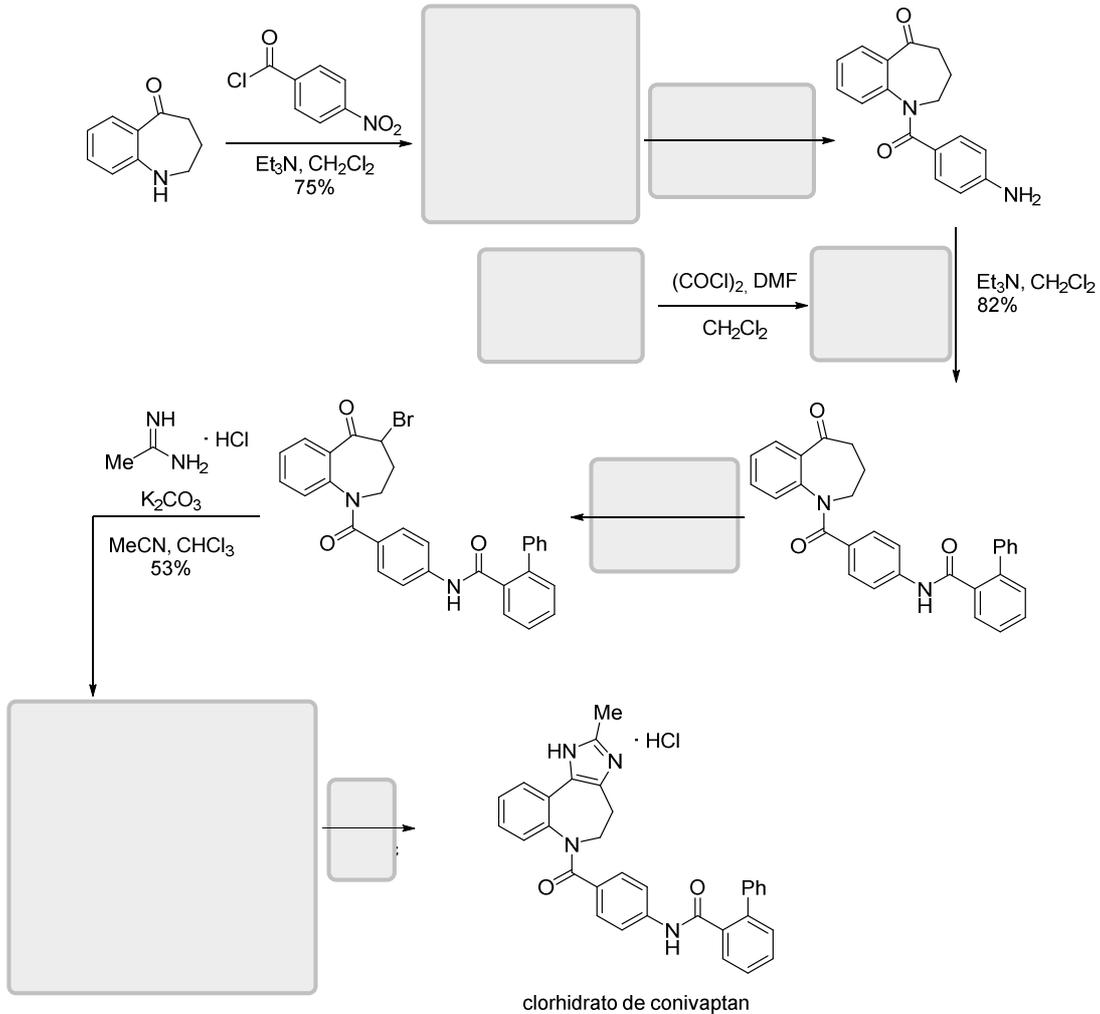


Tema 4

Estrategias Sintéticas de Fármacos. Ejercicios

1. El clorhidrato de conivaptan es un doble antagonista de receptores de arginina vasopresina (AVP) V1A y V2 no peptídico. En el siguiente esquema se muestra una ruta sintética diseñada para el acceso a conivaptan. Complete el esquema sintético indicando los reactivos y productos cuando sea necesario, así como los mecanismos de reacción.





2. El acetilacetato de *tert*-butilo reacciona con sodio metálico empleando la mezcla dioxano/*t*-BuOH como disolvente y a continuación se añadió bromometano para proporcionar el producto A. Este compuesto se hizo reaccionar con metóxido sódico y (*E*)-4-metoxi-2-butenal, para obtener el derivado B (C₁₄H₂₄O₅), que presenta un triplete a 9.72 ppm en su espectro de RMN-¹H. A continuación, el compuesto B se calentó a reflujo en una mezcla AcOH/H₂O/HCl (100:1:10), proporcionando el compuesto cíclico C (C₉H₁₄O₂). A continuación, se hizo reaccionar a C con 4-nitro-2-butanona en presencia de un equivalente de carbonato sódico en THF a temperatura ambiente, aislando D de forma limpia y con un excelente rendimiento. Finalmente, el tratamiento de D con ácido acético a reflujo, generó el compuesto E (C₁₃H₁₉NO₄), quién por tratamiento con una base fuerte a reflujo de DMSO para promover la eliminación de ácido nitroso permitió acceder al derivado F (C₁₃H₁₈O₂). Este compuesto es un potente inhibidor de la enzima β-secretasa-1, que participa en la formación de β-péptidos amiloideos en torno a la mielina durante su degradación y que por tanto está considerado como un posible candidato como fármaco en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer. (a) Describa y complete el esquema sintético. (b) De una explicación mecanística a los pasos de formación de C y E que también sea consistente con la regioselectividad del proceso. Datos espectroscópicos del compuesto C: RMN-¹H (CDCl₃, 25°C, δ, ppm): 7.42 (dt, 1H, *J* = 10.9, 6.2 Hz), 6.07 (d, 1H, *J* = 10.9); 3.23 (s, 3H), 3.12 (d, 2H, *J* = 7.0Hz), 2.27 (m, 1H), 2.00 (dd, 2H, *J* = 6.2, 2.1), 1.85 (m, 1H), 1.09 (d, 3H, *J* = 6.8). RMN-¹³C (CDCl₃, 25°C, δ, ppm): 11.7, 27.2, 32.4, 48.3, 59.6, 60.4, 129.3, 147.5, 203.7.

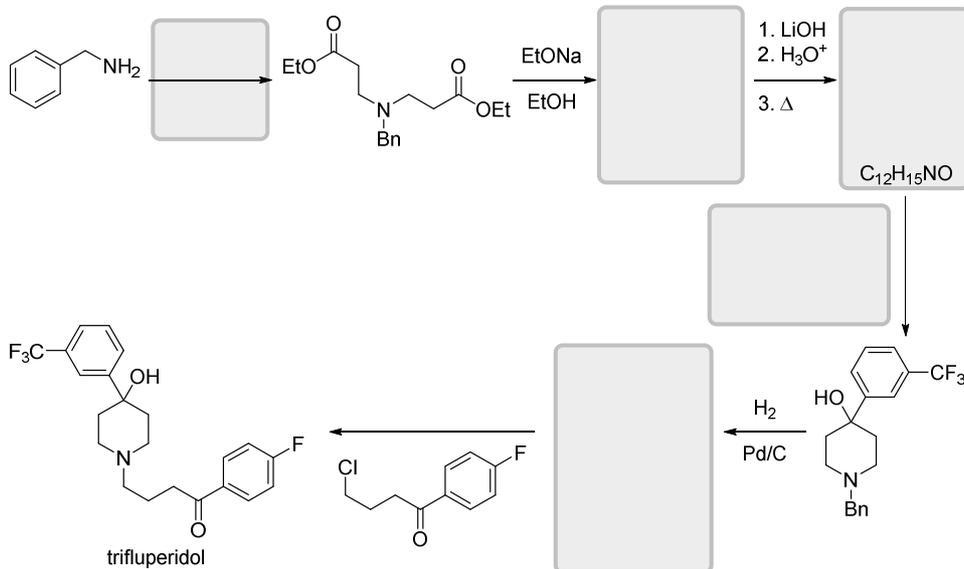


3. El trifluperidol es un fármaco antipsicótico de la familia de butirofenonas que se emplea como antagonista del receptor de dopamina D2. El efecto de este fármaco como inhibidor de ciertas anfetaminas llevó a un estudio a concluir que se necesitaba una concentración medida en sangre de 40 ng/g (para ratones de laboratorio). Se ha diseñado una síntesis que permite obtener este fármaco de manera rápida y eficaz a través de la ruta sintética que se muestra a continuación. (a) Indique los productos y reactivos necesarios para completar la ruta sintética. (b) Indique el mecanismo de la reacción de tipo Friedel-Crafts necesario para la construcción del primer fragmento. (c) Indique los nombres y tipos de mecanismos que ocurren en cada una de las etapas de preparación implicadas en la síntesis del trifluperidol.

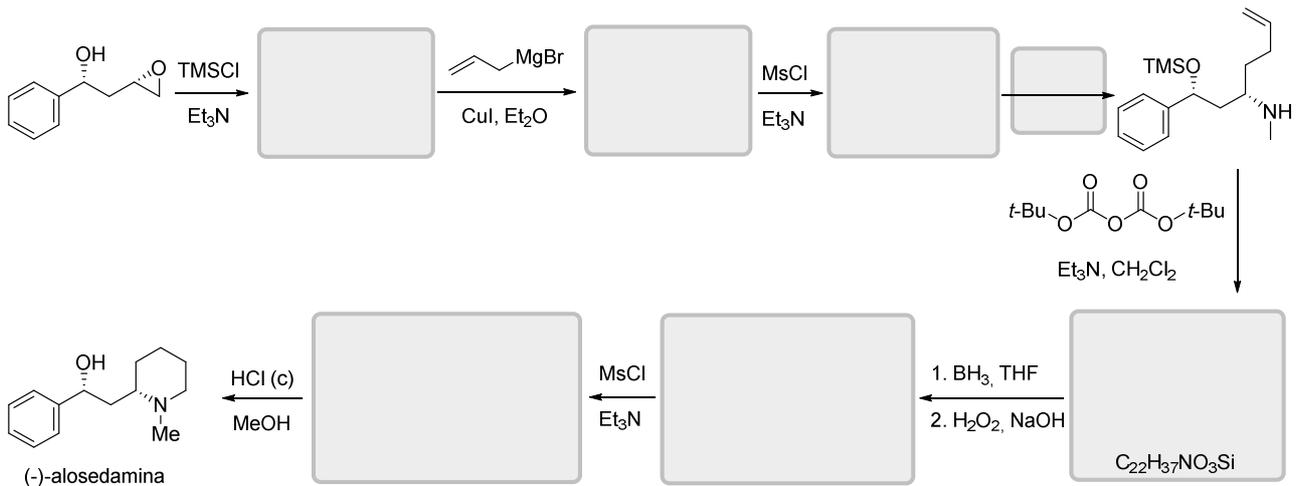
Síntesis del primer fragmento



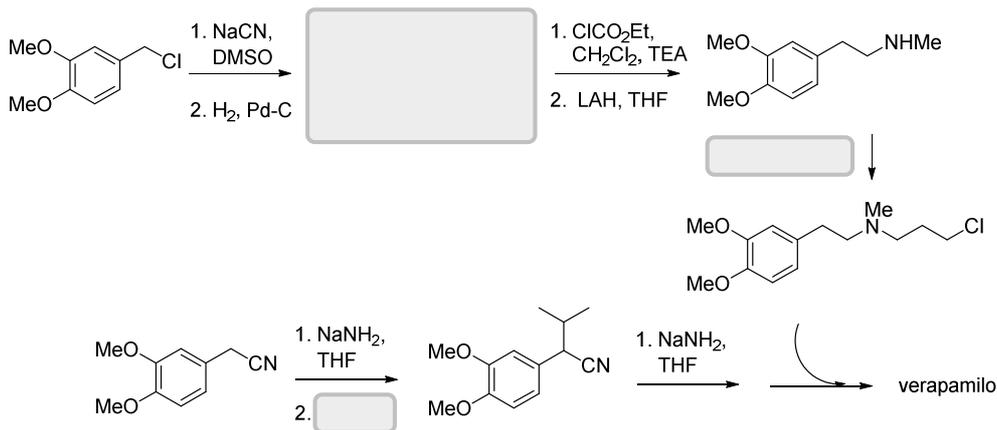
Síntesis del segundo fragmento y acoplamiento entre fragmentos



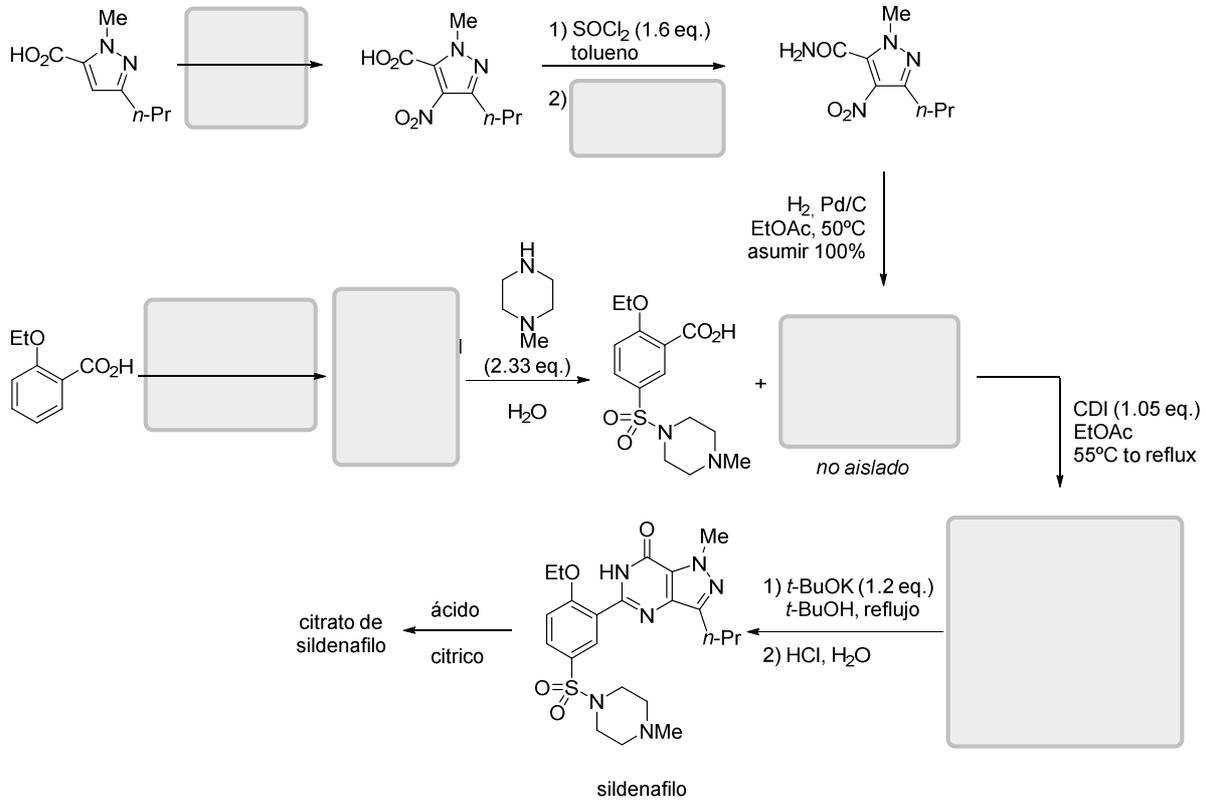
4. (-)-Alosetamina es una forma aislada de alcaloide *Lobelia inflata* (tabaco indio). Como muchos otros alcaloides con estructura de la piperidina, este compuesto resulta tóxico para el consumo humano. Sin embargo, se ha utilizado muy recientemente para el tratamiento de enfermedades respiratorias como el asma, la bronquitis y la neumonía. Debido a que no se conocen todas las propiedades biológicas y las aplicaciones de esta familia de compuestos, se ha desarrollado recientemente una nueva ruta dirigida hacia la síntesis enantioselectiva de este alcaloide. Además, esta estrategia también podría adaptarse para la preparación de diferentes análogos con el fin de estudiar la SAR. (a) Complete el esquema sintético que indica la estructura y la estereoquímica de todos los intermedios y el mecanismo que opera en cada una de las reacciones.



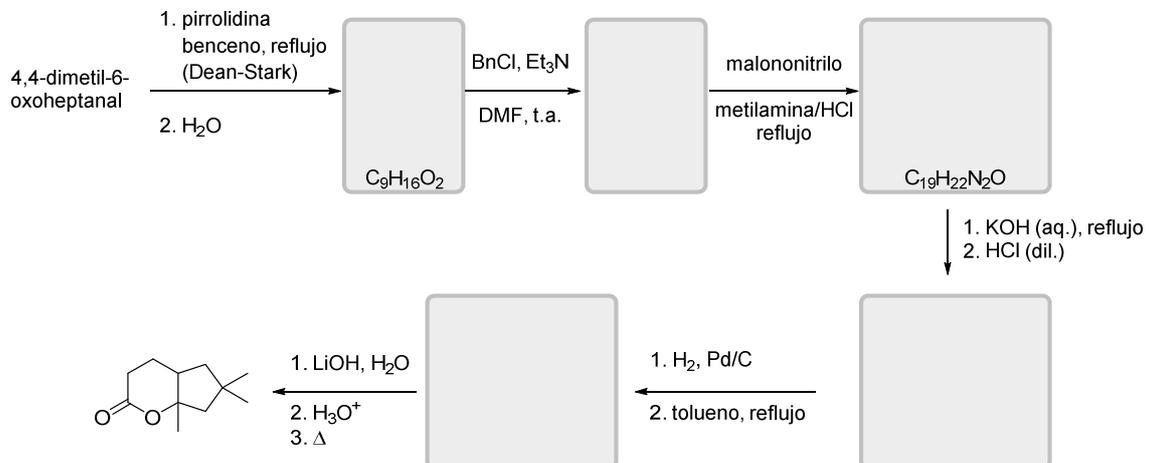
5. Verapamilo es un bloqueante selectivo del canal del calcio indicado para la profilaxis y tratamiento de la hipertensión y de la angina de pecho. Su síntesis en forma racémica en el laboratorio puede llevarse a cabo según el siguiente esquema. Complete el esquema sintético y asigne la estructura de verapamilo así como su nombre según la IUPAC. Represente los mecanismos de las reacciones implicadas en la síntesis.



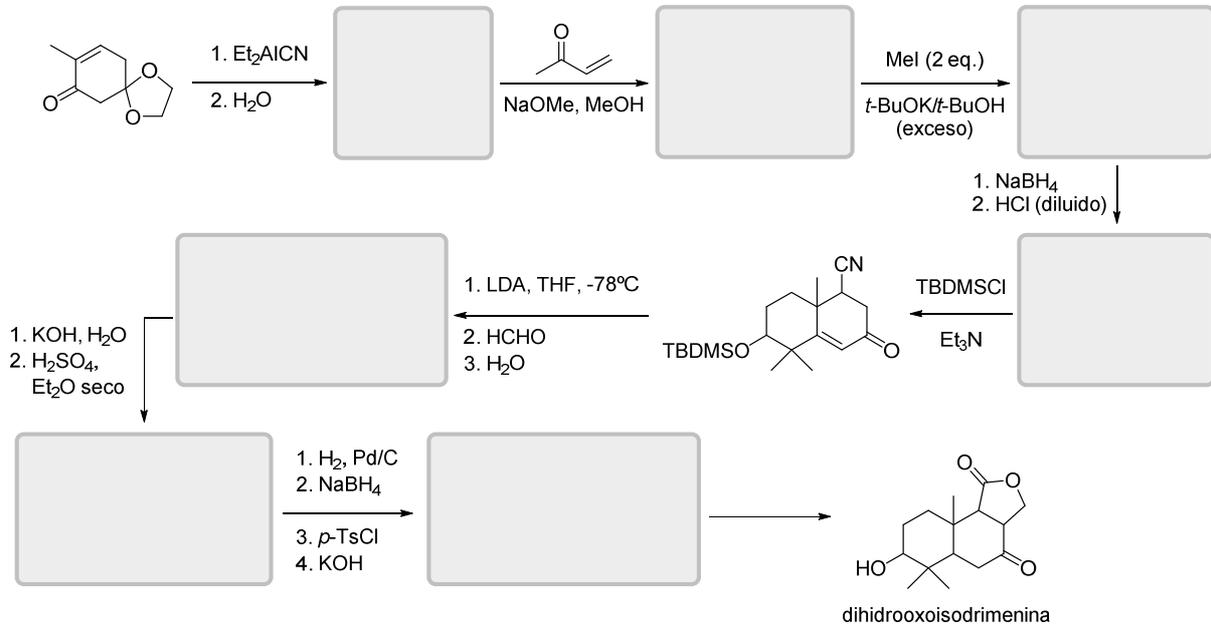
6. El citrato de sildenafil es un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa desarrollado para el tratamiento de la disfunción eréctil masculina. Para reducir los costos de producción se ha diseñado la siguiente ruta sintética. Complete dicha ruta comercial de sildenafil e indique el mecanismo de reacción en cada paso.



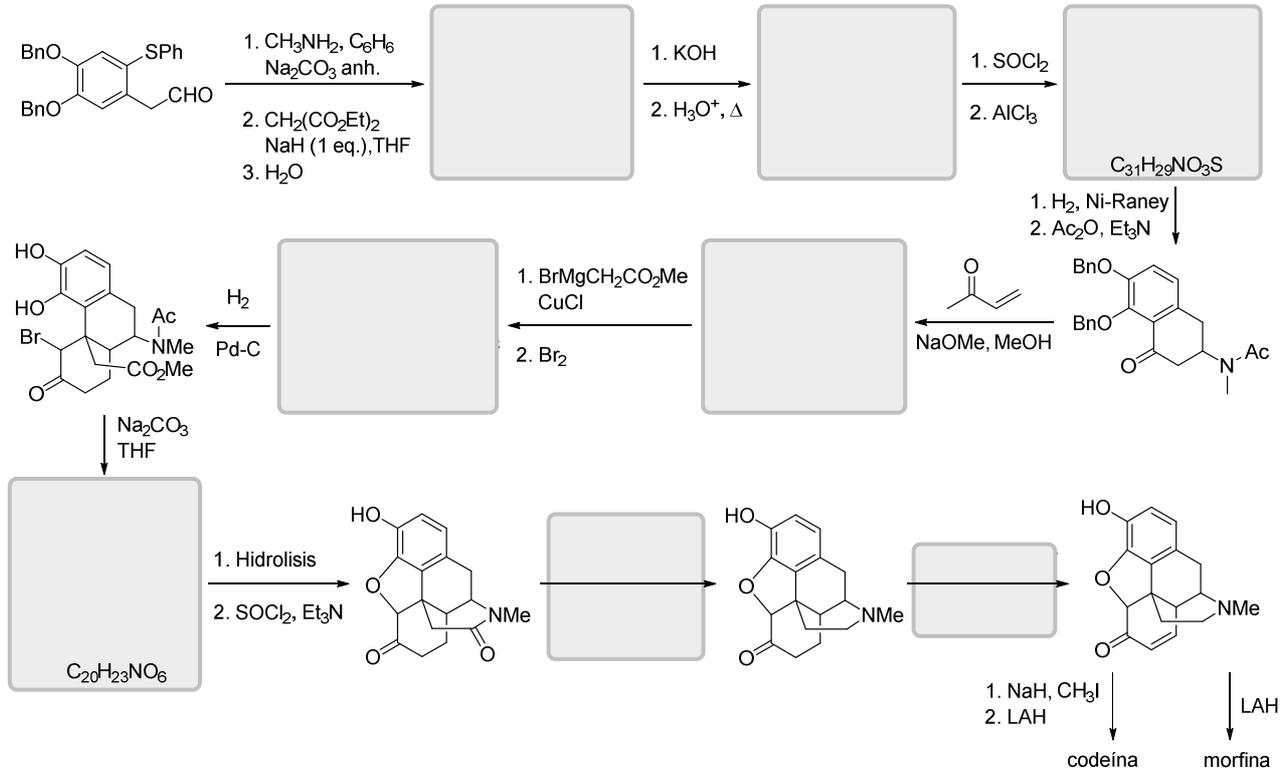
7. En el esquema sintético que se muestra a continuación se presenta la síntesis del derivado, que se emplea en la industria de perfumes por sus propiedades organolépticas. (a) Complete el esquema sintético, explicando correctamente todos los pasos y razonando la selectividad de aquellos procesos en donde sea necesario. (b) Proponga condiciones para la transformación final. Datos espectroscópicos del compuesto de fórmula $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_2$: RMN- ^1H (CDCl_3 , 25°C, δ , ppm): 9.72 (d, 1H, $J = 6.2\text{Hz}$), 6.49 (sa, 1H), 2.71 (dt, 1H, $J = 6.2, 3.3\text{Hz}$), 1.80 (d, 2H, $J = 3.3\text{Hz}$), 1.36 (s, 2H), 1.20 (s, 3H), 0.80 (s, 6H)



8. A continuación se describe la síntesis de dihydroxoisodrimenina, un producto natural aislado del hongo *Laricifomes officinalis* y que es segregado por esta especie como protección ante los ataques de las larvas de insectos depredadores. Completar el esquema sintético, explicando correctamente todos los pasos y razonando la selectividad de aquellos procesos en donde sea necesario. (b) Proponer condiciones para la transformación final a dihydroxoisodrimenina.



9. Una posible ruta sintética para la síntesis de la morfina y codeína se muestra a continuación. Indique la estructura de los intermedios de síntesis omitidos razonando la selectividad en cada uno de las etapas.



10. A continuación se muestra una semisíntesis del producto natural artemisina (también conocido como qinghaosu) aislado de la planta *Artemisia annua*, una hierba descrita en la medicina tradicional china y utilizada desde hace más de 2000 años. Su descubrimiento se debe a la premio Nobel de medicina, Tu Youyou, la cual descubrió que podía aislarse directamente de la planta tras un proceso de extracción a baja temperatura. Este sesquiterpeno es el producto hoy en día más eficaz para el tratamiento de la malaria, aunque el uso del mismo en ausencia de otros fármacos antimaláricos está desaconsejado por la OMS dada la resistencia que han creado algunos parásitos a este fármaco. Complete la ruta sintética explicando el mecanismo de cada una de las etapas.

