v/1 v) para obtener una concentración final que osciló de 0,125 a 500 nM.

30 CQ se resuspendió en agua en concentraciones que oscilan entre 5 y 3200 nM. QN, MDAQ, MQ, y DHA, que se disolvieron en primer lugar en metanol y después se diluyeron en agua para obtener la concentración final, oscilaron de 5 a 3200 nM para QN, de 1,56 a 1000 nM para MDAQ, 3,2 a 400 nM para MQ, y de 0,1 a 100 nM para DHA. Se prepararon disoluciones madre en etanol para LMF, y entonces se diluyeron en etanol para obtener concentraciones que oscilaron desde 0,5 hasta 310 nM.

35 Ensayos *in vitro*. Para los microensayos isotópicos *in vitro*, se distribuyeron en placas de 96 pocillos 25 µl/pocillo de fármaco antimalárico y 200 µl/pocillo de la suspensión de glóbulos rojos parasitada (parasitemia final, 0,5%; hematocrito final, 1,5%). El crecimiento de los parásitos se evaluó añadiendo 1 µCi de hipoxantina tritiada, con una actividad específica de 14,1 Ci/mmol (Perkin-Elmer, Courtaboeuf, Francia), a cada pocillo en tiempo cero. Las placas se incubaron entonces durante 48 h en una condición atmosférica controlada. Inmediatamente después de la incubación, las placas se congelaron y se descongelaron para lisar los eritrocitos. Los contenidos de cada pocillo se recogieron en microplacas de filtración estándar (Unifilter GF/B; Perkin-Elmer), y se lavaron usando un cosechador celular (Filter-Mate Cell Harvester; Perkin-Elmer). Las microplacas de filtración se secaron, y se colocaron en cada pocillo 25 µl de cóctel de centelleo (Microscint O; Perkin-Elmer). La radioactividad incorporada por los parásitos se midió con un contador de centelleo (Top Count; Perkin-Elmer).

45 La IC₅₀, la concentración de fármaco capaz de inhibir 50% del crecimiento de los parásitos, se evaluó identificando la concentración de fármaco que corresponde a 50% de la captación de hipoxantina tritiada por el parásito en los pocillos de control libres de fármaco. El valor de IC₅₀ se determinó mediante análisis de regresión no lineal de curvas de respuesta frente a la dosis logarítmicas (Riasmart™, Packard, Meriden, USA).

50 Los valores de corte, definidos estadísticamente (>2 SD por encima de la media con o sin correlación con fallos clínicos), para la resistencia *in vitro* o susceptibilidad reducida a cloroquina, quinina, mefloquina, monodesetilamodiaquina, lumefantrina y dihidroartemisinina fueron 100 nM, 800 nM, 30 nM, 60 nM, 150 nM y 10,5 nM, respectivamente.

21.2. Resultados

55 P_TM24, P_TM29, P_TM37, P_TM41, P_TM45, P_TM57, P_TM58, y P_TM60 en las cepas de *P. falciparum*, que exhiben *in vitro* diferentes grados de resistencia a cloroquina (CQ) y a diversos fármacos antimaláricos conocidos, se dan en la figura 6.

60 Desde la más sensible a la más resistente a cloroquina, las cepas son: 3D7, D6, 8425, Voll, L1, PA, Bres, FCR3, W2, K2, K14, y FCM29, y presentaron diversas susceptibilidades a agentes antimaláricos conocidos usados como referencias (figura 6). Con respecto a cloroquina (CQ), las cepas mostraron valores de IC₅₀ d 21,3 (3D7) a 879,0 (FCM29) y de IC₉₀ de 40,4 nM (3D7) a 1241,7 nM (FCM29). Los otros fármacos antimaláricos conocidos son compuestos usados en medicina humana o en estudios clínicos: quinina (QN), monodesetilamodiaquina (MDAQ), lumefantrina (LMF), mefloquina (MQ), dihidroartemisinina (DHA) y ferroquina (FQ).

Ejemplo 22: Actividad antimalárica *in vivo* frente a *P. berghei* en ratones22.1 Material y métodos

5 Los ensayos *in vivo* en el modelo de ratón se realizaron según un protocolo estándar (Peters et al Handbook of
Animal Models of Infection; Academic Press, Londres, 1999; p. 756-771). Los compuestos se ensayaron en el
modelo de *P. berghei* usando el ensayo supresor de 4 días, como se indica por Peters, y usando cloroquina
como control positivo. De forma breve, ratones BALB/c ANKA 18-20 g sin tratamiento previo se infectaron
10 intravenosamente con 2×10^6 glóbulos rojos parasitados, en el día +0. Para la administración, los compuestos se
prepararon recientemente en 10% de DMSO en disolución salina amortiguada con fosfato estéril, el día de uso.
Dos horas después de la infección, los ratones recibieron el primer tratamiento por vía intraperitoneal. Los
ratones se trataron posteriormente en los días +1-3. En el día +4, se prepararon películas de sangre procedentes
de sangre de la cola, y se determinó la parasitemia mediante examen microscópico de películas de sangre
15 teñidas con Giemsa. Los compuestos se ensayaron con una dosis diaria de 50 o 30 mg/kg por vía intraperitoneal
u oral. Como control positivo, se incluyó el tratamiento con cloroquina p.o. a 10 mg/kg/día, y dio como resultado
una inhibición total (dato no mostrado). Las administraciones intraperitoneales de CQ han mostrado actividad
similar (inhibición de 98,9% a 10 mg/kg i.p.). Los ratones se trataron, y los niveles de parasitemia se
determinaron como se describió.

22.2. Resultados

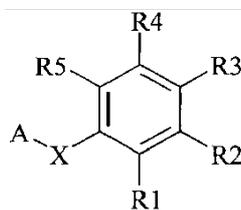
20 Se dan en las figuras 7 y 8.

25 Seis de los compuestos más activos (P_TM24 = HB67, P_TM29, P_TM31, P_TM36, P_TM37, P_TM43) se
ensayaron en ratones infectados con *P. berghei*, mediante administración intraperitoneal. En la figura 7 se dan
los resultados de cribados *in vivo* para los seis compuestos llevados a cabo frente a ratones BALB/c infectados
con ANKA de *P. Berghei* sensibles a cloroquina según el ensayo de cuatro días de Peters. Para fines
comparativos, se incluyen datos adquiridos en los mismos cribados para CQ y los seis derivados. Los
30 compuestos P_TM37, P_TM43, P_TM36, P_TM29 y P_TM24 mostraron actividad significativa en el tratamiento
de 4 días. Los dos fármacos más activos P_TM43 (BJ321) y P_TM37 (BJ323) provocaron una reducción de
43,4% y una reducción de 42,4%, respectivamente, en la parasitemia, usando una dosis diaria de 30 mg/kg. A
este nivel de dosis, P_TM31, P_TM36 y P_TM29 solamente pudieron ocasionar una inhibición de 20,7-28,4% de
la parasitemia, lo que puede resultar de una mala biodisponibilidad. El compuesto P_TM24 (HB67) solamente
35 mostró una disminución de 35,6% en la parasitemia a una dosis diaria de 50 mg/kg ip.

En la figura 8 se dan datos adicionales que muestran los efectos antimaláricos de los compuestos P_TM41,
P_TM45, y P_TM57 en ratones infectados con *P. berghei* mediante administración intraperitoneal.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula (I)

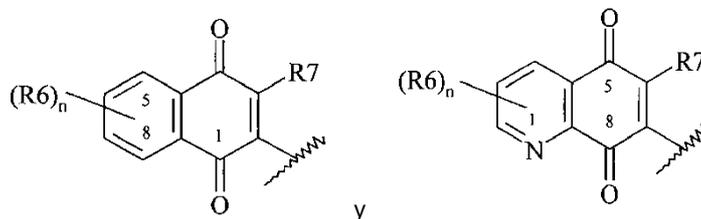


5

en la que

- A se selecciona de entre los siguientes anillos:

10



- representando cada uno de R6, que puede estar en la posición 5, 6, 7, u 8 del anillo fenílico de la naftoquinona, o en la posición 2, 3, o 4 de la quinolin-5,8-diona, independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo (C₁-C₄) lineal o ramificado, un grupo di- o trifluorometilo, un grupo trifluorometoxi, un grupo pentafluorosulfanilo, siendo n un número entero comprendido entre 0 y 4, y representando R7 un grupo metilo,

15

- X representa -C(O)- o -CHY-, seleccionándose Y de entre el grupo que consiste en átomo de hidrógeno, grupo hidroxilo, y un grupo cicloalquilo (C₃-C₆),

20

- R1, R2, R3, R4, R5 representan cada uno independientemente entre sí:

25

- . un átomo de hidrógeno,
- . un átomo de halógeno seleccionado de entre el grupo que consiste en Br, Cl y F,

30

- . un grupo hidroxilo,
- . un grupo alquilo (C₁-C₄) lineal o ramificado seleccionado de entre el grupo que consiste en metilo y *t*-butilo,
- . un grupo di- o trifluorometilo,

35

- . un grupo metoxi,
- . un grupo trifluorometoxi,

40

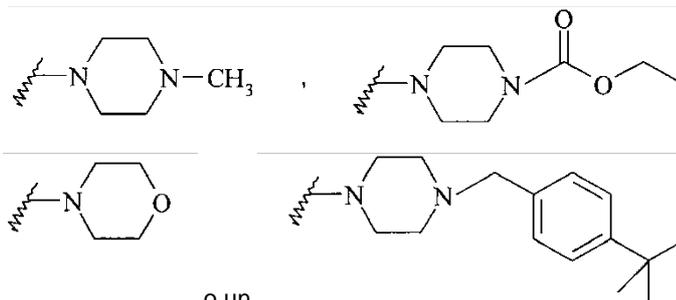
- . un grupo pentafluorosulfanilo,
- . -NO₂,

45

- . -CN,
- . -COOR14, representando R14 un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,
- . -CONH(CH₂)₂CN,
- . -NHBoc,

50

- un grupo seleccionado de entre el grupo que consiste en



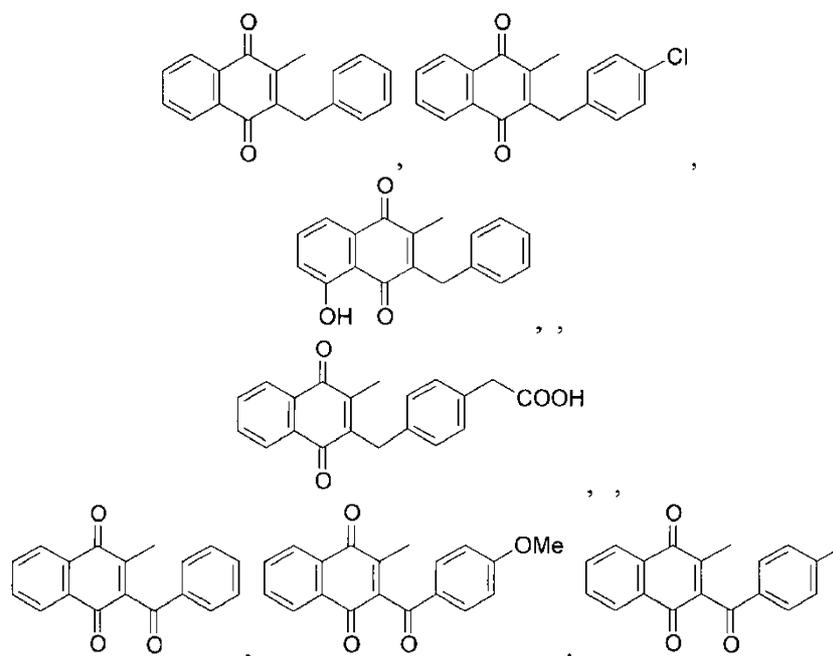
5

o un

- un grupo fenilo sustituido en *para* mediante un grupo *t*-butilo, -NO₂, -N(CH₃)₂, o -NHC(CH₃)₃,

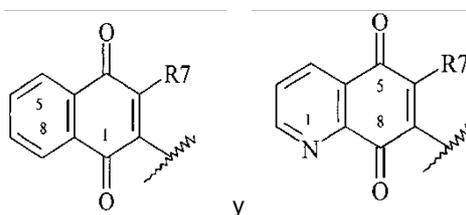
con la condición de que los compuestos de fórmula (I) no sean seleccionados de entre el grupo que consiste en

10



15

- Compuestos según la reivindicación 1, en los que A se selecciona de entre los siguientes anillos:



20

en los que R7 representa un metilo.

- Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en los que X representa -C(O)- o -CH₂-.

25

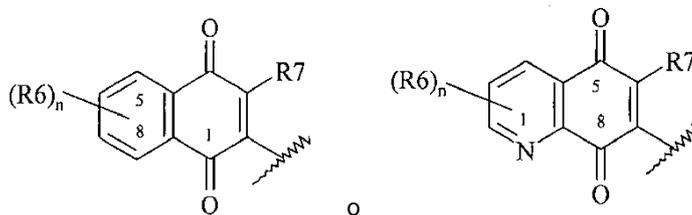
- Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en los que:

- R1, R2, R3, R4 y R5 se seleccionan cada uno independientemente de entre el grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo metoxi, un grupo di- o trifluorometilo y un grupo trifluorometoxi, un grupo pentafluorosulfanilo, o un grupo amino.

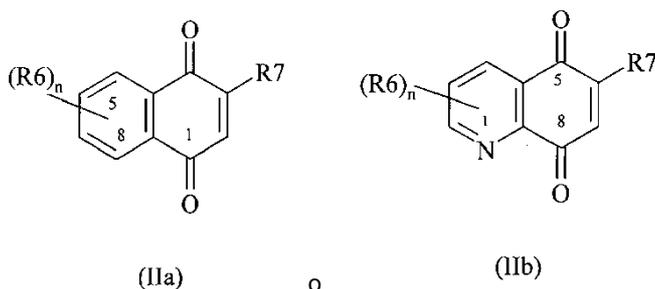
30

- Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en los que R1, R2, R3, R4 y R5 representan un átomo de flúor, un grupo di- o trifluorometilo, o un grupo trifluorometoxi, un grupo pentafluorosulfanilo.

6. Procedimiento para preparar unos compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, en el que A representa:



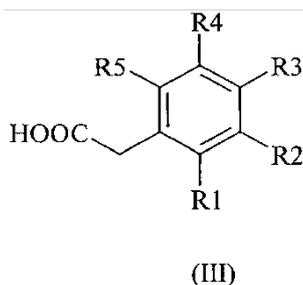
que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (IIa) o (IIb)



10 en las que:

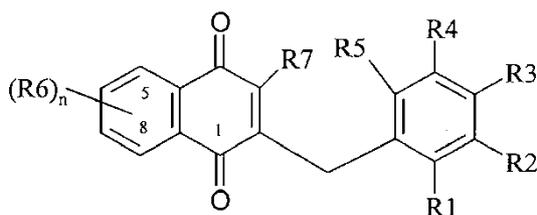
- 15
- cada uno de R6, que puede estar en la posición 5, 6, 7, u 8 del anillo fenílico de la 1,4-naftoquinona, o en la posición 2, 3, o 4 de la quinolin-5,8-diona, representa independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo (C₁-C₄) lineal o ramificado, un grupo di- o trifluorometilo, un grupo trifluorometoxi, un grupo pentafluorosulfanilo, siendo n un número entero comprendido entre 0 y 4, y
 - R7 representa un grupo metilo,

20 con un derivado de ácido fenilacético de fórmula (III)



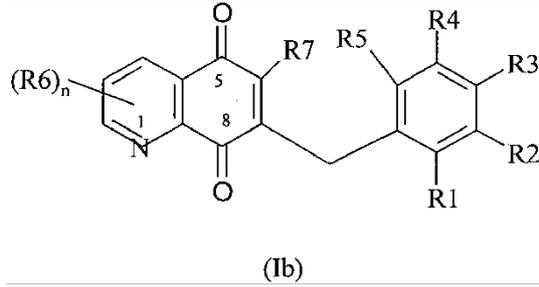
en la que

- 25
- R1, R2, R3, R4 y R5 son tal como se definen en la reivindicación 1, para obtener respectivamente un compuesto de fórmula (Ia)

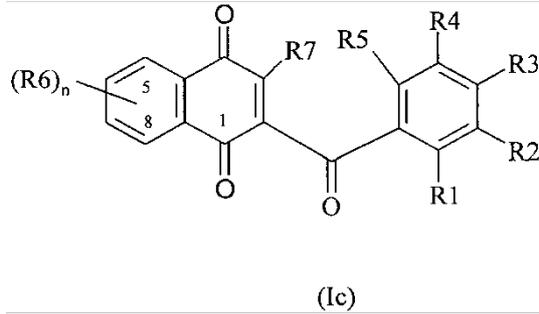


(Ia)

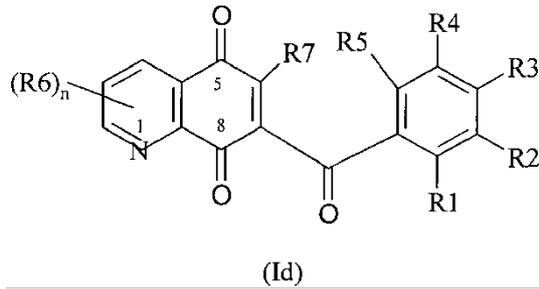
o de fórmula (Ib)



5 que es tratado en condiciones oxidativas para dar respectivamente un compuesto de fórmula (Ic)



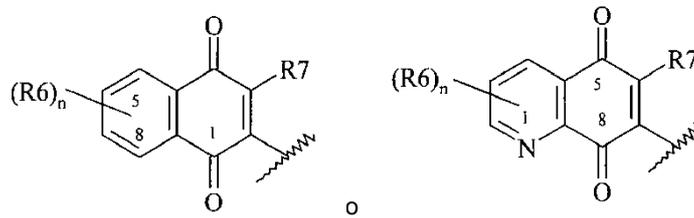
o un compuesto de fórmula (Id)



10

en las que R1, R2, R3, R4, R5, R6 y n son tal como se definen anteriormente.

15 7. Procedimiento para preparar unos compuestos de fórmula (Ia1, Ib1, Ic1, Id1, Ie y If) que corresponden a unos compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que A representa

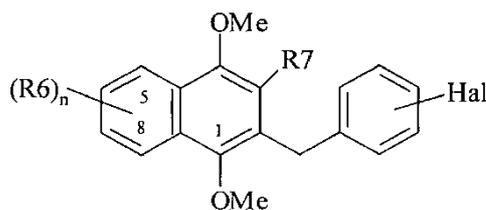


y X representa -CH₂-, o -C(O)-

20

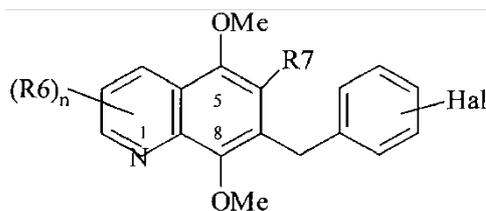
que comprende

a) la preparación de un compuesto de fórmula (IIc)



(IIc)

o de fórmula (IIc)



(IIId)

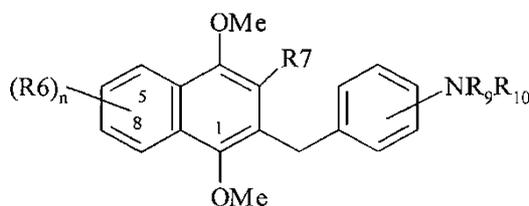
5 en las que

- R6 que puede estar en la posición 5, 6, 7, u 8 del anillo fenílico del 1,4-dimetoxinaftaleno o en la posición 2, 3, o 4 de la 5,8-dimetoxiquinolona, representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo (C₁-C₄) lineal o ramificado, un grupo di- o trifluorometilo, un grupo trifluorometoxi, un grupo pentafluorosulfanilo, y siendo n un número entero comprendido entre 0 y 4,
- R7 representa un grupo metilo, y
- Hal representa un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo

mediante la reducción de las quinonas correspondientes seguido de la metilación de los intermedios dihidronaftoquinónicos al dimetoxinaftaleno de fórmula (IIc) o dimetoxiquinolona (IIId) correspondientes,

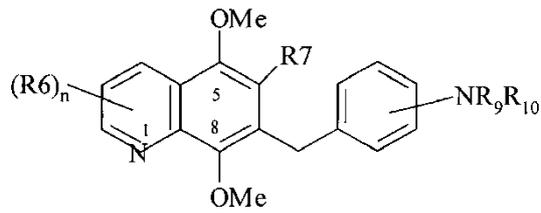
- b) la reacción de respectivamente un compuesto de fórmula (IIc) o (IIId) con un compuesto amino de fórmula HNR₉R₁₀, representando R₉ y R₁₀ cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₄), con la condición de que R₉ y R₁₀ no sean ambos un átomo de hidrógeno, o formando R₉ y R₁₀, con el átomo de nitrógeno que los posee, un grupo cíclico seleccionado de entre el grupo que comprende unos grupos morfolina y piperazina, o estando dichos grupos cíclicos sustituidos, en presencia de un catalizador de paladio y de un ligando de paladio apropiado,

para obtener un compuesto de fórmula (Ie)



(Ie)

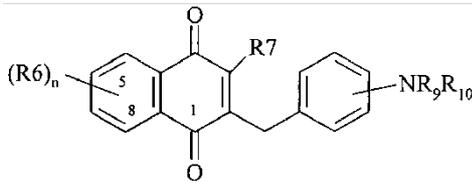
30 o de fórmula (Ie)



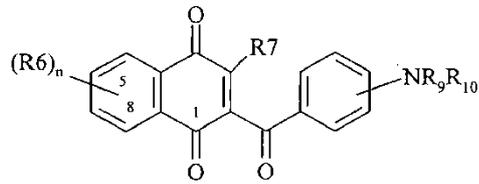
(If)

en la que R6, R7, R9 y R10 son tal como se definen anteriormente,

- 5 c) la reoxidación del compuesto de fórmula (Ie) o (If) para dar los compuestos finales de fórmula (Ia1) o (Ic1)



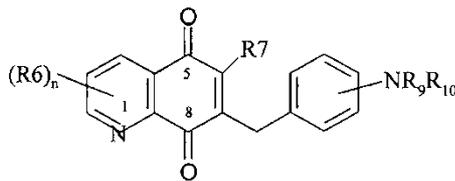
(Ia1)



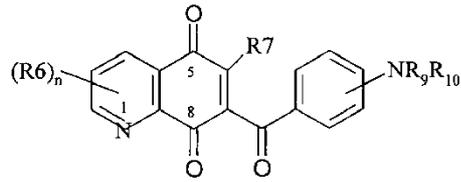
(Ic1)

o un compuesto de fórmula (Ib1) o (Id1)

10

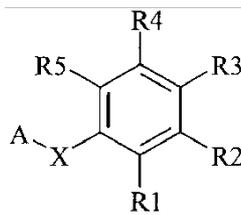


(Ib1)



(Id1)

8. Procedimiento para preparar unos compuestos de fórmula I



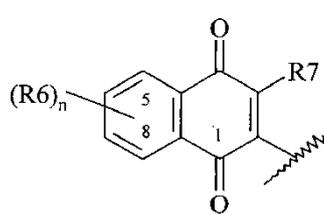
(I)

15

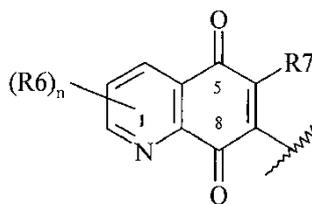
en la que

- A se selecciona de entre los siguientes anillos:

20



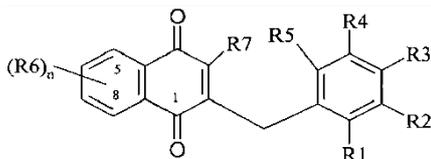
y



representando cada uno de R6, que puede estar en la posición 5, 6, 7, u 8 del anillo fenílico de la naftoquinona, o en la posición 2, 3, o 4 de la quinolin-5,8-diona, independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo (C₁-C₄) lineal o ramificado, un grupo di- o trifluorometilo, un grupo trifluorometoxi, un grupo pentafluorosulfanilo, siendo n un número entero comprendido entre 0 y 4, y representando R7 un grupo metilo,

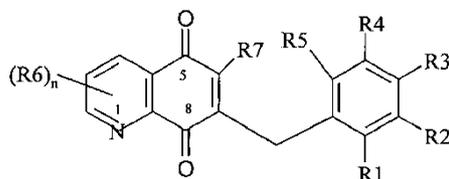
- uno de entre R1, R2, R3, R4, R5 representa un anillo fenílico que posee en la posición para un grupo *terc*butilo, -NO₂, -COOR₁₁, siendo R11 un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₄) lineal o ramificado, o grupo NMe₂,

partiendo del compuesto correspondiente de fórmula (Ia)



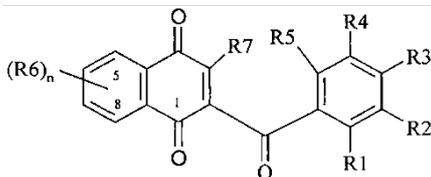
(Ia)

o (Ib)



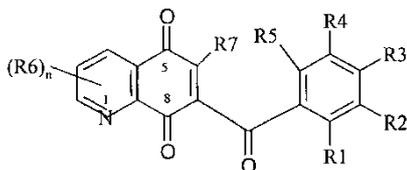
(Ib)

o (Ic)



(Ic)

o (Id)



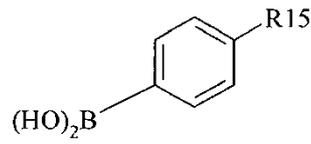
(Id)

en la que

- uno de entre R1, R2, R3, R4 y R5 representa un átomo de halógeno, siendo los otros un átomo de hidrógeno,

- X representa -C(O)- o -CHY-, seleccionándose Y de entre el grupo que comprende un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, y un grupo cicloalquilo (C₃-C₆), y

con un derivado de ácido borónico de fórmula (IV)

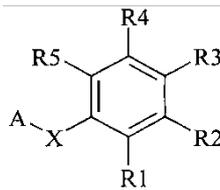


(IV)

en la que R15 representa un grupo *terc*butilo, -NO₂, -COOR11, siendo R11 un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₄) lineal o ramificado, o grupo NMe₂ en presencia de un catalizador de paladio y de una base.

5

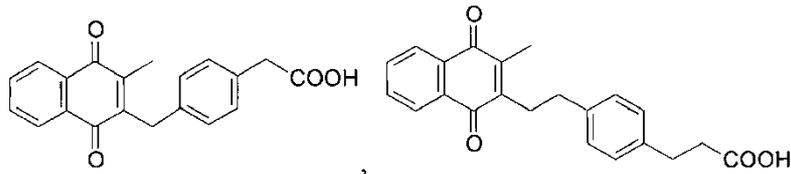
9. Compuestos de fórmula (I),



(I)

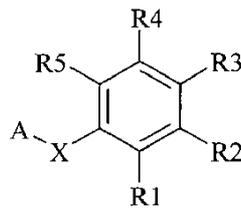
10 en la que A, X, R1, R2, R3, R4, R5 son tal como se definen en la reivindicación 1, para su uso en terapia o profilaxis

con la condición de que los compuestos de fórmula (I) no sean



15

10. Compuestos de fórmula (I),

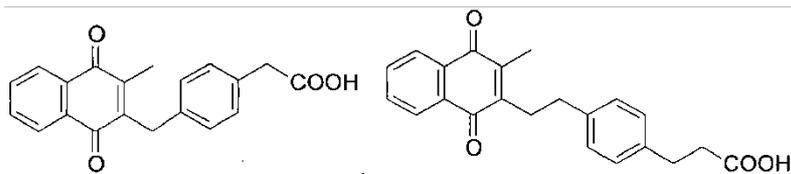


(I)

20

en la que A, X, R1, R2, R3, R4, R5 son tal como se definen en la reivindicación 1,

con la condición de que los compuestos de fórmula (I) no sean

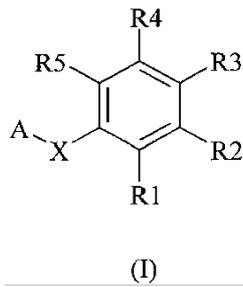


25

para uso como agente antimalárico.

11. Composiciones farmacéuticas que comprenden como ingrediente activo uno o más de los compuestos de fórmula (I)

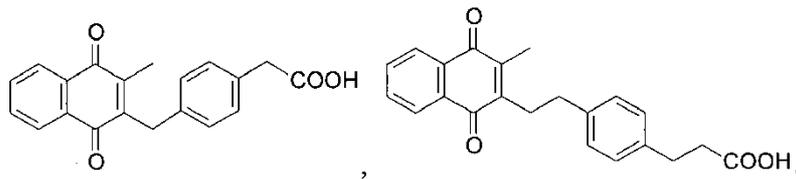
30



en la que A, X, R1, R2, R3, R4, R5 son tal como se definen en la reivindicación 1, en combinación con unos excipientes y/o diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables,

5

con la condición de que los compuestos de fórmula (I) no sean



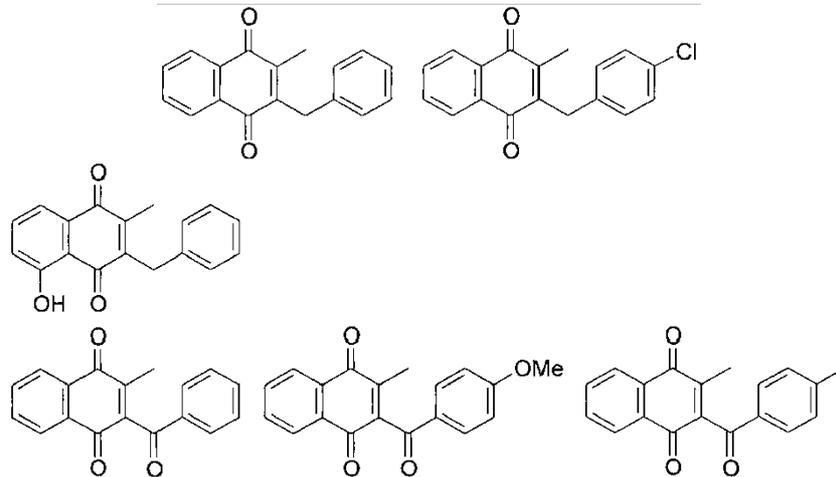
10

12. Composiciones farmacéuticas según la reivindicación 11, que además comprende como ingrediente activo de uno a tres agentes antimaláricos adicionales seleccionados de entre el grupo que comprende atovacuona, cloroquina, amodiaquina, mefloquina, artemisinina, y los peroxanos relacionados del mercado farmacéutico como artesunato, arteeter y artemeter, menadiona, azul de metileno, proguanilo, cicloguanilo, clorproguanilo, pirimetamina, primaquina, piperquina, fosmidomicina, halofantrina, dapsona, trimetoprima, sulfametoxazol, sulfadoxina, para una administración simultánea, separada o secuencial.

15

13. Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, que incluyen los compuestos seleccionados de entre el grupo que consiste en

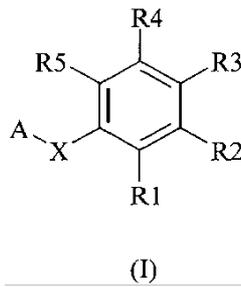
20



para su uso en un método de prevención y o de tratamiento de malaria.

25

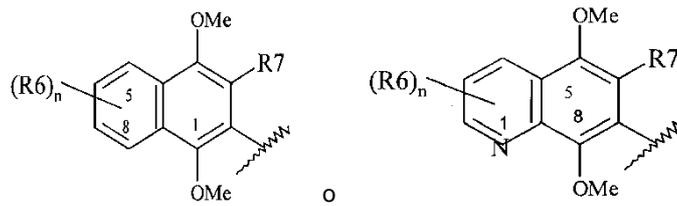
14. Compuestos de fórmula (II) que corresponden a unos compuestos de fórmula (I)



en la que

- (A) representa

5



representando R6, que puede estar en la posición 5, 6, 7, u 8 del anillo fenílico del 1,4-dimetoxinaftaleno, o en la posición 2, 3, o 4 de la 5,8-dimetoxiquinolina, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo (C₁-C₄) lineal o ramificado, un grupo di- o trifluorometilo, un grupo trifluorometoxi, un grupo pentafluorosulfanilo, y siendo n un número entero comprendido entre 0 y 4, y representando R7 un grupo metilo, y

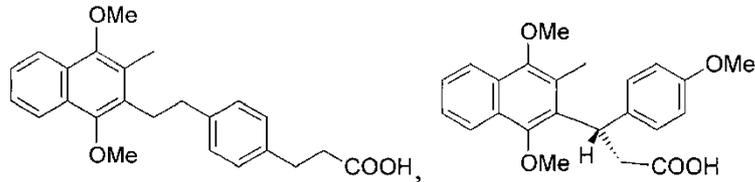
10

- X = CH₂, C(O) o -CHY-, seleccionándose Y de entre el grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, y un grupo cicloalquilo (C₃-C₆),
- R1, R2, R3, R4 y R5 son tal como se definen en la reivindicación 1,

15

con la condición de que los compuestos de fórmula (II) no sean seleccionados de entre el grupo que consiste en

20

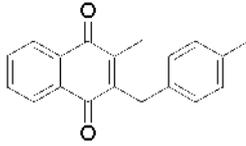


15. Uso de los compuestos según la reivindicación 14 como intermedios para la síntesis de compuestos de fórmula (I).

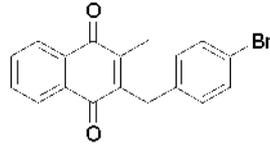
25

FIGURA 1a

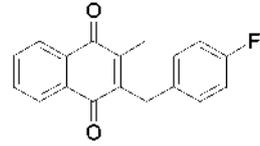
Estructuras de la serie bencílica (1)



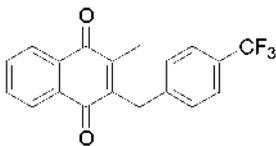
P_TM21



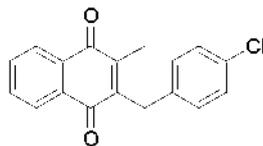
P_TM24 = HB67



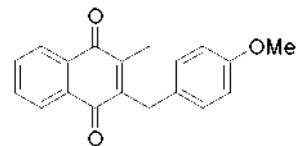
P_TM26



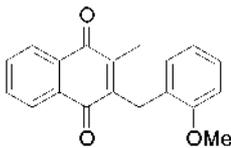
P_TM29



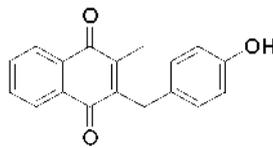
P_TM30



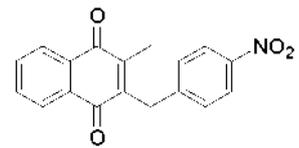
P_TM31



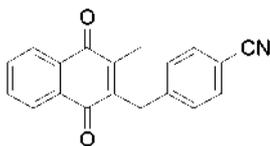
P_TM32



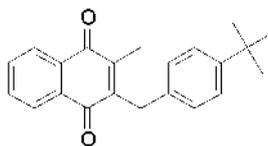
P_TM36



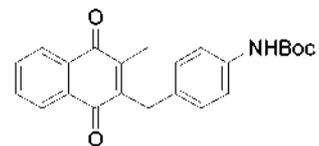
P_TM37



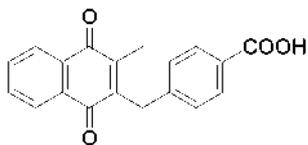
P_TM41



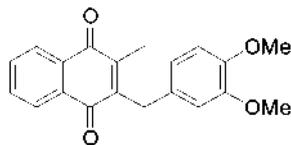
P_TM43



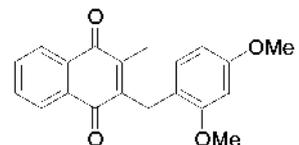
P_TM45



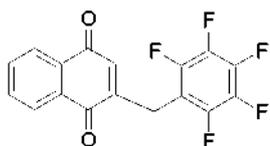
P_TM50



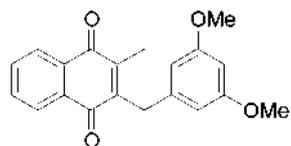
P_TM54



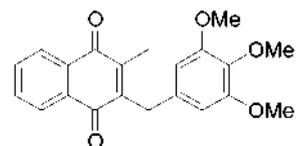
P_TM56



P_TM57



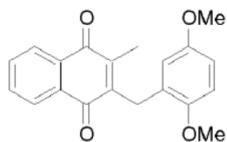
P_TM58



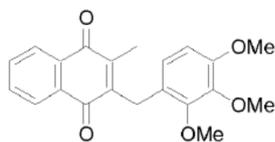
P_TM59

FIGURA 1b

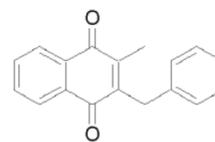
Estructuras de la serie bencílica (2)



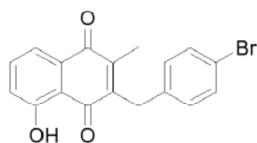
P_TM60



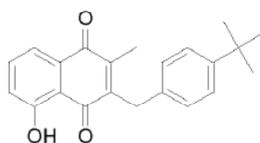
P_TM61



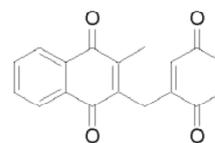
P_TM62



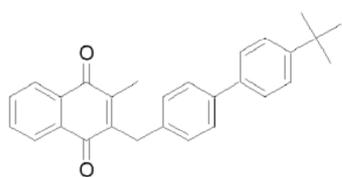
P_TM42



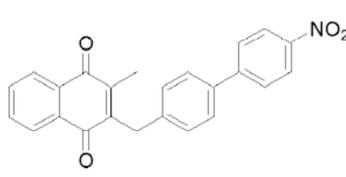
P_TM81



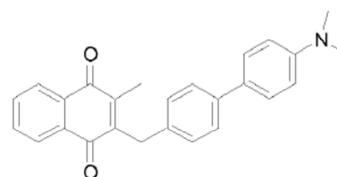
P_TM63



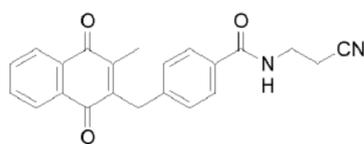
P_TM66



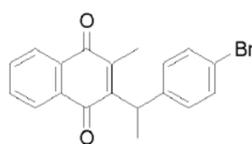
P_TM67



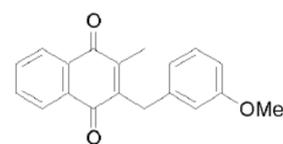
P_TM69



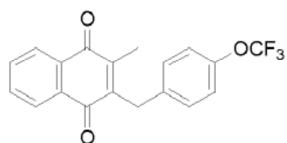
P_TM53



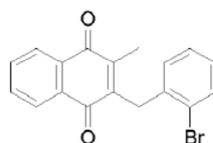
P_TM91



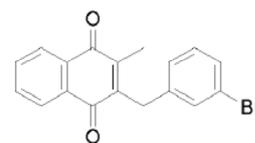
P_TM96



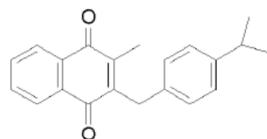
P_TM97



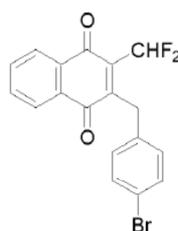
P_TM98



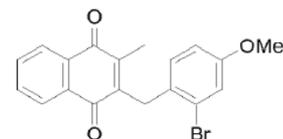
P_TM99



P_TM100



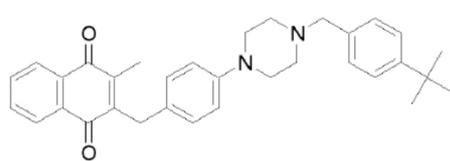
P_TM101



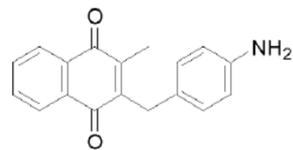
P_TM102

FIGURA 1c

Estructuras de la serie bencílica (3)



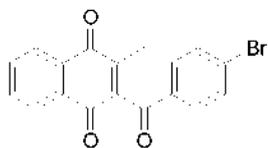
P_TM87



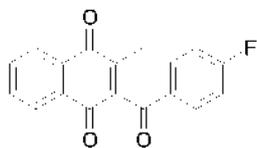
P_TM103

FIGURA 1d

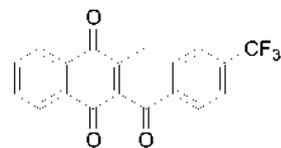
Estructuras de la serie benzoílica



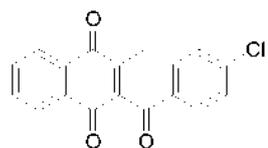
P_TM25



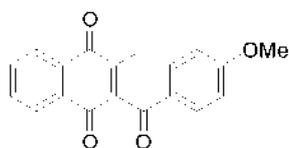
P_TM27



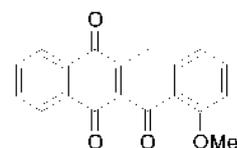
P_TM33



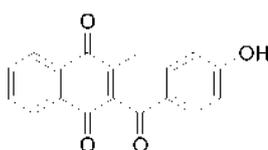
P_TM38



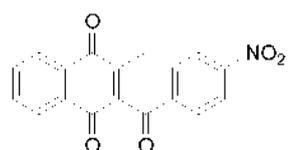
P_TM34



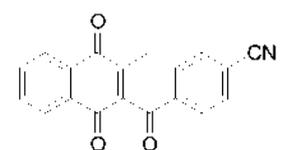
P_TM35



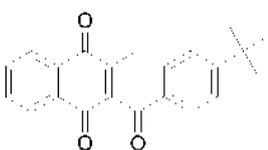
P_TM39



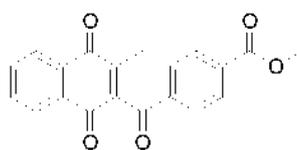
P_TM40



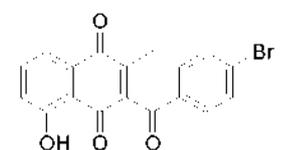
P_TM46



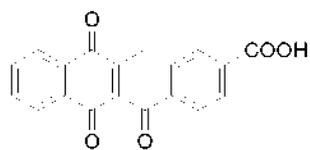
P_TM48



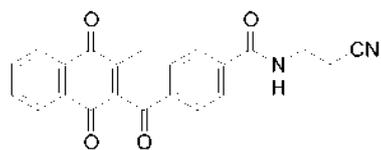
P_TM28



P_TM47



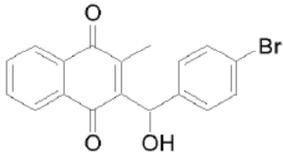
P_TM22



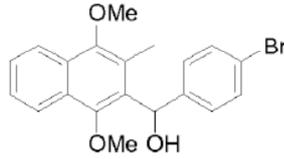
P_TM51

FIGURA 1(e)

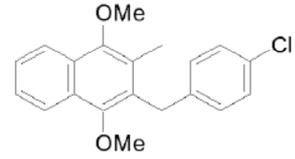
Estructuras de precursores y biometabolitos



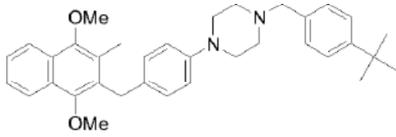
P_TM23



P_TM7



P_TM75



P_TM78

FIGURA 2

Valores de IC₅₀ de derivados bencil- y benzoil sustituidos de menadiona como inhibidores de glutatona reductasas de *P. falciparum* y humana.

	Compuesto	IC ₅₀ (μM)	
		en ensayo de GR de <i>P. falciparum</i> ^a	en ensayo de GR humana ^a
Serie bencilica	P_TM24 = HB67	> 10 ^{c,d} (nd) ^e	1.0 ^c (2.3) ^e
	P_TM26	7.8	3.3
	P_TM30	25	1.5
	P_TM31	17	4.5
	P_TM29	> 50	1.6
	P_TM63	9	12
	P_TM36	8.2	8.6
	Serie benzoilica	P_TM22	1.1
P_TM27		1.5	1.2
P_TM25		1.2	0.3
P_TM34		1.9	1.5
P_TM33		6.3	0.7
P_TM28		n.d.	2.0
P_TM40		0.8	0.4
P_TM47		2.5	0.75
Otros compuestos	menadiona^b	42.0	27.5
	P_TM23	4.5	1.3

FIGURA 3

Actividad de naftoquinona reductasa catalizada por glutatona reductasa

	Compuesto	Actividad de naftoquinona reductasa de <i>PfGR</i>		
		K_M (μM)	k_{cat} (min^{-1})	k_{cat} / K_M ($\text{mM}^{-1} \text{s}^{-1}$)
Serie bencílica	P_TM26	26	2.53	1.62
	P_TM36	87	4.09	0.78
	P_TM63	96.5	198	34.2
	P_TM24 = HB67	n.a.*	n.a.*	n.a.*
Serie benzoílica	P_TM27	56.1	16.7	4.96
	P_TM25	6.1	2.31	6.31
	P_TM39	84.2	26.6	5.26
	P_TM40	18	8.38	7.76
	P_TM47	3.07	2.3	12.5
	P_TM34	38.4	6.6	2.86
	P_TM33	42.4	3.36	1.32
Otros compuestos	Menadiona	82.2	9.6	1.99
	P_TM23	8.5	2.17	4.25

FIGURA 4

Actividad de ciclos repetidos de redox de methemoglobina en presencia del derivado benzoílico **P_TM25**

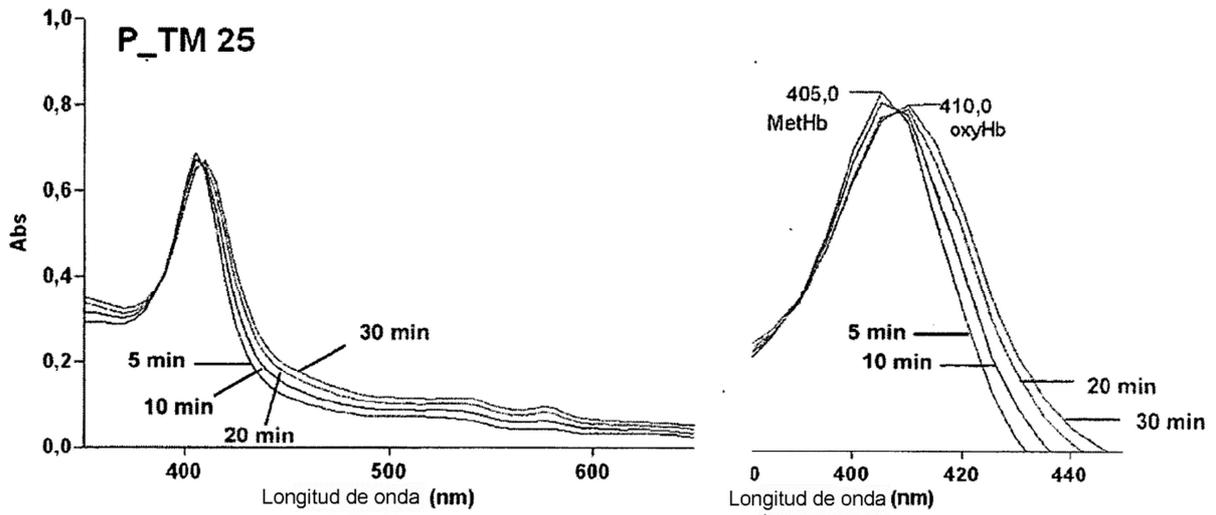


FIGURA 5

Valores de IC₅₀ de derivados de menadiona como agentes citotóxicos frente a parásitos de la malaria (Dd2, 3D7, K1, Pf-GHA) y células humanas (KB, MRC-5) *in vitro*.

Compuesto	Dd2		3D7	K1	Tox	Pf-GHA	Tox
	IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (μM)	IC ₅₀ (μM)	IC ₅₀ (μM)	IC ₅₀ (μM)	MRC-5 (μM)
P_TM21	791		0.27 ^g	0.10 ^g	45.5 ^g	3.00	> 32.00
P_TM22	>1μM		> 30 ^g	13.28 ^g	183.41 ^g	7.00	> 32.00
P_TM23	634						
P_TM24	54	54	n.d.	0.04 ^a	189.5 ^a	4.00	> 32.00
= HB67			0.026 ^h	0.029 ^h	156.65 ^h		
P_TM25	>1μM		1.02 ^g	2.96 ^g	206.49 ^g	> 32.00	> 32.00
P_TM26	65	66	0.2 ^g	0.1 ^g	62 ^g	3.00	12.00
P_TM27	>1μM		2.49 ^a	8.45 ^a	255.21 ^a	> 32.00	> 32.00
P_TM28	>1μM		0.44 ^a	10.97 ^a	211.51 ^a	> 32.00	> 32.00
P_TM29	30	28	0.002 ^a	0.16 ^a	80.26 ^a	1.00	> 32.00
P_TM30	65	34	0.003 ^a	0.11 ^a	8.68 ^a	1.00	> 32.00
P_TM31	95	85	0.041 ^a	0.46 ^a	113.66 ^a	16.00	> 32.00
P_TM32	88	110	0.35 ^a	1.12 ^a	186.48 ^a	11.00	> 32.00
P_TM33	>1μM		1.90 ^a	1.70 ^a	123.81 ^a	3.00	> 32.00
P_TM34	>1μM		1.67 ^a	3.86 ^a	32.42 ^a	> 32.00	> 32.00
P_TM35	>1μM		2.78 ^c	5.50 ^a	58.69 ^a	> 32.00	> 32.00
P_TM36	58	64	0.36 ^a	0.40 ^a	224.9 ^a	4.00	> 32.00
P_TM37	46	54	0.12 ^a	0.19 ^a	58.6 ^a	> 37.00	> 32.00
P_TM38	>1μM		1.14 ^a	3.17 ^a	138.07 ^a	4.00	> 32.00
P_TM39	>1μM		> 30 ^c			5.00	> 32.00
P_TM40	103		1.03 ^c			15.00	> 32.00
P_TM41	48	46	n.d.	7.79	222.74	0.87	> 32.00
P_TM42	190		0.006 ^a	0.35 ^a	7.92 ^a	0.89	> 32.00
P_TM43	80	74	0.0005 ^a	0.005 ^a	45.71 ^a	11.00	10.00
P_TM45	42	43				12.00	> 32.00
P_TM46	>1μM					4.00	> 32.00
P_TM47	>1μM					> 32.00	> 32.00
P_TM48	>1μM					12.00	> 32.00
P_TM50	>1μM		2.3 ^f	5.9 ^f	254.8 ^f	> 32.00	> 32.00
P_TM51	>1μM					> 32.00	> 32.00
P_TM53	552					> 32.00	> 32.00
P_TM54	274					8.00	> 64.00
P_TM56	111					9.00	> 64.00
P_TM57	55	42				< 0.25	> 64.00
P_TM58	21	51				2.00	> 64.00
P_TM59	49	168				2.00	> 64.00
P_TM60	29	58				> 64.00	> 64.00
P_TM61	70	230				> 64.00	> 64.00
P_TM62	>1μM					9.00	> 64.00
P_TM63	>1μM					8.00	> 64.00
P_TM64	262					6.35	33.01
P_TM65	417					7.81	> 64.00

FIGURA 6: Valores de IC₅₀ e IC₉₀ frente a diversas cepas de *P. falciparum*

Compuestos	3D7		W2		K2		K14		Bres		FCM29		8425		D6		LI		FCR3		PA		Voll	
	IC ₅₀ [CI95%]	IC ₉₀ [CI95%]																						
CQ	21.3 [17.9-25.3]	40.4 [33.1-49.0]	485.3 [377-625]	693.4 [598-805]	493.2 [388-626]	648.6 [529-795]	1128.8 [1002-1228]	1241.7 [1129-1365]	422.6 [335-500]	613.8 [501-672]	879.0 [771-1002]	1241.7 [1129-1365]	33.5 [19.6-56.9]	59.2 [45.5-76.9]	44.4 [37.2-52.9]	33.0 [18.6-58.0]	41.8 [35.5-49.2]	471.5 [376-607]	685.5 [555-848]	380.1 [375-398]	481.1 [375-619]	262.1 [236-292]	216.2 [214-215]	
QN	103.8 [73-148]	597.0 [512-696]	683.9 [576-812]	1247.4 [1109-1403]	638.6 [558-687]	1310.1 [1178-1785]	1636.8 [1404-1908]	1393.5 [1242-1583]	488.7 [392-500]	613.8 [574-827]	543.3 [416-709]	1199.5 [1022-1405]	130.3 [97-195]	389.9 [272-560]	61.8 [44-85.9]	44.5 [37-64.0]	995.4 [809-1225]	665.3 [546-811]	1111.7 [928-1332]	626.6 [505-778]	1106.6 [871-1466]	421.7 [377-472]	843.3 [752-944]	
MDAQ	19.5 [14.4-26.9]	31.4 [21.4-42.1]	146.2 [115-189]	201.8 [170-240]	91.2 [81-103]	143.6 [134-172]	220.3 [180-270]	407.4 [349-475]	100.2 [85-119]	143.2 [116-176]	317.7 [278-369]	407.4 [349-475]	24.4 [20.9-33.2]	41.4 [29.5-57.3]	37.0 [31.1-27.3]	17.5 [11.1-27.3]	86.1 [72-103]	125.0 [96-162]	79.1 [66.3-94.3]	72.8 [56.6-92.7]	106.4 [85-138]	77.5 [71.1-88.4]	11.1 [102-26]	
LMF	23.6 [18.7-29.7]	47.3 [37-60.4]	36.1 [26.7-48.8]	61.9 [48.6-79.9]	25.8 [21.6-30.7]	50.0 [39.7-52.9]	48.8 [39.8-59.7]	48.8 [38.4-52.9]	26.5 [21.2-33.9]	41.1 [31.9-52.9]	16.8 [11.9-23.6]	29.4 [26.4-32.8]	29.1 [25.7-33.0]	49.9 [41.8-59.6]	35.4 [31.1-40.2]	65.3 [59.1-72.1]	21.4 [17.5-24.3]	35.7 [30.0-42.8]	23.8 [19.5-26.7]	20.9 [15.7-17.8]	41.2 [31.6-49.1]	24.6 [20.2-30.4]	4.1 [31.9]	
MQ	52.1 [47.0-57.8]	119.4 [103-138]	32.0 [27.4-37.3]	49.2 [41.5-58.4]	33.3 [28.2-39.3]	97.3 [82-116]	30.7 [26.6-35.9]	94.2 [83-107]	30.2 [23.1-39.1]	51.5 [40.0-65.1]	27.5 [21.1-26.0]	49.1 [32.8-74.4]	41.1 [38.7-50.2]	85.3 [71.2-98.1]	62.1 [52.5-73.4]	62.1 [52.5-73.4]	38.0 [32.3-44.7]	78.5 [68.0-90.7]	35.9 [28.5-45.2]	36.9 [31.5-43.2]	63.2 [53.3-75.1]	32.5 [25.8-46.9]	5.0 [42.2]	
DHA	1.9 [1.1-2.7]	3.5 [2.7-4.6]	2.5 [1.9-3.3]	4.2 [3.1-5.6]	1.4 [0.9-2.2]	2.9 [1.7-3.9]	2.9 [1.6-5.5]	1.1 [0.6-2.2]	1.2 [0.6-2.2]	2.8 [1.3-3.0]	1.1 [0.7-1.6]	2.3 [1.2-2.8]	1.6 [0.9-2.6]	3.1 [2.1-4.7]	1.4 [1.1-1.8]	2.4 [2.1-2.8]	1.1 [0.8-1.6]	2.1 [1.7-2.5]	0.9 [0.5-1.6]	1.4 [0.9-2.1]	2.2 [1.5-3.1]	1.9 [0.5-1.9]		
FQ	3.5 [3.6-4.0]	6.5 [5.8-7.3]	7.1 [6.7-7.4]	12.6 [11.4-13.9]	12.6 [11.0-14.4]	16.3 [12.7-20.7]	25.6 [17.5-37.3]	10.0 [8.8-10.3]	1.2 [0.8-1.8]	13.7 [10.1-18.4]	10.0 [9.8-10.3]	19.3 [17.5-21.3]	6.5 [6.4-6.7]	9.4 [8.2-10.8]	5.6 [5.1-6.1]	8.0 [7.7-8.3]	5.6 [5.1-6.1]	8.0 [6.3-10.2]	11.5 [9.7-13.5]	7.8 [6.8-7.2]	13.0 [10.5-16.1]	11.0 [8.8-13.6]		
PTM24	13.2 [11.5-179]	309.4 [272-331]	216.3 [178-263]	350.0 [311-394]	120.0 [87-165]	271.6 [234-315]	277.3 [241-319]	342.8 [318-370]	195.0 [162-235]	342.8 [318-370]	24.4 [13.0-46.0]	76.7 [58-155]	177.2 [176-180]	242.7 [155-379]	174.2 [145-210]	332.6 [298-351]	330.3 [304-335]	261.2 [236-294]	116.1 [101-133]	279.9 [254-299]	370.4 [345-399]	113.2 [95-131]		
PTM29	91.2 [80-111]	246.6 [216-281]	215.3 [198-235]	388.1 [349-389]	163.3 [134-199]	310.5 [272-354]	57.2 [41.5-78.7]	92.3 [82-104]	191.4 [177-207]	328.1 [297-362]	41.0 [36.2-46.6]	107.4 [95-135]	54.3 [46.2-60.9]	435.8 [335-197]	338.0 [315-197]	248.3 [210-189]	248.3 [210-189]	201.4 [172-328]	73.5 [48-112]	160.7 [92-167]	195.0 [162-235]	68.6 [44-107]		
PTM37	19.6 [132-169]	308.3 [293-324]	176.2 [148-196]	311.9 [272-357]	140.9 [133-149]	381.3 [295-308]	192.8 [176-209]	335.0 [313-358]	173.4 [156-197]	327.3 [314-341]	18.0 [12.8-25.4]	72.4 [51-102]	105.9 [75-149]	247.2 [185-330]	175.8 [165-187]	373.3 [316-339]	113.2 [97-131]	256.6 [172-321]	124.5 [108-131]	240.7 [92-167]	382.5 [239-344]	172.1 [110-148]		
PTM41	111.3 [121-162]	305.5 [191-231]	163.7 [132-221]	319.9 [285-361]	104.5 [96-113]	266.7 [229-271]	320.7 [284-300]	305.5 [279-344]	145.9 [116-184]	305.5 [279-344]	25.5 [20.3-32.1]	101.2 [76-135]	66.2 [40-131]	223.2 [198-250]	357.8 [311-370]	316.2 [280-325]	111.4 [81-154]	111.4 [81-154]	111.0 [92-141]	73.8 [69.9-77.9]	163.3 [156-171]	102.8 [100-106]		
PTM45	271.3 [205-236]	356.5 [339-375]	209.4 [189-236]	353.2 [305-395]	134.9 [114-160]	299.2 [280-320]	322.1 [307-339]	353.2 [329-390]	227.5 [206-251]	353.2 [329-390]	108.1 [92-128]	276.4 [250-292]	150.3 [110-205]	309.0 [274-349]	224.9 [199-258]	363.9 [325-384]	117.8 [96-144]	278.0 [257-300]	314.1 [288-329]	323.6 [161-83]	323.6 [302-336]	141.3 [107-186]		
PTM57	171.0 [159-184]	325.8 [317-335]	220.3 [194-250]	340.6 [343-379]	146.9 [108-206]	290.4 [247-342]	351.2 [248-389]	493.7 [459-486.7]	153.8 [134-177]	313.3 [297-331]	49.7 [35.9-68.7]	166.0 [122-214]	71.2 [42-141]	229.6 [174-302]	183.2 [141-230]	341.0 [300-390]	140.3 [99-206]	301.3 [245-346]	280.9 [184-220]	312.8 [89-126]	269.8 [250-291]	128.5 [108-153]		
PTM58	156.3 [134-183]	314.1 [296-338]	266.6 [199-342]	384.6 [348-425]	166.2 [153-178]	322.1 [314-331]	331.1 [307-358]	336.5 [323-351]	185.8 [167-207]	336.5 [323-351]	91.4 [65-120]	213.8 [166-285]	373.3 [165-176]	327.3 [322-333]	187.1 [178-197]	331.2 [322-347]	172.6 [149-200]	329.6 [311-330]	129.4 [122-138]	291.7 [282-300]	322.9 [303-344]	171.0 [152-192]		
PTM60	162.9 [159-167]	319.2 [316-321]	150.0 [119-180]	304.8 [271-341]	140.6 [124-157]	301.3 [289-314]	321.4 [306-338]	331.9 [320-333]	179.9 [179-181]	331.9 [320-333]	82.2 [66-102]	221.3 [199-217]	141.2 [117-179]	304.1 [279-331]	155.6 [131-185]	261.2 [179-382]	138.3 [135-144]	295.8 [284-308]	216.1 [122-158]	388.7 [284-316]	299.2 [284-316]	109.4 [96-125]		

Compuesto	Dd2		3D7	K1	Tox	Pf-GHA	Tox
	IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (μM)	IC ₅₀ (μM)	IC ₅₀ (μM)	IC ₅₀ (μM)	MRC-5 (μM)
P_TM66	485					1.49	> 64.00
P_TM67	474					1.85	> 64.00
P_TM69	223					2.31	> 64.00
P_TM72	218					1.95	57.20
P_TM76	>1μM					53.98	43.85
P_TM77	>1μM					> 64.00	> 64.00
P_TM78	>1μM					> 64.00	> 64.00
P_TM79	>1μM					2.31	> 64.00
P_TM80	>1μM					-	-
P_TM81	>1μM					< 0.25	17.80
P_TM82	>1μM					-	-
P_TM87	369					< 0.25	38.05
Atovaquona	< 0.1					0.31	> 64.00
Cloroquina	291					< 0.25	51.54

FIGURA 7: Reducción de parasitemia en ratones CD1 infectados con ANKA de *Plasmodium berghei*.

Compuesto	Dosis	% de reducción i.p.	% de reducción p.o.
Control no tratado	-	0	0
Cloroquina	10 mg/kg. x4	94.9	98.8
P_TM24(HB67)	30 mg/kg x4	n.d.	0
P_TM24(HB67)	50 mg/kg x4	35.6*	0.8
P_TM37(BJ323)	30 mg/kg x4	42.4	10.4
P_TM43 (BJ321)	30 mg/kg x4	43.4	34.9
P_TM31	30 mg/kg x4	24.4	n.d.
P_TM36 (BJ319)	30 mg/kg x4	28.4	n.d.
P_TM29	30 mg/kg x4	20.7	n.d.

FIGURA 8: Actividad antimalárica in vivo en ratones infectados con *P. berghei*

Compuesto	Tratamiento	Animales	% de parasitemia (dpi)				% de supresión (dpi)				Estado de salud
			4	7	11	14	4	7	11	14	
Control no tratado	-	5	38.28	42.2	67.7	61.9	0	0	0	0	A partir del d4 p.i. en adelante: aspecto pobre, temblor, pérdida de peso corporal, pelo áspero, 4 animales murieron antes de d7 p.i.
CQ	10 mg/kg	5	5.24	9.8	32.1	56.2	86.30	76.84	52.66	9.23	A partir del d9 p.i. en adelante: aspecto pobre, temblor, pérdida de peso corporal, pelo áspero Un animal murió antes de d14 p.i.
P_TM41	50 mg/kg	4	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	A partir del d7 p.i. en adelante: aspecto pobre, todos los animales murieron antes de d11 p.i.
P_TM45	50 mg/kg	4	9.37	7.7	41.9	69.3	75.52	81.79	38.12	11.97	A partir del d7 p.i. en adelante: aspecto pobre (intermitente), un animal murió antes de d14 p.i.
P_TM57	50 mg/kg	4	9.19	17.3	38.8	63.1	75.99	58.90	42.69	- 1.87	A partir del d8 p.i. en adelante: aspecto pobre (intermitente), 3 animales murieron antes de d14 p.i.