



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

INSTITUTO DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA

ÁREA ACADÉMICA DE QUÍMICA

**SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE SEIS
NUEVOS ANÁLOGOS DE TALIDOMIDA,
PROBABLES AGENTES INHIBIDORES DE
FOSFODIESTERASA-4**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
LICENCIADO EN QUÍMICA

P R E S E N T A:
MONSERRAT ÁVILA DOMÍNGUEZ

ASESORES:
Dr. TOMÁS EDUARDO FERNÁNDEZ MARTÍNEZ
Dr. OSCAR RODOLFO SUÁREZ CASTILLO

Este trabajo se llevó a cabo en el Laboratorio de Química Medicinal y Farmacología del Centro de Investigación en Biología de la Reproducción del Instituto de Ciencias de la Salud, con apoyo del Laboratorio 6 del Área Académica de Química del Instituto de Ciencias Básicas e Ingeniería, ambos institutos pertenecientes a la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, llevándose a cabo la mayor parte del análisis espectroscópico en el Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional; se contó con el apoyo económico de los proyectos CONACYT 50733-Q y PAI-UAEH-60B y se realizó bajo la dirección de los Doctores T. Eduardo Fernández Martínez y Oscar Rodolfo Suárez Castillo.

DEDICATORIAS

A Dios, por haberme dado el don de la vida, por darme siempre fortaleza para afrontar momentos difíciles y por permitirme lograr uno más de mis sueños....

La culminación de mi carrera y mi tesis.

A mis padres, Fidel Ávila y María Antonieta Domínguez, los seres más maravillosos, quienes son mi máximo ejemplo. Agradezco todo el amor, apoyo y confianza recibidos, porque sé que sin ustedes no hubiera podido cumplir mis metas.

A mis hermanos, Eduardo, Marlen y Brenda. Gracias por su apoyo, confianza y comprensión.

A mis sobrinos, Kevin y Alexis. Gracias por traer alegría a mi vida.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco enormemente al Dr. T. Eduardo Fernández Martínez por aceptarme en su grupo de trabajo, por todo el tiempo dedicado a la realización de este trabajo y por su paciencia. Gracias por su apoyo para que pudiera terminar esta tesis, por ayudarme a mejorar en diversas deficiencias y por compartir sus experiencias y conocimientos, porque estoy segura que me ayudarán a ser una mejor profesionalista.

Al Dr. Oscar Rodolfo Suárez Castillo. Gracias por el apoyo recibido para realizar parte de este trabajo, por sus enseñanzas y por las aportaciones tan valiosas que enriquecieron y mejoraron esta tesis.

A los miembros del jurado, M. Araceli Sierra Zenteno y a los Dres. Myriam Meléndez Rodríguez, Maricruz Sánchez Zavala, J. Jesús Martín Torres Valencia y Susana Rojas Lima, por sus observaciones, contribuciones y por sus valiosos comentarios que ayudaron a mejorar esta tesis.

A mis compañeros y amigos de la carrera, Judith, Yahely, Ana Yeli, Verónica, Carmina, Etzrael, Juan Carlos, Salvador, Araceli y Uri por compartir conmigo grandes experiencias, por apoyarme y animarme en momentos difíciles.

A mis compañeras de laboratorio, Elvia, Maribel, Rosario, Cynthia y Magali por hacer que el trabajo de laboratorio fuera agradable, por brindarme su amistad y por su apoyo en el tiempo que realice mi tesis.

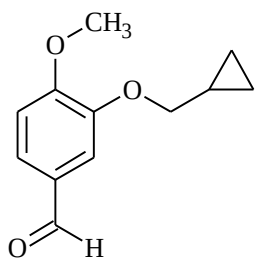
A Ulises, por todo el apoyo y ayuda que me has dado, por las palabras que hacían animarme en mis días de frustración. Gracias por estar conmigo cuando más lo he necesitado y porque no importa que tan difícil sea el momento, sé que puedo contar contigo.

SÍMBOLOS, ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

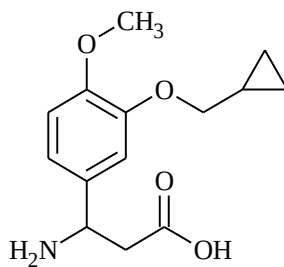
Ac	Grupo acetilo
AMPc	3',5'-Monofosfato cíclico de adenosina
ARNm	Ácido ribonucleico mensajero
ATP	Adenosín trifosfato
Bn	Grupo bencilo
CDI	1,1-Carbonildiimidazol
CFT	<i>N</i> -Carbetoxiftalimida
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease (enfermedad pulmonar crónico-obstructiva)
cPentil	Grupo ciclopentilo
δ	Desplazamiento químico en ppm
dd	Señal doble de doble
dda	Señal doble de doble ancha
DMF	<i>N, N</i> -Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
ENL	Eritema Nodoso Lepromatoso
Et	Grupo etilo
FDA	Food and Drug Administration
g	Gramos
GMPc	3',5'-Monofosfato cíclico de guanosina
h	Hora
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation (correlación de enlace heteronuclear múltiple)
HMQC	Heteronuclear Multiple Quantum Correlation (correlación cuántica heteronuclear múltiple)
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Correlation (correlación cuántica heteronuclear sencilla)
Hz	Hertz
iPr	Grupo isopropilo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento en Hz

m	Señal múltiple
Me	Grupo metilo
MHz	Megahertz
mL	Mililitros
mmol	Milimol
PBMC	Peripheral Blood Mononuclear Cells (células periféricas mononucleares sanguíneas)
PDE4	Fosfodiesterasa-4
PDEs	Fosfodiesterasas
P. f.	Punto de fusión
PPi	Fosfato inorgánico
ppm	Partes por millón
Pr	Grupo propilo
<i>R</i>	Enantiómero <i>R</i>
<i>rac</i>	Racemato
RMN de ^{13}C	Resonancia Magnética Nuclear de carbono trece
RMN de ^1H	Resonancia Magnética Nuclear de protón
<i>S</i>	Enantiómero <i>S</i>
sa	Señal simple ancha
t	Señal triple
tBu	Grupo <i>terc</i> -butilo
THF	Tetrahidrofurano
TNF- α	Tumor Necrosis Factor- α (factor de necrosis tumoral- α)
TNFR1, II	Receptor I y II del TNF- α

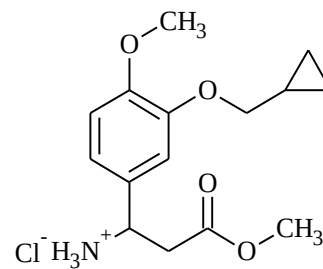
ÍNDICE DE COMPUESTOS SINTETIZADOS



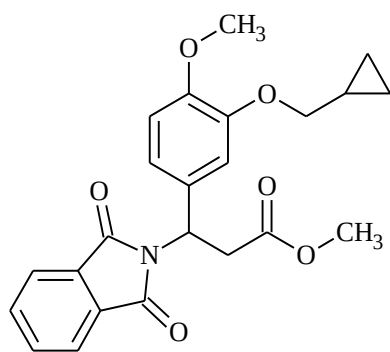
43



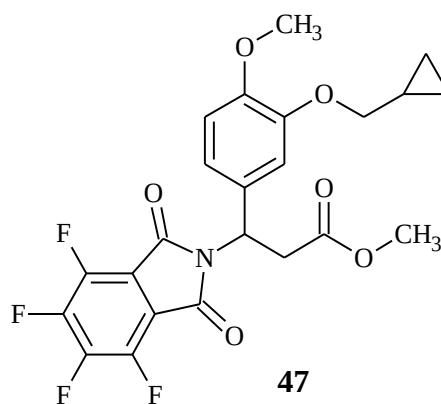
44



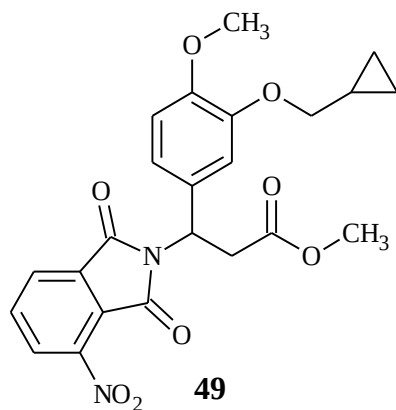
45



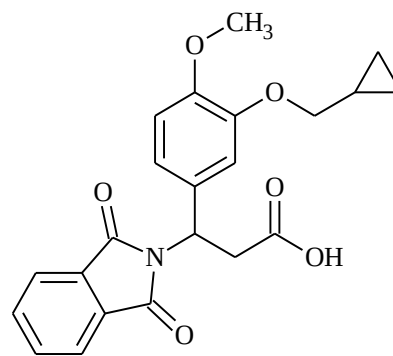
46



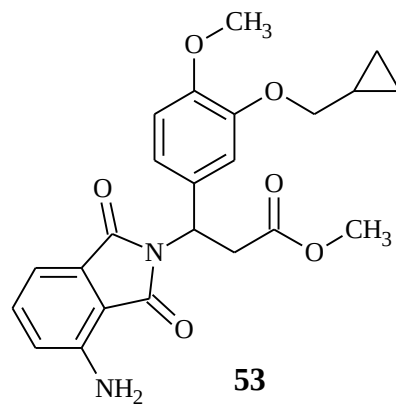
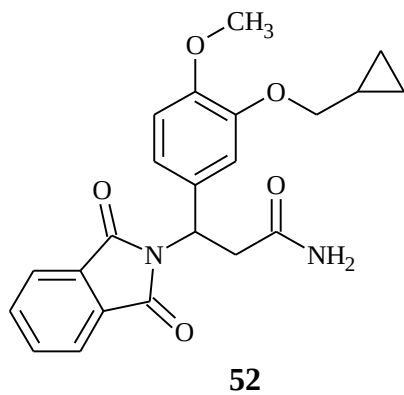
47



49



51



ÍNDICE

	Pág.
LISTA DE SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS	i
LISTA DE COMPUESTOS SINTETIZADOS	iii
1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 Talidomida	2
1.1.1 Efectos de la talidomida	2
1.1.2 Mecanismo de acción	3
1.2 Factor de Necrosis Tumoral- α (TNF- α)	3
1.3 3',5'-Monofosfato cíclico de adenosina (AMPC)	5
1.4 Fosfodiesterasa-4 (PDE4)	6
1.4.1 Inhibidores de PDE4	6
1.4.1.1 Inhibidores de PDE4 como antiasmáticos	7
1.4.1.1 Inhibidores de PDE4 como antiabortivos	9
2. ANTECEDENTES	11
2.1 Síntesis de derivados del ácido 3-amino-3-arilpropanoico	11
3. OBJETIVO	20
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	21
4.1 Síntesis y caracterización espectroscópica del 3-ciclopropilmetilenoxi-4-metoxibenzaldehído (43).	21
4.2 Síntesis y caracterización espectroscópica del ácido 3-amino-3-(3-ciclopropilmetilenoxi-4-metoxifenil) propanoico (44).	25
4.3 Síntesis y caracterización espectroscópica del clorhidrato del éster metílico del β -aminoácido (45).	29
4.4 Síntesis y caracterización espectroscópica del 3-ftalimido -3-(3-ciclopropilmetilenoxi-4-metoxifenil) propanoato de metilo (46).	31
4.5 Síntesis y caracterización espectroscópica del 3-tetrafluoroftalimido-3-(3-	38

ciclopropilmetilenoxi-4-metoxifenil)-propanoato de metilo (47).	
4.6 Síntesis y caracterización espectroscópica del 3-(4-nitroftalimido)-3-(3-ciclopropilmetilenoxi-4-metoxifenil) propanoato de metilo (49).	46
4.7 Síntesis y caracterización espectroscópica del ácido 3-ftalimido-3-(3-ciclopropilmetilenoxi-4-metoxifenil) propanoico (51).	54
4.8 Síntesis y caracterización espectroscópica del 3-ftalimido-3-(3-ciclopropilmetilenoxi-4-metoxifenil) propanamida (52).	60
4.9 Síntesis y caracterización espectroscópica del 3-(4-aminoftalimido)-3-(3-ciclopropilmetilenoxi-4-metoxifenil) propanoato de metilo (53).	67
5. CONCLUSIONES	74
6. METODOLOGÍA EXPERIMENTAL	75
6.1 Generalidades	75
6.2 Síntesis del 3-ciclopropilmetilenoxi-4-metoxibenzaldehído (43).	76
6.3 Síntesis del ácido 3-amino-3-(3-ciclopropilmetilenoxi-4-metoxifenil) propanoico (44).	76
6.4 Síntesis del clorhidrato del éster metílico del β -aminoácido (45).	77
6.5 Síntesis del 3-ftalimido-3-(3-ciclopropilmetilenoxi-4-metoxifenil) propanoato de metilo (46).	78
6.6 Síntesis del 3-tetrafluoroftalimido-3-(3-ciclopropilmetilenoxi-4-metoxifenil)-propanoato de metilo (47).	79
6.7 Síntesis del 3-(4-nitroftalimido)-3-(3-ciclopropilmetilenoxi-4-metoxifenil) propanoato de metilo (49).	80
6.8 Síntesis del ácido 3-ftalimido-3-(3-ciclopropilmetilenoxi-4-metoxifenil) propanoico (51).	81
6.9 Síntesis del 3-ftalimido-3-(3-ciclopropilmetilenoxi-4-metoxifenil) propanamida (52).	82
6.10 Síntesis del 3-(4-aminoftalimido)-3-(3-ciclopropilmetilenoxi-4-metoxifenil) propanoato de metilo (53).	82
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	84

8. APÉNDICE	88
8.1 Caracterización espectroscópica del 3-tetrafluoroftalimido-3-(3-hidroxi-4-metoxifenil) propanoato de metilo (48) y del 3-(4-nitroftalimido)-3-(3-hidroxi-4-metoxifenil) propanoato de metilo (50).	88

1. INTRODUCCIÓN

Desde de la antigüedad hasta nuestros días, el hombre ha sido vulnerable ante una infinidad de padecimientos, mismos que lo han orillado a buscar alternativas para su alivio o para reducir las molestias que provocan. Así también, el hombre ha usado los productos naturales como un medio para cubrir sus necesidades, tanto alimenticias como para el cuidado de la salud ya que usaban algunas plantas en forma de infusiones o ungüentos para aliviar enfermedades. Sin embargo, ahora sabemos que el uso excesivo de algunas plantas medicinales para la obtención de principios activos puede ocasionar una gran pérdida de especies vegetales, por lo que el hombre se vio en la necesidad de buscar otra alternativa para la obtención de fármacos. La “síntesis orgánica” es una buena alternativa para la producción de fármacos a nivel industrial, lo que ha permitido obtener compuestos en cantidades importantes sin tener que sacrificar grandes cantidades de plantas.

El aborto, el asma y la hipertensión arterial son problemas de salud muy frecuentes en la actualidad, por ello se requieren métodos seguros y efectivos para su tratamiento. Estos padecimientos comparten procesos de inflamación y contracción del músculo liso uterino, traqueal y arterial, respectivamente, tales procesos están controlados por el segundo mensajero, 3',5'-monofosfato cíclico de adenosina (AMPC), el cual en alta concentración induce la relajación del músculo liso y por ende su alivio (Méhats *et al.*, 2004). El control de los niveles de AMPC está dado por la enzima adenilato ciclasa que lo genera y la fosfodiesterasa-4 (PDE4), enzima que lo inactiva (Laguna y Piña-Garza, 1990; Barnes, 1995; Tait *et al.*, 2005).

Los compuestos que son inhibidores de la enzima fosfodiesterasa-4 (PDE4) han mostrado que podrían ser eficaces en el tratamiento futuro de muchas enfermedades. Una familia de compuestos inhibidores de la PDE4 son algunos análogos de la talidomida, por lo que se ha planteado la síntesis de análogos novedosos de la talidomida con probable uso potencial como antiabortivos, antiasmáticos y antihipertensivos, los cuales podrían ofrecer una alternativa en la generación de fármacos capaces de combatir dichos padecimientos. La actividad de las fosfodiesterasas (PDEs) es de gran interés debido a que se considera que son enzimas importantes como blanco de intervenciones terapéuticas de dichos problemas.

1.1 Talidomida

La talidomida (**1**) (2-(2,6-dioxo-3-piperidil)isoindolina-1,3-diona o *N*-ftalimido-glutarimida, Fig.1) es una sustancia química derivada del ácido glutámico, consiste de un anillo glutarimida (derecha) y un anillo ftalimida (izquierda) (Muller, *et al.*, 1996). La fórmula empírica es $C_{13}H_{10}N_2O_4$ (Pendino *et al.*, 2005). Ésta fue sintetizada en 1954 por Kunz, Keller y Muckter (Kunz *et al.*, 1956), quienes también describieron sus propiedades farmacológicas (Somers, 1960; Tecwyn-Williams, 1968).

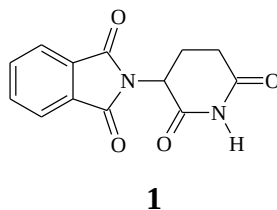


Fig. 1. Estructura química de la talidomida.

1.1.1 Efectos de la talidomida

La talidomida se introdujo en Alemania en el año 1956 como sedante no barbitúrico, hipnótico y antiemético, especialmente recomendado para mujeres gestantes durante el primer trimestre del embarazo (Pendino *et al.*, 2005). El uso de la talidomida condujo a una tragedia en Europa y otros países en los años 60. El fármaco fue prescrito a mujeres embarazadas para controlar las náuseas, pero la droga sedante-hipnótica mostró cierta neurotoxicidad y efectos teratogénicos en los bebés, los cuales nacían deformes (Leffingwell, 2003), es decir, nacían sin miembros y en algunos bebés provocó anomalías en el corazón y en el tracto gastrointestinal (Williams, 1968). Estudios posteriores sugirieron que esos efectos fueron causados por el enantiómero *S*, mientras que el enantiómero *R* (Fig. 2) mostró la actividad terapéutica deseada (Leffingwell, 2003). En estudios recientes se concluyó que ambos enantiómeros de la talidomida se epimerizan para formar el racemato *in vivo* en humanos (Leffingwell, 2003).

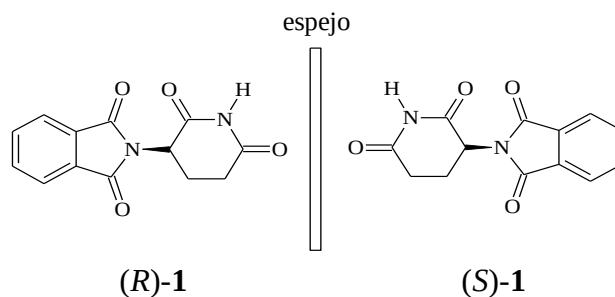


Fig. 2. Enantiómeros de la talidomida.

Aunque la talidomida cayó en desuso por su historia pasada, en la actualidad, ésta y sus análogos son blanco de numerosos estudios. A partir que la talidomida se usó como sedante en el tratamiento de pacientes con eritema nodoso lepromatoso (ENL), ésta ha cobrado gran interés como droga antiinflamatoria y ha sido aplicada posteriormente a otros desórdenes como agente inmunomodulador (Pendino *et al.*, 2005).

En 1998 la FDA (Food and Drug Administration) aprobó el uso de la talidomida en el tratamiento de los síntomas de la lepra. Además, otros estudios indicaron algunos resultados prometedores para su uso en el tratamiento de síntomas asociados con el VIH/SIDA, la enfermedad de Behçet, síndrome de Sjögren, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, degeneración macular y algunos cánceres (Muller *et al.*, 1996; Leffingwell, 2003).

1.1.2 Mecanismo de acción

La talidomida se utiliza actualmente en diversos padecimientos crónico-degenerativos, cuyo mecanismo de acción es la inhibición de una citocina proinflamatoria, el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) (Sampaio *et al.*, 1991; Niwayama *et al.*, 1996). Posteriormente, se supo específicamente que este fármaco acelera la degradación del ARNm del TNF- α , disminuyendo los niveles de esta citocina (Moreira *et al.*, 1993).

1.2 Factor de necrosis tumoral- α (TNF- α)

Las citocinas son proteínas solubles producidas por diversos tipos de células en respuesta a varios estímulos, incluyendo otras citocinas. Aunque juegan papeles importantes en la fisiología normal de células y órganos, las citocinas se distinguen más por actividades asociadas con la respuesta inmunitaria, inflamación, reparación o daño de tejidos y disfunción de órganos (Simpson *et al.*, 1997).

El TNF- α (Fig. 3) es una citocina pleiotrópica producida por numerosos tipos de células, tales como monocitos, macrófagos y células T (Houslay *et al.*, 2005) en respuesta a una variedad de estímulos y puede ejercer efectos en más tipos de células por cualquiera de sus dos receptores, el TNFRI y TNFRII. Es un regulador clave de otras citocinas proinflamatorias. Por lo tanto, la talidomida puede ser usada donde la sobreproducción de TNF- α y la subsecuente cascada inflamatoria en sitios de daño sean blanco de intervención terapéutica (Marriott *et al.*, 1999).

Es una citocina blanco en el tratamiento de enfermedades como la artritis reumatoide, enfermedad de Crohn y la psoriasis (Houslay *et al.*, 2005).

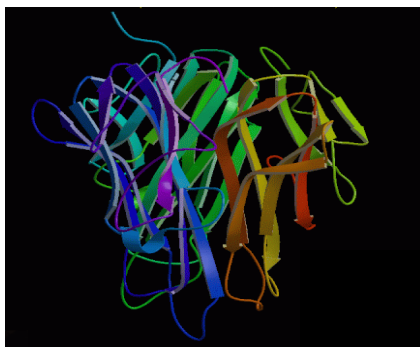


Fig. 3. Estructura tridimensional del trímero de TNF- α .

La habilidad de un tumor para inducir la formación de nuevos vasos sanguíneos es crucial para el crecimiento del mismo y para la metástasis. Las similitudes entre estos procesos en el crecimiento de tumores y en la inflamación crónica permiten suponer el posible uso terapéutico de la talidomida en el tratamiento de ciertos cánceres. Varios estudios han mostrado que el TNF- α juega un papel crucial en la formación de nuevos vasos sanguíneos, proceso en el que la talidomida podría interferir (Marriott *et al.*, 1999). Por lo que el control del TNF- α podría ser clave en el tratamiento de enfermedades ya que esta citocina juega un papel central en la necrosis celular, apoptosis, pérdida de órganos, daño a tejido, inflamación y la fibrosis (Fernández-Martínez *et al.*, 2001).

Además de mediar procesos de inflamación durante las infecciones, el TNF- α induce la producción y liberación de factores endógenos que estimulan la contracción del músculo liso, como es el caso del útero promoviendo la expulsión del feto prematuramente (Méhats *et al.*, 2004), así también se ve involucrado en el proceso inflamatorio del asma y la contracción de la tráquea (Muller *et al.*, 1998).

Se han sintetizado análogos de talidomida no teratogénicos, con mayor estabilidad química y mayor potencia como inhibidores del TNF- α , que además han mostrado ser inhibidores de la enzima fosfodiesterasa 4 (PDE4) (Muller *et al.*, 1998) incrementando, en consecuencia el AMPc intracelular, los cuales en un futuro podrían evaluarse también como agentes antiasmáticos y antihipertensivos prometedores, puesto que las vías respiratorias y las arterias poseen músculo liso, cuya contracción y relajación está gobernada importantemente por el AMPc.

1.3 3', 5'-Monofosfato cíclico de adenosina (AMPc)

La formación de un nucleótido se da cuando un radical de ácido fosfórico se une a un nucleósido para formar el éster fosfórico con un hidroxilo del azúcar. En nucleótidos libres, el hidroxilo esterificado del azúcar es el de la posición C5' y a veces el de C3'. Su nombre genérico es mononucleótido y depende de la base y el azúcar (ribosa o desoxirribosa) presentes. Los nucleótidos cíclicos son aquellos en los que el ácido fosfórico esterifica ambos hidroxilos en posición C3' y C5' de la ribosa y actúan como intermediarios (mensajeros químicos) en actividades hormonales (Laguna y Piña-Garza, 1990). Ejemplos de este tipo de nucleótidos son el monofosfato cíclico de adenosina (AMPc) (2) y el monofosfato cíclico de guanosina (GMPc) (3), mostrados en la figura 4. Estos nucleótidos están involucrados en un amplio intervalo de respuestas biológicas (Guay *et al.*, 2002), son importantes segundos mensajeros y juegan un papel clave en la regulación de la actividad celular, están implicados en la regulación del tono del músculo liso de las vías respiratorias (Barnes, 1995; Guay *et al.*, 2002), además de controlar la función de células inflamatorias y células inmunitarias (Guay *et al.*, 2002; Tait *et al.*, 2005). La relajación del músculo liso se debe a la presencia de nucleótidos cíclicos, por lo que el AMPc se considera una parte importante en procesos de contracción y relajación (Méhats *et al.*, 2004).

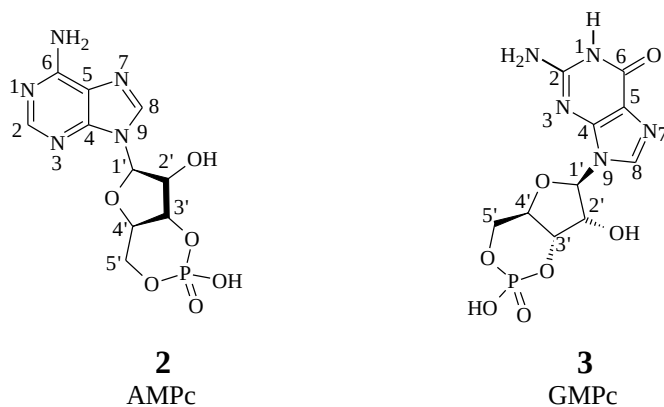
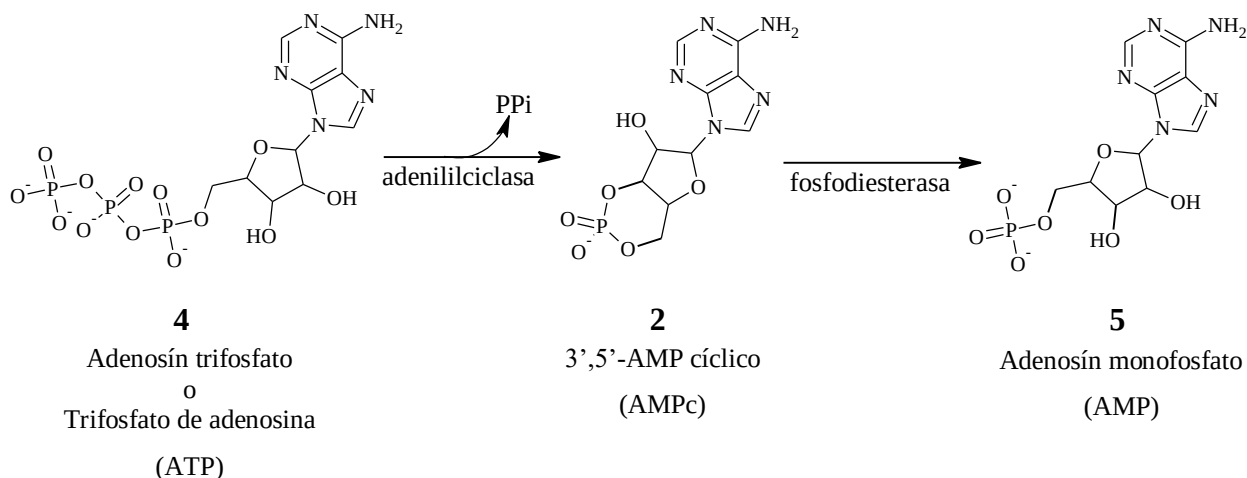


Fig. 4. Estructuras químicas del AMPc (2) y GMPc (3).

La concentración intracelular de estos nucleótidos depende del equilibrio entre su síntesis (catalizada por las enzimas adenililciclase o guanililciclase) y su degradación (catalizada por la fosfodiesterasa) (Esquema 1) (Laguna y Piña-Garza, 1990; Barnes, 1995; Tait *et al.*, 2005).



Esquema 1. Representación de la reacción catalizada por la adenililciclaza y la fosfodiesterasa.

1.4 Fosfodiesterasa 4 (PDE4)

Las fosfodiesterasas (PDEs) son un grupo de 11 familias de enzimas fosfohidrolasas que se encuentran en una variedad de células inflamatorias y estructurales. Estas enzimas hidrolizan la unión 3' fosfodiéster en el AMPc y el GMPc (Fan-Chung, 2006; Vasta y Beavo, 2004; Méhats *et al.*, 2004), cuya principal función en las células es controlar los niveles de los nucleótidos cíclicos, así como la restauración de dichos niveles (Vasta y Beavo, 2004).

Dentro de cada familia hay múltiples isoformas expresadas. Hay por lo menos 44 distintas PDEs, de las cuales, la PDE4, PDE7 y PDE8 son específicas para AMPc. La PDE4 es la enzima mayoritaria presente en monocitos y macrófagos, los cuales son los mayores productores de TNF- α (Muller *et al.*, 1998 y 1999; Man *et al.*, 2009), además de estar presente en otras células inflamatorias incluyendo mastocitos, eosinófilos, neutrófilos, células T y células estructurales, tales como nervios sensoriales y células epiteliales (Fan-Chung, 2006).

La elevación de AMPc por medio de la inhibición de la PDE4 resulta en un amplio espectro de efectos antiinflamatorios en leucocitos. Dado el incremento de los niveles del AMPc en pacientes con dermatitis atópica, asma y rinitis alérgica, mejora estos padecimientos, por lo que la inhibición de la PDE4 es un blanco atractivo para el diseño de fármacos, los cuales han generado gran interés (Andrés *et al.*, 2002).

1.4.1 Inhibidores de PDE4

Los inhibidores de las PDEs permiten la elevación de los niveles de AMPc y GMPc, los cuales conducen a una variedad de efectos celulares incluyendo la relajación del músculo liso de las

vías respiratorias y la inhibición de la inflamación celular o de respuestas inmunes (Fan-Chung, 2006). Muchos de los inhibidores disponibles son metilxantinas o derivados de isoquinolina (Fig. 5), los cuales han mostrado ser inhibidores muy selectivos (Vasta y Beavo, 2004).

Se ha demostrado que la inhibición de la PDE4 en monocitos eleva los niveles de AMPc e inhibe la producción de TNF- α (Muller *et al.*, 1999; Ochiai *et al.*, 2004). Si se inhibe a la PDE4, se incrementa la concentración de AMPc y se induce la relajación del músculo liso, disminuyendo la fuerza y número de contracciones (Méhats *et al.*, 2000; Irvine *et al.*, 2008).

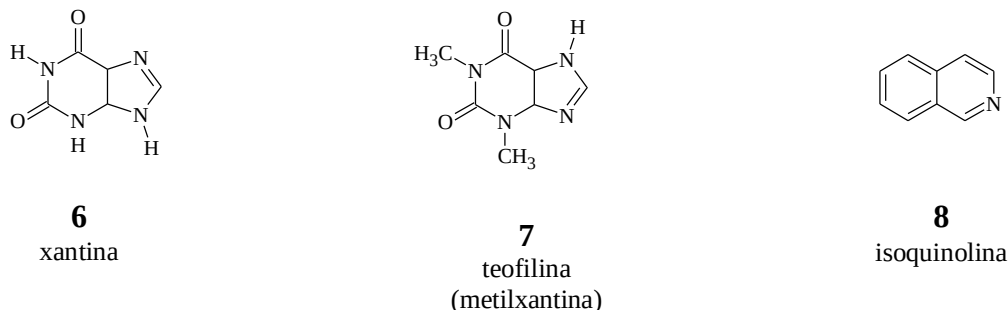


Fig. 5. Estructuras químicas de la xantina (6), metilxantina (7) e isoquinolina (8).

1.4.1.1 Inhibidores de PDE4 como antiasmáticos

El asma es una enfermedad inflamatoria de las vías respiratorias con contracciones del músculo bronquial, el cual frecuentemente causa paros respiratorios en personas con este padecimiento. El AMPc es un modulador de contracciones del tracto respiratorio muscular y de la inflamación. Por esta razón los inhibidores de PDEs han llegado a ser agentes prometedores para el desarrollo de fármacos que sean usados como antiasmáticos y en la enfermedad pulmonar crónico-obstructiva (COPD) (Kim *et al.*, 2003).

En el músculo liso traqueal y bronquial humano se ha identificado la presencia de PDEs tipo 1, 2, 3, 4 y 5 (Barnes, 1995), de las cuales, la PDE4 es la enzima que se ha encontrado mayoritariamente en vías respiratorias en células inflamatorias e inmunitarias del asma (Kim *et al.*, 2003). Una combinación de inhibidores de PDE3 y PDE4 resulta ser más efectiva en la relajación del músculo liso de las vías respiratorias y es necesaria para tener efectos broncodilatadores óptimos (Barnes, 1995). Varios inhibidores selectivos de la PDE4 han sido desarrollados y los estudios experimentales indican que pueden ser usados como antiinflamatorios en tratamientos contra el asma ya que tienen efectos tales como la inhibición del movimiento celular y la inhibición de citocinas y quimocinas liberadas de células

inflamatorias como neutrófilos, eosinófilos, macrófagos y células T (Fan-Chung, 2006; Provins *et al.*, 2006), elevando los niveles de AMPc (Provins *et al.*, 2006).

El rolipram (**9**) es un inhibidor de primera generación altamente selectivo de la PDE4 que ha sido usado por muchos años como una herramienta en la investigación del papel que tiene la PDE4. Este compuesto posee efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores (Fan-Chung, 2006), al inhibir células inflamatorias y la liberación de citocinas tales como el TNF- α , es muy conocido también por ser un efectivo antidepresivo aunque su uso se ha limitado debido a los efectos secundarios que posee (Guay *et al.*, 2002; Houslay *et al.*, 2005) como son el producir efectos emetogénicos, náusea y dolor de cabeza (Provins *et al.*, 2006). Sin embargo, a pesar de esto, la inhibición de PDE es considerada como uno de los blancos más prometedores en el tratamiento de la depresión (Vasta y Beavo, 2004; Whitehead *et al.*, 2005).

La segunda generación de inhibidores de PDE4, roflumilast (**10**) y cilomilast (**11**), así como el rolipram (**9**) (Fig. 6) han sido también evaluados como medicamentos en el tratamiento de la esclerosis y enfermedades pulmonares (Vasta y Beavo, 2004); han alcanzado la fase clínica y tienen efectos benéficos en asma y en la COPD (Whitehead *et al.*, 2005; Houslay *et al.*, 2005; Fan-Chung, 2006). Estos compuestos se han desarrollado con el objetivo de superar efectos secundarios de otros inhibidores, tales como náuseas y vómito (Fan-Chung, 2006) y también al considerar que en combinación con otros inhibidores de otras isoenzimas se tienen mejores efectos en tales enfermedades. El roflumilast está actualmente en fase clínica para el tratamiento de la COPD y ha mostrado una mejora significativa en la función pulmonar y síntomas de los pacientes (Provins *et al.*, 2006). Este inhibidor es aproximadamente 100 veces más potente que el cilomilast con buenos efectos de inhibición de PDE4 y TNF- α (Houslay *et al.*, 2005).

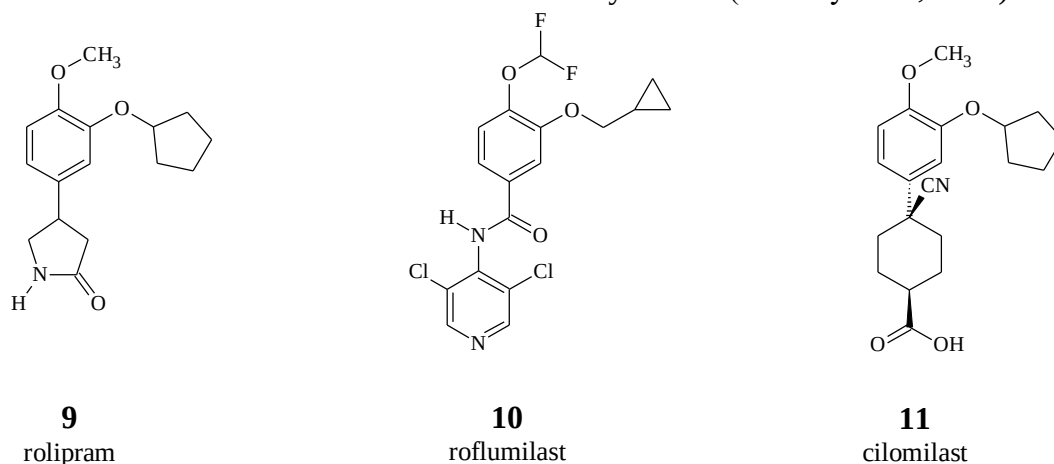


Fig. 6. Estructuras químicas del rolipram (**9**), roflumilast (**10**) y cilomilast (**11**).

Otros inhibidores selectivos de la PDE4 también son de gran importancia ya que representan estrategias farmacológicas para el tratamiento de necrosis y artritis reumatoide (Vasta y Beavo, 2004).

1.4.1.2 Inhibidores de PDE4 como antiabortivos

El último trimestre del embarazo es crucial para la maduración del feto. El nacimiento prematuro y el aborto son unos de los principales padecimientos reproductivos causantes de la morbilidad y la mortalidad perinatal, tales procesos pueden ser inducidos por infecciones intrauterinas, uno de los principales factores de labor prematura a nivel internacional (Méhats *et al.*, 2000, 2004; Oger *et al.*, 2004). Se ha sugerido que el mecanismo fundamental y la causa de la labor de parto prematura se debe a la presencia de citocinas proinflamatorias. La producción de citocinas conduce a un aumento en la actividad del miometrio y están implicadas en la patogénesis de infección que inducen al parto prematuro (Méhats *et al.*, 2000). Estas citocinas conducen a la maduración cérvica prematura, contracciones uterinas, ruptura de las membranas y finalmente al parto prematuro (Schmitz *et al.*, 2007). Modificaciones en las concentraciones de esas citocinas proinflamatorias inducen la síntesis masiva y liberación de agentes uterotónicos (prostaglandinas, endotelinas) que estimulan contracciones e inducen la labor prematura (Oger *et al.*, 2004).

En el miometrio humano se ha encontrado que de la familia de PDEs, la PDE4 es la isoenzima más predominante. Los inhibidores de la PDE4 han recibido mucha atención debido a sus propiedades antiinflamatorias y miorelajantes y su potencial terapéutico se debe a que logran aumentar los niveles intracelulares del AMPc, mensajero clave implicado en procesos de modulación de mediadores proinflamatorios y contracción del músculo (Méhats *et al.*, 2000). Esta conclusión se hizo al observar que el rolipram, inhibidor selectivo de PDE4, mostró efectos relajantes sobre contracción de miometrio (Oger *et al.*, 2004).

Los inhibidores selectivos de la PDE4 pueden, de esta manera, representar un tratamiento efectivo para retrasar el mecanismo de inflamación que induce el parto prematuro y para prevenir consecuencias adversas en niños (Schmitz *et al.*, 2007). Así entonces, con la síntesis de moléculas que posean ambas propiedades, tanto inhibidores del TNF- α como de la PDE4, se podrían obtener fármacos antiabortivos con propiedades antiinflamatorias y relajantes del músculo liso uterino que sean seguros para la madre y el feto y que no tengan efectos adversos;

de hecho, ya se han evaluado algunos inhibidores de PDE4 como útero-relajantes con muy buenos resultados (Méhats y *et al.*, 2000; Oger *et al.*, 2004).

Debido a lo anteriormente mencionado y considerando los beneficios que ofrecen los inhibidores de la PDE4, se plantea la síntesis de análogos novedosos de la talidomida que podrían ofrecer alternativas en el tratamiento de enfermedades y que podrían eliminar o disminuir efectos secundarios no deseados. En un futuro estos fármacos podrían ser una alternativa terapéutica aplicable a la solución de problemas de salud importantes a nivel mundial.

Los inhibidores de primera y segunda generación como el rolipram (**9**), roflumilast (**10**) y cilomilast (**11**) (Fig. 6) han servido como estructuras modelo para el diseño de nuevos análogos. Estos inhibidores comparten una característica similar, los tres contienen dos grupos alcoxi como sustituyentes en el anillo aromático. A partir de esto, se han desarrollado compuestos que mantienen esta misma característica, aunque han hecho modificaciones en el tipo de sustituyente. Los compuestos sintetizados en el presente trabajo de tesis también contienen dos grupos alcoxi: el grupo metoxi presente en el rolipram (**9**) y cilomilast (**11**) y el grupo ciclopropilmetilenoxi presente en el roflumilast (**10**), aunque difieren en la mayor parte de la estructura química ya que contienen como estructura base la talidomida hidrolizada en el anillo glutarimida. Las evaluaciones biológicas posteriores podrían mostrar si con tales cambios estructurales estos análogos de la talidomida tendrán importantes efectos como inhibidores de la PDE4.

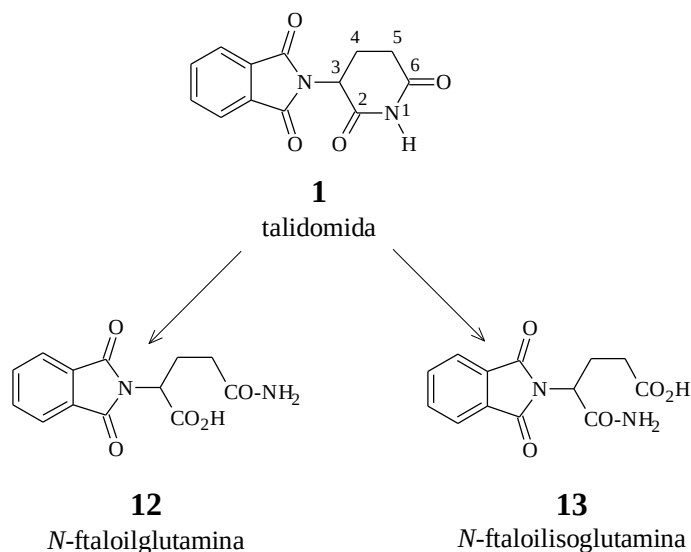
2. ANTECEDENTES

2.1 Síntesis de derivados del ácido 3-amino-3-arylpropanoico

El papel que desempeña la PDE4 ha sido investigado desde hace tiempo usando inhibidores. Un gran número de análogos de la talidomida se han diseñado y sintetizado con el fin de obtener mejores efectos que la talidomida como inhibidores de la PDE4 y el TNF- α .

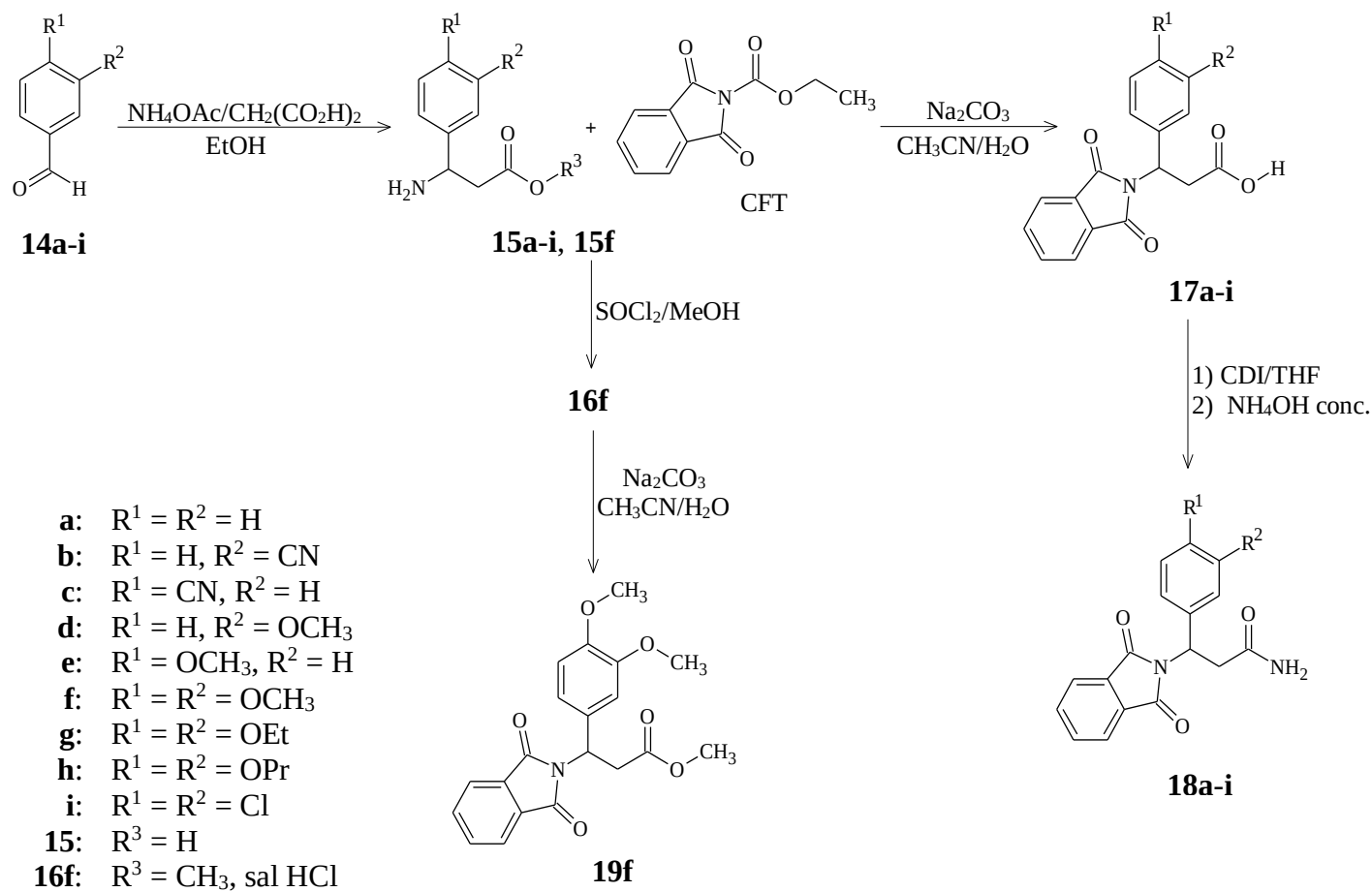
La talidomida fue reportada por ser un inhibidor selectivo de TNF- α en monocitos. Aunque ésta tiene una historia trágica por sus propiedades teratogénicas, se sigue usando como antiinflamatorio y por sus propiedades inmunomoduladoras efectivas. Para incrementar la potencia inhibitoria de la talidomida y eliminar o disminuir los efectos teratogénicos se han preparado numerosos análogos a la talidomida que tienen la capacidad de inhibir a la PDE4 o el TNF- α (Muller *et al.*, 1998).

La talidomida posee dos anillos que pueden ser hidrolizados. Varios estudios han demostrado la importancia de mantener el anillo ftaloil intacto, pues es el farmacóforo importante en la molécula. La hidrólisis del anillo glutarimida se muestra en el esquema 2, en donde se observa que la hidrólisis del enlace N1-C2 da lugar a la *N*-ftaloilglutamina (**12**), mientras que la hidrólisis del enlace N1-C6 genera la *N*-ftaloilisoglutamina (**13**).



Esquema 2. Ruptura de los enlaces N1-C2 y N1-C6 en **1** para dar la *N*-ftaloilglutamina (**12**), y la *N*-ftaloilisoglutamina (**13**), respectivamente.

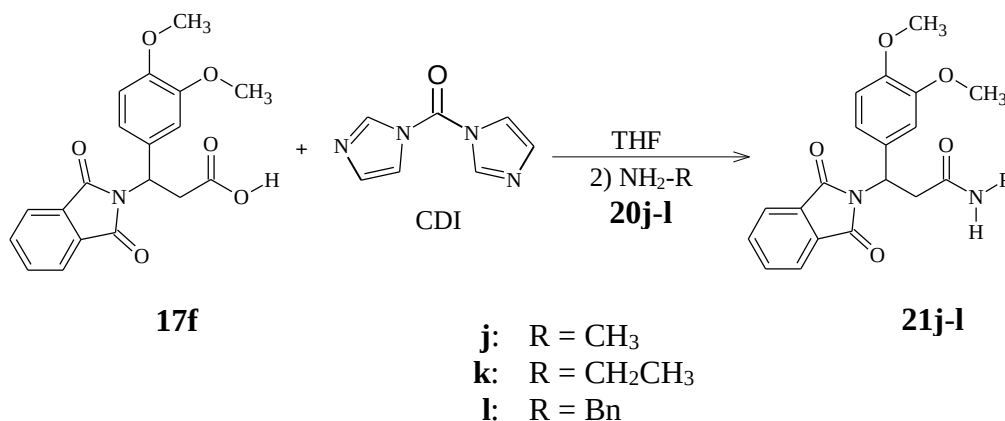
Muller y colaboradores prepararon una serie de análogos de la *N*-ftaloilglutamina y de la *N*-ftaloilisoglutamina como se muestra en el esquema 3.



Esquema 3. Ruta general de síntesis de análogos de la talidomida con grupos amida y éster metílico.

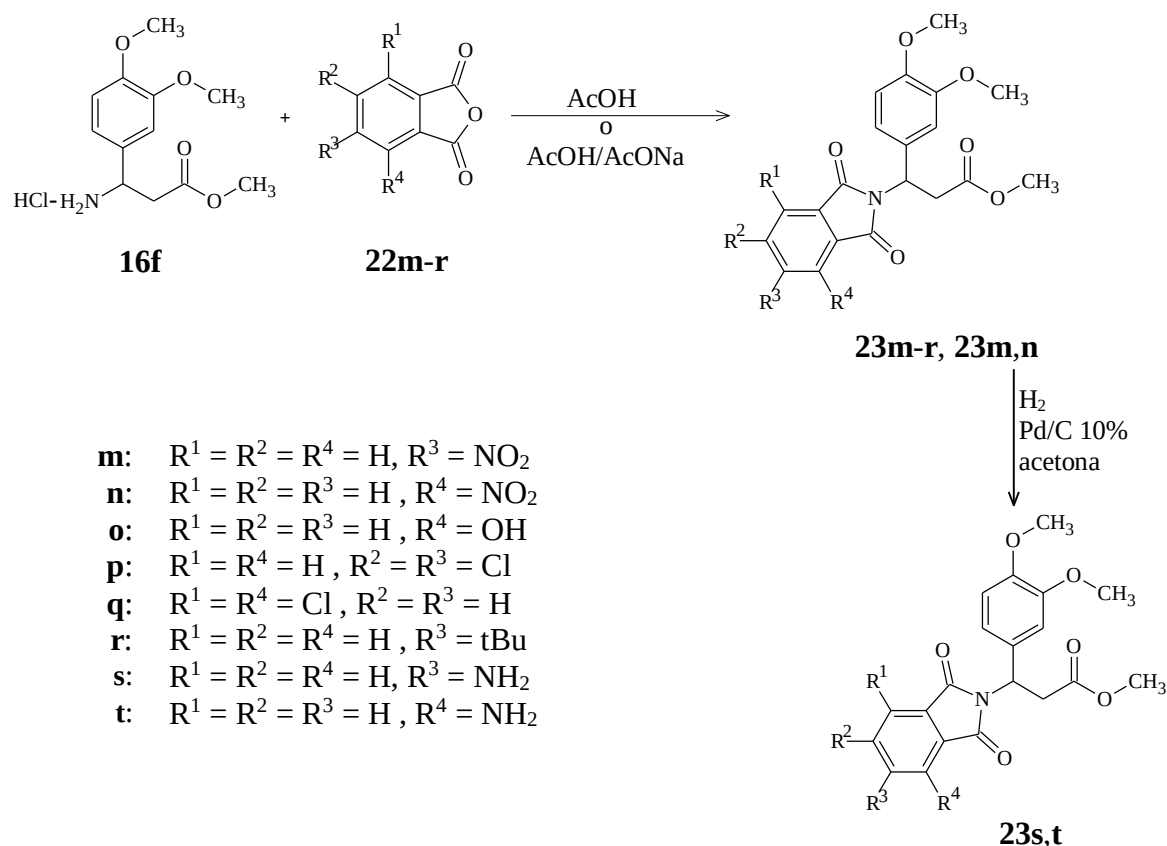
Los β -aril- β -aminoácidos **15a-i** se prepararon por tratamiento de los correspondientes aldehídos **14a-i** con acetato de amonio y ácido malónico bajo reflujo de etanol. El grupo ftaloil se introdujo por tratamiento de **15a-i** con *N*-carbetoxiftalimida (CFT) en presencia de carbonato de sodio. El clorhidrato 3-amino-3-(3,4-dimetoxifenil) propanoato de metilo **16f** se obtuvo a partir del β -aminoácido **15f** usando cloruro de tionilo (SOCl_2) en metanol (MeOH). Los análogos **18a-i** se prepararon a partir de **17a-i** usando primero carbonildiimidazol (CDI) en tetrahidrofurano (THF) a temperatura ambiente para activar los ácidos carboxílicos **17a-i** y después se usó hidróxido de amonio en exceso. El éster metílico **19f** se preparó directamente por condensación del clorhidrato 3-amino-3-(3,4-dimetoxifenil) propanoato de metilo **16f** con CFT en presencia de Na_2CO_3 (Muller *et al.*, 1996).

Los derivados *N*-alquil amida **21j-l** (Esquema 4), se prepararon de manera similar pero en lugar de usar hidróxido de amonio, se usó la correspondiente solución de metilamina (**20j**), etilamina (**20k**) y bencilamina (**20l**).



Esquema 4. Ruta de síntesis de los análogos *N*-alquilados **21j-l**.

Otros compuestos análogos conteniendo grupos ftalimido sustituidos se obtuvieron por condensación de los anhídridos ftálicos **22m-r** con el clorhidrato 3-amino-3-(3,4-dimetoxifenil) propanoato de metilo **16f** en AcOH o en AcOH/AcONa (Esquema 5). Los derivados amino ftaloil **23s,t** se sintetizaron por hidrogenación de los correspondientes compuestos nitro **23m** y **23n** (Muller *et al.*, 1996).

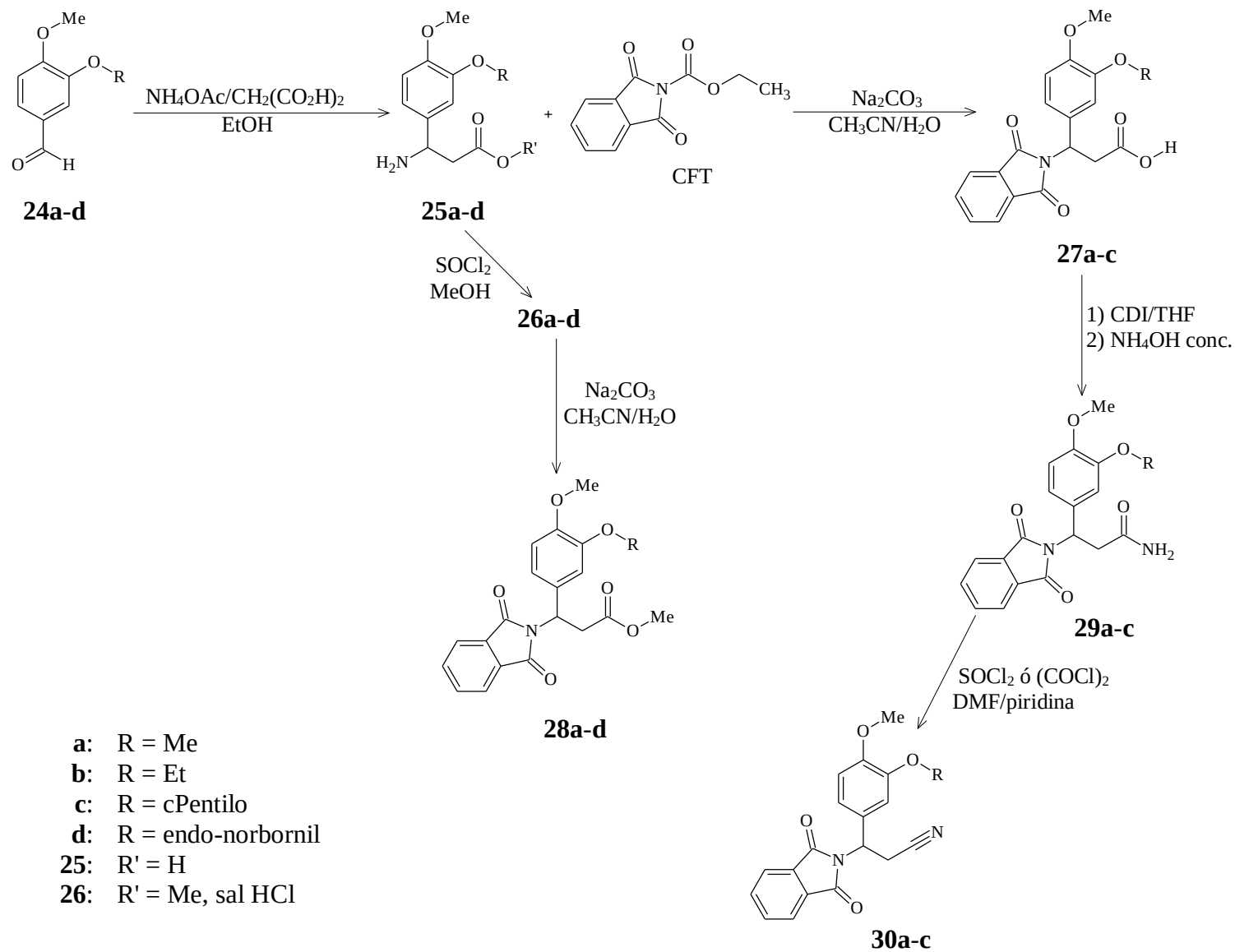


Esquema 5. Ruta de síntesis de análogos con grupos ftalimido sustituidos

De acuerdo a las evaluaciones biológicas de los análogos se observó que el compuesto **18f** es 15 veces más potente que la talidomida. Por otro lado, el reemplazo del grupo amida por un grupo carboximetil (compuesto **19f**) produce cerca de cinco veces un incremento en actividad. Para aumentar aún más la actividad de **19f** se realizó la síntesis de los compuestos **23m-r** con sustitución en el anillo aromático del grupo ftaloil, encontrándose que los compuestos amino ftaloil **23s,t** obtenidos a partir de la hidrogenación de **23m,n**, respectivamente, tienen mayor actividad inhibitoria de $\text{TNF-}\alpha$ (Muller *et al.*, 1996).

Con la síntesis orgánica de este tipo de análogos y su posterior evaluación farmacológica se ha encontrado que algunos tienen mayor potencia de inhibición de $\text{TNF-}\alpha$ de hasta ~500 veces más (compuestos **23s,t**) comparados con la talidomida (Muller *et al.*, 1996). Por lo que estos resultados han llevado al diseño y síntesis de nuevos análogos de talidomida que podrían ofrecer alternativas en el tratamiento de algunos padecimientos.

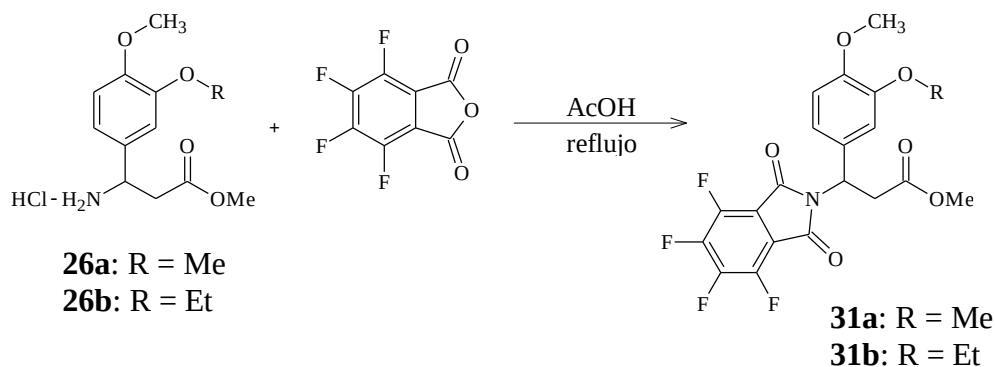
Anteriormente se describieron algunos análogos de la talidomida derivados del ácido 3-amino-3-arilpropanoico, los cuales son inhibidores de TNF- α mucho más potentes que la talidomida. Se sabe que niveles elevados de AMPc inhiben la producción de TNF- α en monocitos y células periféricas mononucleares sanguíneas (PBMC) y también que la inhibición de PDE4 resulta ser un método efectivo para la inhibición de la producción de TNF- α en monocitos y PBMC (Muller *et al.*, 1998; Man *et al.*, 2009). Por ello Muller y colaboradores sintetizaron otra serie de análogos de la talidomida que posteriormente evaluaron farmacológicamente así como también demostraron que son potentes inhibidores de PDE4. En el esquema 6 se muestra la ruta de síntesis general para este tipo de análogos.



Esquema 6. Ruta general de síntesis de análogos de talidomida con grupos éster, amida y nitrilo.

Los ácidos 3-amino-3-arylpropanoicos **25a-d** se prepararon por tratamiento de los correspondientes benzaldehídos sustituidos **24a-d** con ácido malónico y acetato de amonio bajo reflujo de etanol. Los ácidos *N*-ftaloil carboxílicos **27a-c** se prepararon a partir de los correspondientes β -aminoácidos **25a-c**, siguiendo la reacción de Nef con *N*-carbetoxiftalimida (CFT) y Na_2CO_3 (Nefkens *et al.*, 1960). Los *N*-ftaloil éster metílicos **28a-d** se prepararon por conversión de los ácidos 3-amino-3-arylpropanoicos **25a-d** a los ésteres metílicos **26a-d** por tratamiento con SOCl_2 en metanol, seguido por tratamiento con el reactante de Nefkens (CFT) en presencia de Na_2CO_3 . La conversión de los ácidos carboxílicos **27a-c** a las correspondientes amidas **29a-c** se llevó a cabo por activación de los ácidos carboxílicos con carbonildiimidazol (CDI) y posterior tratamiento con NH_4OH concentrado. Las amidas **29a-c** se deshidrataron a los correspondientes nitrilos **30a-c** con SOCl_2 o $(\text{COCl})_2$ (Muller *et al.*, 1998).

A partir de los compuestos **26a,b** se obtuvieron los correspondientes análogos tetrafluorados **31a,b** por tratamiento con anhídrido tetrafluoroftálico bajo reflujo de ácido acético (Esquema 7).

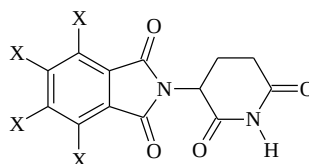


Esquema 7. Ruta de síntesis de análogos tetrafluorados

De acuerdo con estudios biológicos realizados con los análogos de talidomida **28a-d**, **29,30a-c** y **31a,b**, se llegó a la conclusión de que éstos son inhibidores potentes de la PDE4 y controlan los niveles de $\text{TNF-}\alpha$ por inhibición de la enzima, encontrándose que el análogo **30b** es ~1600 veces más potente que la talidomida en la inhibición de $\text{TNF-}\alpha$. (Muller *et al.*, 1998).

Niwayama y colaboradores llevaron a cabo la síntesis de los derivados de tetrahaloftalimidias **32-34** (Fig.7). El objetivo de dicho trabajo fue encontrar análogos a la talidomida que tuvieran resultados más potentes para la inhibición de producción de $\text{TNF-}\alpha$ y menos tóxicos. Se encontraron incrementos en potencia de hasta 500 veces más que la talidomida para la inhibición de producción de $\text{TNF-}\alpha$.

Los compuestos tetraclorotalidomida (**33**) y tetrabromotalidomida (**34**) fueron menos potentes que **32** (Niwayama *et al.*, 1996).



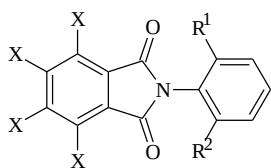
32: X = F

33: X = Cl

34: X = Br

Fig. 7. Estructuras de las tetrahalotalidomidas **32-34**.

Niwayama y colaboradores también sintetizaron una serie de análogos tetrahaloftalimidas **35-41**, **28a** y **31a** (Fig. 8) en los que observaron un decremento en potencia de inhibición de TNF- α dependiendo del tamaño de los sustituyentes en el anillo fenilo. También observaron que los análogos con los átomos de Cl y Br en el grupo ftaloil tuvieron menor potencia de inhibición que aquellos con el átomo de F (Niwayama *et al.*, 1996).



35: R¹ = R² = H, X = F

36: R¹ = R² = Me, X = F

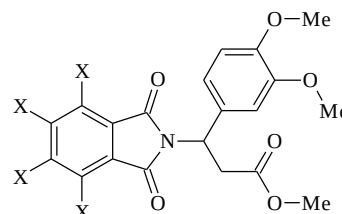
37: R¹ = R² = Et, X = F

38: R¹ = R² = iPr, X = F

39: R¹ = H, R² = tBu, X = F

40: R¹ = R² = iPr, X = Cl

41: R¹ = R² = iPr, X = Br



28a: X = H

31a: X = F

Fig. 8. Estructuras de las tetrahaloftalimidas **28a**, **31a**, **35-41**.

Por otro lado, los análogos **28a** y **31a** mostraron buenos efectos de inhibición de TNF- α y se observó que el análogo **31a** fue hasta 100 veces más potente que **28a**.

Fernández-Martínez y colaboradores llevaron a cabo la síntesis del análogo **29a** a partir del 3,4-dimetoxibenzaldehído **24a** basándose en los métodos de síntesis propuestos por Muller y colaboradores (Muller *et al.*, 1996) en el que observaron una potencia de inhibición de TNF- α de hasta 16 veces más que la talidomida (Ver esquema 6, pág. 16).

Fernández-Martínez y colaboradores (2001, 2004) también llevaron a cabo la síntesis de los análogos de la talidomida ya descritos **23n**, **27a**, **28a**, **29a**, **30b**, **31a** y **42** (Fig. 9), con base en métodos previamente descritos por Muller y colaboradores, a partir del 3,4-dimetoxibenzaldehído **24a** y del 3-etoxi-4-metoxibenzaldehído **24b** en los que observaron buenos efectos hepatoprotectores e inmunomoduladores por la inhibición sobre TNF- α y otras citocinas.



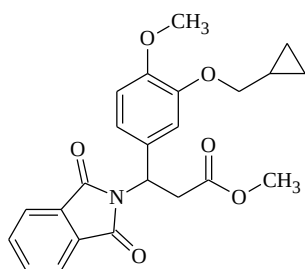
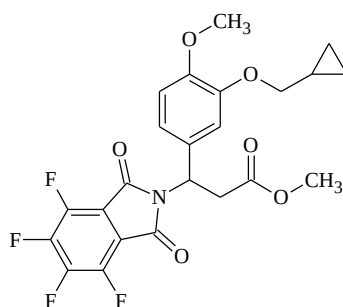
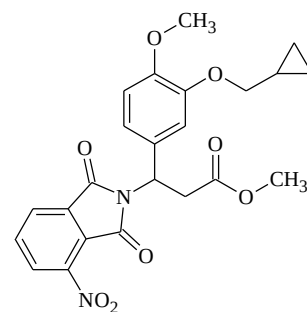
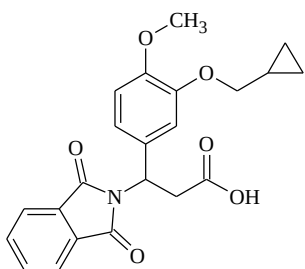
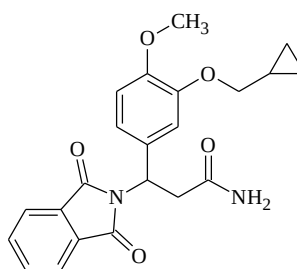
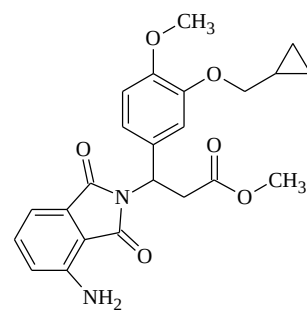
- 23n:** $R^1 = \text{OCH}_3$, $R^2 = R^3 = R^4 = \text{H}$, $R^5 = \text{NO}_2$ (**NO₂FDPMe**)
27a: $R^1 = \text{OH}$, $R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = \text{H}$ (**FDA**)
28a: $R^1 = \text{OCH}_3$, $R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = \text{H}$ (**FDPMe**)
29a: $R^1 = \text{NH}_2$, $R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = \text{H}$ (**FDP**)
31a: $R^1 = \text{OCH}_3$, $R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = \text{F}$ (**TFFDPMe**)
23s: $R^1 = \text{OCH}_3$, $R^2 = R^3 = R^4 = \text{H}$, $R^5 = \text{NH}_2$ (**4AFDPMe**)

Fig. 9. Estructuras de algunos análogos de la talidomida sintetizados por Fernández-Martínez y colaboradores.

De la serie de análogos de talidomida descritos, los compuestos conteniendo el grupo 3,4-dialcoxifenil son de los más conocidos farmacóforos inhibidores de PDE4. Generalmente un grupo metoxi en la posición C4 del fenilo es el sustituyente óptimo y la introducción de un grupo voluminoso adicional tal como ciclopentoxi en la posición C3 ha conducido a análogos más potentes en la mayoría de las series de inhibidores de PDE4 descritos en la literatura. Por lo que para incrementar la potencia de los análogos, se han diseñado, sintetizado y evaluado series de análogos en los que se investiga el efecto del grupo 3-alcoxi del anillo fenilo (Man *et al.*, 2009) en la inhibición de TNF- α y PDE4.

3. OBJETIVO

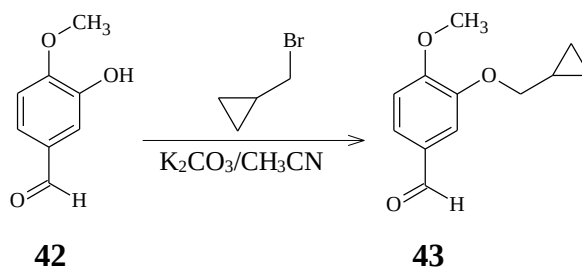
Sintetizar y caracterizar seis análogos de la talidomida mediante rutas basadas en métodos previamente descritos, con reacciones de alquilación, esterificación, condensación e hidrogenación, que conduzcan a compuestos con probable uso potencial como agentes inhibidores de la fosfodiesterasa 4 (PDE4).

**46****47****49****51****52****53**

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 Síntesis y caracterización espectroscópica del 3-ciclopropilmetilenoxi-4-metoxibenzaldehído (43).

El presente trabajo se inició con la obtención del aldehído **43**. Para esto se llevó a cabo la reacción de alquilación del 3-hidroxi-4-metoxibenzaldehído (isovainillina) **42** con el bromometilciclopropano en presencia de carbonato de potasio (K_2CO_3) bajo reflujo de acetonitrilo (CH_3CN), reacción basada en métodos previamente descritos (Ashton *et al.*, 1994; Barnes *et al.*, 2002; Kim *et al.*, 2003) para dar **43** en rendimiento del 94% (Esquema 8).



Esquema 8. Obtención del benzaldehído **43**.

En metodologías establecidas previamente, se usó como disolvente *N,N*-dimetilformamida (DMF) para las reacciones de alquilación, sin embargo, en el presente trabajo se utilizó CH_3CN por ser un disolvente de polaridad similar a la DMF pero con la ventaja de tener un punto de ebullición menor, lo que facilitó su eliminación. El cambio de disolvente permitió obtener el producto con un rendimiento mayor (94%), en comparación con rendimientos obtenidos (81 y 87%) para benzaldehídos con el grupo ciclopentoxi como sustituyente en la posición 3 del anillo aromático (Ashton *et al.*, 1994; Barnes *et al.*, 2002; Kim *et al.*, 2003).

El compuesto **43** se caracterizó mediante espectroscopía de RMN de 1H y RMN de ^{13}C usando $CDCl_3$ como disolvente. En el espectro de RMN de 1H (Fig. 10) se puede observar una señal simple en la región de los protones de aldehído en 9.85 ppm, asignada a H12. En la región de los desplazamientos de los protones aromáticos se observa una señal doble de doble ($J = 8.2, 1.9$ Hz) en 7.45 ppm asignada a H6, una señal doble ($J = 1.9$ Hz) en 7.39 ppm asignada a H2 y una señal doble ($J = 8.2$ Hz) en 6.99 ppm asignada a H5. En la región de los desplazamientos de los protones alifáticos se observa una señal simple en 3.97 ppm asignada a H7, una señal doble ($J =$

7.0 Hz) en 3.92 ppm asignada a H8, una señal múltiple en 1.36 ppm asignada a H9 y dos señales múltiples en 0.67 y 0.38 ppm asignadas a H10 y H11.

En el espectro de RMN de ^{13}C (Fig. 11) se observa una señal en la zona de los carbonos carbonílicos en 191.0 ppm asignada a C12. En la región de los carbonos aromáticos se observa una señal en 154.8 ppm asignada a C4, una señal en 149.0 ppm asignada a C3, una señal en 130.0 ppm asignada a C1, una señal en 126.8 ppm asignada a C6, una señal en 110.6 ppm asignada a C2 y una señal en 110.4 ppm asignada a C5. En 73.9 ppm se observa una señal asignada al carbono alifático C8 y en 56.2 ppm se observa la señal asignada a C7. Las señales para los carbonos aromáticos C1-C6, así como los carbonos alifáticos C7 y C8 se asignaron con base en el desplazamiento químico y por comparación con los espectros de los compuestos que también contienen el grupo ciclopropilmetilenoxi y metoxi como sustituyentes en el anillo aromático. A frecuencias bajas se observa una señal en 10.0 ppm asignada a C9 y en 3.5 ppm se observa una señal asignada a los carbonos C10 y C11.

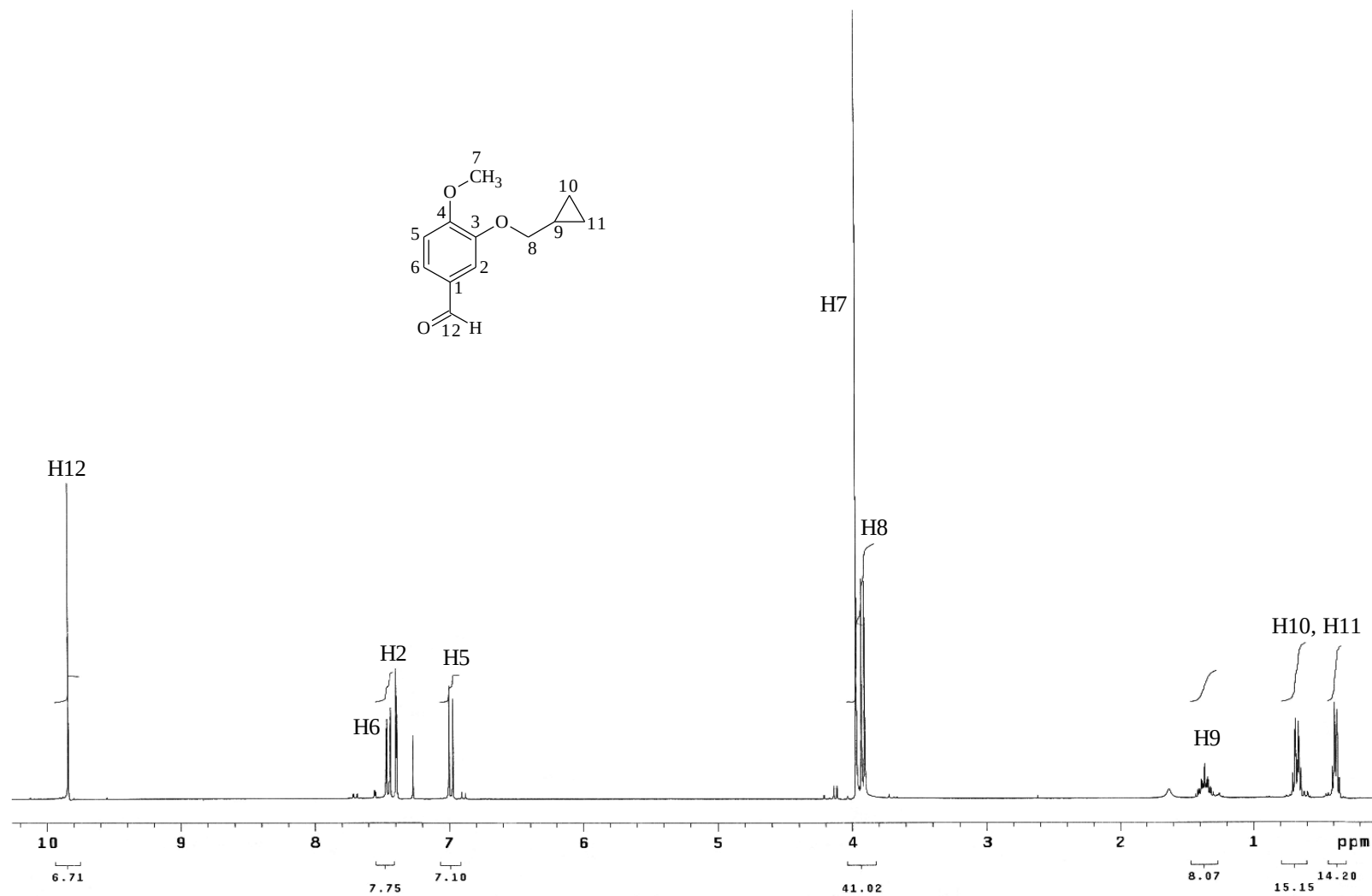


Fig. 10. Espectro de RMN de ¹H del 3-ciclopropilmetilenoxi-4-metoxibenzaldehído **43** en CDCl₃ a 300 MHz.

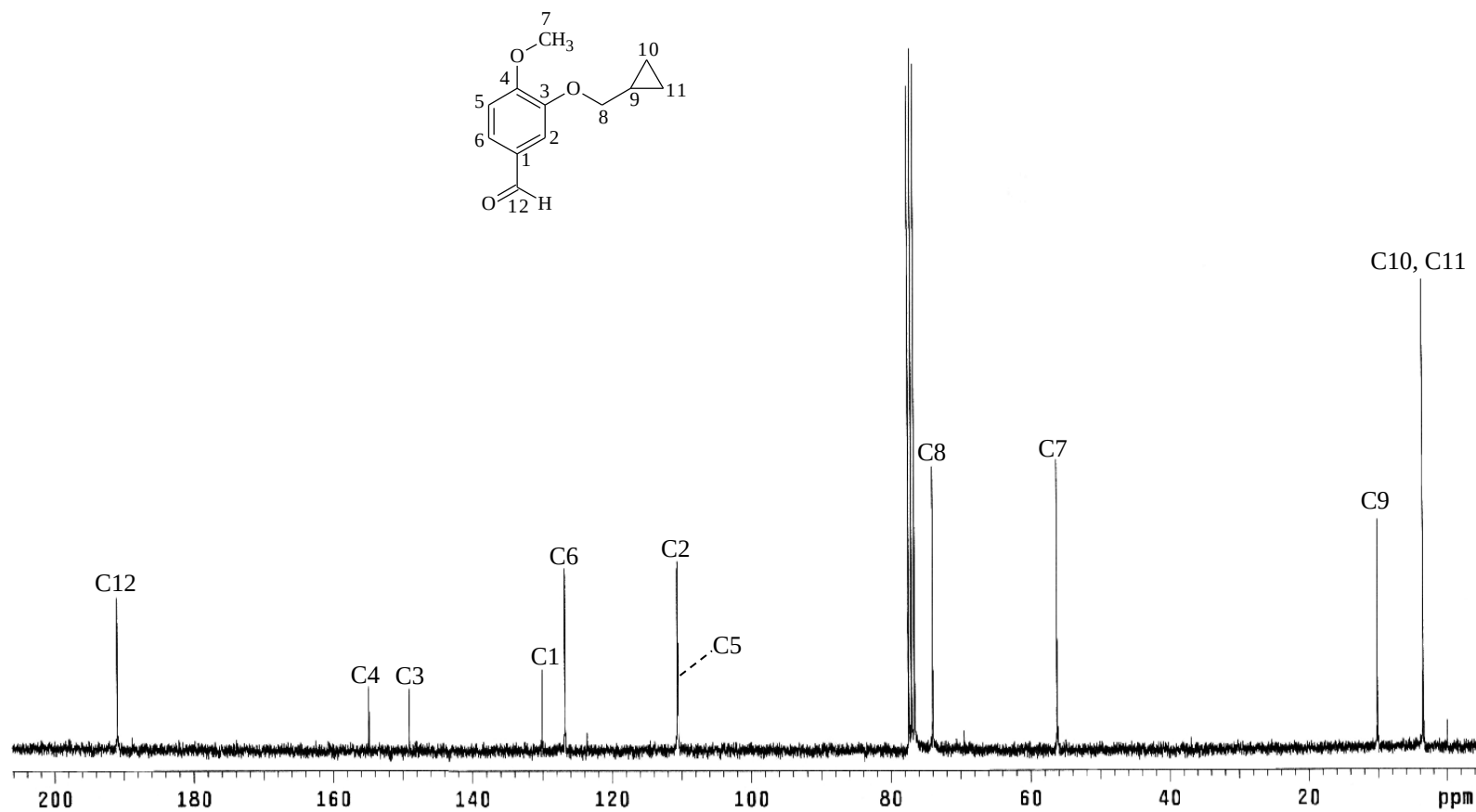
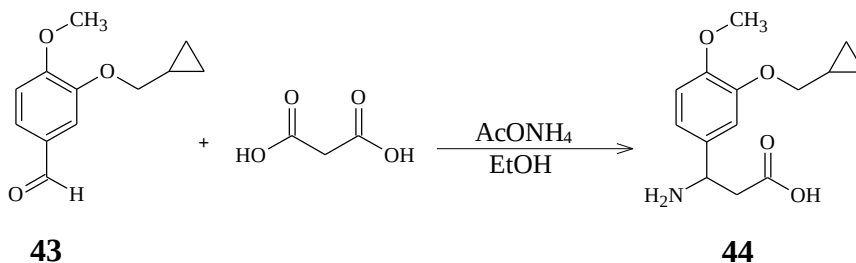


Fig. 11. Espectro de RMN de ^{13}C del 3-ciclopropilmetilenoxi-4-metoxibenzaldehído **43** en CDCl_3 a 75.4 MHz.

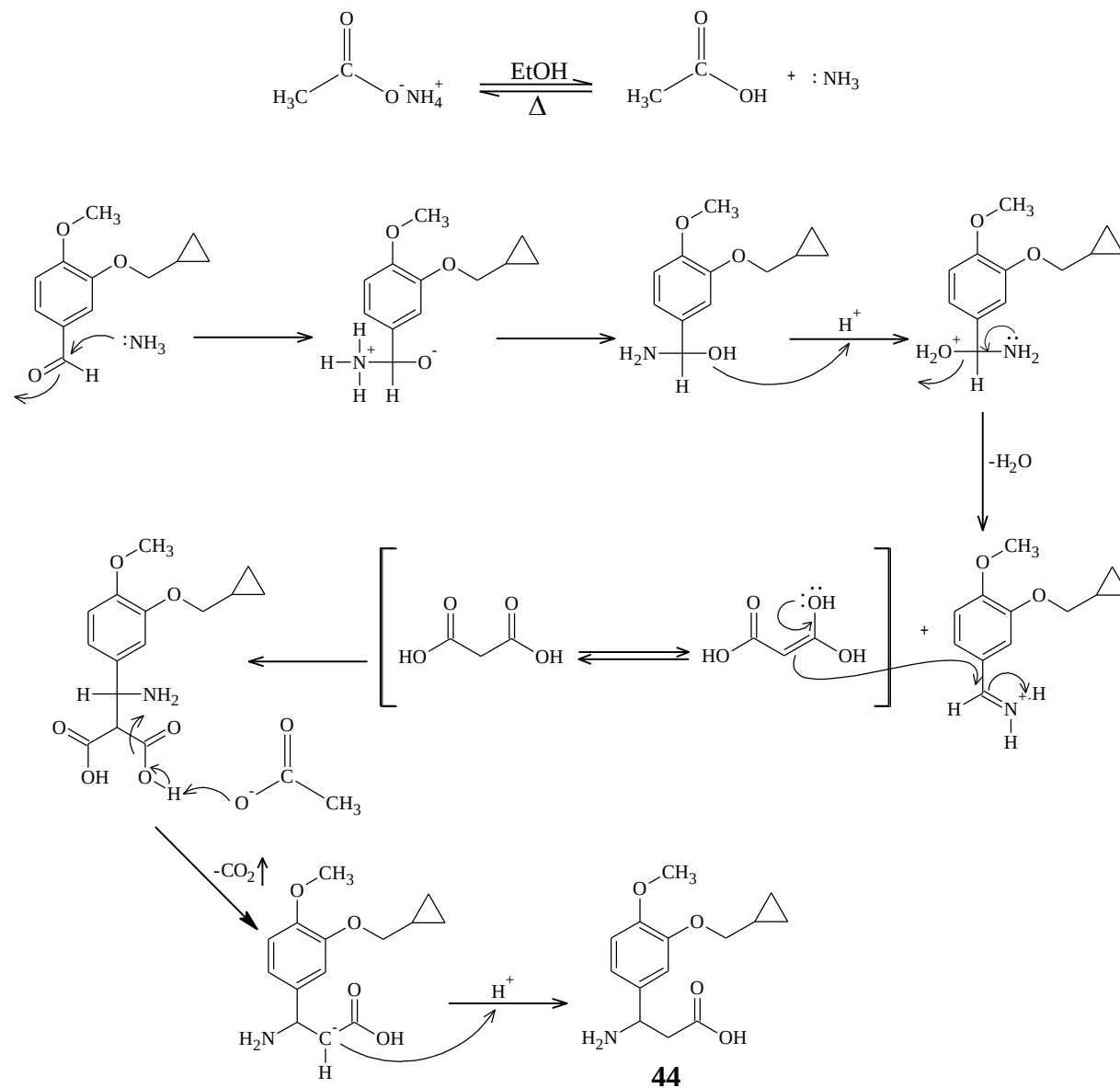
4.2 Síntesis y caracterización espectroscópica del ácido 3-amino-3-(3-ciclopropilmetilenoxi-4-metoxifenil) propanoico (β -aminoácido, **44**).

El β -aminoácido **44** se obtuvo a partir de **43** por tratamiento con acetato de amonio (AcONH_4) y ácido malónico bajo reflujo de EtOH (Esquema 9). El compuesto **44** se obtuvo con 57% de rendimiento. Ver mecanismo de reacción propuesto para la formación de **44** (Esquema 10).



Esquema 9. Obtención del β -aminoácido **44**.

El rendimiento obtenido para el β -aminoácido **44** es similar al descrito por Kalvin y Woodard (1985). En el espectro de RMN de ^1H de (Fig. 12) se observa en la región de los desplazamientos de los protones aromáticos una señal simple en 7.09 ppm asignada a H2' y dos señales dobles ($J = 8.3$ Hz) en 7.04 y 6.95 ppm asignadas a H5' y H6'. En 4.78 ppm se puede observar una señal ancha asignada a H3 por el valor de su integral y su desplazamiento químico. En la región de los protones alifáticos podemos observar a mayores frecuencias una señal doble ($J = 7.2$ Hz) en 3.88 ppm asignada a H8', una señal simple en 3.85 ppm asignada a H7', dos señales doble de doble anchas en 3.27 y 3.04 ppm asignadas a H2a y H2b. A menores frecuencias se pueden observar señales múltiples debidas a los protones del grupo metilenciclopropano, la señal en 1.30 ppm se asignó a H9' y las señales en 0.61 y 0.34 ppm se asignaron a los protones H10' y H11'. En el espectro de RMN de ^{13}C (Fig. 13) se puede observar una señal en 172.5 ppm asignada al carbono carbonílico C1 de ácido carboxílico. En la región de los carbonos aromáticos que para **44** comprende el intervalo de 151.1 a 113.0 ppm se encuentran los carbonos C1' a C6'. En la región de los carbonos alifáticos se observa una señal en 74.7 ppm asignada a C8', una señal en 56.2 ppm asignada a C7', una señal en 53.2 ppm asignada a C3, una señal en 38.8 ppm asignada a C2, una señal en 10.9 ppm asignada a C9' y una señal en 3.7 ppm asignada a C10', C11'. Las señales para los carbonos aromáticos C1'-C6', así como para los carbonos alifáticos C2, C3, C7' y C8' se asignaron con base en su desplazamiento químico y por comparación con los espectros de los compuestos que contienen el grupo ciclopropilmetilenoxi y metoxi.



Esquema 10. Mecanismo de reacción propuesto para la formación del β-aminoácido **44**.

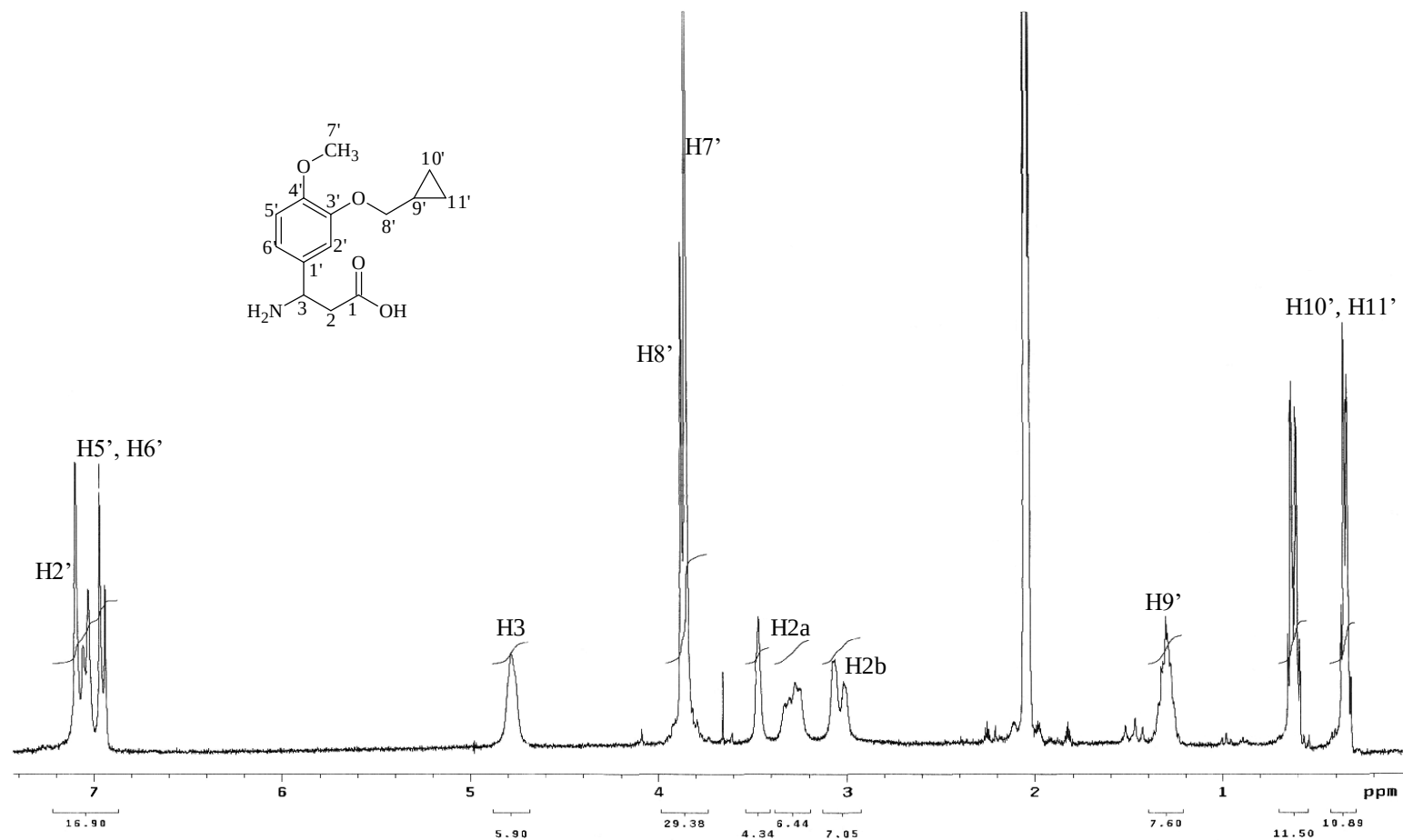


Fig. 12. Espectro de RMN de ^1H del β -aminoácido **44** en acetona- d_6 a 300 MHz.

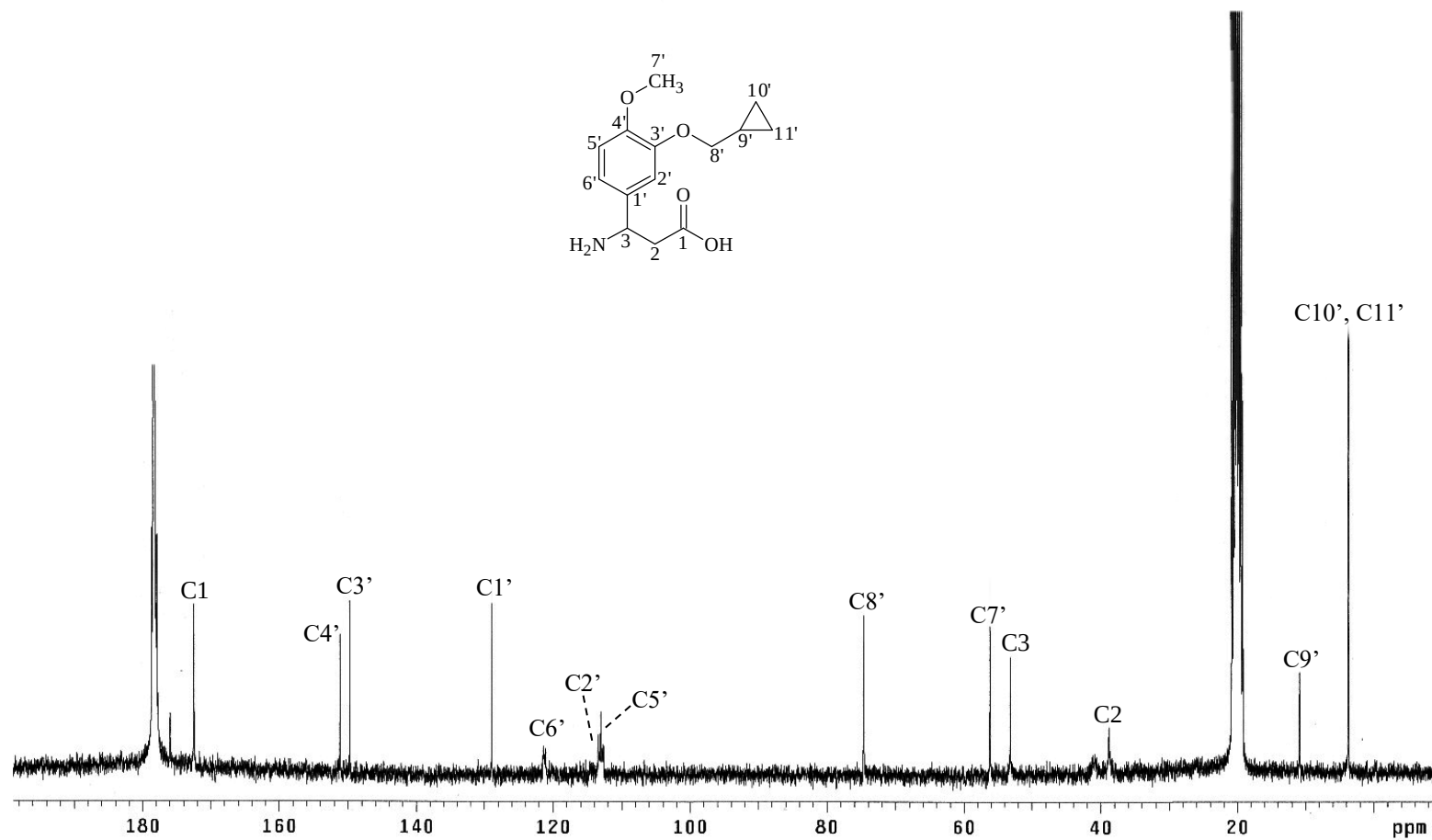
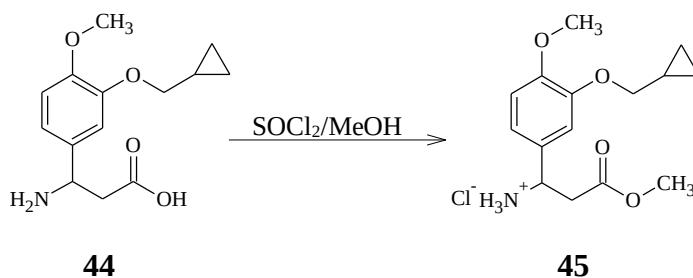


Fig. 13. Espectro de RMN de ^{13}C del β -aminoácido **44** en acetona- d_6 a 75.4 MHz.

4.3 Síntesis y caracterización espectroscópica del clorhidrato del éster metílico del β -aminoácido (45).

Algunos análogos de talidomida descritos en la literatura han mostrado tener, de acuerdo a evaluaciones biológicas, buenos efectos como inhibidores de TNF- α y PDE4 cuando en su estructura química contienen un grupo éster, debido a esto, algunos de los análogos obtenidos en el presente trabajo fueron esterificados. Así, después de la formación del β -aminoácido **44**, éste se esterificó con cloruro de tionilo (SOCl_2) y metanol (MeOH) para obtener **45** en 69% de rendimiento (Esquema 11).



Esquema 11. Obtención del clorhidrato del éster metílico del β -aminoácido **45**.

En el espectro de RMN de ^1H de **45** (figura 14) se puede observar en la región de los protones aromáticos una señal ancha en 7.09 ppm asignada a H2' y las señales sobrepuestas en 7.05 ppm asignada a los protones H5' y H6' por comparación con el espectro del compuesto análogo (β -aminoácido **44**). En 4.74 ppm se observa una señal ancha que se asignó al protón del grupo NH. Los protones de los grupos amino son muy lábiles por lo que el intercambio puede provocar que alguno de los protones se desplace a frecuencias muy altas. En 4.68 ppm se observa una señal doble de doble ($J = 7.8, 6.6$ Hz) asignada a H3, esta multiplicidad se puede observar debido al diferente acoplamiento que tiene este protón con los dos protones H2, los cuales son diastereotópicos. En la región de los protones alifáticos se observa una señal doble ($J = 7.0$ Hz) en 3.91 ppm asignada a H8' y dos señales simples en 3.88 y 3.73 ppm asignadas a los protones H7' y H4, respectivamente, que se asignaron por comparación con los espectros de los análogos que contienen también el grupo éster y metoxi. En 3.13 ppm se observa una señal doble de doble ($J = 16.9, 7.7$ Hz) asignada a H2a y una señal doble de doble ($J = 16.9, 6.6$ Hz) en 3.01 ppm asignada a H2b. A frecuencias bajas, se observa una señal múltiple en 1.32 ppm asignada a H9' y dos señales múltiples en 0.66 y 0.39 ppm que corresponden a H10' y H11'.

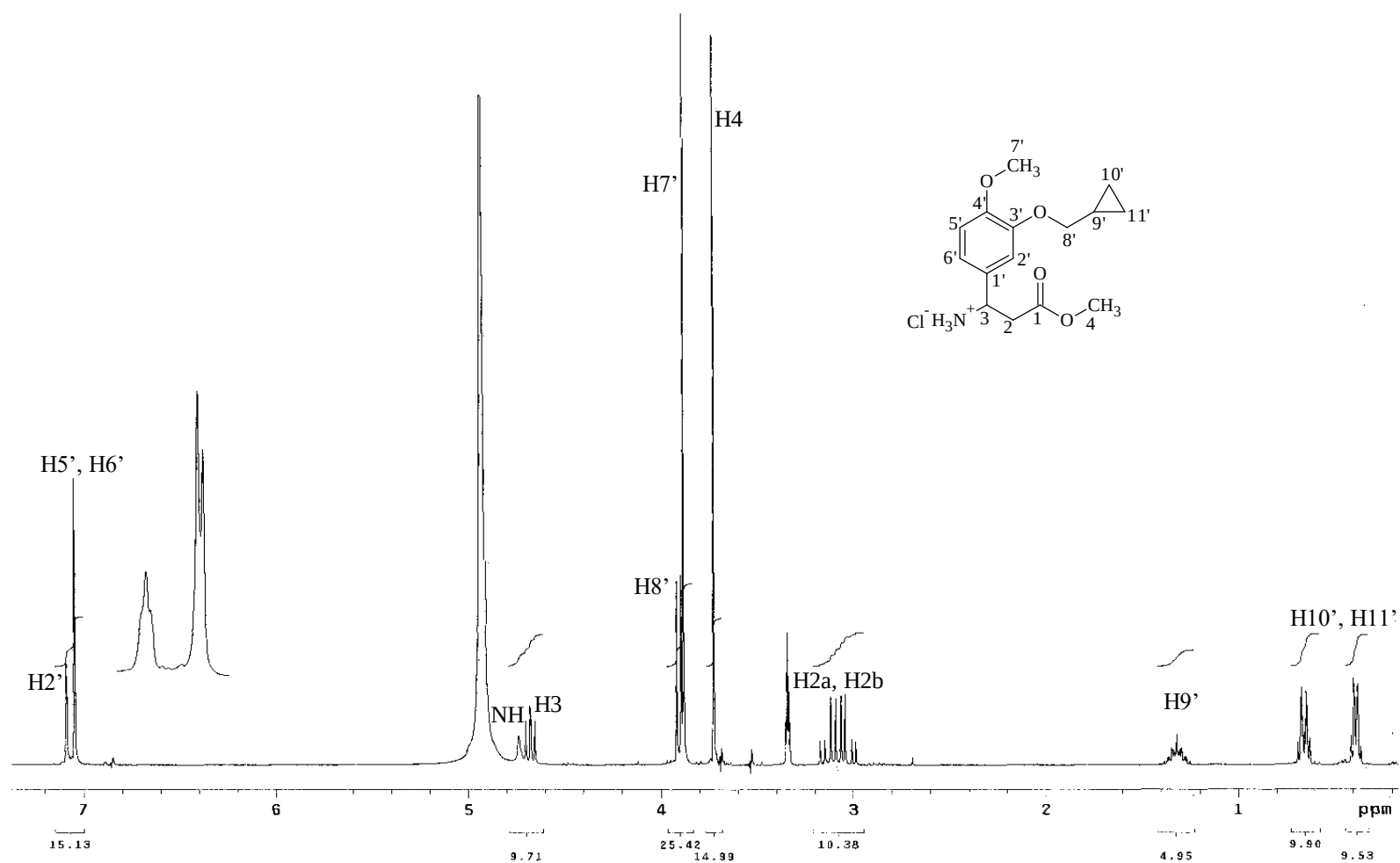
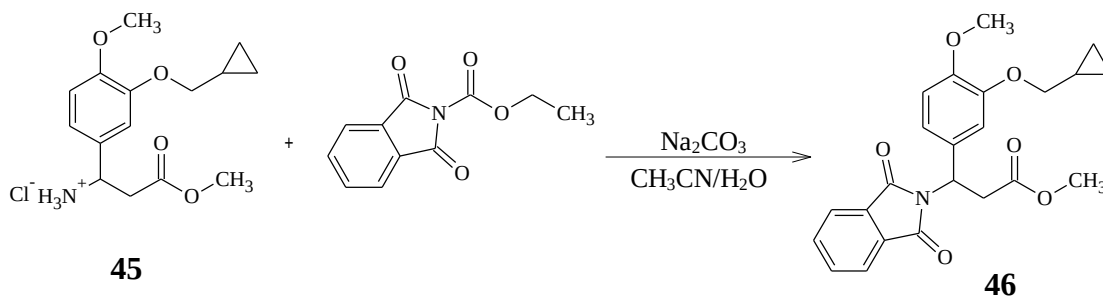


Fig. 14. Espectro de RMN de ^1H del clorhidrato del éster metílico del β -aminoácido **45** en CD_3OD a 300 MHz.

4.4 Síntesis y caracterización espectroscópica del 3-ftalimido-3-(3-ciclopropilmetilenoxi-4-metoxifenil) propanoato de metilo (46).

Partiendo del clorhidrato del éster metílico **45**, se obtuvo el primer análogo de talidomida. En el esquema 12 se muestra la reacción general para la obtención del 3-ftalimido-3-(3-ciclopropilmetilenoxi-4-metoxifenil) propanoato de metilo **46**. Para esta reacción se utilizaron como reactantes el éster metílico **45**, *N*-carbetoxiftalimida (CFT) y carbonato de sodio (Na_2CO_3), utilizando como disolventes agua y CH_3CN (Ver mecanismo de reacción propuesto para la obtención de **46**, Esquema 13). En el mecanismo de reacción (Esquema 13) se propone la formación posible del carbamato de etilo, sin embargo, no se tiene evidencia de la formación de éste ya que sólo fue aislado y caracterizado el producto **46**. El rendimiento obtenido para **46** fue del 65%.



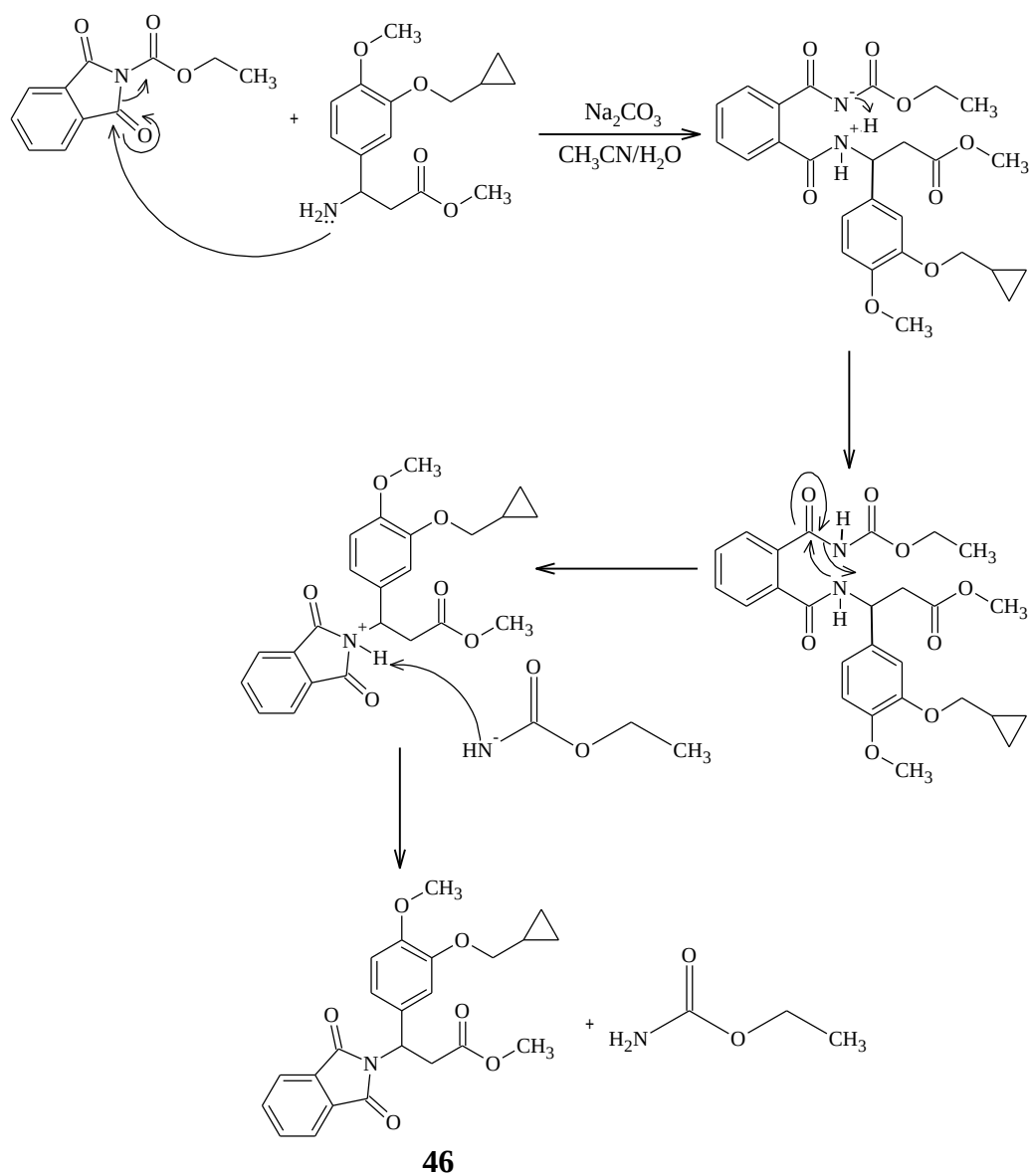
Esquema 12. Obtención del 3-ftalimido-3-(3-ciclopropilmetilenoxi-4-metoxifenil) propanoato de metilo **46**.

En el espectro de RMN de ^1H de **46** (Fig. 15), se observa en 7.86 ppm una señal múltiple que integra para los cuatro protones del grupo ftalimido H6-H9. A frecuencias menores, pero en la misma región de protones aromáticos, se observa una señal simple ancha en 6.99 ppm que se asignó a H2' y una señal simple que integra para dos protones en 6.91 ppm asignada a H5' y H6'. En 5.61 ppm se observa una señal doble de doble ($J = 9.3, 6.5$ Hz) asignada a H3 por el distinto acoplamiento que presenta con los dos protones H2. En 3.76 ppm se observa una señal doble ($J = 7.0$ Hz) asignada a H8'. En 3.73 ppm se observa una señal simple que integra para tres protones asignada a H7'. En 3.59 ppm se observa una señal doble de doble ($J = 16.9, 9.8$ Hz) asignada al protón H2a. En 3.54 ppm se observa una señal simple para tres protones asignada a los protones H12 del grupo éster y en 3.28 ppm se observa una señal doble de doble traslapada asignada a H2b. A frecuencias bajas, se encuentran tres señales múltiples que se

asignaron a los protones alifáticos del grupo ciclopropilmetilen, en 1.18 ppm se asignó H9' y en 0.54 y 0.30 ppm se asignaron los protones H10' y H11'.

La asignación del espectro de RMN de ^{13}C en la figura 16 se hizo de acuerdo al análisis de los desplazamientos químicos, así como con ayuda del espectro de correlación heteronuclear a un enlace ^1H - ^{13}C HSQC (Fig. 17) y a dos y tres enlaces ^1H - ^{13}C HMBC (Fig. 18).

La señal en 167.7 ppm se asignó a los carbonos carbonílicos del grupo ftalimido C4 y C11 debido a que muestran correlación a tres enlaces con la señal en 5.61 ppm debida a H3 y con la señal múltiple en 7.86 ppm debida a los protones del grupo ftalimido H6-H9. La señal en 148.6 ppm se asignó al carbono aromático C4' ya que muestra correlación a tres enlaces con la señal simple en 3.73 ppm debida a los hidrógenos H7' y con la señal en 6.99 ppm debida a H2'. La señal en 147.9 ppm se asignó al carbono aromático C3' ya que muestra correlación a tres enlaces con la señal doble en 3.76 ppm debida a H8' y con la señal en 6.91 ppm debida a H5', H6'. Las señales en 134.8 y 123.3 ppm se asignaron a los carbonos C7, C8 y C6, C9, respectivamente, ya que muestran correlación con la señal múltiple en 7.86 ppm debida a H6-H9, además de que se hizo la comparación con los espectros de los compuestos análogos **51** y **52**, esto debido a que los desplazamientos químicos en RMN de ^{13}C se mantienen similares. La señal en 130.9 ppm se asignó al carbono aromático C1' ya que correlaciona a dos enlaces con la señal en 5.61 ppm debida al hidrógeno H3, a dos enlaces con las señales en 6.99 y 6.91 ppm que corresponden a los protones H2' y H6' y a tres enlaces con las señales en 3.59 y 3.28 ppm debidas a H2a y H2b. La señal en 3.54 ppm se asignó a los protones H12 ya que muestran correlación a tres enlaces con el carbono carbonílico del éster C1. La señal en 49.9 ppm se asignó a C3 ya que muestra correlación a dos enlaces con las señales en 3.59 y 3.28 ppm debidas a los hidrógenos H2a y H2b y a tres enlaces con las señales en 6.99 y 6.91 ppm debidas a los protones aromáticos H2' y H6'.



Esquema 13. Mecanismo de reacción propuesto para la formación del compuesto **46**.

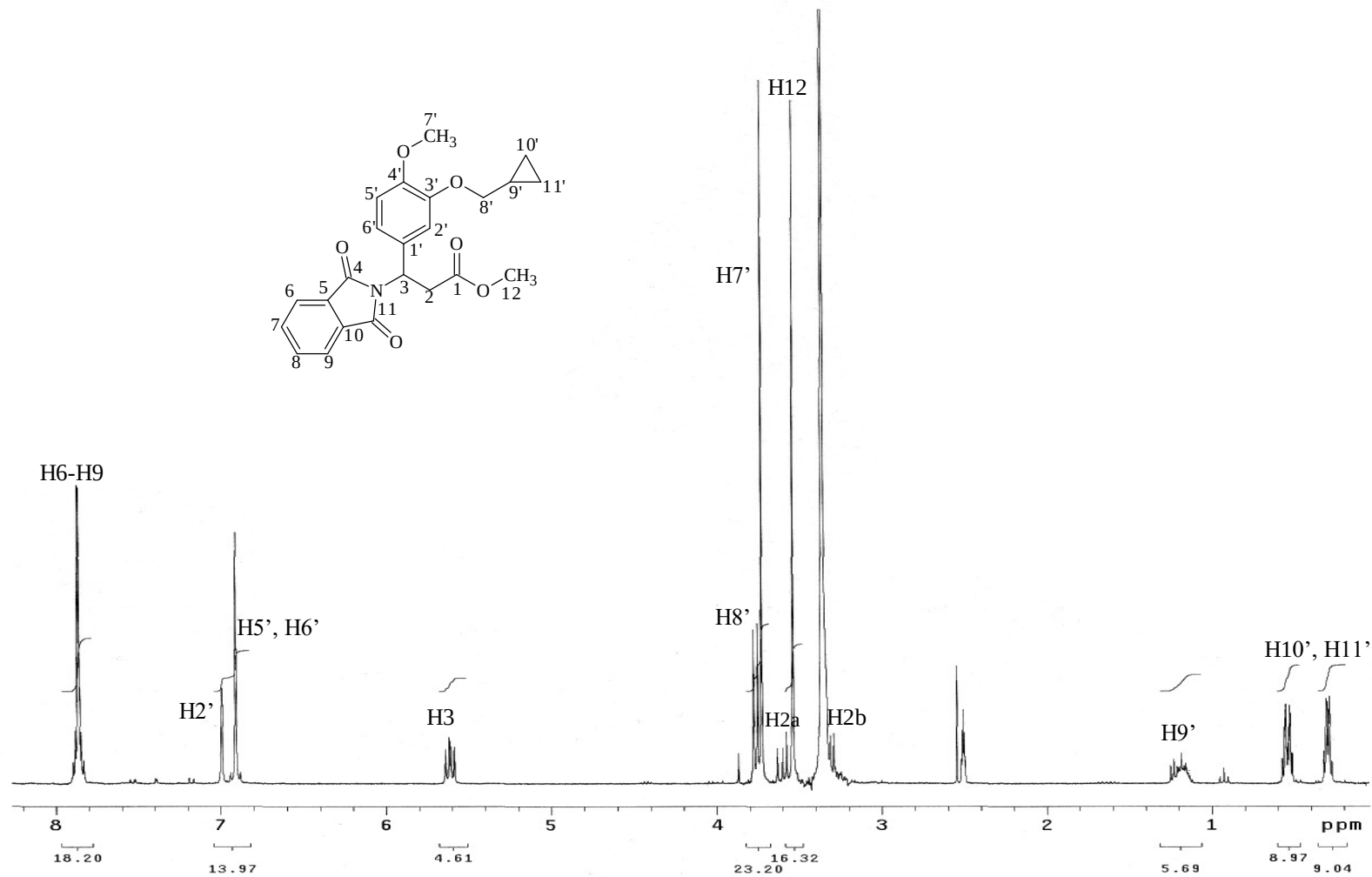


Fig. 15. Espectro de RMN de ^1H del 3-ftalimido-3-(3-ciclopropilmetilenoxi-4-metoxifenil) propanoato de metilo **46** en $\text{DMSO}-d_6$ a 300 MHz.

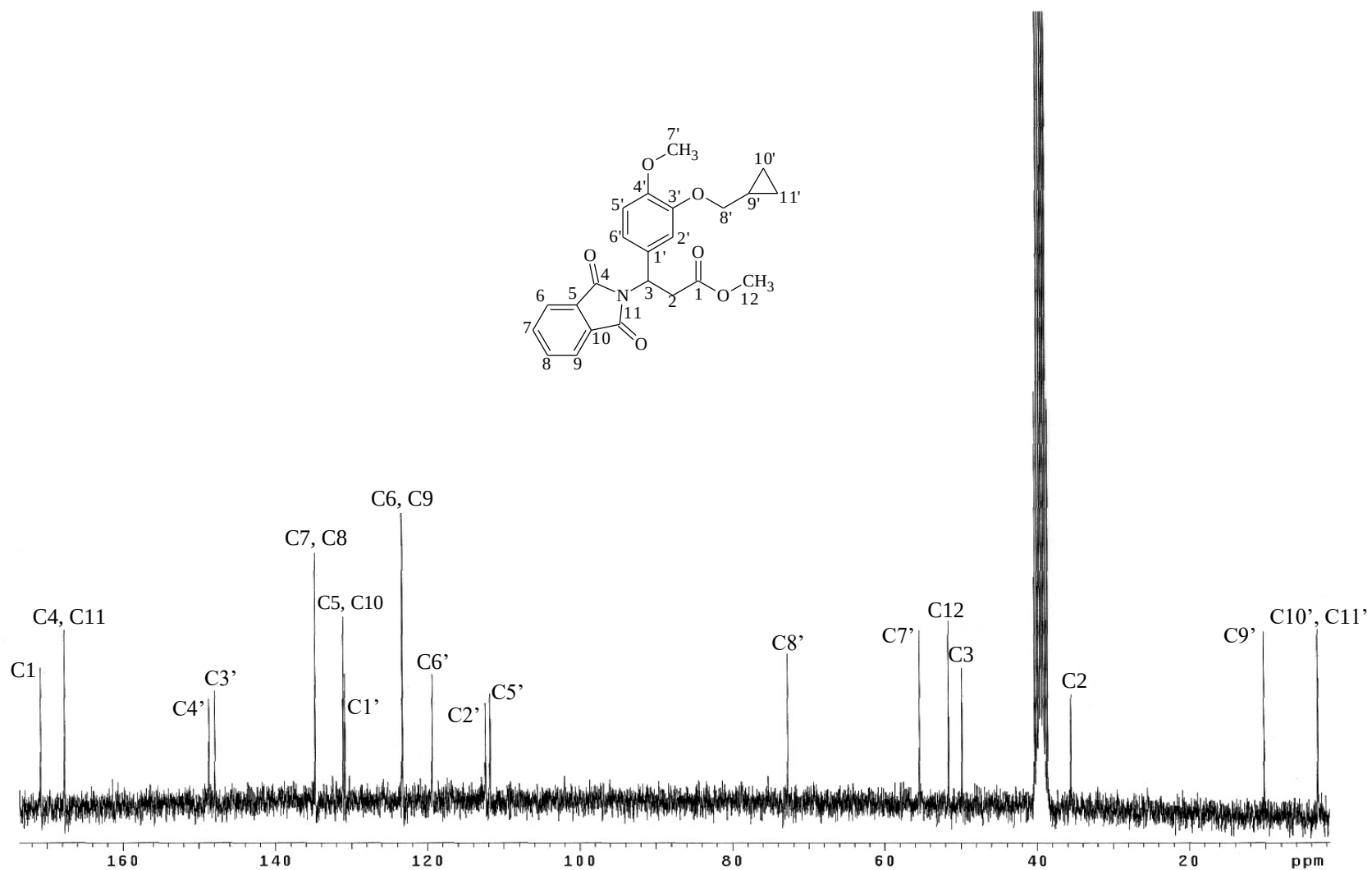


Fig. 16. Espectro de RMN de ^{13}C del 3-ftalimido-3-(3-ciclopropilmetilenoxi-4-metoxifenil) propanoato de metilo **46** en $\text{DMSO}-d_6$ a 75.4 MHz.

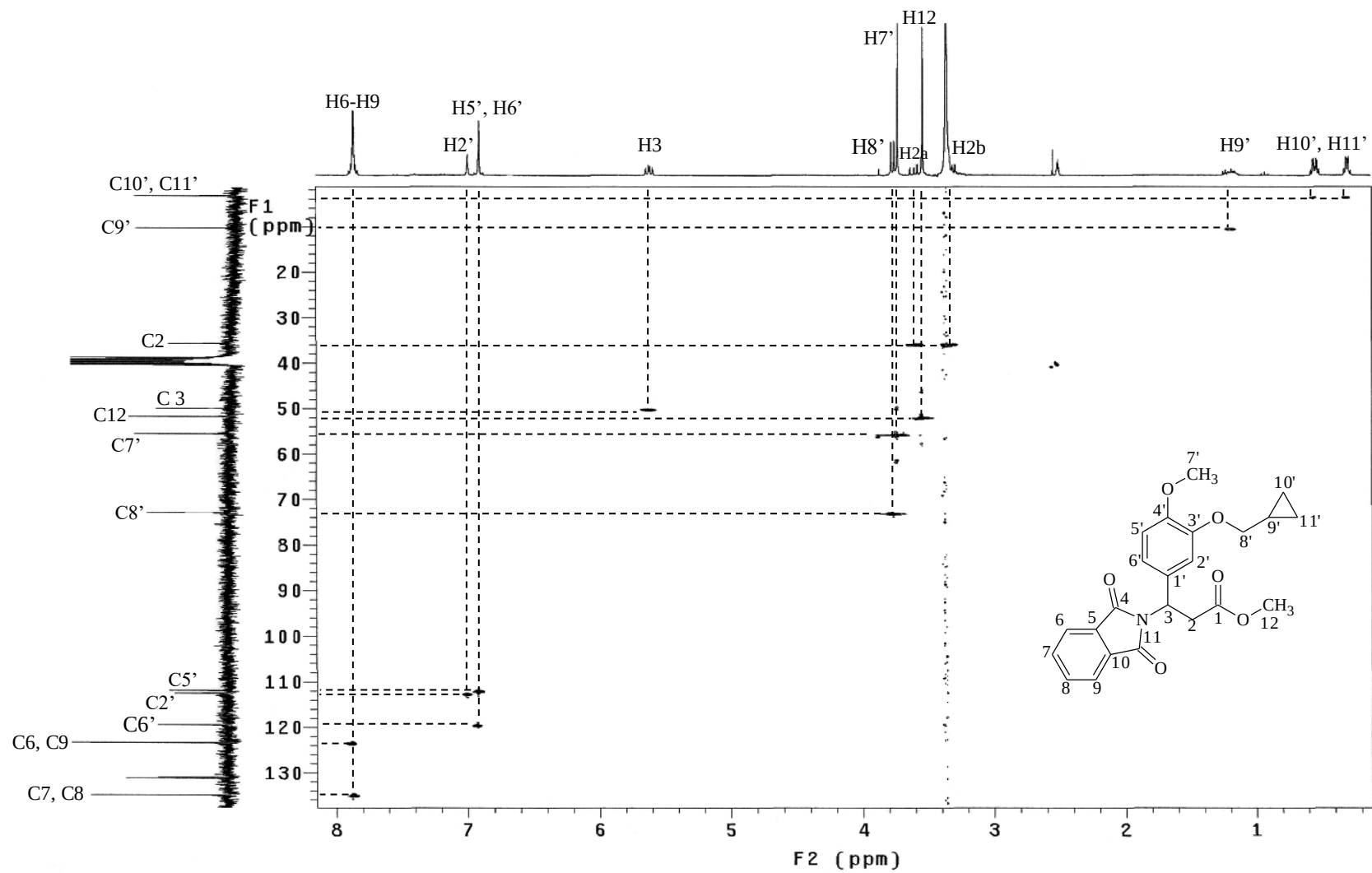


Fig. 17. Espectro de correlación HSQC ^1H - ^{13}C del compuesto **46** en $\text{DMSO-}d_6$ a 300 MHz.

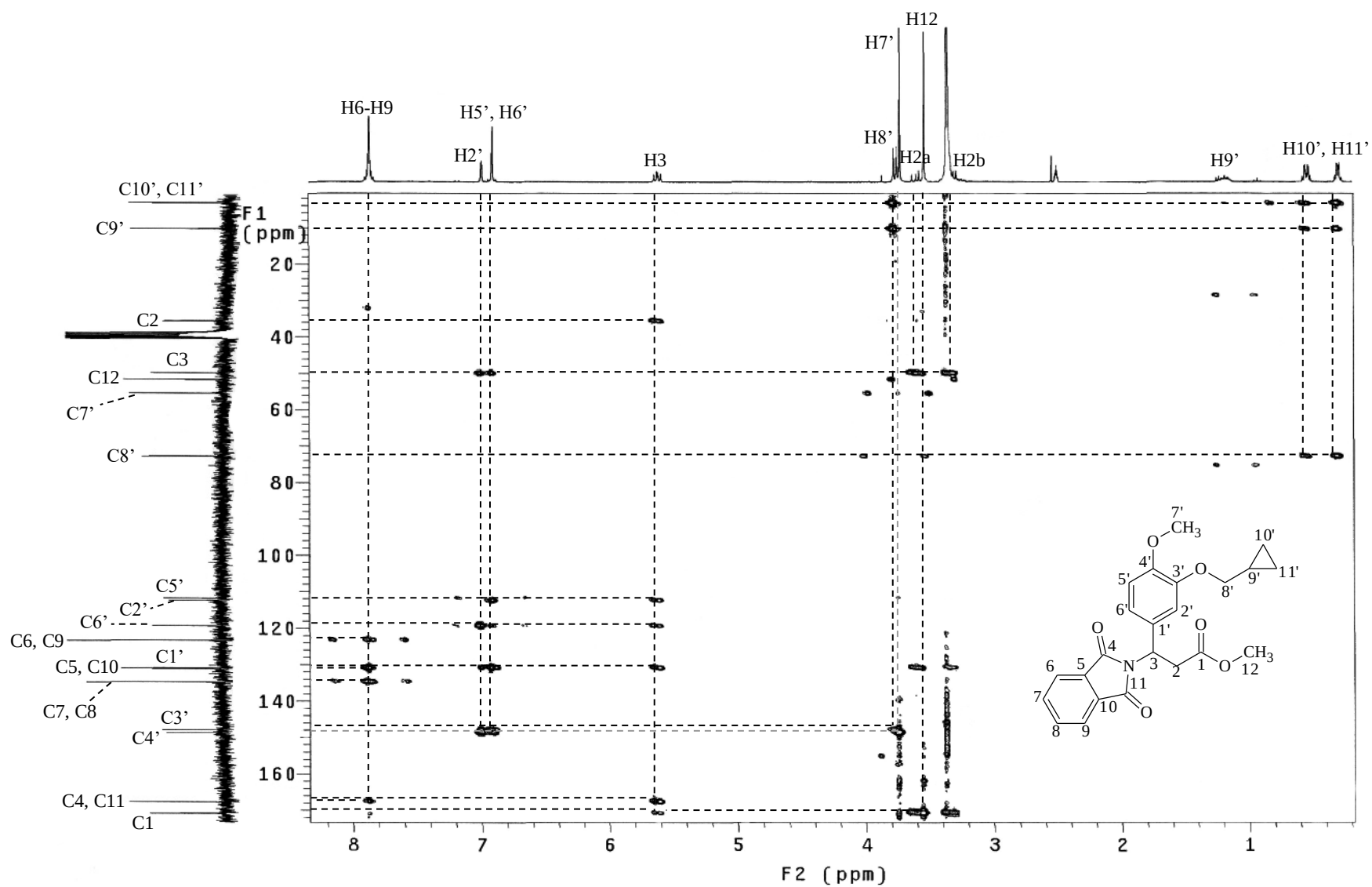
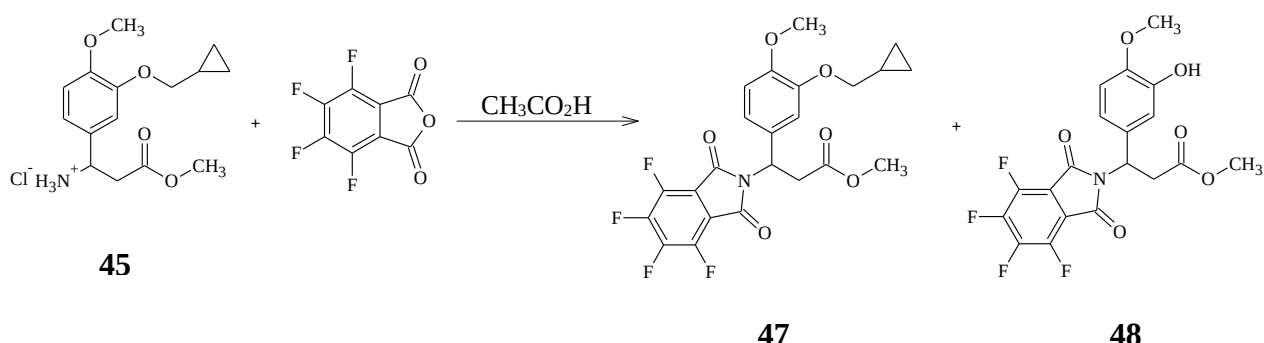


Fig. 18. Espectro de correlación HMBC ^1H - ^{13}C del compuesto **46** en $\text{DMSO}-d_6$ a 300 MHz.

4.5 Síntesis y caracterización espectroscópica del 3-tetrafluoroftalimido-3-(3-ciclopropilmetilenoxi-4-metoxifenil) propanoato de metilo (47).

El análogo **47** se obtuvo a partir del tratamiento de **45** con anhídrido tetrafluoroftálico en ácido acético glacial (Esquema 14). El rendimiento para el compuesto **47** fue del 58%, obteniéndose además trazas del 3-tetrafluoroftalimido-3-(3-hidroxi-4-metoxifenil) propanoato de metilo **48** como subproducto. Como se puede observar, el subproducto obtenido perdió el grupo ciclopropilmetilenoxi, la eliminación de este grupo se debió a las condiciones ácidas de reacción (Ver mecanismo de reacción para la obtención del compuesto tetrafluorado **47** y subproducto **48**, Esquema 15). En el mecanismo de reacción (Esquema 15) se propone la ruptura del enlace tipo éter entre el oxígeno y el grupo ciclopropilmetilen para dar **48** y la formación posible del acetato de metilenciclopropano debido a la presencia del ácido acético glacial, sin embargo, no se tiene evidencia de la formación del éster ya que sólo fue aislado y caracterizado el subproducto **48**.



Esquema 14. Obtención del 3-tetrafluoroftalimido-3-(3-ciclopropilmetilenoxi-4-metoxifenil)-propanoato de metilo **47**.

El compuesto de interés **47** al igual que el subproducto **48**, se caracterizaron mediante espectroscopía de RMN de ^1H y ^{13}C (Figuras 19, 20, 39 y 40) y mediante los espectros de correlación HSQC (Fig. 21 y 41) y HMBC (Fig. 22 y 42). En el apéndice se presentan los espectros de RMN de ^1H , ^{13}C , HSQC y HMBC (Figuras 39-42) del subproducto **48**.

En el espectro de RMN de ^1H de **47** (Fig. 19) se observan señales en la región de los desplazamientos de los protones aromáticos, en 7.07 ppm una señal doble de doble ($J = 8.4, 2.1$ Hz) que fue asignada a H6', una señal doble ($J = 2.2$ Hz) en 7.03 ppm asignada a H2' y una señal doble ($J = 8.4$ Hz) en 6.82 ppm asignada a H5'. En 5.67 ppm se observa una señal doble de doble ($J = 10.7, 5.3$ Hz) asignada a H3 debido al acoplamiento diferente que tiene con los dos protones H2. En la zona de los desplazamientos de los protones alifáticos se observa una señal doble de doble ($J = 14.4, 7.0$ Hz) en 3.88 ppm asignada a H8'; en 3.85 ppm se observa una señal

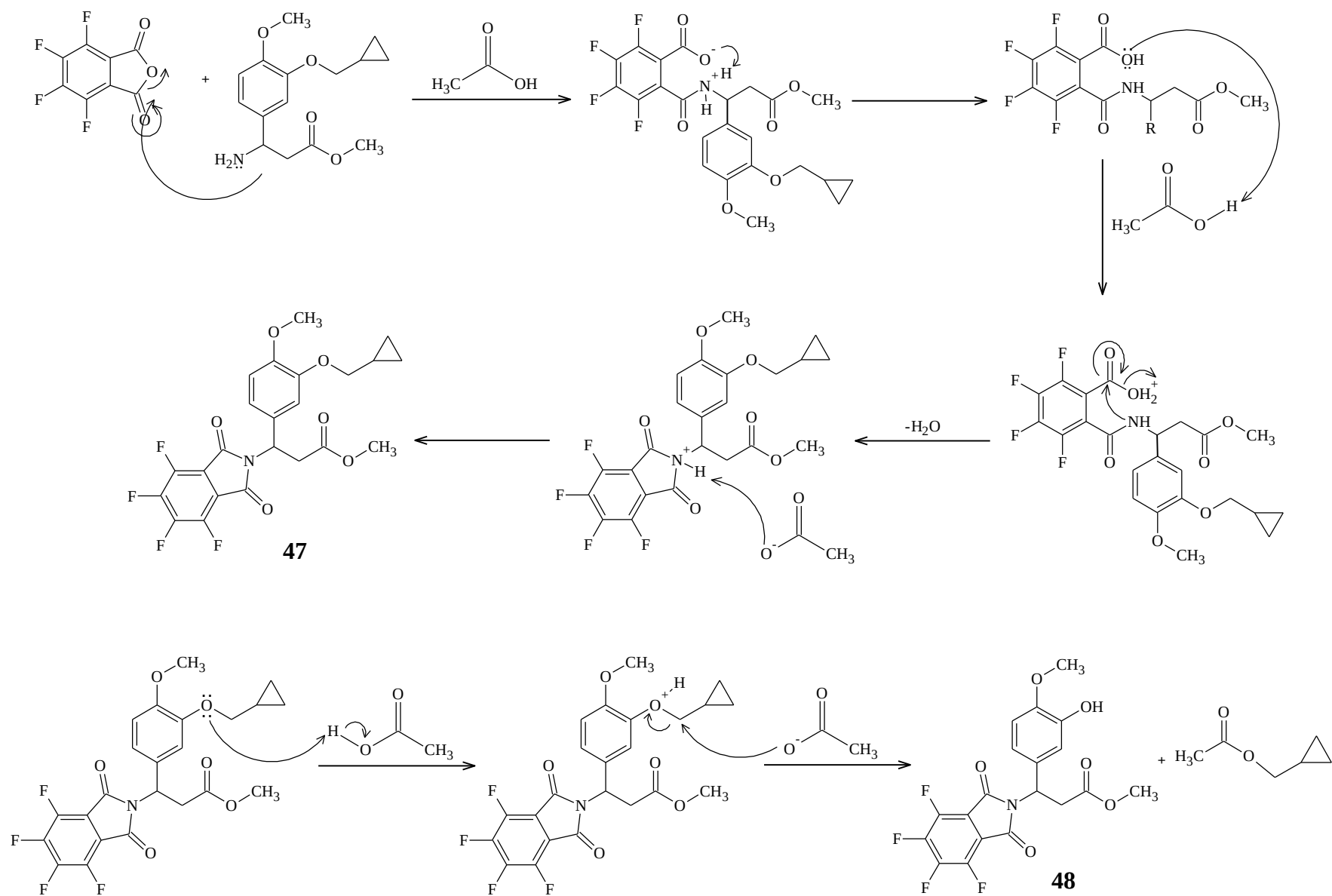
simple que integra para tres protones que se asignó a H7'. Los protones H2 no son equivalentes lo que provoca una diferencia en desplazamientos químicos entre ambos protones. La señal asignada al protón H2a en 3.82 ppm se observa traslapada. En 3.65 ppm se observa una señal simple para tres protones asignada a H12 y en 3.13 ppm se observa una señal doble de doble ($J = 16.9, 5.3$ Hz) para H2b. A frecuencias bajas se observan tres señales múltiples: en 1.32 ppm se asignó H9' y en 0.65 y 0.37 ppm se asignó a los protones H10' y H11'.

La asignación en el espectro de RMN de ^{13}C para el compuesto **47** (Fig. 20) se hizo de acuerdo al análisis de los desplazamientos químicos, dependiendo de los grupos funcionales presentes en la molécula, así como con ayuda del espectro de correlación HSQC, que nos da la correlación a un enlace ^1H - ^{13}C (Fig. 21) y del espectro HMBC (Fig. 22) que nos da la correlación a dos o tres enlaces ^1H - ^{13}C . La señal en 170.9 se asignó al carbono del grupo éster C1 ya que muestra correlación a dos enlaces con las señales en 3.82 y 3.13 ppm debidas a los hidrógenos H2a y H2b y a tres enlaces con la señal en 5.67 ppm debida al hidrógeno en C3 y con la señal en 3.65 ppm debida a los hidrógenos H12. La señal en 149.7 ppm se asignó al carbono aromático C4' ya que muestra correlación a tres enlaces con la señal simple en 3.85 ppm debida a los hidrógenos en C7'. La señal en 148.5 ppm se asignó al carbono aromático C3' ya que muestra correlación a tres enlaces con la señal doble de doble en 3.88 ppm debida a H8'. Las señales que se observan entre 146.8-141.6 ppm se asignaron a los carbonos aromáticos del grupo ftalimido C5-C10. La señal en 3.65 ppm se asignó a los protones H12 ya que muestran correlación a tres enlaces con el carbono del éster C1. La señal en 162.3 ppm se asignó a los carbonos carbonílicos del grupo ftalimido C4 y C11 debido a que muestran correlación a tres enlaces con la señal en 5.67 ppm debida a H3. La señal en 51.5 ppm se asignó a C3 ya que muestra correlación a dos enlaces con las señales en 3.82 y 3.13 ppm debidas a los hidrógenos en C2 y correlación a tres enlaces con las señales en 7.07 y 7.03 ppm debidas a los protones aromáticos H6' y H2'. La señal en 129.7 ppm se asignó al carbono aromático C1' ya que muestra correlación a dos enlaces con la señal en 5.67 ppm debida al hidrógeno H3, a dos enlaces con la señal que corresponde al protón H2', H6' y a tres enlaces con las señales en 3.82 y 3.13 ppm debidas a H2a y H2b y con la señal en 6.82 ppm debida a H5'.

En el espectro de RMN de ^1H del subproducto **48** (Apéndice, Fig. 39) se observa en la región de los desplazamientos de los protones aromáticos una señal doble ($J = 2.3$ Hz) en 7.08 ppm asignada al protón H2', una señal doble de doble ($J = 8.4, 2.2$ Hz) en 6.98 ppm asignada a H6' y

una señal doble ($J = 8.4$ Hz) en 6.79 ppm asignada a H5'. En la región de los desplazamientos de los protones alifáticos se observa una señal doble de doble ($J = 10.8, 5.2$ Hz) en 5.67 ppm asignada a H3 por el acoplamiento diferente con los dos protones H2; una señal ancha en 5.62 ppm asignada al protón del grupo OH, una señal simple en 3.87 ppm asignada a H7', una señal doble de doble ($J = 16.8, 10.8$ Hz) en 3.77 ppm asignada a H2a, una señal simple en 3.65 ppm asignada a los protones del grupo éster H12 y una señal doble de doble ($J = 16.8, 5.2$ Hz) en 3.12 ppm asignada al protón H2b.

La asignación en el espectro de RMN de ^{13}C para el subproducto **48** (Fig. 40) se hizo de acuerdo al análisis de los desplazamientos químicos, dependiendo de los grupos funcionales presentes en la molécula, así como con ayuda del espectro de correlación HSQC, que nos da la correlación a un enlace ^1H - ^{13}C (Fig. 41) y del espectro HMBC (Fig. 42) que nos da la correlación a dos o tres enlaces ^1H - ^{13}C . La señal en 170.9 ppm se asignó al carbono del éster C1 ya que muestra correlación a dos enlaces con las señales en 3.77 y 3.12 ppm debidas a H2a y H2b y a tres enlaces con la señal simple en 3.65 ppm debida a H12 y con la señal en 5.67 ppm debida a H3. La señal en 162.2 ppm se asignó a los carbonos C4 y C11 por su desplazamiento químico y por la correlación que tiene a tres enlaces con la señal en 5.67 ppm debida a H3. La señal en 146.7 ppm se asignó a C4' ya que muestra correlación a tres enlaces con la señal en 3.87 ppm debida a H7' y con la señal en 6.98 ppm debida a H6'. La señal en 145.7 ppm se asignó a C3' ya que muestra correlación a dos enlaces con la señal ancha en 5.62 asignada al grupo OH y con la señal en 7.08 ppm asignada a H2' y a tres enlaces con la señal en 6.79 ppm asignada a H5'. Las señales entre 145.1 y 141.6 ppm se asignaron a los carbonos aromáticos del grupo ftalimido C5-C10 y se asignó como un intervalo ya que por la distancia no muestran correlación con ningún protón. La señal en 130.5 ppm se asignó a C1' ya que muestra correlación a dos enlaces con la señal en 5.62 ppm correspondiente al grupo OH y a tres enlaces con la señal en 6.79 ppm debida a H5' y con las señales en 3.77 y 3.12 ppm debidas a H2a y H2b.



Esquema 15. Mecanismo de reacción propuesto para la formación del compuesto tetrafluorado **47** y subproducto **48**.

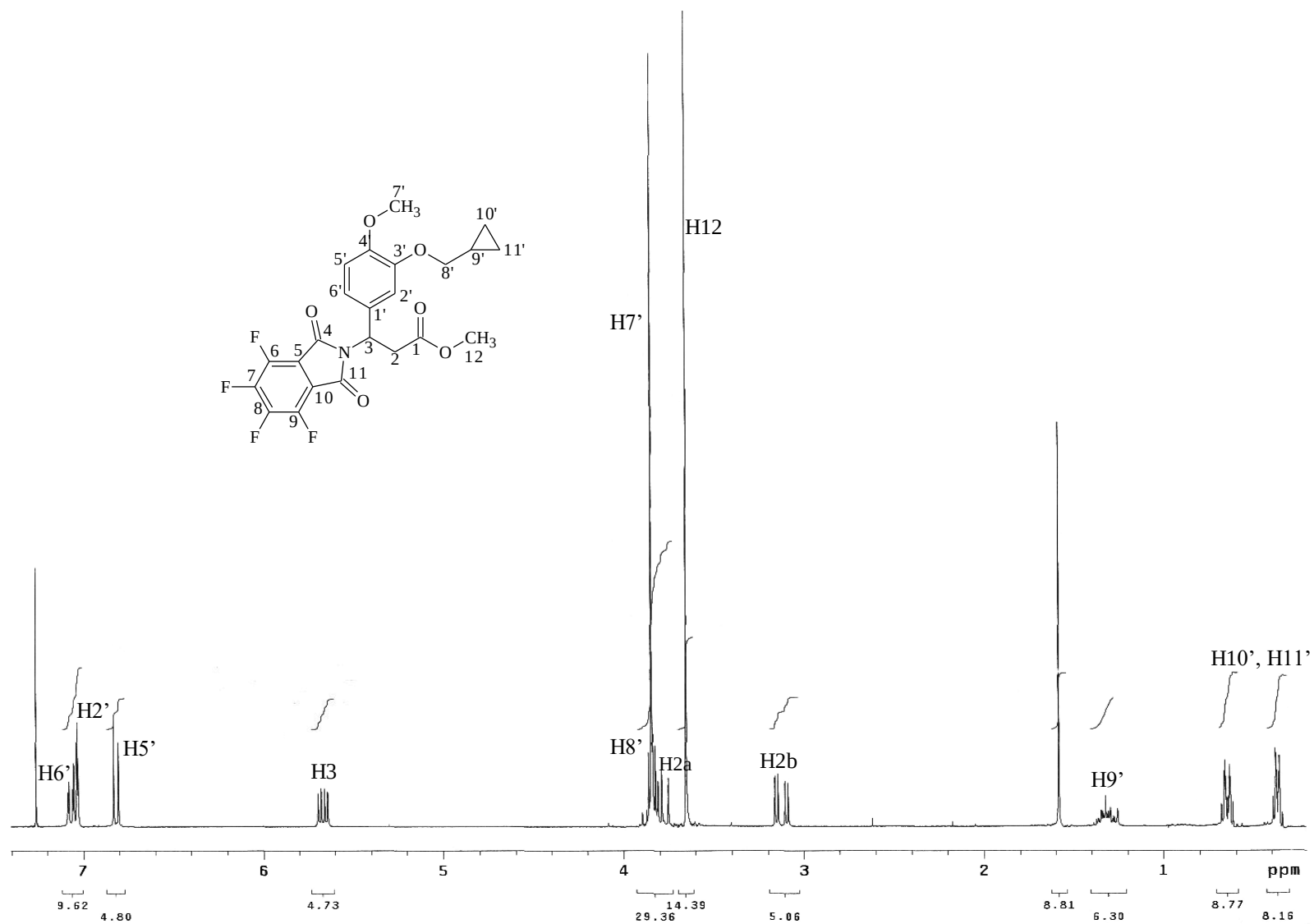


Fig. 19. Espectro de RMN de ^1H del compuesto tetrafluorado **47** en CDCl_3 a 300 MHz.

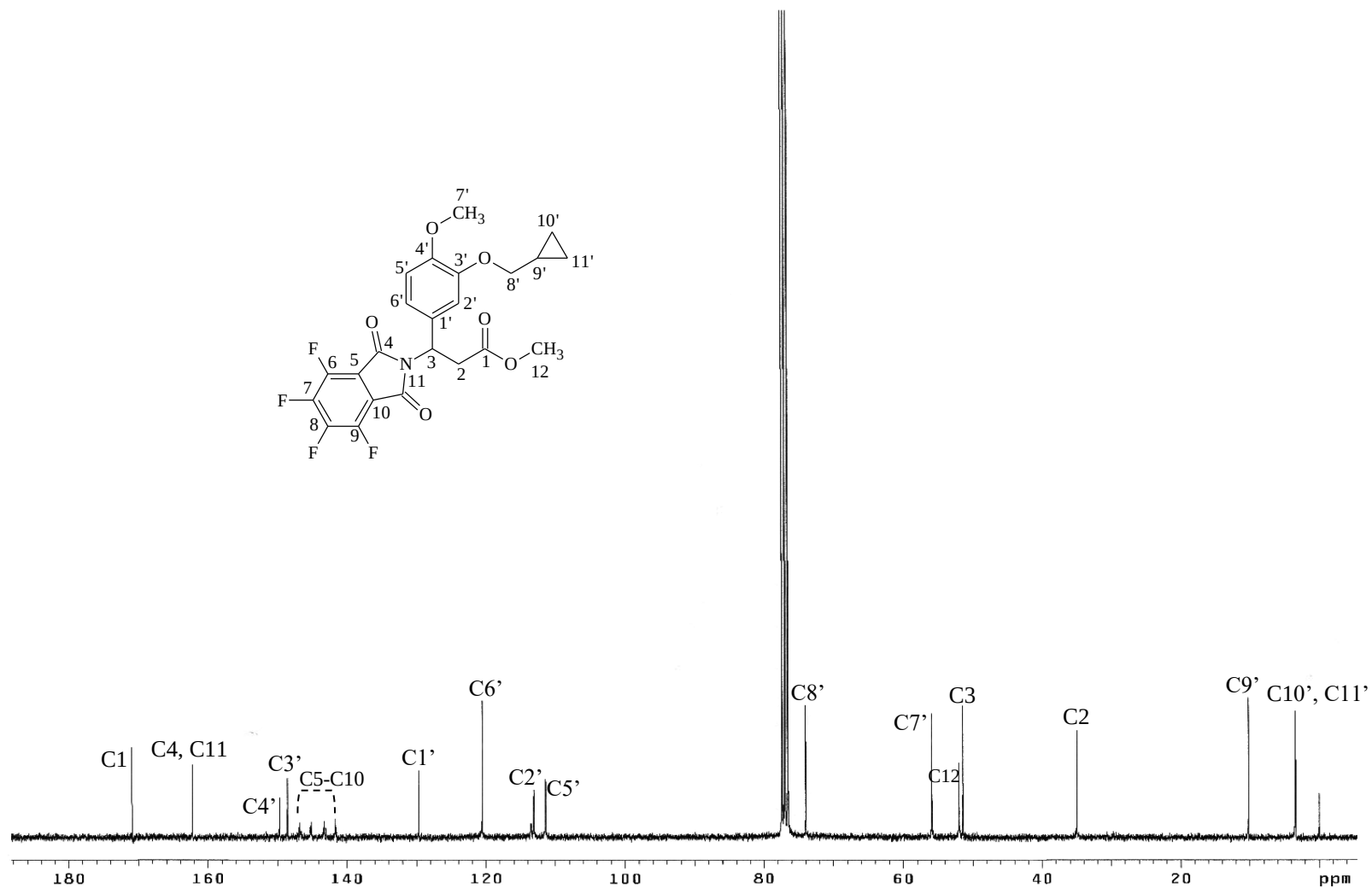


Fig. 20. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto tetrafluorado **47** en CDCl_3 a 75.4 MHz.

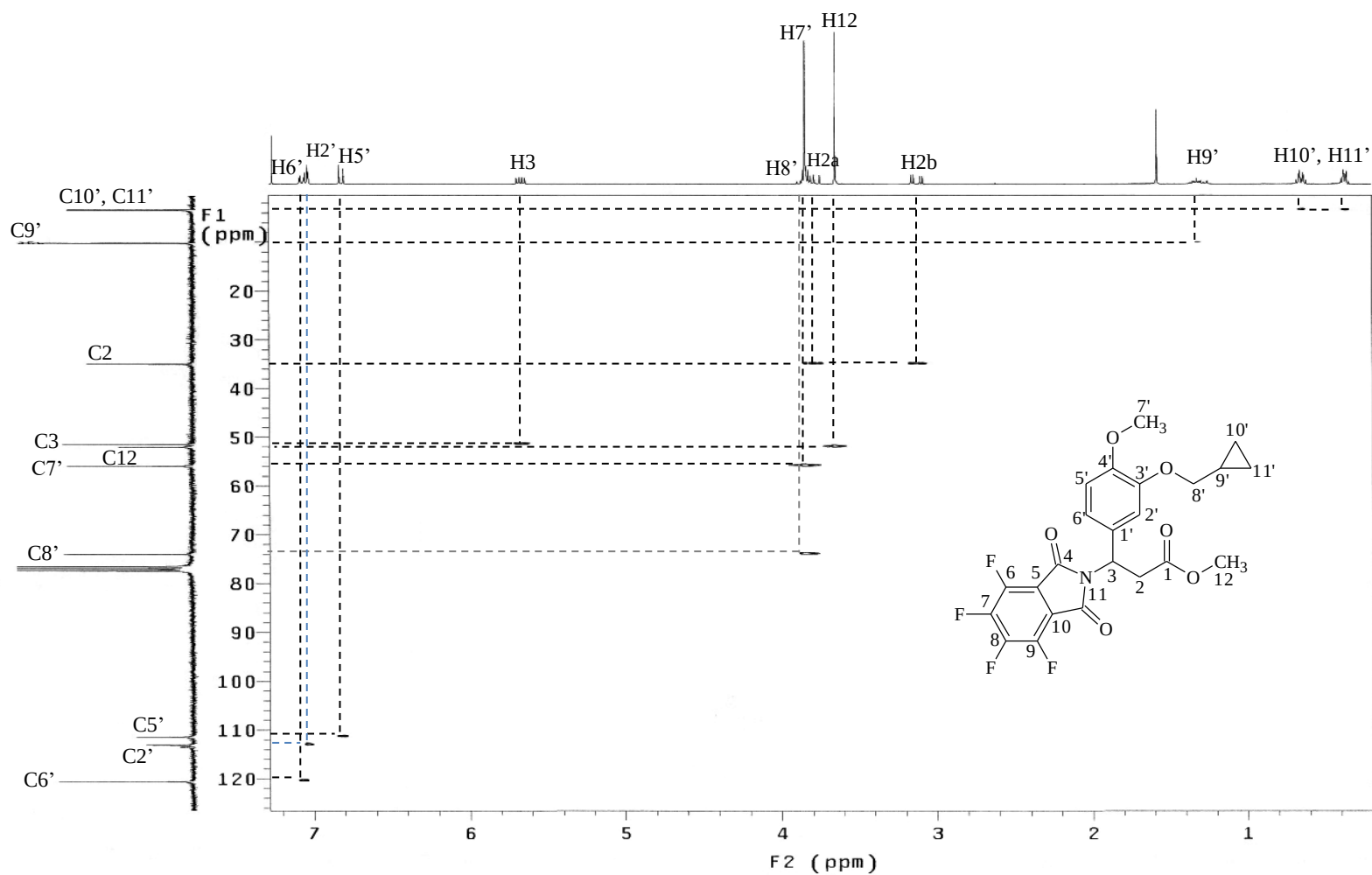


Fig. 21. Espectro de correlación HSQC ^1H - ^{13}C del compuesto tetrafluorado **47** en CDCl_3 a 300 MHz.

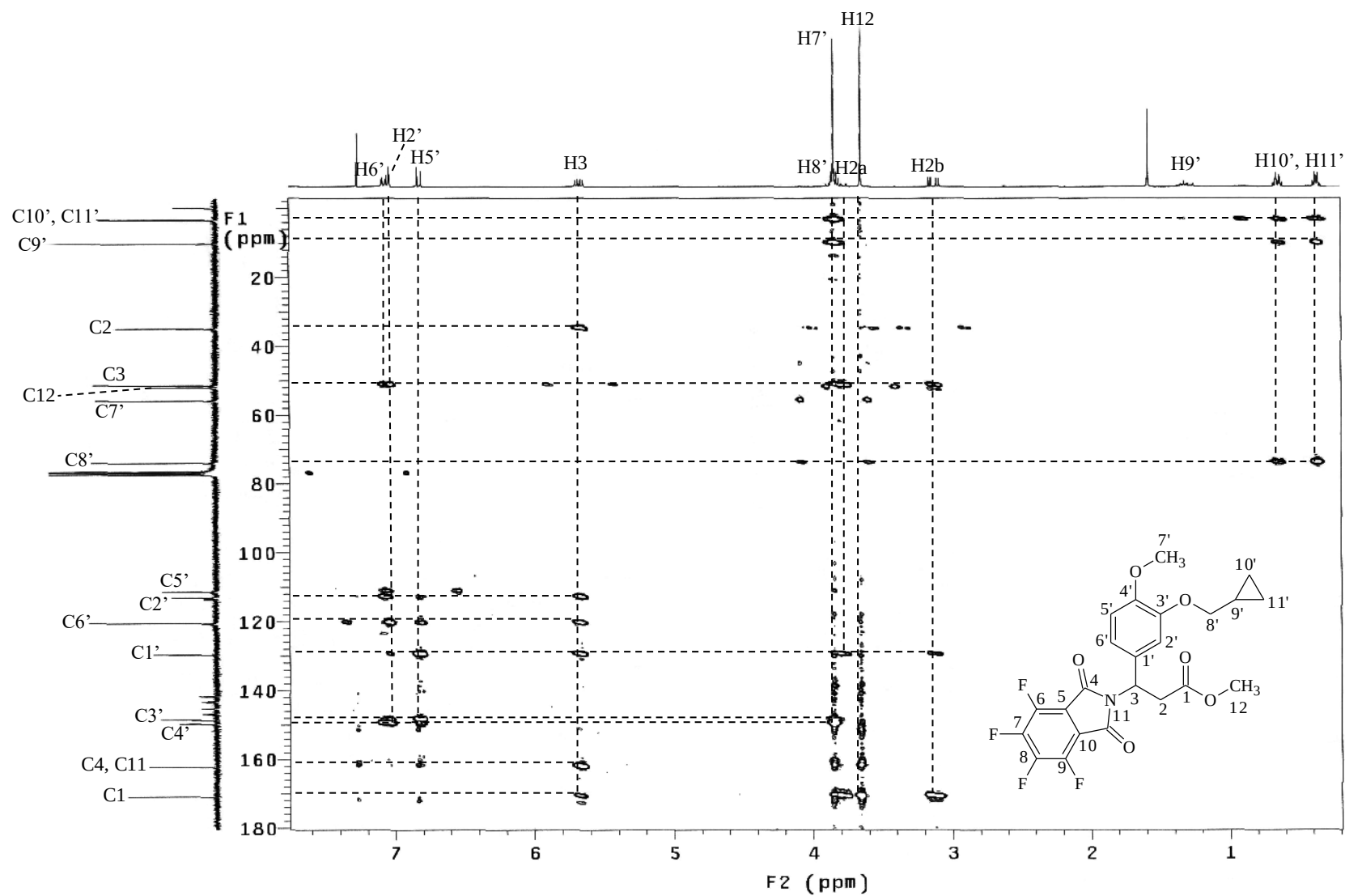
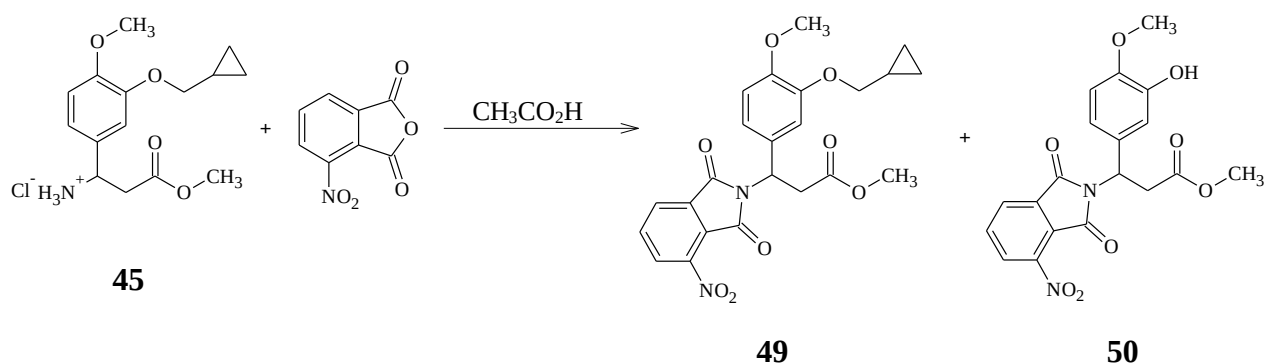


Fig. 22. Espectro de correlación HMBC ^1H - ^{13}C del compuesto tetrafluorado **47** en CDCl_3 a 300 MHz.

4.6 Síntesis y caracterización espectroscópica del 3-(4-nitroftalimido)-3-(3-(3-ciclopropilmetilenoxi-4-metoxifenil) propanoato de metilo (49).

La reacción entre el clorhidrato del éster metílico del β -aminoácido **45** y el anhídrido nitroftálico conduce a la formación del nitro compuesto **49** con un 39% de rendimiento, además de trazas del 3-(4-nitroftalimido)-3-(3-(3-hidroxi-4-metoxifenil) propanoato de metilo **50** como subproducto.

Como se puede observar en el esquema 16, el subproducto obtenido perdió el grupo ciclopropilmetilenoxi, la eliminación de este grupo se debió a las condiciones ácidas de reacción.



Esquema 16. Obtención del 3-(4-nitroftalimido)-3-(3-(3-ciclopropilmetilenoxi-4-metoxifenil) propanoato de metilo **49**.

La caracterización espectroscópica de los compuestos **49** y **50** se hizo mediante RMN de ^1H y ^{13}C (Figuras 23, 24, 43, 44) así como con ayuda de los espectros de correlación ^1H - ^{13}C , HSQC (Fig. 25 y 45) y HMBC (Fig. 26, 46). En el apéndice se presentan los espectros de RMN de ^1H , ^{13}C , HSQC y HMBC (Figuras 43-46) del subproducto **50**.

En el espectro de RMN de ^1H de **49** (Fig. 23) se puede observar en la región de los desplazamientos de los protones aromáticos tres señales que de acuerdo a la multiplicidad y al valor de las integrales se determinó que corresponden a los protones del grupo ftalimido. En 8.07 y 8.06 ppm se observan dos señales doble de dobles ($J = 7.3, 2.5; 8.4, 2.4$ Hz) asignadas a H6 y H8 y 8.06 ppm y una señal doble de doble ($J = 8.4, 7.3$ Hz) en 7.87 ppm asignada a H7 por el acoplamiento con H6 y H8 en posición orto. En la misma región de los protones aromáticos pero a frecuencias menores, se observa una señal doble de doble ($J = 8.2, 2.2$ Hz) en 7.10 ppm, asignada a H6', una señal doble ($J = 2.1$ Hz) en 7.08 ppm, asignada a H2' y una señal doble ($J = 8.2$ Hz) en 6.82 ppm, asignada a H5'. En 5.75 ppm se observa una señal doble de doble ($J = 10.3, 5.6$ Hz) asignada a H3 por el diferente acoplamiento que presenta con los protones H2a y H2b. En la región de los desplazamientos de los protones alifáticos, se observa una señal doble

($J = 6.9$ Hz) en 3.89 ppm, asignada a H8', una señal simple en 3.84 ppm que integra para tres protones asignada a H7', una señal doble de doble traslapada en 3.79 ppm asignada a H2a. En 3.64 ppm se observa una señal simple asignada a los protones H12 del grupo éster y en 3.20 ppm se observa una señal doble de doble ($J = 16.8, 5.7$ Hz) asignada a H2b. A frecuencias bajas se observa una señal múltiple en 1.32 ppm asignada a H9', la multiplicidad es debida al acoplamiento de este protón con todos los protones del grupo ciclopropilmetilenoxi y dos señales múltiples en 0.64 y 0.37 ppm asignadas a los protones H10' y H11'.

La asignación en el espectro de RMN de ^{13}C para **49** (Fig. 24) se hizo de acuerdo al análisis de los desplazamientos químicos, así como con ayuda del espectro de correlación HSQC (Fig. 25) y del espectro HMBC (Fig. 26), el último nos da la correlación a dos y tres enlaces ^1H - ^{13}C . La señal en 170.9 se asignó al carbono del grupo éster C1 ya que muestra correlación a dos enlaces con las señales en 3.79 y 3.20 ppm debidas a los hidrógenos H2a y H2b y a tres enlaces con la señal en 5.75 ppm debida al hidrógeno H3 y con la señal en 3.64 ppm debida a los hidrógenos H12. La señal en 165.6 ppm se asignó al carbono carbonílico C4 ya que muestra correlación a tres enlaces con la señal en 5.75 ppm debida a H3 y por la correlación más fuerte que se observa con la señal correspondiente a H6, H8. La señal en 162.6 ppm se asignó a C11 por la correlación que tiene a tres enlaces con la señal en 5.75 ppm correspondiente a H3. La señal en 149.7 ppm se asignó al carbono aromático C4' ya que muestra correlación a dos enlaces con la señal en 6.82 ppm debida a H5' y a tres enlaces con la señal simple en 3.84 ppm debida a los hidrógenos en C7' y con las señales en 7.10 y 7.08 ppm correspondientes a H6' y H2', respectivamente. La señal en 148.6 ppm se asignó al carbono aromático C3' ya que muestra correlación a dos enlaces con la señal en 7.08 ppm debida a H2' y a tres enlaces con la señal doble en 3.89 ppm debida a H8' y con la señal en 6.82 ppm debida a H5'. La señal en 145.2 ppm se asignó a C5 ya que muestra una correlación a tres enlaces con la señal en 7.87 ppm debida a H7 y correlación con la señal correspondiente a H6 y H8. La señal en 133.9 ppm se asignó a C9 ya que muestra correlación a tres enlaces con la señal en 7.87 ppm debida a H7. La señal en 130.1 ppm se asignó al carbono aromático C1' ya que muestra correlación a dos enlaces con la señal en 5.75 ppm debida al hidrógeno H3, a dos enlaces con las señales en 7.10 y 7.08 ppm que corresponde al H2' y H6' y a tres enlaces con las señales en 3.79 y 3.20 ppm debidas a H2a y H2b y con la señal en 6.82 ppm debida a H5'. Las señales en 128.6 y 127.1 ppm se asignaron a los carbonos C6 y C8 con ayuda del espectro HSQC (Fig. 25), por la correlación que se observa a tres enlaces con las señales en 8.07 y 8.06 correspondientes a H6 y H8 y por comparación con el espectro del

subproducto **50**. La señal en 51.5 ppm se asignó a C3 ya que muestra correlación a dos enlaces con las señales en 3.79 y 3.20 ppm debidas a los hidrógenos en C2 y correlación a tres enlaces con las señales en 7.10 y 7.08 ppm debidas a los protones aromáticos H6' y H2'.

En el espectro de RMN de ^1H del subproducto **50** (Apéndice, Fig. 43) se observa una señal ancha en 9.06 ppm asignada al protón del grupo OH. En la región de los desplazamientos de los protones aromáticos se observa una señal doble de doble ($J = 8.0, 1.0$ Hz) en 8.28 ppm asignada a H8, una señal doble de doble ($J = 7.6, 1.0$ Hz) en 8.16 ppm asignada a H6 y una señal doble de doble ($J = 8.0, 7.6$ Hz) en 8.05 ppm asignada a H7. En la región de los desplazamientos de los protones aromáticos pero a frecuencias menores se observa una señal doble ($J = 8.5$ Hz) en 6.87 ppm asignada a H5', una señal doble ($J = 2.0$ Hz) en 6.84 ppm asignada a H2' y una señal doble de doble ($J = 8.6, 1.8$ Hz) en 6.79 ppm asignada a H6'. En la región de los desplazamientos de los protones alifáticos se observa una señal triple ($J = 7.8$ Hz) en 5.56 ppm asignada a H3, una señal simple en 3.71 ppm asignada a H7', una señal simple en 3.54 ppm asignada a los protones del grupo éster H12, una señal doble de doble ($J = 16.7, 8.2$ Hz) en 3.47 ppm asignada a H2a y una señal doble de doble traslapada en 3.33 ppm asignada al protón H2b.

La asignación en el espectro de RMN de ^{13}C para el subproducto **50** (Apéndice, Fig. 44) se hizo de acuerdo al análisis de los desplazamientos químicos, así como con ayuda del espectro de correlación HSQC, que nos da la correlación a un enlace ^1H - ^{13}C (Fig. 45) y del espectro HMBC (Fig. 46) que nos da la correlación a dos y tres enlaces ^1H - ^{13}C . La señal en 170.7 ppm se asignó al carbono del éster C1 ya que muestra correlación a dos enlaces con las señales en 3.47 y 3.33 ppm debidas a H2a y H2b y a tres enlaces con la señal simple en 3.54 ppm debida a H12 y con la señal en 5.56 ppm debida a H3. La señal en 165.7 ppm se asignó al carbono C4 por su desplazamiento químico y por la correlación que tiene a tres enlaces con la señal en 5.56 ppm debida a H3 y con la señal en 8.16 ppm debida a H6. La señal en 162.9 ppm se asignó a C11 ya que muestra correlación a tres enlaces con la señal en 5.56 ppm debida a H3. La señal en 147.4 ppm se asignó a C4' ya que muestra correlación a tres enlaces con la señal correspondiente a H2' y H6' y a tres enlaces con la señal simple en 3.71 ppm debida a H7'. La señal en 146.4 ppm se asignó a C3' ya que muestra correlación a dos enlaces con la señal ancha en 9.06 ppm asignada al grupo OH y a tres enlaces con la señal en 6.87 ppm asignada a H5'. La señal en 144.4 ppm se asignó a C5 ya que muestra correlación a dos enlaces con la señal en 8.16 debida a H6 y a tres enlaces con la señal en 8.05 ppm debida a H7. La señal en 132.9 ppm se asignó a C9 ya que

muestra correlación a tres enlaces con la señal en 8.05 ppm debida a H7. La señal en 130.4 ppm se asignó a C1' ya que muestra correlación a dos enlaces con la señal en 5.56 ppm debida a H3 y con la señal en 6.87 ppm debida a H5' y a tres enlaces con las señales en 3.47 y 3.33 ppm debidas a H2a y H2b. La señal en 122.4 ppm se asignó a C10 ya que correlaciona a tres enlaces con las señales en 8.28 y 8.16 ppm debidas a H8 y H6, respectivamente.

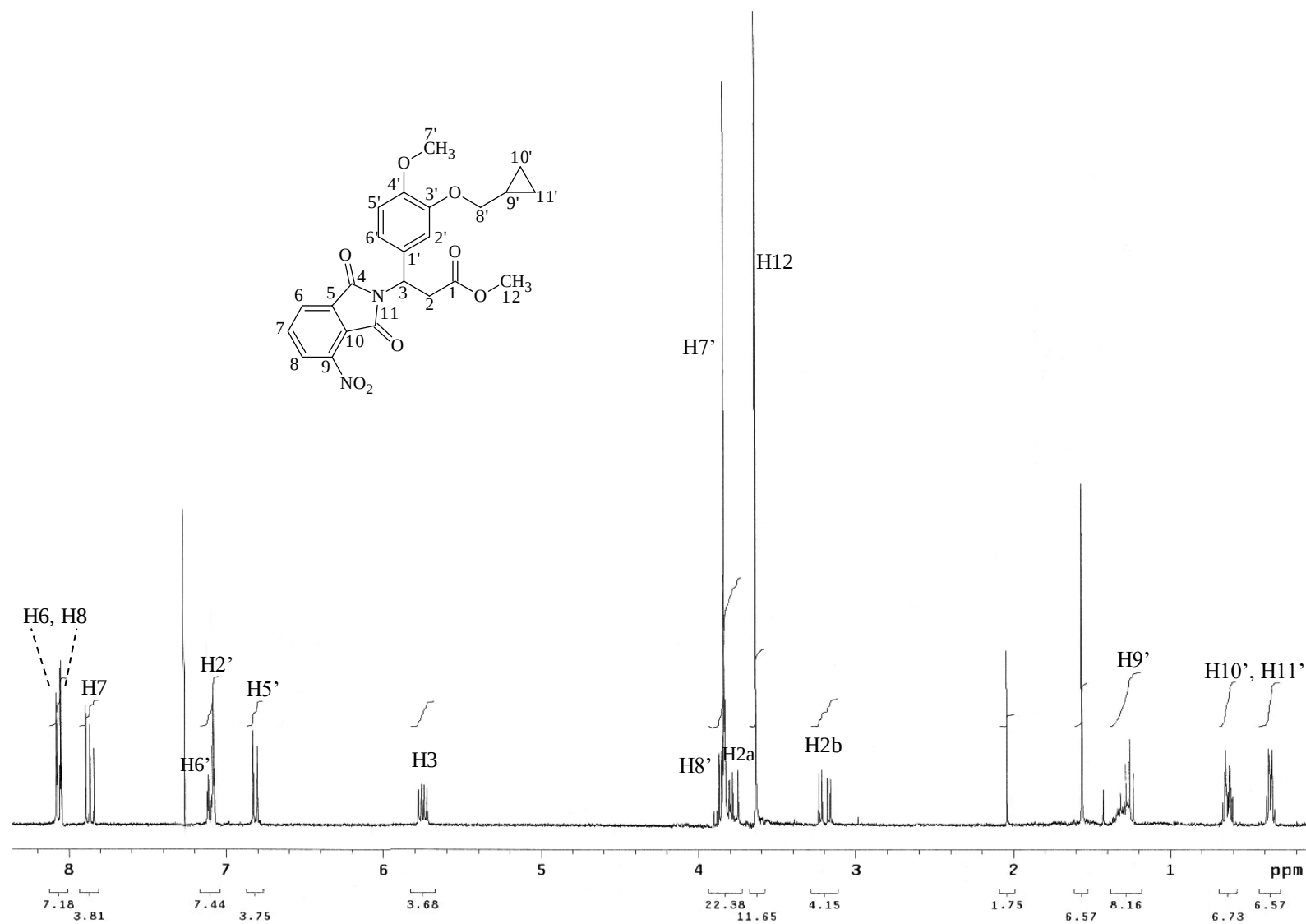


Fig. 23. Espectro de RMN de ^1H del nitro compuesto **49** en CDCl_3 a 300 MHz.

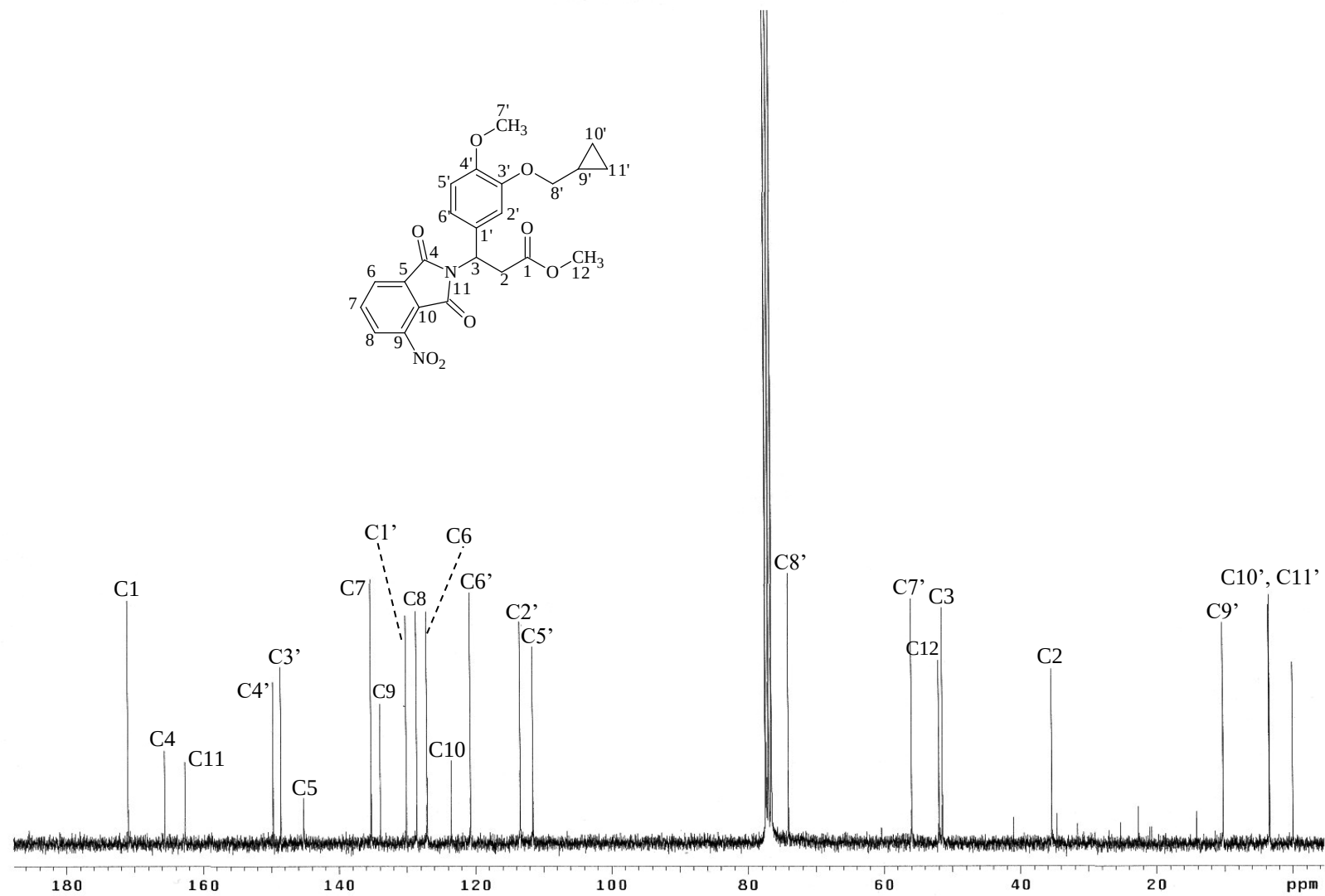


Fig. 24. Espectro de RMN de ^{13}C del nitro compuesto **49** en CDCl_3 a 75.4 MHz.

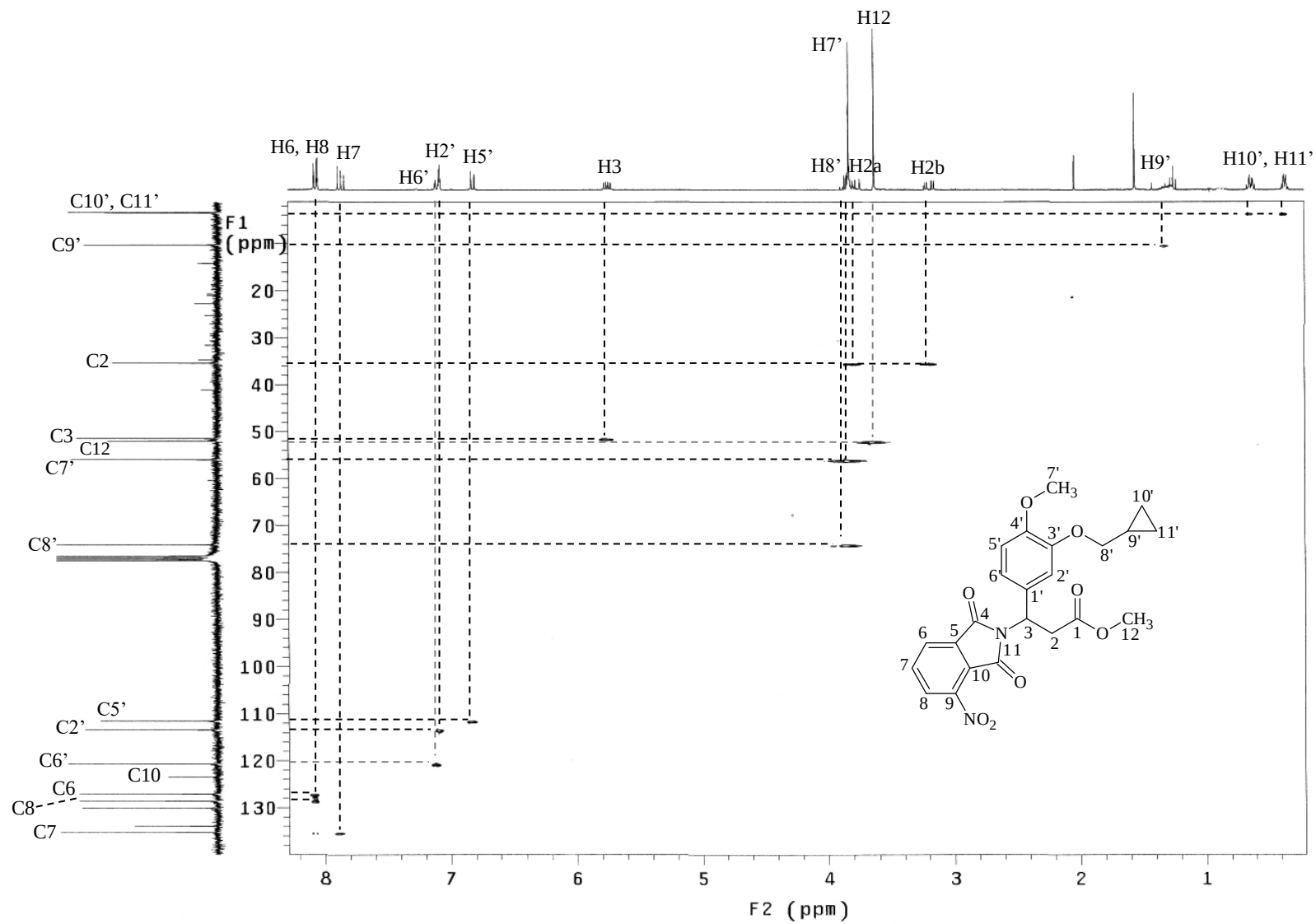


Fig. 25. Espectro de correlación HSQC ^1H - ^{13}C del nitro compuesto **49** en CDCl_3 a 300 MHz.

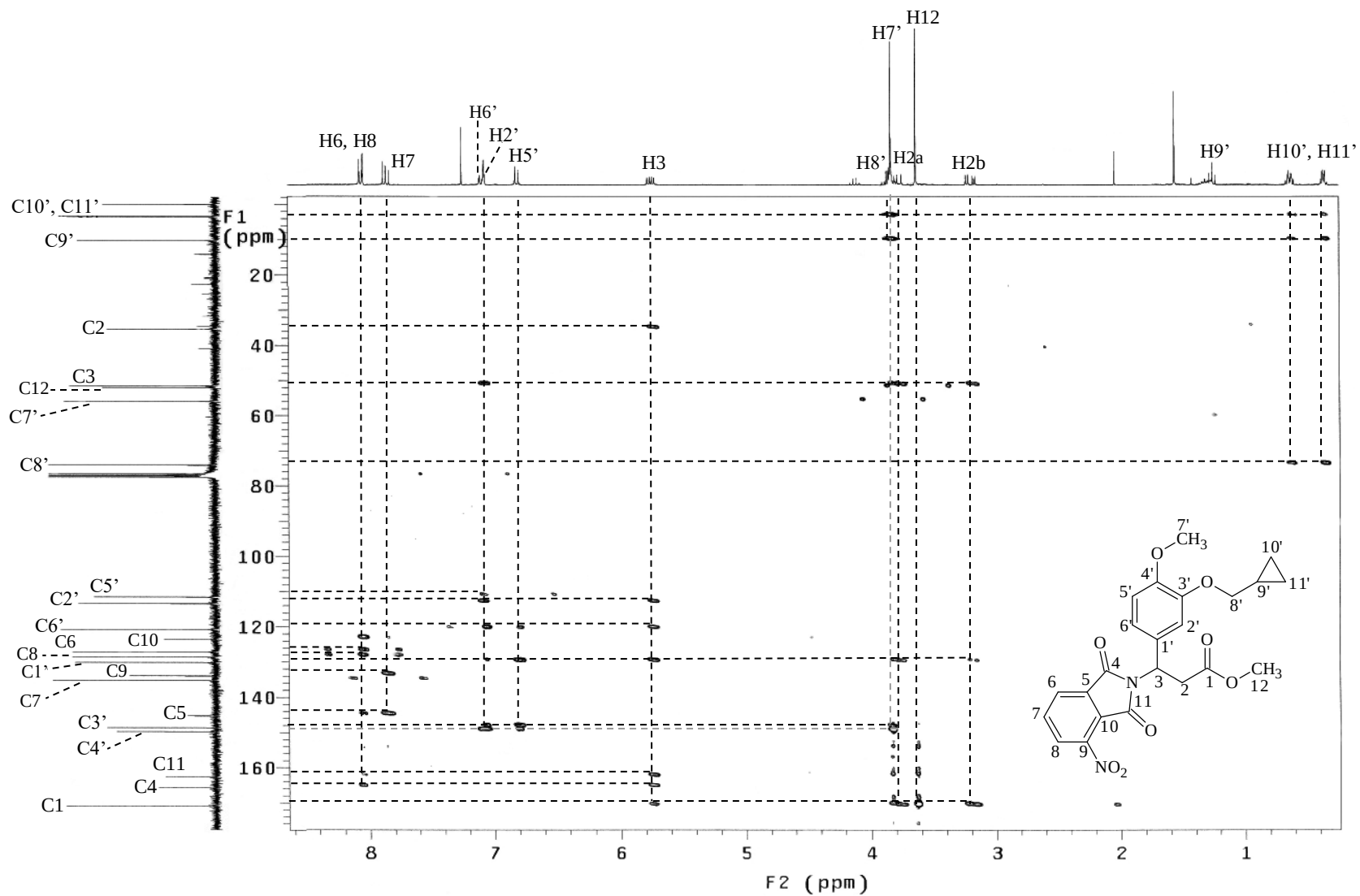
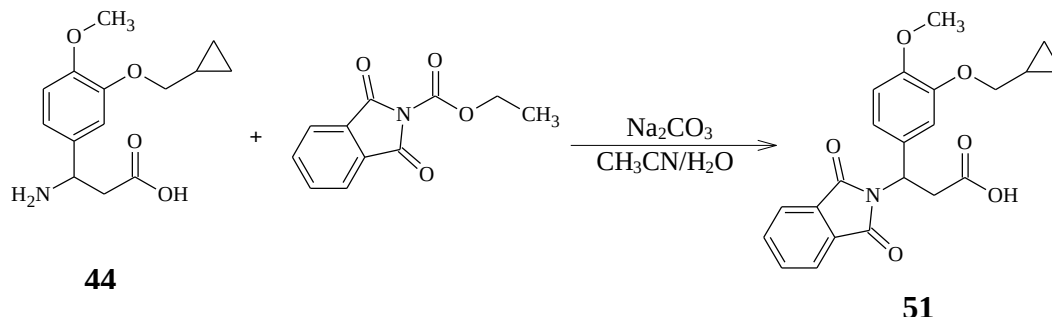


Fig. 26. Espectro de correlación HMBC ^1H - ^{13}C del nitro compuesto **49** en CDCl_3 a 300 MHz.

4.7 Síntesis y caracterización espectroscópica del ácido 3-ftalimido-3-(3-ciclopropilmetilenoxi-4-metoxifenil) propanoico (**51**).

La reacción entre el β -aminoácido **44** con la CFT condujo al ácido 3-ftalimido-3-(3-ciclopropilmetilenoxi-4-metoxifenil) propanoico **51** con un 39% de rendimiento (Esquema 17).



Esquema 17. Obtención del ácido 3-ftalimido-3-(3-ciclopropilmetilenoxi-4-metoxifenil) propanoico **51**.

La caracterización espectroscópica del producto de reacción del esquema 17, se hizo mediante RMN ^1H (Fig. 27) y ^{13}C (Fig. 28), así como con ayuda de los espectros de correlación ^{13}C - ^1H HSQC y HMBC (Figuras 29 y 30)

En el espectro de RMN de ^1H (Fig. 27) se pueden observar en la región de los protones aromáticos a frecuencias altas, las señales que corresponden a los protones del grupo ftalimido. En 7.79 ppm se observa la señal asignada a los protones H6 y H9 y en 7.68 ppm la señal asignada a los protones H7 y H8. En la misma región de los desplazamientos de los protones aromáticos pero a frecuencias menores se puede observar una señal doble ($J = 7.2$ Hz) en 7.10 ppm asignada a H6', una señal simple en 7.08 ppm asignada a H2' y una señal doble ($J = 8.8$ Hz) en 6.80 ppm asignada a H5'. En 5.71 ppm se observa una señal doble de doble ($J = 9.9, 5.9$ Hz) que integra para un protón la cual fue asignada a H3. En la región de los protones alifáticos, se puede observar una señal doble ($J = 6.9$ Hz) en 3.84 ppm asignada a H8', una señal simple en 3.83 ppm asignada a H7', una señal doble de doble ($J = 16.8, 9.5$ Hz) en 3.80 ppm asignada a H2a y una señal doble de doble ($J = 16.8, 5.9$ Hz) en 3.26 ppm asignada a H2b. A frecuencias bajas se observa una señal múltiple en 1.31 ppm asignada a H9' y dos señales múltiples en 0.62 y 0.35 ppm asignadas a H10' y H11'.

La asignación en el espectro de RMN de ^{13}C para el compuesto **51** (Fig. 28) se hizo de acuerdo al análisis de los desplazamientos químicos, así como con ayuda del espectro de correlación HSQC, que nos da la correlación a un enlace ^1H - ^{13}C (Fig. 29) y del espectro HMBC (Fig. 30)

que nos da la correlación a dos y tres enlaces ^1H - ^{13}C . La señal en 168.1 ppm se asignó a los carbonos carbonílicos del grupo ftalimido C4 y C11 debido a que muestran correlación a tres enlaces con la señal en 5.71 ppm debida a H3 y con la señal múltiple en 7.79 ppm debida a los hidrógenos H6, H9. La señal en 149.4 ppm se asignó al carbono aromático C4' ya que muestra correlación a tres enlaces con la señal simple en 3.83 ppm debida a los hidrógenos en C7'. La señal en 148.4 ppm se asignó al carbono aromático C3' ya que muestra correlación a tres enlaces con la señal en 3.84 ppm debida a H8'. La señal en 130.7 ppm se asignó al carbono aromático C1' ya que muestra correlación a dos enlaces con la señal en 5.71 ppm debida al hidrógeno H3, a dos enlaces con la señal en 7.08 ppm que corresponde al protón H2' y a tres enlaces con las señales en 3.80 y 3.26 ppm debidas a H2a y H2b y con la señal en 6.80 ppm debida a H5'. La señal en 123.4 ppm se asignó a los carbonos del grupo ftalimido C6 y C9 ya que muestra correlación a dos enlaces con la señal en 7.68 ppm debida a los hidrógenos H7 y H8 y por el contrario la señal en 7.79 ppm que corresponde a H6 y H9 correlaciona a dos enlaces con la señal en 134.0 y 131.7 ppm debidas a los carbonos C7, C8 y C5, C10, respectivamente y a tres enlaces con la señal en 168.1 ppm debida a los carbonos C4, C11. La señal en 7.68 ppm que corresponde a H7, H8 correlaciona a dos enlaces con la señal en 123.4 ppm que corresponde a C6 y C9 y a tres enlaces con la señal en 131.7 ppm que corresponde a la señal de C5, C10. La señal en 50.4 ppm se asignó a C3 ya que muestra correlación a dos enlaces con las señales en 3.80 y 3.26 ppm debidas a los hidrógenos en C2 y a tres enlaces con las señales en 7.10 y 7.08 ppm debidas a H6' y H2', respectivamente.

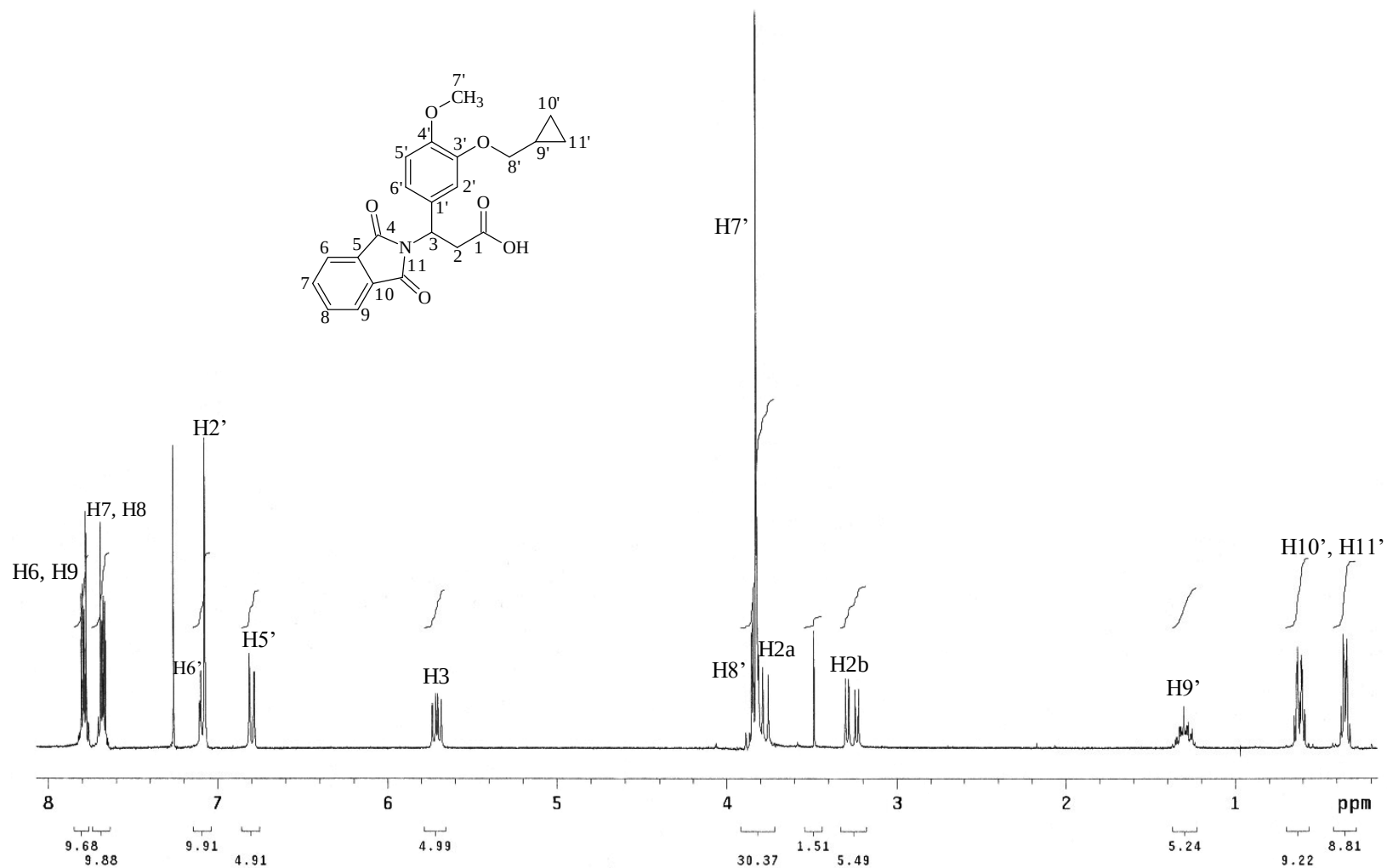


Fig. 27. Espectro de RMN de ¹H del ácido **51** en CDCl₃ a 300 MHz.

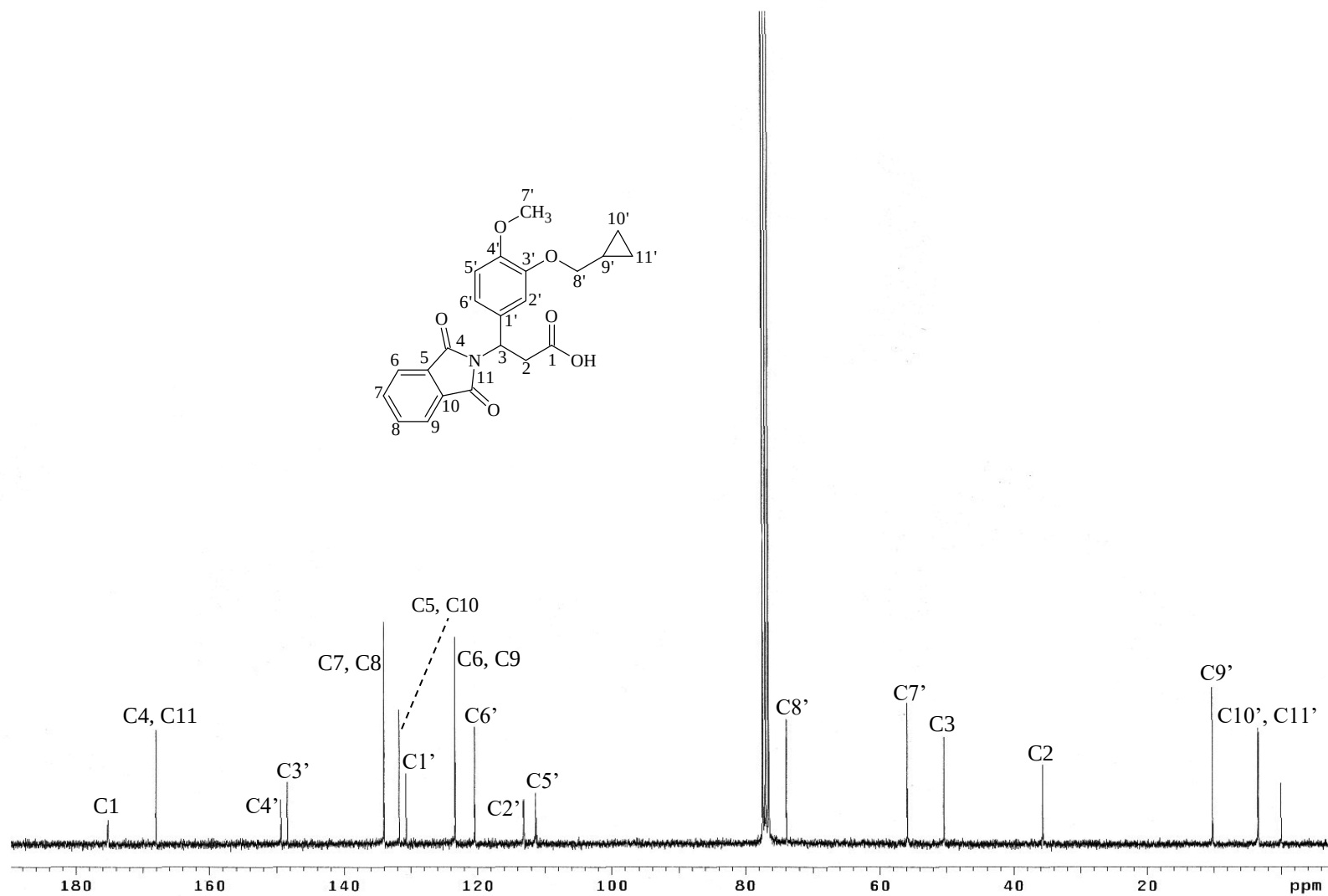


Fig. 28. Espectro de RMN de ^{13}C del ácido **51** en CDCl_3 a 75.4 MHz.

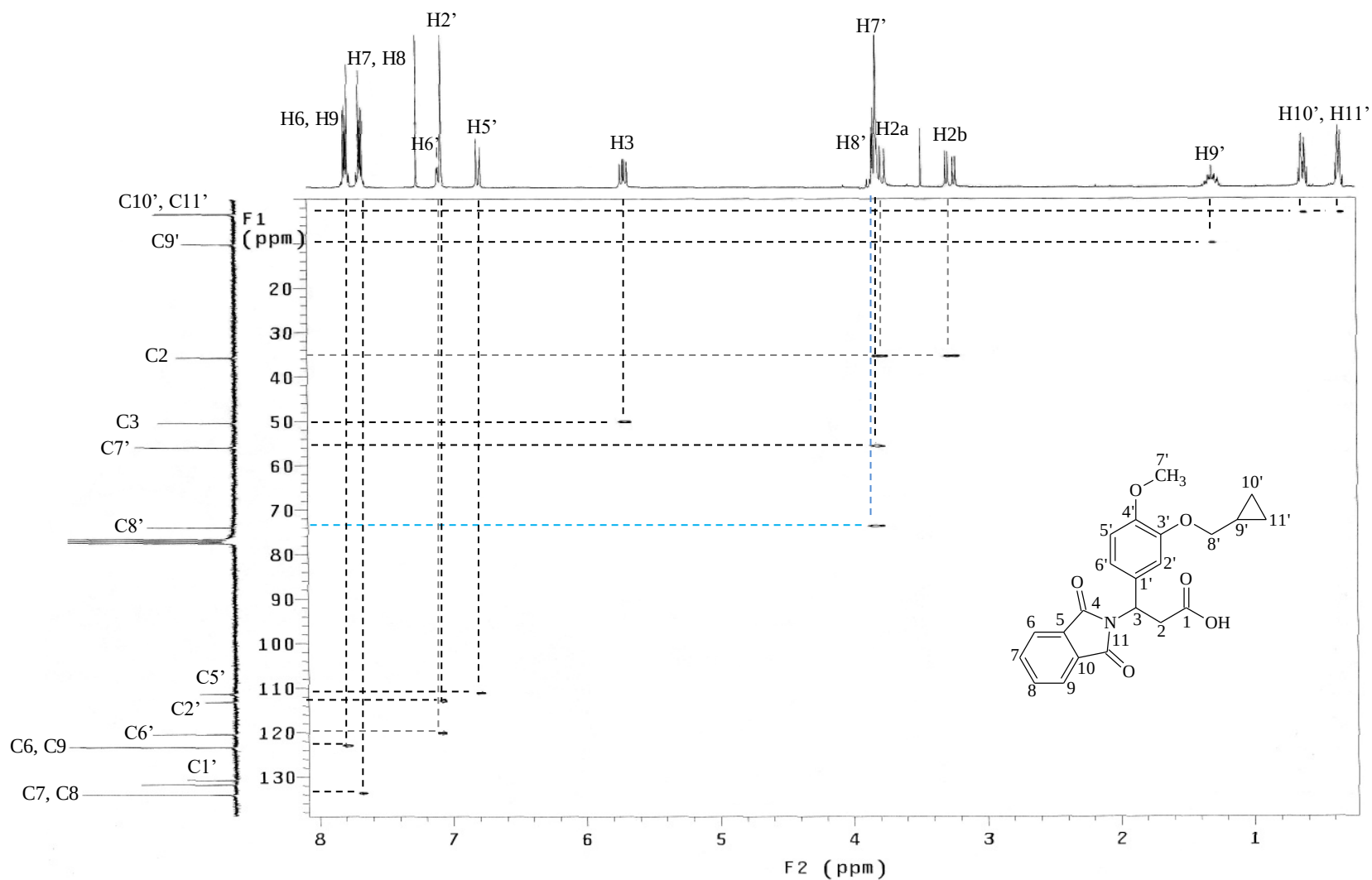


Fig. 29. Espectro de correlación HSQC ^1H - ^{13}C del ácido **51** en CDCl_3 a 300 MHz.

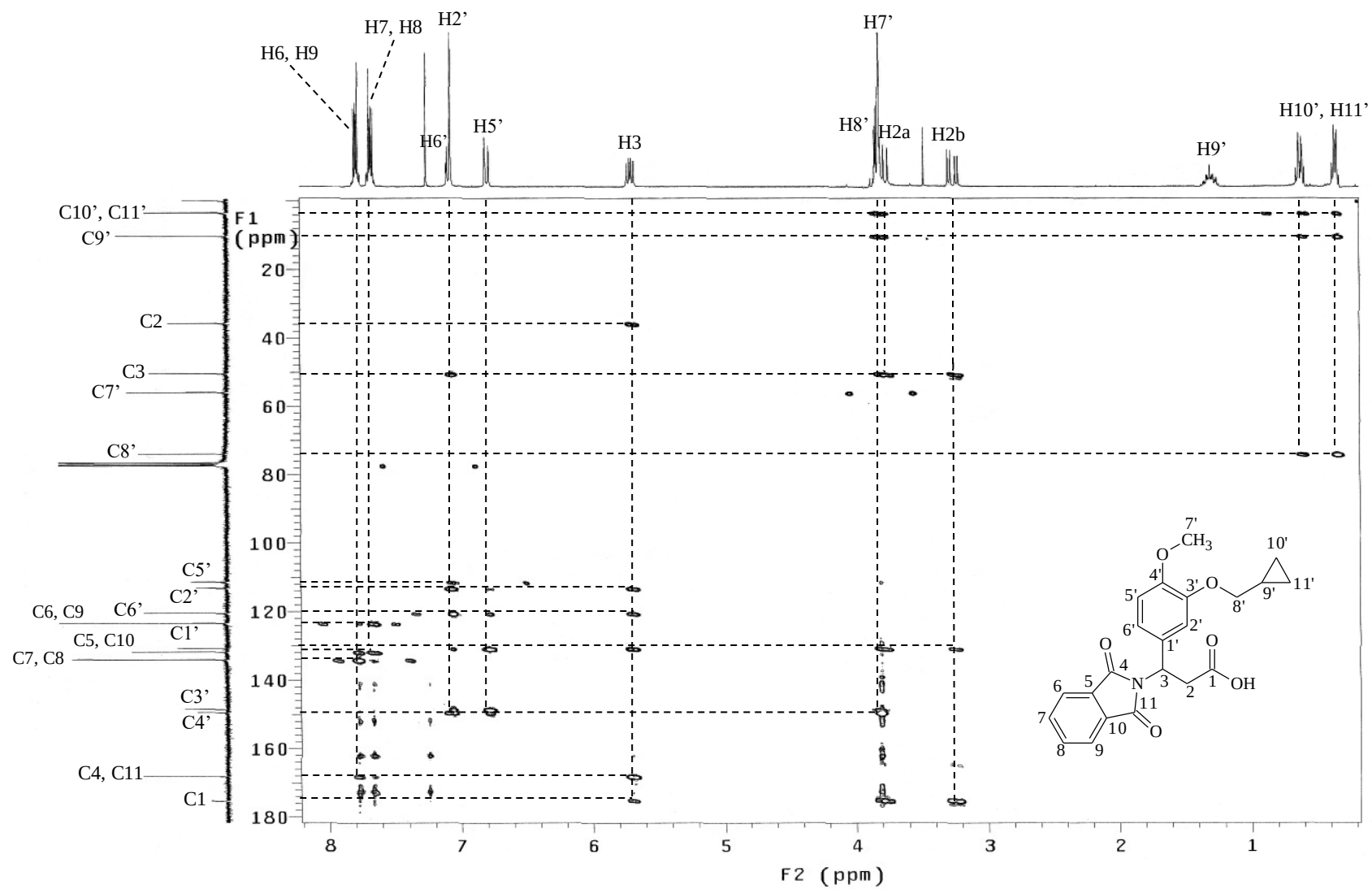
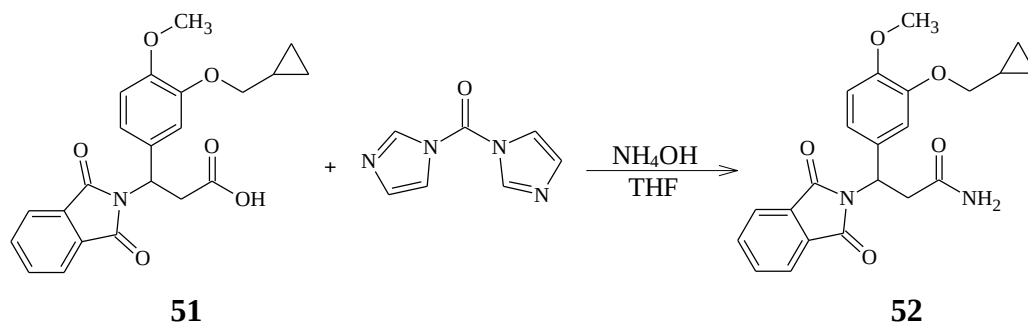


Fig. 30. Espectro de correlación HMBC ^1H - ^{13}C del ácido **51** en CDCl_3 a 300 MHz.

4.8 Síntesis y caracterización espectroscópica del 3-ftalimido-3-(3-(3-ciclopropilmetilenoxi-4-metoxifenil) propanamida (52).

Muller y colaboradores demostraron que los análogos de talidomida con el grupo amida y dos sustituyentes metoxi en el anillo aromático tuvieron mejores efectos de inhibición de TNF- α que análogos con el grupo carboxílico, por lo que se planteó la síntesis de la amida **52** a partir del ácido **51** usando carbonildiimidazol (CDI) e hidróxido de amonio en THF anhidro (Esquema 18), obteniendo a **52** en un 22% de rendimiento. Ver mecanismo de reacción propuesto para la obtención de la amida **52** (Esquema 19).

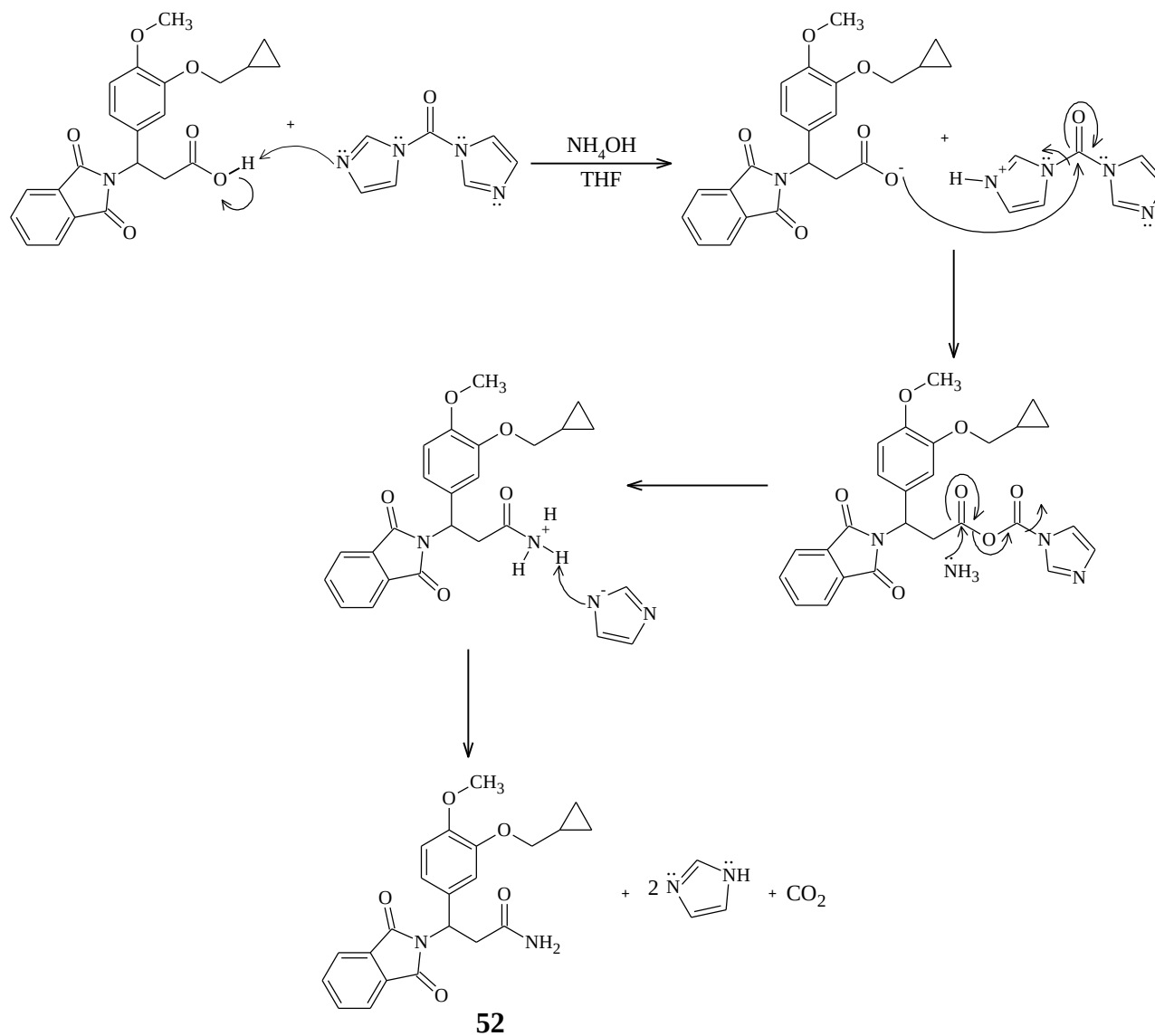


Esquema 18. Obtención del 3-ftalimido-3-(3-(3-ciclopropilmetilenoxi-4-metoxifenil) propanamida **52**.

La caracterización espectroscópica del producto se hizo mediante RMN ^1H (Fig. 31) y ^{13}C (Fig. 32) y mediante los espectros de correlación cuántica heteronuclear múltiple (HMQC) (Fig. 33) y HMBC (Fig. 34). En el espectro de RMN de ^1H (Fig. 31) se pueden observar en la región de los protones aromáticos a frecuencias altas las señales que corresponden a los protones del grupo ftalimido. En 7.78 y 7.68 ppm se observan las señales múltiples para H6, H9 y H7, H8, respectivamente. En la misma región de los desplazamientos de los protones aromáticos pero a frecuencias menores, se puede observar una señal doble ($J = 6.3$ Hz) en 7.10 ppm asignada a H6', una señal simple en 7.09 ppm, asignada a H2' y una señal doble ($J = 6.1$ Hz) en 6.80 ppm asignada a H5'. En 5.79 ppm se observa una señal doble de doble ($J = 10.3, 5.8$ Hz) que integra para un protón la cual fue asignada a H3. En 5.73 ppm y 5.60 ppm se observan dos señales anchas, asignadas a los protones del grupo NH_2 . En la región de los protones alifáticos, se observa una señal traslapada en 3.86 ppm asignada a H8', una señal simple en 3.83 ppm asignada a H7', una señal doble de doble ($J = 15.1, 10.3$ Hz) en 3.69 ppm asignada a H2a y una señal doble de doble ($J = 15.1, 5.9$ Hz) en 3.07 ppm asignada a H2b. A frecuencias bajas se

observa una señal múltiple en 1.31 ppm asignada a H9' y dos señales múltiples en 0.62 y 0.35 ppm asignadas a H10' y H11'.

La asignación en el espectro de RMN de ^{13}C para el compuesto **52** (Fig. 32) se hizo de acuerdo al análisis de los desplazamientos químicos, así como con ayuda del espectro de correlación HSQC, que nos da la correlación a un enlace ^1H - ^{13}C (Fig. 33) y del espectro HMBC (Fig. 34) que nos da la correlación a dos o tres enlaces ^1H - ^{13}C . La señal en 170.5 ppm se asignó al carbono de la amida C1 ya que muestra correlación a dos enlaces con las señales en 3.69 y 3.07 ppm debidas a los hidrógenos en C2. La señal en 167.1 ppm se asignó a los carbonos carbonílicos del grupo ftalimido C4 y C11 debido a que muestran correlación a tres enlaces con la señal en 5.79 ppm debida a H3. La señal en 148.3 ppm se asignó al carbono aromático C4' ya que muestra correlación a dos enlaces con la señal en 6.80 ppm debida a H5' y a tres enlaces con la señal simple en 3.83 ppm debida a los hidrógenos en C7' y con la señal debida a H6', H2'. La señal en 147.4 ppm se asignó al carbono aromático C3' por comparación con todos los espectros ya que el desplazamiento químico se mantiene similar en todos los casos. La señal en 131.1 ppm se asignó a C5, C10 ya que muestra correlación a dos enlaces con la señal que corresponde a H6, H9 y a tres enlaces con la señal que corresponde a H7, H8. La señal en 130.6 ppm se asignó al carbono aromático C1' ya que muestra correlación a dos enlaces con la señal en 5.79 ppm debida al hidrógeno H3. La señal en 122.7 ppm se asignó a los carbonos del grupo ftalimido C6 y C9 por comparación con el análogo ácido **51** ya que el desplazamiento químico en ^{13}C se mantiene similar y se observa una correlación a dos enlaces con la señal múltiple en 7.68 ppm debida a los hidrógenos H7 y H8. La señal en 74.2 ppm se asignó a C8' ya que correlaciona a tres enlaces con las señales en 0.62 y 0.35 ppm debidas a los hidrógenos H10' y H11'. La señal en 52.1 ppm se asignó a C3 ya que muestra correlación a dos enlaces con las señales en 3.69 y 3.07 ppm debidas a los hidrógenos en C2.



Esquema 19. Mecanismo de reacción propuesto para la obtención de la amida **52**.

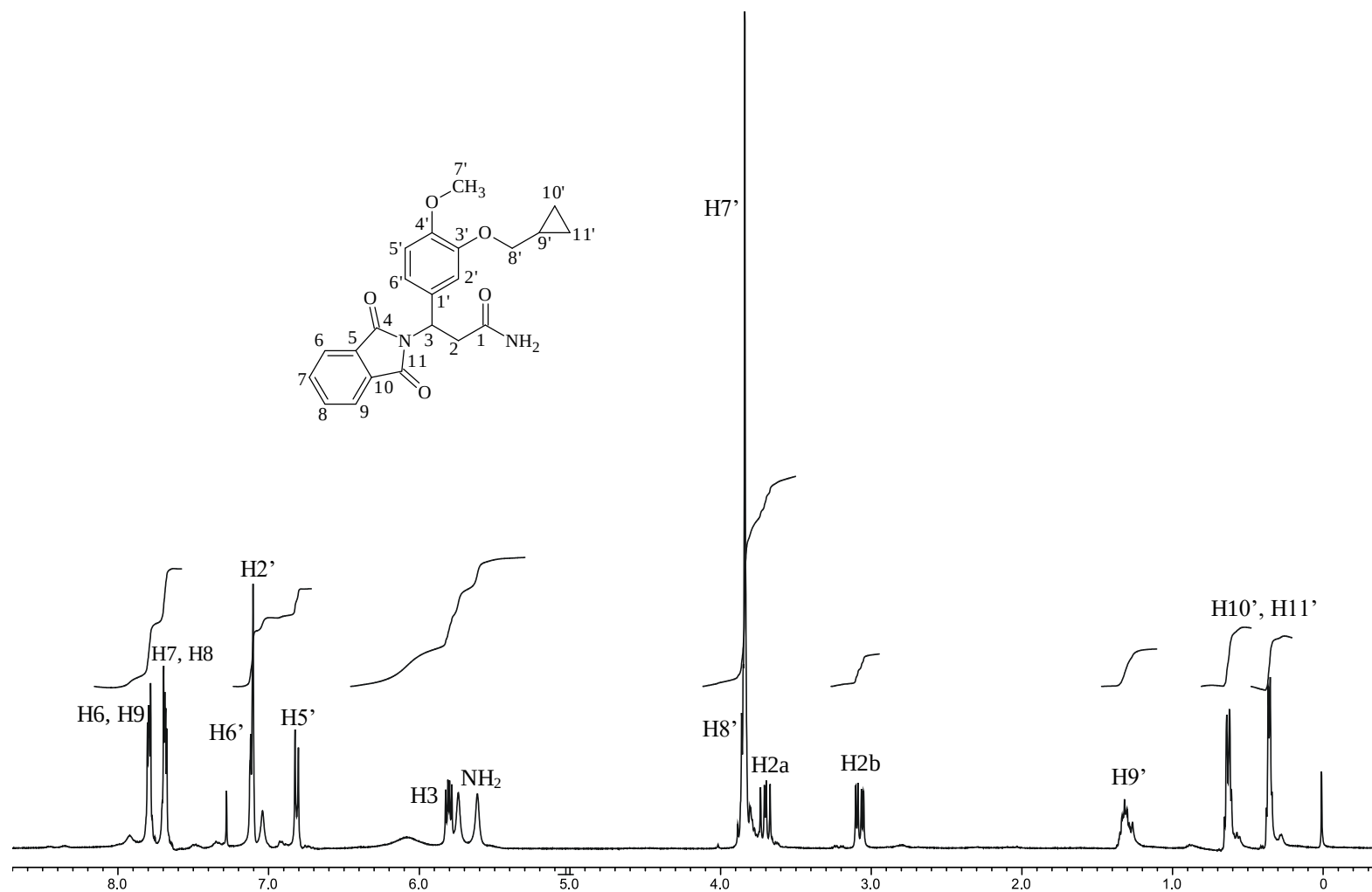


Fig. 31. Espectro de RMN de ^1H de la amida **52** en CDCl_3 a 400 MHz.

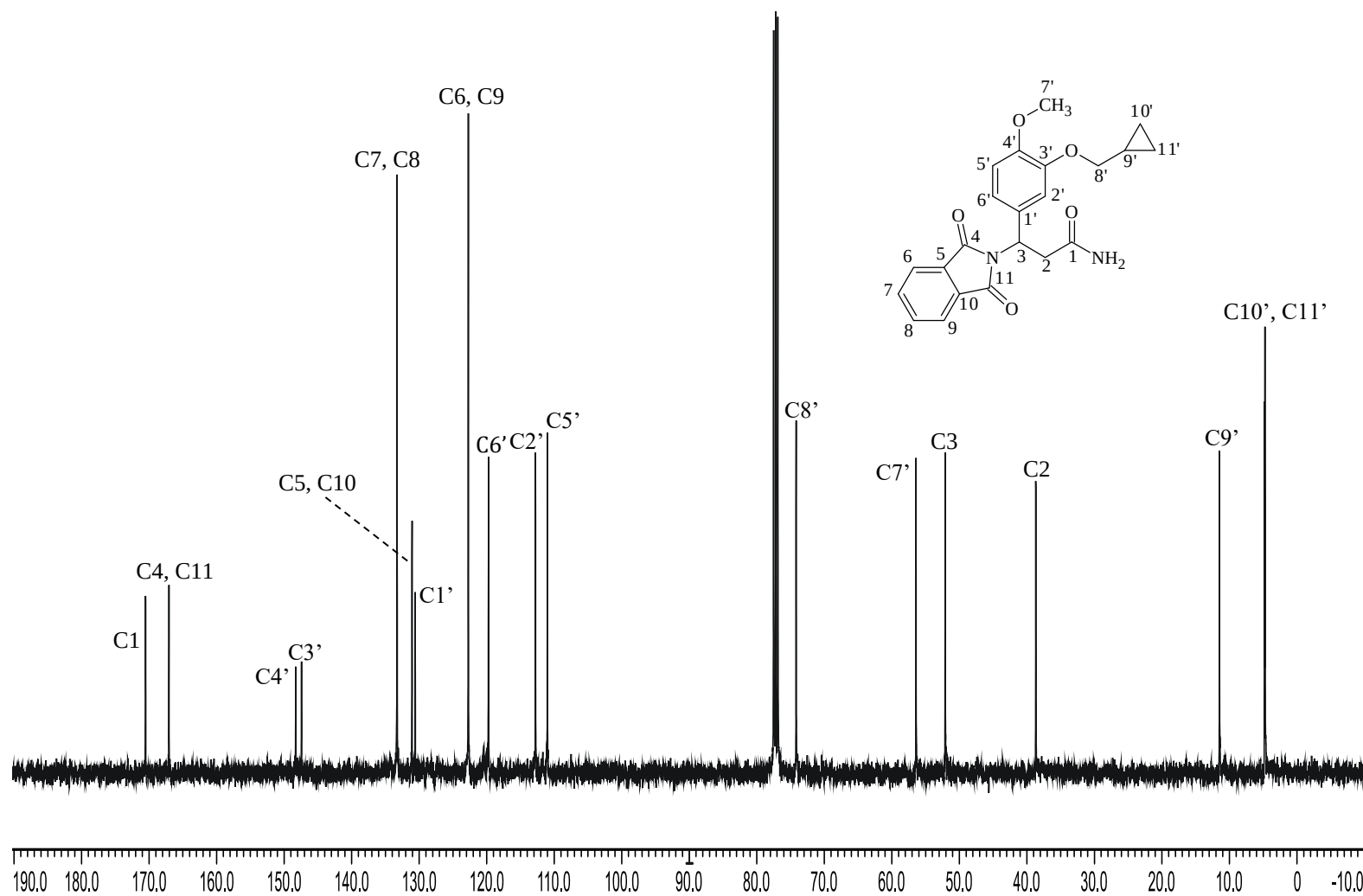


Fig. 32. Espectro de RMN de ^{13}C de la amida 52 en CDCl_3 a 100 MHz.

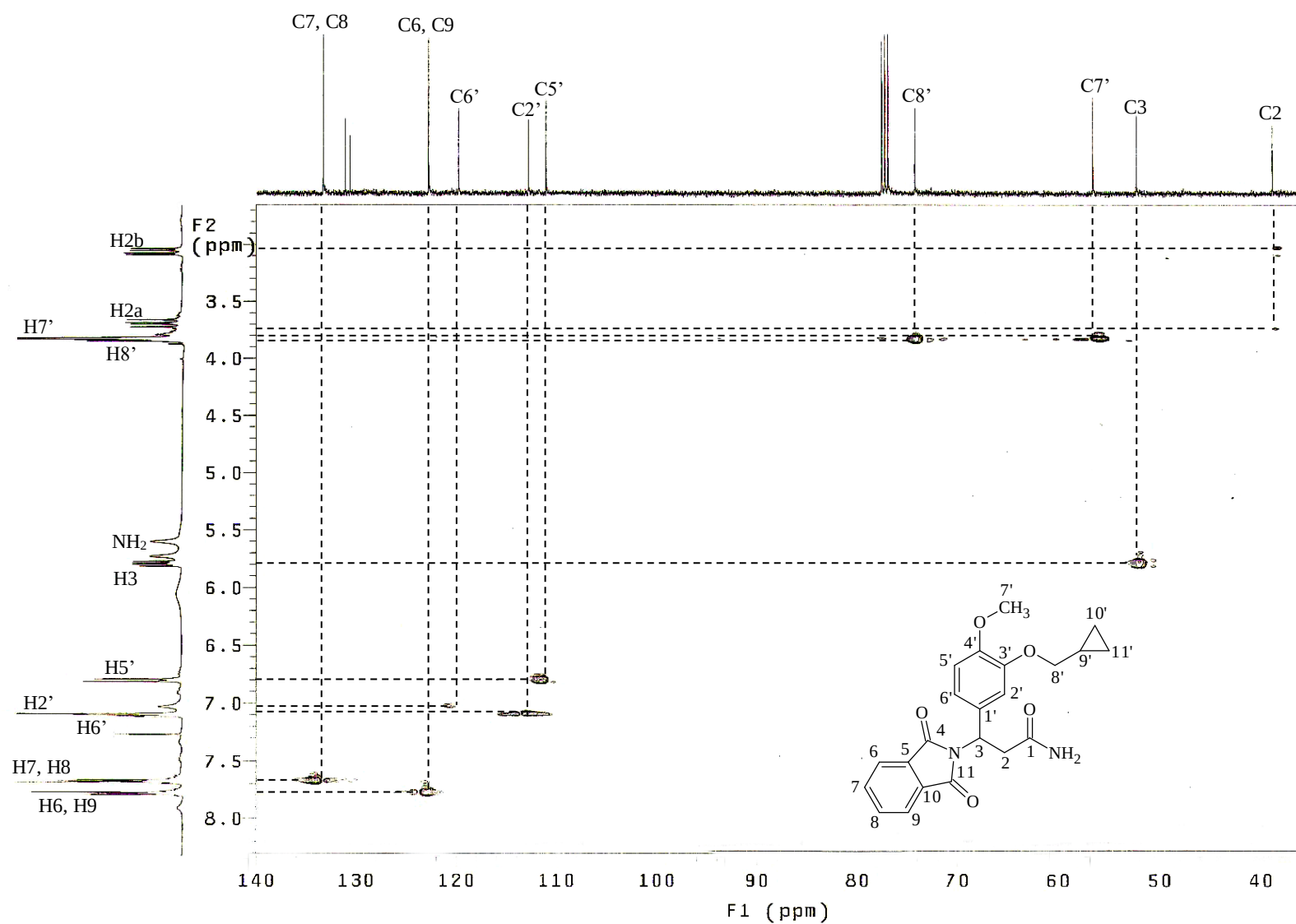


Fig. 33. Espectro de correlación HMQC ^1H - ^{13}C de la amida 52 en CDCl_3 a 400 MHz.

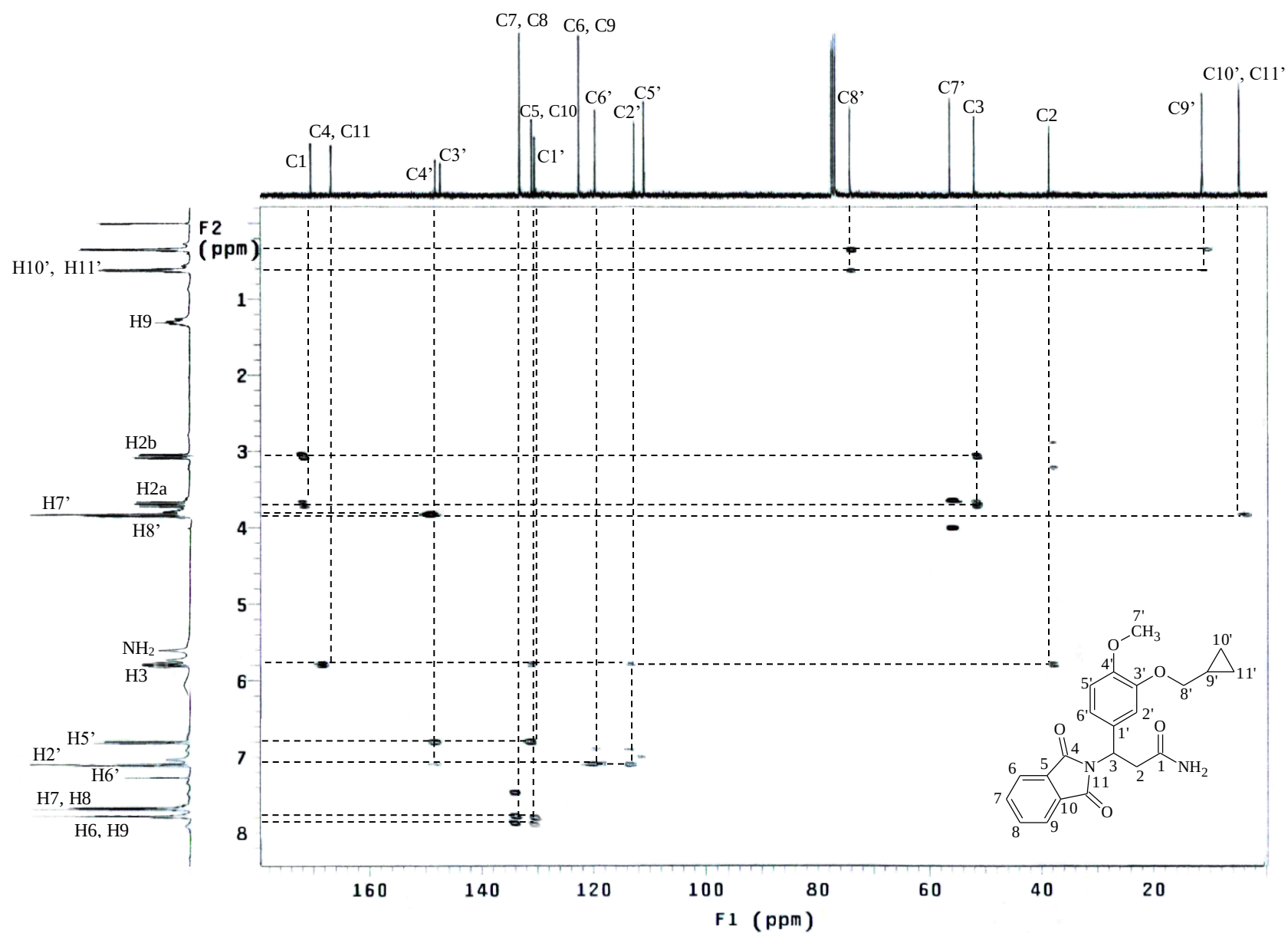
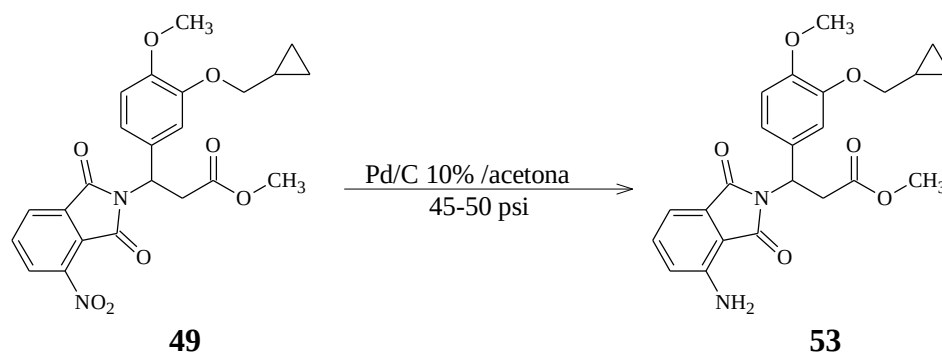


Fig. 34. Espectro de correlación HMBC ^1H - ^{13}C de la amida 52 en CDCl_3 a 400 MHz.

4.9 Síntesis y caracterización espectroscópica del 3-(4-aminoftalimido)-3-(3-(3-ciclopropilmetilenoxi-4-metoxifenil) propanoato de metilo (53).

Algunas investigaciones realizadas anteriormente por Muller y colaboradores (Muller *et al.*, 1996) y Fernández-Martínez y colaboradores (Fernández-Martínez, *et al.*, 2004), mostraron la síntesis y evaluación biológica de series de compuestos, dentro de los cuales se tienen los análogos amino sustituidos en el anillo ftalimido con dos sustituyentes metoxi en el anillo aromático, los cuales, de acuerdo a los resultados mostraron tener mejores efectos de inhibición de TNF- α en comparación con la talidomida. Debido a lo anterior, se planteó la síntesis del amino compuesto **53** a partir del nitro compuesto **49** mediante una hidrogenación, usando como catalizador Pd/C al 10% en acetona, teniendo un rendimiento para **53** del 43% (Esquema 20).



Esquema 20. Obtención del 3-(4-aminoftalimido)-3-(3-(3-ciclopropilmetilenoxi-4-metoxifenil) propanoato de metilo **53**.

La caracterización espectroscópica del producto de reacción del esquema 20 se hizo mediante RMN de ^1H (Fig. 35) y ^{13}C (Fig. 36), así como con ayuda de los espectros de correlación HSQC y HMBC (Figuras 37 y 38).

En el espectro de RMN de ^1H (Fig. 35) se pueden observar en la región de los protones aromáticos a frecuencias altas, las señales que corresponden a los protones del grupo ftalimido. En 7.36 ppm se observa una señal doble de doble ($J = 8.3, 7.3$ Hz) asignada a H7 por el acoplamiento que presenta en posición orto con H6 y H8. En 7.09 ppm se observa una señal traslapada que integra para tres protones asignada a H2', H6' y H6 y en 6.81-6.80 ppm se observan dos señales dobles ($J = 8.8, 8.3$ Hz) asignadas a H5' y H8. En 5.70 ppm se observa una señal doble de doble ($J = 9.9, 6.1$ Hz) asignada a H3. En 5.21 ppm se observa una señal ancha que integra para dos hidrógenos asignada al grupo NH_2 . En la región de los protones alifáticos, se puede observar una señal traslapada en 3.89 ppm asignada a H8', una señal simple en 3.84 ppm asignada a H7', una señal doble de doble ($J = 16.5, 9.9$ Hz) en 3.72 ppm, asignada a H2a,

una señal simple en 3.64 ppm asignada a los protones H12 del grupo éster y una señal doble de doble ($J = 16.5, 6.0$ Hz) en 3.23 ppm asignada a H2b. A bajas frecuencias se observa una señal múltiple en 1.32 ppm asignada a H9' y dos señales múltiples en 0.62 y 0.36 ppm asignadas a H10' y H11'.

La asignación en el espectro de RMN de ^{13}C en la figura 36 se hizo de acuerdo al análisis de los desplazamientos químicos, así como con ayuda de los espectros de correlación a un enlace ^1H - ^{13}C HSQC (Fig. 37) y a dos y tres enlaces HMBC (Fig. 38). La señal en 171.2 se asignó al carbono del éster C1 ya que correlaciona a dos enlaces con las señales en 3.72 y 3.23 ppm debidas a los hidrógenos H2a y H2b y a tres enlaces con la señal en 5.70 ppm debida al hidrógeno en C3 y con la señal simple en 3.64 ppm debida a H12. Las señales en 169.9 y 168.3 ppm se asignaron a los carbonos carbonílicos C4 y C11 debido a que muestran una correlación a tres enlaces con la señal en 5.70 ppm debida a H3 y para las dos señales se observa correlación con la señal en 7.36 ppm debida a H7 y con la señal en 7.09 ppm debida a H2', H6' y H6. La señal en 149.2 ppm se asignó a C4' por la correlación a tres enlaces con la señal simple en 3.84 ppm correspondiente a H7' y por la correlación a tres enlaces con la señal en 7.09 ppm debida a H2', H6', H6. La señal en 148.4 ppm se asignó a C3' por la correlación a tres enlaces con la señal en 3.89 ppm debida a H8' y con la señal en 6.81 ppm debida a H5', H8. La señal en 145.3 ppm se asignó a C5 ya que muestra correlación a dos enlaces con la señal en 7.09 ppm debida a H6 y a tres enlaces con la señal en 7.36 ppm debida a H7. La señal en 132.5 ppm se asignó a C9 ya que muestra correlación a tres enlaces con la señal en 7.36 ppm debida a H7. La señal en 131.2 ppm se asignó a C1' ya que muestra correlación a dos enlaces con la señal en 5.70 ppm debida a H3 y con las señales en 7.09 y 6.81 ppm que corresponden a H2', H6', H6 y H5', H8, respectivamente y a tres enlaces con las señales en 3.72 y 3.23 ppm debidas a H2a y H2b. La señal en 121.0 ppm se asignó a C8 ya que correlaciona a dos enlaces con la señal en 7.36 ppm debida a H7. La señal en 120.3 ppm se asignó a C6' ya que muestra correlación a dos enlaces con la señal en 6.81 ppm debida a H5', H8 y a tres enlaces con la señal en 7.09 ppm debida a los protones H2', H6', H8. La señal en 113.3 ppm se asignó a C2' ya que muestra correlación con la señal en 7.09 ppm debida a H2', H6', H6 y correlaciona a tres enlaces con la señal en 5.70 ppm debida a H3. La señal en 112.7 se asignó a C6 ya que muestra correlación a dos enlaces con la señal en 7.36 ppm debida a H7 y a tres enlaces con la señal en 6.81 ppm debida a H5', H8. La señal en 111.3 ppm se asignó a C5' ya que muestra correlación con la señal en 7.09 ppm que corresponde a los protones H2', H6', H8, lo que indicaría una correlación con H6'. La señal en 111.1 ppm se

asignó a C10 debido a que muestra correlación a tres enlaces con la señal correspondiente al NH_2 y a tres enlaces con las señales en 7.09 y 6.81 ppm debidas a H6 y H8. La señal en 51.9 ppm se asignó a C12 por la correlación a tres enlaces con la señal en 171.2 ppm debida al carbono carbonílico del éster C1.

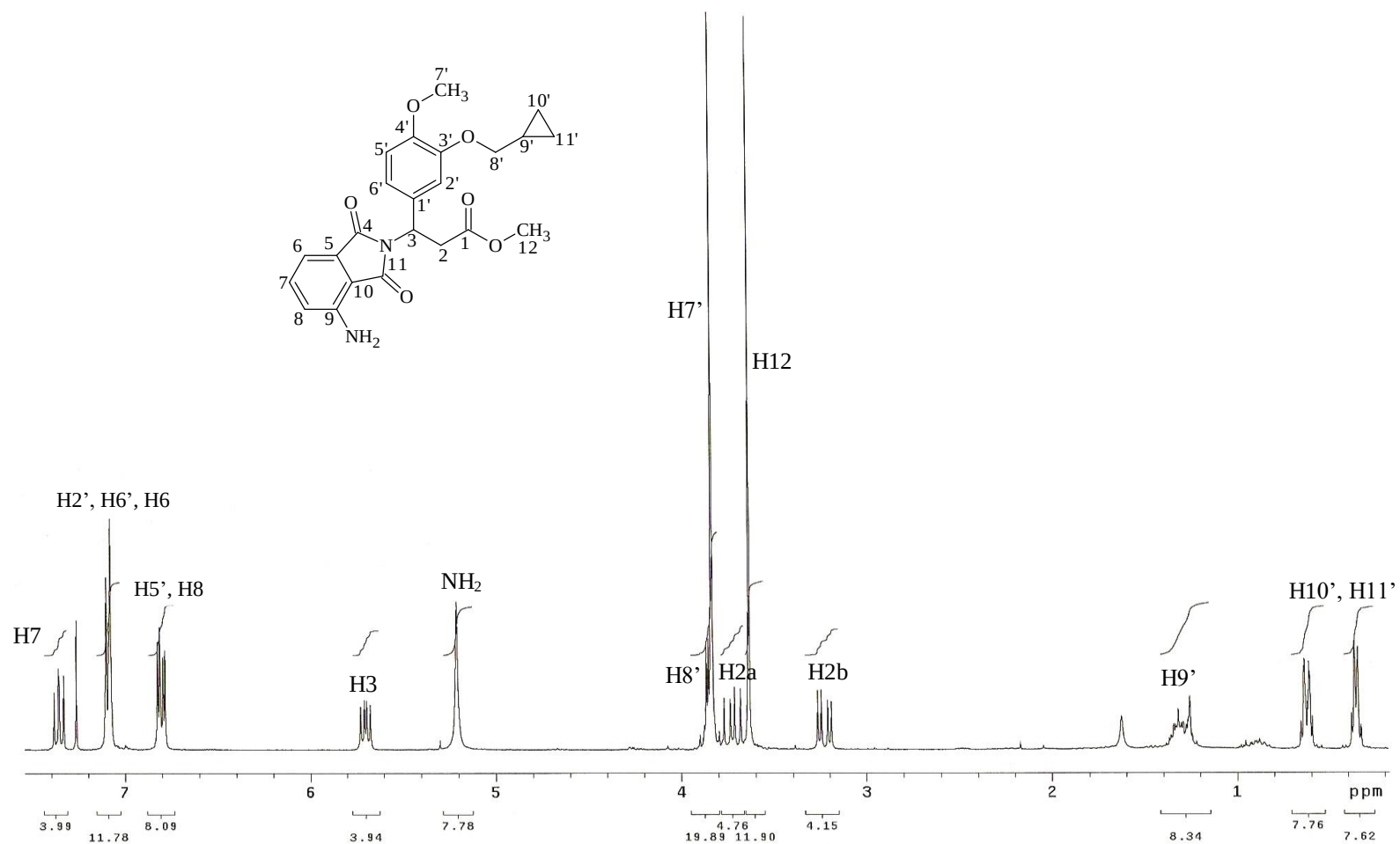


Fig. 35. Espectro de RMN de ^1H de la amina **53** en CDCl_3 a 300 MHz.

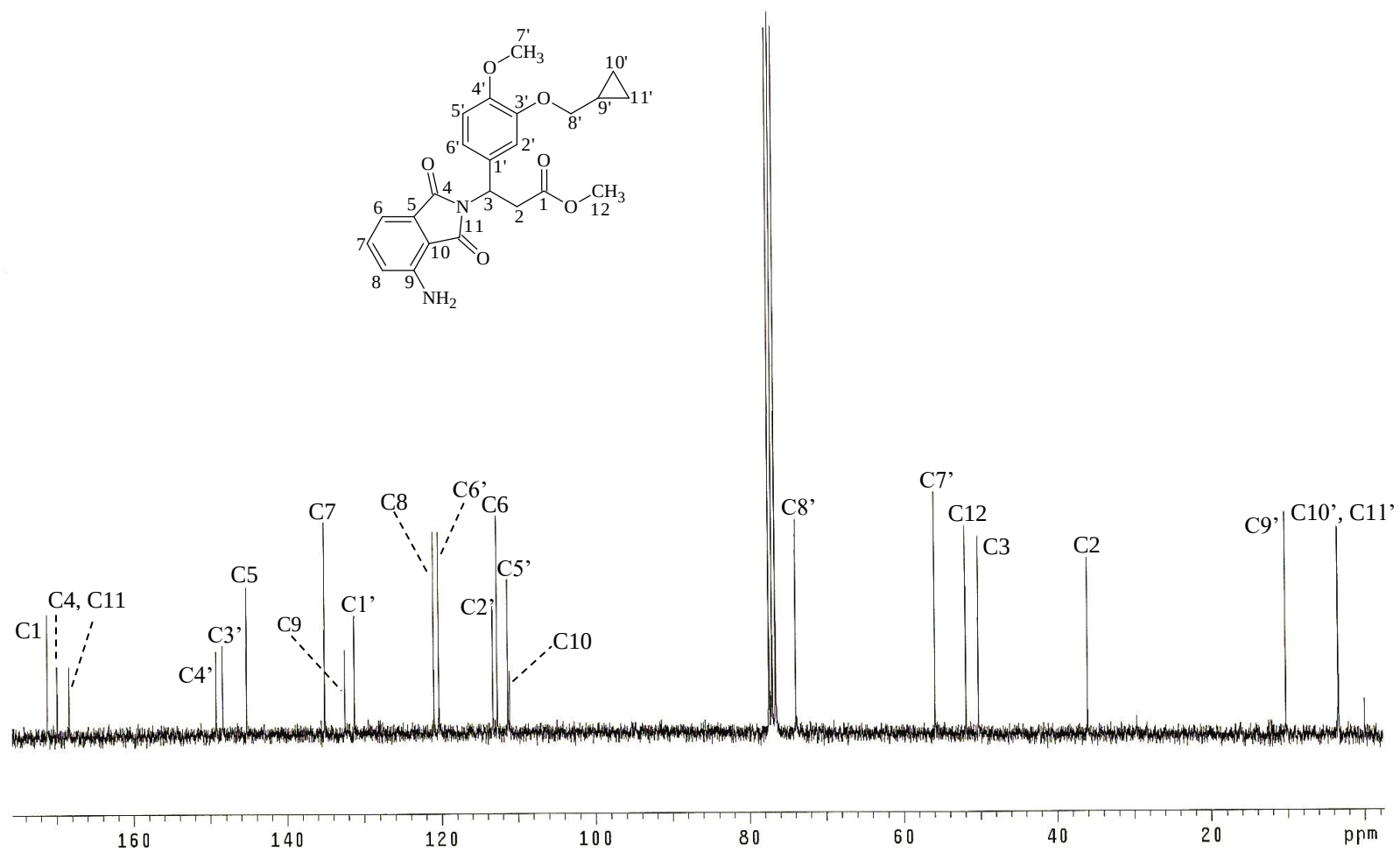


Fig. 36. Espectro de RMN de ^{13}C de la amina **53** en CDCl_3 a 75.4 MHz.

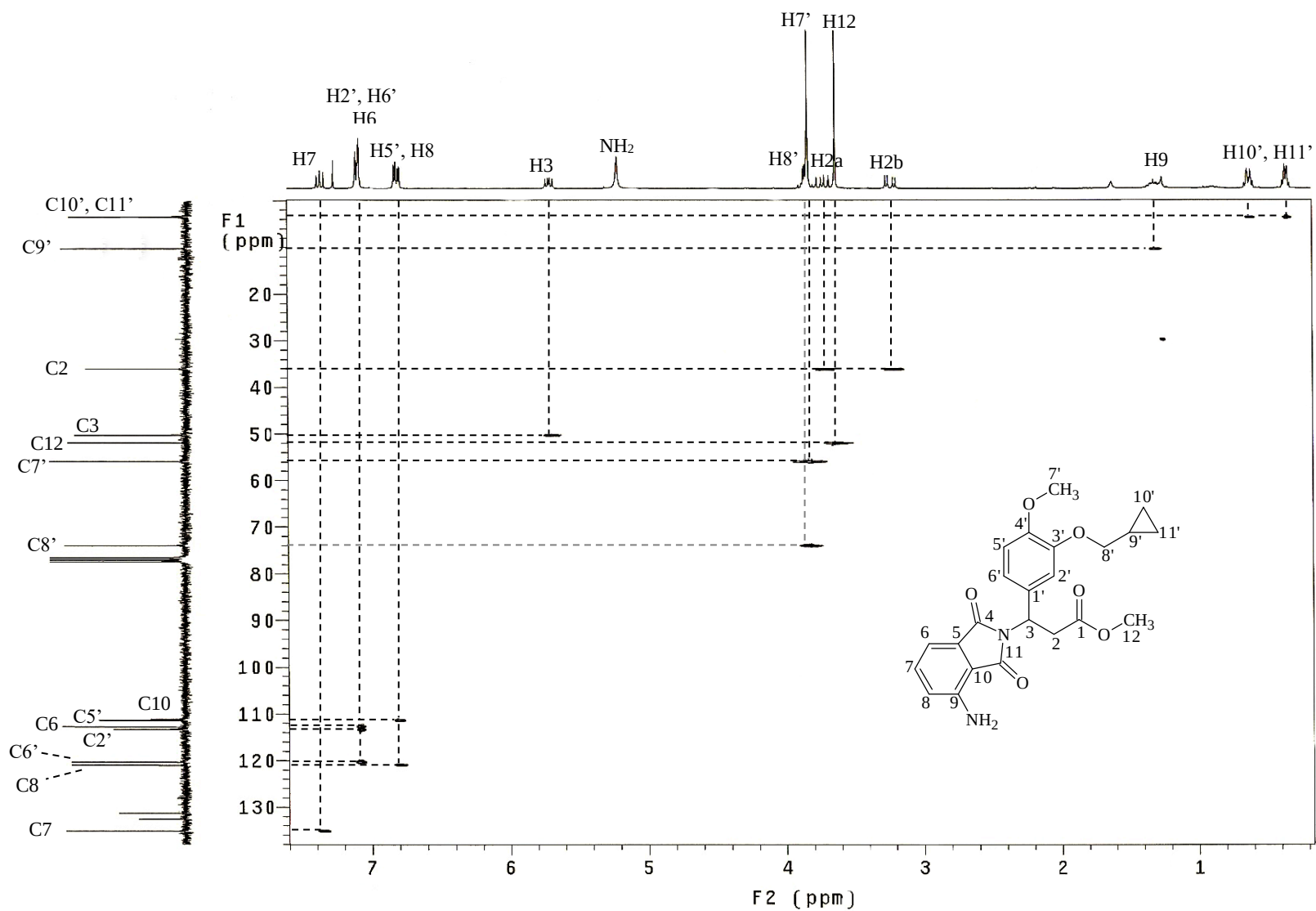


Fig. 37. Espectro de correlación HSQC ^1H - ^{13}C de la amina **53** en CDCl_3 a 300 MHz.

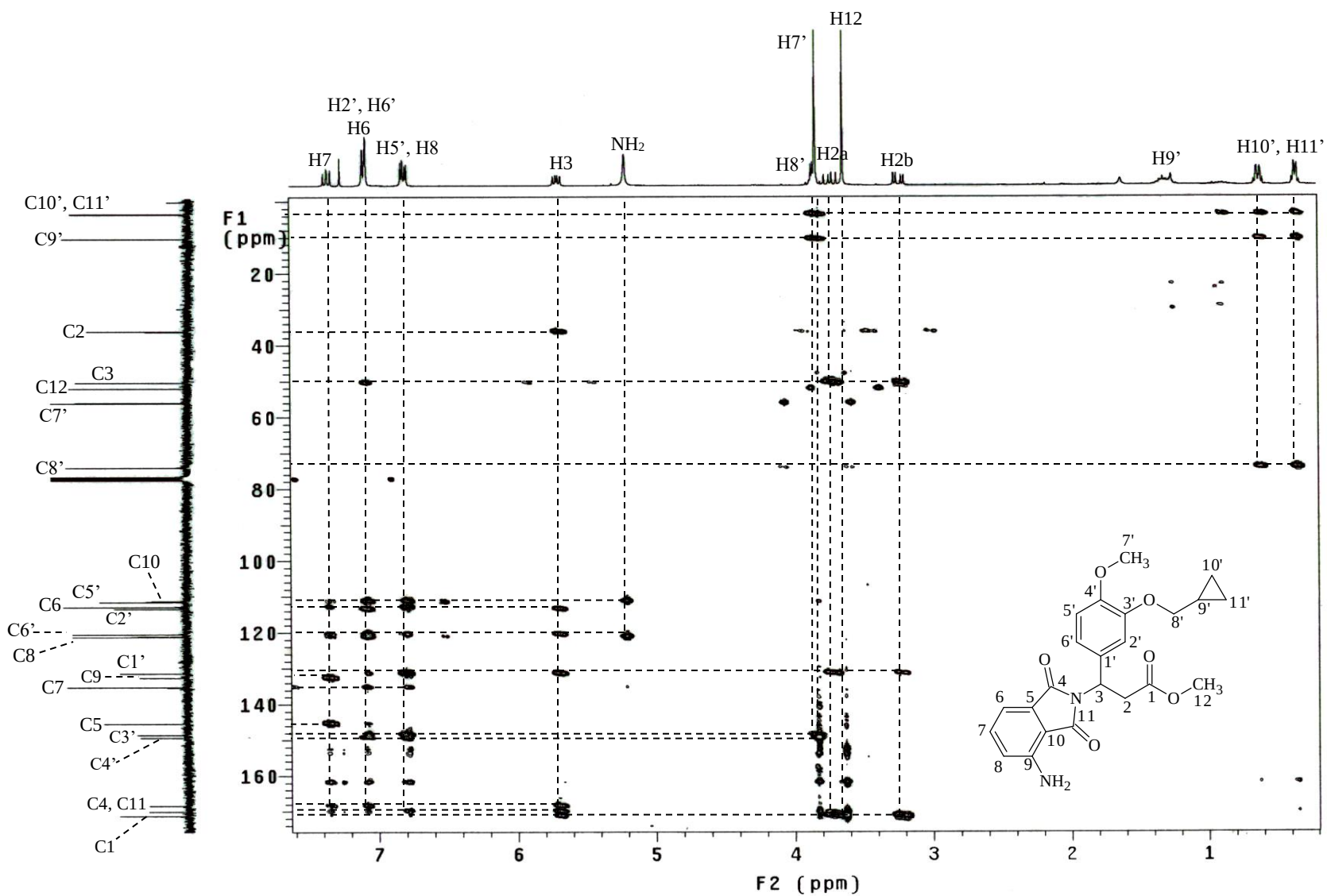


Fig. 38. Espectro de correlación HMBC ^1H - ^{13}C de la amina **53** en CDCl_3 a 300 MHz.

5. CONCLUSIONES

- En el presente trabajo se desarrolló una metodología para la síntesis de seis análogos de la talidomida basada en rutas propuestas por Muller y colaboradores y rutas optimizadas por Fernández-Martínez y colaboradores, partiendo de la isovainillina **42**. Las condiciones de reacción se modificaron en nuestro laboratorio para obtener los mejores rendimientos posibles.
- Se estableció la metodología para la síntesis del 3-metilciclopropiloxi-4-metoxi-benzaldehído **43**, al modificar una metodología establecida en otros grupos de trabajo. Dicha modificación consistió en cambiar el disolvente, usando acetonitrilo (CH_3CN) en lugar de *N,N*-dimetilformamida (DMF), disolvente usado en metodologías descritas. Con tal modificación se logró obtener el compuesto **43** con buen rendimiento y una mejor eliminación del disolvente.
- Las reacciones de formación de los compuestos 3-tetrafluorotalimido-3-(3-ciclopropilmetilenoxi-4-metoxifenil) propanoato de metilo **47** y 3-(4-nitroftalimido)-3-(3-ciclopropilmetilenoxi-4-metoxifenil) propanoato de metilo **49** con los anhídridos tetrafluoroftálico y nitroftálico, respectivamente, conducen también a la formación de los subproductos 3-tetrafluorotalimido-3-(3-hidroxi-4-metoxifenil) propanoato de metilo **48** y 3-(4-nitroftalimido)-3-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-propanoato de metilo **50**. Dichos subproductos sufren la ruptura del enlace entre el oxígeno y el grupo ciclopropilmetilen debido al medio de reacción ácido por la presencia del ácido acético glacial.
- La metodología empleada para la síntesis de los análogos de la talidomida es factible para obtener los productos deseados, sin embargo algunas reacciones procedieron con rendimientos de 22, 39 y 43% (Esquemas 16, 17, 18 y 20) por lo que se podría trabajar en el desarrollo de métodos más eficientes para su preparación. Los análogos sintetizados podrían ser efectivos como agentes inhibidores de PDE4.

6. METODOLOGÍA EXPERIMENTAL

6.1 Síntesis Química

Los reactantes utilizados en la síntesis química se adquirieron de marcas como Aldrich Chemical Company, Inc., J. T. Baker, Fermont y Reasol, los disolventes se adquirieron de Merck, Aylt, Reproquifin y Fermont y éstos se usaron sin mayor purificación. El tetrahidrofurano (THF) se secó con Sodio (Na) metálico a reflujo y la acetona usada para la reacción de hidrogenación se secó con tamiz molecular bajo reflujo durante 4 h.

Las síntesis de los análogos de talidomida se efectuaron de acuerdo a las rutas propuestas por Muller y colaboradores (1996 y 1998) y Fernández-Martínez y colaboradores (2001 y 2004), basándose de igual manera en metodologías establecidas por Rolf Paul y George W. Anderson (1958), Nefkens y colaboradores (1960) y Calvin y Woodard (1985).

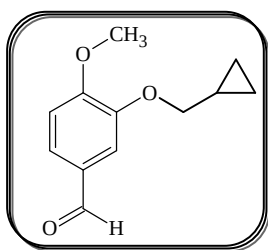
Las condiciones de reacción se modificaron en el laboratorio para obtener los mejores rendimientos posibles.

La formación de cada intermediario de reacción se siguió por cromatografía en capa fina, utilizando los disolventes adecuados o sus mezclas para conseguir las polaridades adecuadas como eluyentes.

Como parte de la caracterización física, se determinaron los puntos de fusión de los intermediarios sólidos de cada paso de reacción. La estructura de los compuestos sintetizados se determinó con base en sus datos espectroscópicos de resonancia magnética nuclear de hidrógeno (RMN ^1H) y de carbono (RMN ^{13}C). Los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C se obtuvieron en un espectrómetro Varian Mercury operando a 300 y 75.4 MHz y Varian VNMRs 400 MHz a 400 y 100 MHz.

La asignación estructural se hizo basándose en el análisis de los desplazamientos químicos, multiplicidad de las señales, valor de las integrales y constantes de acoplamiento. También se obtuvieron algunos espectros de correlación ^1H - ^{13}C HSQC, HMQC y HMBC para corroborar la identidad de los compuestos y lograr la asignación completa de las señales.

6.2 Síntesis del 3-ciclopropilmetilenoxi-4-metoxibenzaldehído (43)

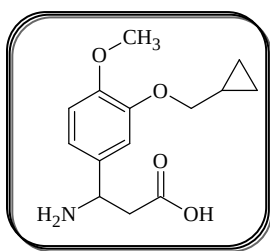


A una mezcla de 2.85 g de 3-hidroxi-4-metoxibenzaldehído **42** (1 equivalente químico, 18.73 mmol) y 5.17 g de carbonato de potasio (2 equivalentes químicos, 37.41 mmol) se le adicionaron 23 mL de acetonitrilo. La mezcla reacciona inmediatamente ya que la solución se tornó color amarillo y se dejó durante 1 h con agitación y bajo reflujo. Una vez transcurrido este tiempo se le adicionó a la mezcla de reacción 5 mL más de acetonitrilo para homogenizar la solución y un total de 5 g de bromometilciclopropano (2 equivalentes químicos, 37.03 mmol) dividido en dos partes, 2.5 g al inicio y 30 minutos después los 2.5 g restantes. Después de agregar el bromuro, la solución se tornó a color beige intenso y se mantuvo bajo reflujo durante 6-10 h. La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (CH_2Cl_2) (5 x 80 mL). La fase acuosa se desechó, los extractos orgánicos se juntaron y se secaron con sulfato de sodio anhidro y después se concentraron en rotavapor a una temperatura de 50 °C para obtener una miel viscosa de color amarillo claro, la cual cristalizó. Los cristales formados fueron de color amarillo claro y se dejaron secar a temperatura ambiente durante 24 h. P. f. 69-71 °C.

RMN ^1H , 300 MHz, CDCl_3 , δ : 9.85 (1H, s, H12); 7.45 (1H, dd, $J = 8.2, 1.9$ Hz, H6); 7.39 (1H, d, $J = 1.9$ Hz, H2); 6.99 (1H, d, $J = 8.2$ Hz, H5); 3.97 (3H, s, H7); 3.92 (2H, d, $J = 7.0$ Hz, H8); 1.36 (1H, m, H9); 0.67 - 0.38 (4H, 2m, H10, H11).

RMN ^{13}C , 75.4 MHz, CDCl_3 , δ : 191.0 (1C, C12); 154.8 (1C, C4); 149.0 (1C, C3); 130.0 (1C, C1); 126.8 (1C, C6); 110.6 (1C, C2); 110.4 (1C, C5); 73.9 (1C, C8); 56.2 (1C, C7); 10.0 (1C, C9); 3.5 (2C, C10, C11).

6.3 Síntesis del ácido 3-amino-3-(3-ciclopropilmetilenoxi-4-metoxifenil) propanoico (β -aminoácido, 44)



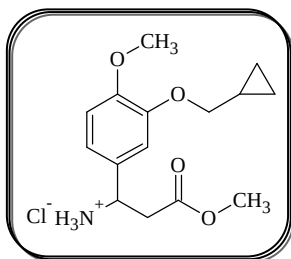
Una solución de 3.0 g de 3-ciclopropilmetilenoxi-4-metoxi-benzaldehído **43** (1 equivalente químico, 14.55 mmol) en 20 mL de EtOH absoluto se hizo reaccionar con 2.25 g de acetato de amonio (2 equivalentes químicos, 29.19 mmol) con agitación durante 2 h a una temperatura de 40-45 °C. A la solución se le agregaron 3.37 g de ácido malónico (2.2 equivalentes químicos, 32.38 mmol) y 5 mL más de EtOH. La solución amarilla inicialmente tornó a color naranja al agregar el ácido malónico y se dejó bajo reflujo durante 10-13 h a una

temperatura de 75 °C. Transcurrido este tiempo se formó un precipitado blanco, el cual se filtró a vacío y se lavó por duplicado con EtOH, acetato de etilo (AcOEt) y hexano. El producto se dejó secar a temperatura ambiente durante 24 h. P. f. 256-257 °C.

RMN ^1H , 300 MHz, acetona- d_6 , δ : 7.09 (1H, s, H2'); 7.04 - 6.95 (2H, 2d, J = 8.3 Hz, H5', H6'); 4.78 (1H, sa, H3); 3.88 (2H, d, J = 7.2 Hz, H8'); 3.85 (3H, s, H7'); 3.27 (1H, dda, H2a); 3.04 (1H, dda, H2b); 1.30 (1H, m, H9'); 0.61 - 0.34 (4H, 2m, H10', H11').

RMN ^{13}C , 75.4 MHz, acetona- d_6 , δ : 172.5 (1C, C1); 151.1 (1C, C4'); 149.7 (1C, C3'); 128.9 (1C, C1'); 121.4 (1C, C6'); 113.4 (1C, C2'); 113.0 (1C, C5'); 74.7 (1C, C8'); 56.2 (1C, C7'); 53.2 (1C, C3); 38.8 (1C, C2), 10.9 (1C, C9'); 3.7 (2C, C10', C11').

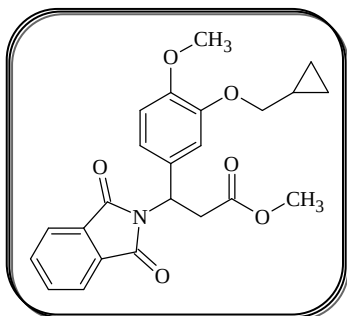
6.4 Síntesis del clorhidrato del éster metílico del β -aminoácido (45)



A 40 mL de MeOH absoluto se agregaron 4 g del β -aminoácido **44** (1 equivalente químico, 15.08 mmol). La suspensión blanca se mantuvo en agitación y se enfrió en baño de hielo con acetona y NaCl hasta 0 °C. Una vez enfriado el sistema, se agregaron por goteo, lentamente 1.4 mL de SOCl_2 (1.3 equivalentes químicos, 19.30 mmol). La suspensión blanca efervesció y cambió a traslúcida casi incolora. La reacción se mantuvo en hielo por 4-5 h y posteriormente se dejó a temperatura ambiente por 13-16 h con agitación. Durante el transcurso de este tiempo, comenzó a precipitar un polvo fino blanco de la solución que se tornó verde. El sistema se desmontó y se indujo la total precipitación del polvo agregando volúmenes de 5 mL de AcOEt y de hexano y raspando las paredes del vaso de precipitado. La mezcla de reacción se filtró y el producto se lavó por duplicado con AcOEt y hexano. El polvo se dejó secar a temperatura ambiente durante 24 h. P. f. 183-185 °C.

RMN ^1H , 300 MHz, CD_3OD , δ : 7.09 (1H, sa, H2'); 7.05 (2H, s traslapada, H5', H6'); 4.74 (1H, sa, NH); 4.68 (1H, dd, J = 7.8, 6.6 Hz, H3); 3.91 (2H, d, J = 7.0 Hz, H8'); 3.88 (3H, s, H7'); 3.73 (3H, s, H4); 3.13 (1H, dd, J = 16.9, 7.7 Hz, H2a); 3.01 (1H, dd, J = 16.9, 6.6 Hz, H2b); 1.32 (1H, m, H9'); 0.66 - 0.39 (4H, 2m, H10', H11').

6.5 Síntesis del 3-ftalimido-3-(3-ciclopropilmetilenoxi-4-metoxifenil) propanoato de metilo (46)



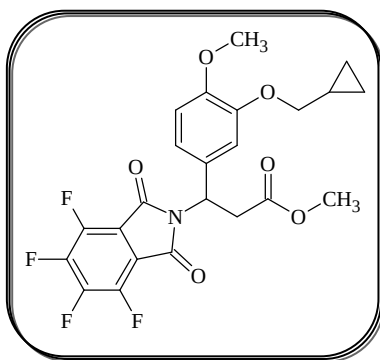
A una mezcla de 1.3 g del clorhidrato del éster metílico del β -aminoácido **45** (1 equivalente químico, 4.12 mmol) y 0.88 g de carbonato de sodio (2 equivalentes químicos, 8.27 mmol) se agregaron 25 mL de agua bidestilada. La mezcla se dejó reaccionando con agitación durante 2 h a temperatura ambiente sin observarse disolución. La solución formada se enfrió de 0-5 °C en baño de hielo y se le adicionaron 1.41 g de *N*-carbetoxyftalimida (1.5 equivalentes químicos, 6.43 mmol) previamente disueltos en 15 mL de acetonitrilo. Se observó un poco de efervescencia y un cambio, de la suspensión blanca a traslúcida ligeramente amarilla. La mezcla de reacción se mantuvo en esta temperatura durante 2-3 h y posteriormente se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 16-17 h con agitación. La mezcla de reacción se extrajo con CH_2Cl_2 (5x30 mL) y se utilizó agua acidificada (solución de HCl 2 M). La fase acuosa se desechó, los extractos orgánicos se reunieron y se secaron con sulfato de sodio anhidro. La fase orgánica se concentró en rotavapor a 50 °C y se obtuvo una miel viscosa de color amarillo. La miel se disolvió en 10 mL de AcOEt. El producto precipitó al agregar volúmenes de 5 mL de hexano, manteniendo la miel en baño de hielo y raspando las paredes del vaso de precipitado. El producto obtenido fue un polvo blanco, el cual fue purificado mediante cromatografía en columna. La columna fue empacada con sílica gel marca Sigma-Aldrich de malla no. 200-400. Se utilizó una mezcla de AcOEt: hexano (1:1) como eluyente. El producto puro obtenido de la columna fue una miel de color amarillo muy tenue la cual cristalizó. Los cristales fueron traslúcidos y de tamaño grande, éstos se disolvieron en AcOEt y se precipitó un polvo blanco al agregar volúmenes pequeños de hexano, manteniendo el vaso de precipitado en un baño de hielo y raspando las paredes del vaso. El polvo se secó a temperatura ambiente por 24 h. P. f. 89-91 °C.

RMN ^1H , 300 MHz, DMSO, δ : 7.86 (4H, m, H6-H9); 6.99 (1H, sa, H2'); 6.91 (2H, s, H5', H6'); 5.61 (1H, dd, $J = 9.3, 6.5$ Hz, H3); 3.76 (2H, d, $J = 7.0$ Hz, H8'); 3.73 (3H, s, H7'); 3.59 (1H, dd, $J = 16.9, 9.8$ Hz, H2a); 3.54 (3H, s, H12); 3.28 (1H, dd traslapada, H2b); 1.18 (1H, m, H9'); 0.54 - 0.30 (4H, 2m, H10', H11').

RMN ^{13}C , 75.4 MHz, DMSO, δ : 170.8 (1C, C1); 167.7 (2C, C4, C11); 148.6 (1C, C4'); 147.9 (1C, C3'); 134.8 (2C, C7, C8); 131.1 (2C, C5, C10); 130.9 (1C, C1'); 123.3 (2C, C6, C9); 119.3

(1C, C6'); 112.4 (1C, C2'); 111.8 (1C, C5'); 72.8 (1C, C8'); 55.5 (1C, C7'); 51.6 (1C, C12); 49.9 (1C, C3); 35.6 (1C, C2); 10.2 (1C, C9'); 3.2 - 3.1 (2C, C10', C11').

6.6 Síntesis del 3-tetrafluorotalimido-3-(3-ciclopropilmetilenoxi-4-metoxifenil) propanoato de metilo (47)



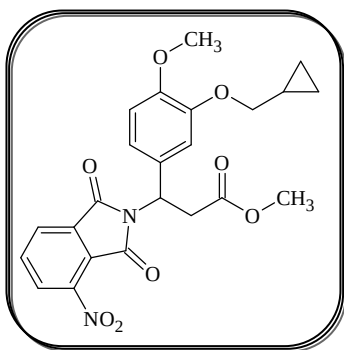
A una solución de 1 g del clorhidrato del éster metílico del β -aminoácido **45** (1 equivalente químico, 3.17 mmol) en 20 mL de ácido acético glacial se agregaron 0.86 g de anhídrido tetrafluorotáltico (1.2 equivalentes químicos, 3.91 mmol). La mezcla se solubilizó por completo y se tornó a translúcida de color amarillo claro. La reacción se mantuvo en reflujo a 109-110 °C con agitación durante 9.5 h. Transcurrido el tiempo de reacción,

la mezcla se destiló cuidadosamente a 109 °C y se obtuvo una miel de color beige. La miel se disolvió en 15 mL de CH_2Cl_2 y esta mezcla se lavó con solución de bicarbonato de sodio (4x15 mL) y uno más con agua destilada. Durante cada lavado se tuvo cuidado por la presión del anhídrido carbónico, producto de la reacción ácido-base. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró en rotavapor a 50 °C obteniéndose una miel amarilla. A la miel se le agregó un poco de MeOH y se raspó las paredes del vaso. Se observó casi al instante la formación de un polvo fino amarillo el cual fue purificado mediante cromatografía en columna. La columna fue empacada con sílica gel marca Sigma-Aldrich de malla no. 200-400. Se utilizó una mezcla de AcOEt: hexano (2:8) como eluyente. El producto puro obtenido de la columna fue una miel de color amarillo claro la cual cristalizó. Los cristales fueron translúcidos de color amarillo claro y se dejaron secar a temperatura ambiente durante 24 h. P. f. 120-122 °C.

RMN ^1H , 300 MHz, CDCl_3 , δ : 7.07 (1H, dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz, H6'); 7.03 (1H, d, $J = 2.2$ Hz, H2'); 6.82 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, H5'); 5.67 (1H, dd, $J = 10.7, 5.3$ Hz, H3); 3.88 (2H, dd, $J = 14.4, 7.0$ Hz, H8'); 3.85 (3H, s, H7'); 3.82 (1H, dd traslapada, H2a); 3.65 (3H, s, H12); 3.13 (1H, dd, $J = 16.9, 5.3$ Hz, H2b); 1.32 (1H, m, H9'); 0.65-0.37 (4H, m, H10', H11').

RMN ^{13}C , 75.4 MHz, CDCl_3 , δ : 170.9 (1C, C1); 162.3 (2C, C4, C11); 149.7 (1C, C4'); 148.5 (1C, C3'); 146.8-141.6 (6C, C5-C10); 129.7 (1C, C1'); 120.6 (1C, C6'); 113.1 (1C, C2'); 111.4 (1C, C5'); 74.0 (1C, C8'); 55.9 (1C, C7'); 52.0 (1C, C12); 51.5 (1C, C3); 35.0 (1C, C2); 10.2 (1C, C9'); 3.5 - 3.4 (2C, C10', C11').

6.7 Síntesis del 3-(4-nitroftalimido)-3-(3-(3-ciclopropilmetilenoxi-4-metoxifenil) propanoato de metilo (49)



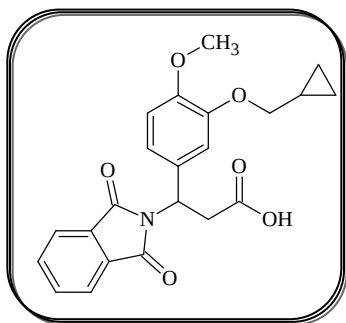
A una solución de 1 g del clorhidrato del éster metílico del β -aminoácido **45** (1 equivalente químico, 3.17 mmol) en 20 mL de ácido acético glacial se agregaron 0.75 g de anhídrido 3-nitroftálico (1.2 equivalentes químicos, 3.88 mmol). La mezcla se solubilizó completamente y se tornó de color amarillo claro. La reacción se mantuvo en reflujo a 109-110 °C con agitación durante 10.5 h. Transcurrido el tiempo de reacción, la mezcla se destiló cuidadosamente a 109 °C para quitar un exceso de ácido acético. A la mezcla de reacción de color beige se le agregaron 15 mL de CH_2Cl_2 y esta mezcla se lavó con solución de bicarbonato de sodio (4x15 mL) y uno más de agua destilada. Durante cada lavado se tuvo cuidado por la presión del anhídrido carbónico, producto de la reacción ácido-base. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró en rotavapor a 50 °C obteniéndose una miel amarilla, viscosa y translúcida. A la miel se le agregó un poco de MeOH y se raspó las paredes para inducir la precipitación. Se observó la formación de un polvo fino amarillo el cual fue purificado mediante cromatografía en columna. La columna fue empacada con sílica gel marca Sigma-Aldrich de malla no. 200-400. Se utilizó una mezcla de AcOEt: hexano (25:75) como eluyente. El producto puro recuperado de la columna fue una miel de color amarillo que se diluyó en 7 mL de AcOEt y se indujo su precipitación raspando las paredes del vaso y agregando hexano en exceso (10x1 mL) hasta la total precipitación. El polvo amarillo poroso se filtró y se dejó secar a temperatura ambiente. P. f. 84-86 °C.

RMN ^1H , 300 MHz, CDCl_3 , δ : 8.07-8.06 (2H, 2dd, $J = 7.3, 2.5$; 8.4, 2.4 Hz, H6, H8); 7.87 (1H, dd, $J = 8.4, 7.3$ Hz, H7); 7.10 (1H, dd, $J = 8.2, 2.2$ Hz, H6'); 7.08 (1H, d, $J = 2.1$ Hz, H2'); 6.82 (1H, d, $J = 8.2$ Hz, H5'); 5.75 (1H, dd, $J = 10.3, 5.6$ Hz, H3); 3.89 (2H, d, $J = 6.9$ Hz, H8'); 3.84 (3H, s, H7'); 3.79 (1H, dd traslapada, H2a); 3.64 (3H, s, H12); 3.20 (1H, dd, $J = 16.8, 5.7$ Hz, H2b); 1.32 (1H, m, H9'); 0.64 – 0.37 (4H, 2m, H10', H11').

RMN ^{13}C , 75.4 MHz, CDCl_3 , δ : 170.9 (1C, C1); 165.6 (1C, C4); 162.6 (1C, C11); 149.7 (1C, C4'); 148.6 (1C, C3'); 145.2 (1C, C5); 135.2 (1C, C7); 133.9 (1C, C9), 130.1 (1C, C1'); 128.6 (1C, C8); 127.1 (1C, C6); 123.5 (1C, C10); 120.7 (1C, C6'); 113.4 (1C, C2'); 111.6 (1C, C5');

74.1 (1C, C8'); 56.0 (1C, C7'); 52.0 (1C, C12); 51.5 (1C, C3); 35.4 (1C, C2); 10.3 (1C, C9'); 3.5 - 3.4 (2C, C10', C11').

6.8 Síntesis del ácido 3-ftalimido-3-(3-ciclopropilmetilenoxi-4-metoxifenil) propanoico (51)

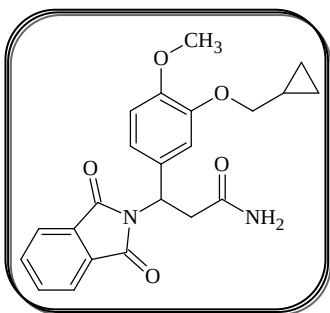


A una suspensión de 1 g del β -aminoácido **44** (1 equivalente químico, 3.78 mmol) en 30 mL de agua se añadieron 0.80 g de carbonato de sodio (2 equivalentes químicos, 7.58 mmol). La mezcla se mantuvo en agitación fuerte a temperatura ambiente durante 2 h sin observarse la total disolución. La solución formada se enfrió en baño de hielo de 0-5 °C y se le adicionaron 1.29 g de *N*-carbetoxiftalimida (1.5 equivalentes químicos, 5.89 mmol) previamente disueltos en 20 mL de acetonitrilo. La solución cambió a traslúcida minutos después de agregar la *N*-carbetoxiftalimida. La mezcla de reacción se mantuvo durante 2.5 h a esa misma temperatura y posteriormente a temperatura ambiente durante 16 h con agitación. La mezcla de reacción se extrajo con CH₂Cl₂ (5x30 mL) y se utilizó agua acidificada (solución de HCl 2 M). La fase acuosa se desechó, los extractos orgánicos se reunieron y se secaron con sulfato de sodio anhidro. La fase orgánica se concentró en rotavapor a 50 °C y se obtuvo una miel muy viscosa de color amarillo claro mezclado con cristales blancos muy pequeños en forma de agujas. El producto se disolvió en AcOEt y se precipitó al agregar volúmenes de hexano y raspando las paredes. El precipitado se filtró y se lavó con volúmenes pequeños de MeOH (3x1 mL). El producto obtenido fue un polvo fino, blanco y cristalino. El polvo se secó a temperatura ambiente por 24 h. P. f. 155-156 °C.

RMN ¹H, 300 MHz, CDCl₃, δ : 7.79 (2H, m, H6, H9); 7.68 (2H, m, H7, H8); 7.10 (1H, d, J = 7.2 Hz, H6'); 7.08 (1H, s, H2'); 6.80 (1H, d, J = 8.8 Hz, H5'); 5.71 (1H, dd, J = 9.9, 5.9 Hz, H3); 3.84 (2H, d, J = 6.9 Hz, H8'); 3.83 (3H, s, H7'); 3.80 (1H, dd, J = 16.8, 9.5 Hz, H2a); 3.26 (1H, dd, J = 16.8, 5.9 Hz, H2b); 1.31 (1H, m, H9'); 0.62 - 0.35 (4H, 2m, H10', H11').

RMN ¹³C, 75.4 MHz, CDCl₃, δ : 175.3 (1C, C1); 168.1 (2C, C4, C11); 149.4 (1C, C4'); 148.4 (1C, C3'); 134.0 (2C, C7, C8); 131.7 (2C, C5, C10); 130.7 (1C, C1'); 123.4 (2C, C6, C9); 120.4 (1C, C6'); 113.1 (1C, C2'); 111.3 (1C, C5'); 73.9 (1C, C8'); 55.9 (1C, C7'); 50.4 (1C, C3); 35.7 (1C, C2); 10.2 (1C, C9'); 3.5 - 3.4 (2C, C10', C11').

6.9 Síntesis del 3-ftalimido-3-(3-ciclopropilmetilenoxi-4-metoxifenil) propanamida (52)

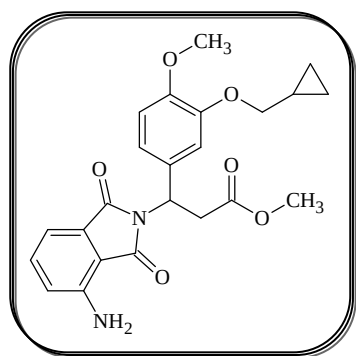


A una mezcla de 0.27 g del ácido **51** (1 equivalente químico, 0.68 mmol) y 0.17 g de CDI (1.5 equivalentes químicos, 1.05 mmol) se le adicionaron 5 mL de THF anhidro y se puso en agitación a temperatura ambiente durante 2.5 h. Transcurrido ese tiempo se agregaron 0.1 mL de NH_4OH (1.2 equivalentes químicos, 0.82 mmol) y se mantuvo en agitación. La mezcla de reacción traslúcida se dejó 18 h a temperatura ambiente sin observarse precipitado alguno. Aproximadamente 1.5 h después de desmontar la reacción, se observó que comenzó a precipitar por lo que se raspó las paredes del vaso para la total precipitación. El producto precipitado fue un polvo blanco y grumoso que se lavó con 5 mL de AcOEt y hexano y posteriormente se recrystalizó en MeOH . El polvo se secó a temperatura ambiente durante 24 h. P. f. 163-165 °C.

RMN ^1H , 400 MHz, CDCl_3 , δ : 7.78 (2H, m, H6, H9); 7.68 (2H, m, H7, H8); 7.10 (1H, d, $J = 6.3$ Hz, H6'); 7.09 (1H, s, H2'); 6.80 (1H, d, $J = 6.1$ Hz, H5'); 5.79 (1H, dd, $J = 10.3, 5.8$ Hz, H3); 5.73 (1H, sa, NH); 5.60 (1H, sa, NH); 3.86 (2H, s traslapada, H8'); 3.83 (3H, s, H7'); 3.69 (1H, dd, $J = 15.1, 10.3$ Hz, H2a); 3.07 (1H, dd, $J = 15.1, 5.9$ Hz, H2b); 1.31 (1H, m, H9'); 0.62 - 0.35 (4H, 2m, H10', H11').

RMN ^{13}C , 100 MHz, CDCl_3 , δ : 170.5 (1C, C1); 167.1 (2C, C4, C11); 148.3 (1C, C4'); 147.4 (1C, C3'); 133.3 (2C, C7, C8); 131.1 (2C, C5, C10); 130.6 (1C, C1'); 122.7 (2C, C6, C9); 119.8 (1C, C6'); 112.8 (1C, C2'); 111.0 (1C, C5'); 74.2 (1C, C8'); 56.4 (1C, C7'); 52.1 (1C, C3); 38.7 (1C, C2); 11.5 (1C, C9'); 4.8 - 4.7 (2C, C10', C11').

6.10 Síntesis del 3-(4-aminofthalimido)-3-(3-ciclopropilmetilenoxi-4-metoxifenil) propanoato de metilo (53)



En un frasco de hidrogenación para bomba Parr se colocaron 0.1 g del catalizador Pd/C al 10% suspendidos en 5 mL de acetona seca y se tapó con un tapón libre de azufre. El sistema se purgó por 3 ocasiones a 20 psi y la presión de H_2 se liberó sucesivamente. El catalizador se pre hidrogenó durante 1 h a una presión de 20 psi con agitación. Transcurrido el tiempo, el frasco se despresurizó y se agregaron 0.242 g del 3-(4-nitroftalimido)-3-(3-metilciclopropiloxi-

4-metoxifenil) propanoato de metilo **49** previamente disueltos en 5 mL de acetona seca y 2 mL más de enjuague. El sistema se purgó dos veces más a 20 psi. Una vez saturado el sistema con H₂, se mantuvo en agitación por 2.5 h a 45-50 psi. Transcurrido ese tiempo se despresurizó el sistema. La mezcla se retiró y se filtró cuidadosamente, ya que el Pd/C al 10% es inflamable. La solución obtenida se concentró en rotavapor a 55 °C. A la miel amarilla obtenida se le agregó un volumen pequeño de hexano y el producto se precipitó al agregar unas gotas de MeOH frío y raspando las paredes. El polvo verde se filtró y se secó a temperatura ambiente durante 12 h. P. f. 100-102 °C.

RMN ¹H, 300 MHz, CDCl₃, δ: 7.36 (1H, dd, *J* = 8.3, 7.3 Hz, H7); 7.09 (3H, s traslapada, H2', H6', H6); 6.81-6.80 (2H, 2d, *J* = 8.8, 8.3 Hz, H5', H8); 5.70 (1H, dd, *J* = 9.9, 6.1 Hz, H3); 5.21 (2H, sa, NH₂); 3.89 (2H, s traslapada, H8'); 3.84 (3H, s, H7'); 3.72 (1H, dd, *J* = 16.5, 9.9 Hz, H2a); 3.64 (3H, s, H12); 3.23 (1H, dd, *J* = 16.5, 6.0 Hz, H2b); 1.32 (1H, m, H9'); 0.62 - 0.36 (4H, m, H10', H11').

RMN ¹³C, 75.4 MHz, CDCl₃, δ: 171.2 (1C, C1); 169.9-168.3 (2C, C4, C11); 149.2 (1C, C4'); 148.4 (1C, C3'); 145.3 (1C, C5); 135.1 (1C, C7); 132.5 (1C, C9); 131.2 (1C, C1'); 121.0 (1C, C8); 120.3 (1C, C6'); 113.3 (1C, C2'); 112.7 (1C, C6); 111.3 (1C, C5'); 111.1 (1C, C10); 73.9 (1C, C8'); 55.9 (1C, C7'); 51.9 (1C, C12); 50.2 (1C, C3); 36.0 (1C, C2); 10.2 (1C, C9'); 3.4 - 3.3 (2C, C10', C11').

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Andrés J. I., Alonso J. M., Díaz A., Fernández J., Iturrino L., Martínez P., Matesanz E., Freyne E. J., Deroose F., Boeckx G., Petit D., Diels G., Megens A., Somers M., Wauwe J. V., Stoppie P., Cools M., De Clerck F., Peeters D. y De Chaffoy D. (2002) Synthesis and biological evaluation of imidazol-2-one and 2-cyanoiminoimidazole derivatives: Novel series of PDE4 inhibitors, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 12: 653-658.

Ashton M. J., Cook D. C., Fenton G., Karlsson J. A., Palfreyman M. N., Raeburn D., Ratcliffe A. J., Souness J. E., Thurairatnam S. y Vicker N. (1994) Selective type IV phosphodiesterase inhibitors as antiasthmatic agents. The syntheses and biological activities of 3-(cyclopentyloxy)-4-methoxybenzamides and analogues, *Journal of Medicinal Chemistry*, 37: 1696-1703.

Barnes P. J. (1995) Cyclic nucleotides and phosphodiesterases and airway function, *European Respiratory Journal*, 8: 457-462.

Barnes D. M., Ji J., Fickes M. G., Fitzgerald M. A., King S. A., Morton H. E., Plagge F. A., Preskill M., Wagaw S. H., Wittenberger S. J. y Zhang J. (2002) Development of a catalytic Enantioselective conjugate addition of 1, 3-dicarbonyl compounds to nitroalkenes for the synthesis of endothelin-A antagonist ABT-546. Scope, mechanism, and further application to the synthesis of the antidepressant rolipram, *Journal American Chemical Society*, 124, 13097-13105.

Fan-Chung K. (2006) Phosphodiesterase inhibitors in airways disease, *European Journal of Pharmacology*, 533: 110-117.

Fernández-Martínez E., Morales-Ríos M. S., Pérez-Álvarez V. y Muriel P. (2001) Effects of thalidomide and 3-phthalimido-3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-propanamide on bile duct obstruction-induced cirrhosis in the rat, *Drug Development Research*, 54: 209-218.

Fernández- Martínez E., Morales-Ríos M. S., Pérez-Álvarez V. y Muriel P. (2004) Immunomodulatory effects of thalidomide analogs on LPS-induced plasma and hepatic cytokines in the rat, *Biochemical Pharmacology*, 68:1321-1329.

Guay D., Hamel P., Blouin M., Brideau C., Chan C. C., Chauret N., Ducharme Y., Huang Z., Girard M., Jones T. R., Laliberté F., Masson P., McAuliffe M., Piechuta H., Silva J., Young R. N. y Girard Y. (2002) Discovery of L-791,943: A potent, selective, non emetic and orally active phosphodiesterase-4 inhibitor, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 12: 1457-1461.

Houslay M. D., Schafer P. y Zhang K. Y. J. (2005) Phosphodiesterase-4 as a therapeutic target, *Keynote Review*, 10:1503-1519.

Irvine M. W., Patrick G. L., Kewney J., Hastings S. F. y MacKenzie S. J. (2008) Rhodanine derivatives as novel inhibitors of PDE4, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 18: 2032-2037.

Kalvin D. M. y Woodard R. W. (1985) Synthesis of (4R)-D,L-[4-²H]Homoserine lactones, *Journal of Organic Chemistry*, 50:2259-2263.

Kim E., Chun H. O., Jung S. H., Kim J. H., Lee J. M., Suh B. C., Xiang M. X. y Rhee C. K. (2003) Improvement of therapeutic index of phosphodiesterase type IV inhibitors as anti-asthmatics, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 13:2355-2358.

Kunz W., Keller H. y Muckter H. (1956) N-Phthalylglutaminsäure-imid. Experimentelle untersuchungen an einem neuen synthetischen product mit sedative eigenschaften, *Arzneimittel Forschung*, 6:426-442.

Laguna J. y Piña-Garza E. (1990) Bioquímica de las hormonas. En: *Bioquímica*, 4a. Edición, Ciencia y Cultura Latinoamérica, México, 508-511.

Leffingwell J. C. (2003) Chirality & bioactivity I: Pharmacology, *Leffingwell Reports*, 3:1-27.

Man H. W., Schafer P., Wong L. M., Patterson R. T., Corral L. G., Raymon H., Blease K., Leisten J., Shirley M. A., Tang Y., Babusis D. M., Chen R., Stirling D. y Muller G. W. (2009) Discovery of (S)-N-{2-[1-(3-ethoxy-4-methoxy-phenyl)-2-methanesulfonyl-ethyl]-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1H-indol-4-yl}acetamide (Apremilast), a potent and orally active phosphodiesterase 4 and tumor necrosis factor- α inhibitor, *Journal of Medicinal Chemistry*, 52: 1522-1524.

Marriot J. B., Muller G. y Dalglish A. G. (1999) Thalidomide as an emerging immunotherapeutic agent, *Immunology Today*, 20:538-540.

Méhats C., Tanguy G., Paris B., Robert B., Pernin N., Ferré F. y Leroy M. J. (2000) Pregnancy induces a modulation of the cAMP phosphodiesterase 4-conformers ratio in human myometrium: consequences for the utero-relaxant effect of PDE4-selective inhibitors, *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 292: 817-823.

Méhats C., Oger S. y Leroy M. J. (2004) Cyclic nucleotide phosphodiesterase-4 inhibitors: a promising therapeutic approach to premature birth?, *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 117: 15-17.

Moreira A. L., Sampaio E. P., Zmuidzinis A., Frindt P., Smith K. A. y Kaplan G. (1993) Thalidomide exerts its inhibitory action on tumor necrosis factor- α by enhancing mRNA degradation, *Journal of Experimental Medicine*, 177:1675-1680.

Muller G. W., Corral L. G., Shire M. G., Wang H., Moreira A., Kaplan G. y Stirling D. I. (1996) Structural modifications of thalidomide produce analogs with enhanced tumor necrosis factor inhibitory activity, *Journal of Medicinal Chemistry*, 39: 3238- 3240.

Muller G. W., Shire M. G., Wong L. M., Corral L. G., Patterson R. T., Chen Y. y Stirling D. I. (1998) Thalidomide analogs and PDE4 inhibition, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 8: 2669-2674.

Muller G. W., Chen R., Huang S. Y., Corral L. G., Wong L. M., Patterson R. T., Chen Y., Kaplan G. y Stirling D. I. (1999) Amino-substituted thalidomide analogs: potent inhibitors of TNF- α production, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 9:1625-1630.

Niwayama S., Turk B. E. y Liu J. O. (1996) Potent inhibition of tumor necrosis factor- α production by tetrafluorothalidomide and tetrafluorophthalimides, *Journal of Medicinal Chemistry*, 39: 3044-3045.

Nefkens G. H. K., Tesser G. I y Nivard R. J. F. (1960) A simple preparation of phthaloyl amino acids via a mild phthaloylation, *RECUEIL*, 79:688-698.

Ochiai H., Ohtani T., Ishida A., Kusumi K., Kato M., Kohno H., Kishikawa K., Obata T., Nakai H. y Toda M. (2004) Highly potent PDE4 inhibitors with therapeutic potential, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 14: 207-210.

Oger S., Méhats C., Barnette M. S., Ferré F., Cabrol D. y Leroy M. J. (2004) Anti-inflammatory and utero-relaxant effects in human myometrium of new generation phosphodiesterase 4 inhibitors, *Biology of Reproduction*, 70:458-464.

Paul R. y Anderson G. W. (1958) *N,N'*-Carbonyldiimidazole, a new reagent for peptide synthesis, *Journal American Chemical Society*, 80:4423.

Pendino P., Agüero C. y Kriunis I. (2005) Talidomida y análogos de talidomida, *Archivos de Alergia e inmunología clínica*, 36: 41-51.

Provins L., Christophe B., Danhaive P., Dulieu J., Durieu V., Gillard M., Lebon F., Lengelé S., Quéré L. y Keulen B. J. V. (2006) First dual M₃ antagonists-PDE4 inhibitors: Synthesis and SAR of 4,6-diaminopyrimidine derivatives, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 16: 1834-1839.

Sampaio E. P., Sarno E. N., Galilly R., Cohn Z. A. y Kaplan G. (1991) Thalidomide selectively inhibits tumor necrosis factor- α production by stimulated human monocytes, *Journal of Experimental Medicine*, 173:699-703.

Schmitz T., Souil E., Hervé R., Nicco C., Batteux F., Germain G., Cabrol D., Evain-Brion D., Leroy M. J. y Méhats C. (2007) PDE4 inhibition prevents preterm delivery induced by an intrauterine inflammation, *The Journal of Immunology*, 178: 1115-1121.

Simpson K. J., Lukacs N. W., Colleti L., Strieter R. M. y Kunkel S. L. (1997) Cytokines and the liver, *Journal of Hepatology*, 27: 1120-1132.

Somers G. F. (1960) Pharmacological properties of thalidomide (α -phthalimido glutarimide), a new sedative hypnotic drug, *British Journal of Pharmacology*, 15: 111-116.

Tait A., Luppi A., Hatzelmann A., Fossa P. y Mosti L. (2005) Synthesis, biological evaluation and molecular modeling studies on benzothiadiazine derivates as PDE4 selective inhibitors, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 13: 1393-1402.

Vasta V. y Beavo J. (2004) Functions and pharmacological inhibitors of cyclic nucleotide phosphodiesterases, *Celltransmissions*, 20 (1): 1-8.

Vause S. y Johnston T. (2000) Management of preterm labour, *Archives of disease in childhood*, 83:79-85.

Whitehead J. W. F., Lee G. P., Gharagozloo P., Hofer P., Gehrig A., Wintergerst P., Smyth D., McCoull W., Hachicha M., Patel A. y Kyle D. J. (2005) 8-Substituted analogues of 3-(3-cyclopentyloxy-4-methoxy-benzyl)-8-isopropyl-adenine: highly potent and selective PDE4 inhibitors, *Journal of Medicinal Chemistry*, 48:1237-1243.

Williams R. T. (1968) Thalidomide- a study of biochemical teratology, *Archives of Environmental Health*, 16: 493-502.

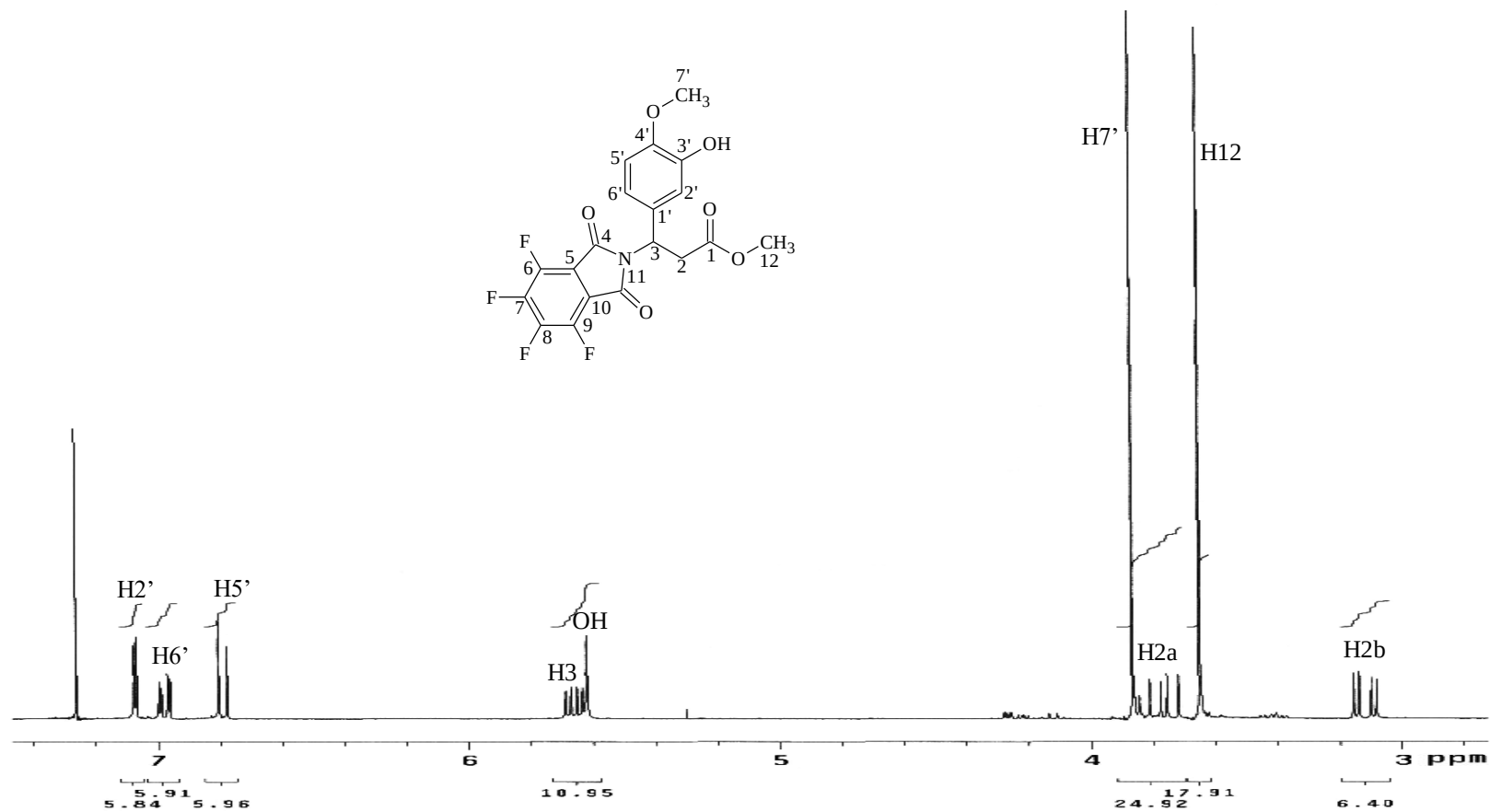
8. APÉNDICE

8.1 Caracterización espectroscópica del 3-tetrafluoroftalimido-3-(3-hidroxi-4-metoxifenil) propanoato de metilo **48** y del 3-(4-nitroftalimido)-3-(3-hidroxi-4-metoxifenil) propanoato de metilo **50**.

Como se mencionó en la parte de resultados, los compuestos **48** y **50** se obtuvieron como subproductos en trazas, éstos se caracterizaron mediante espectroscopía de RMN de ^1H (Figuras 39 y 43) y ^{13}C (Figuras 40 y 44) así como mediante espectros de correlación a uno, dos o tres enlaces, HSQC y HMBC (Figuras 41, 42, 45 y 46).

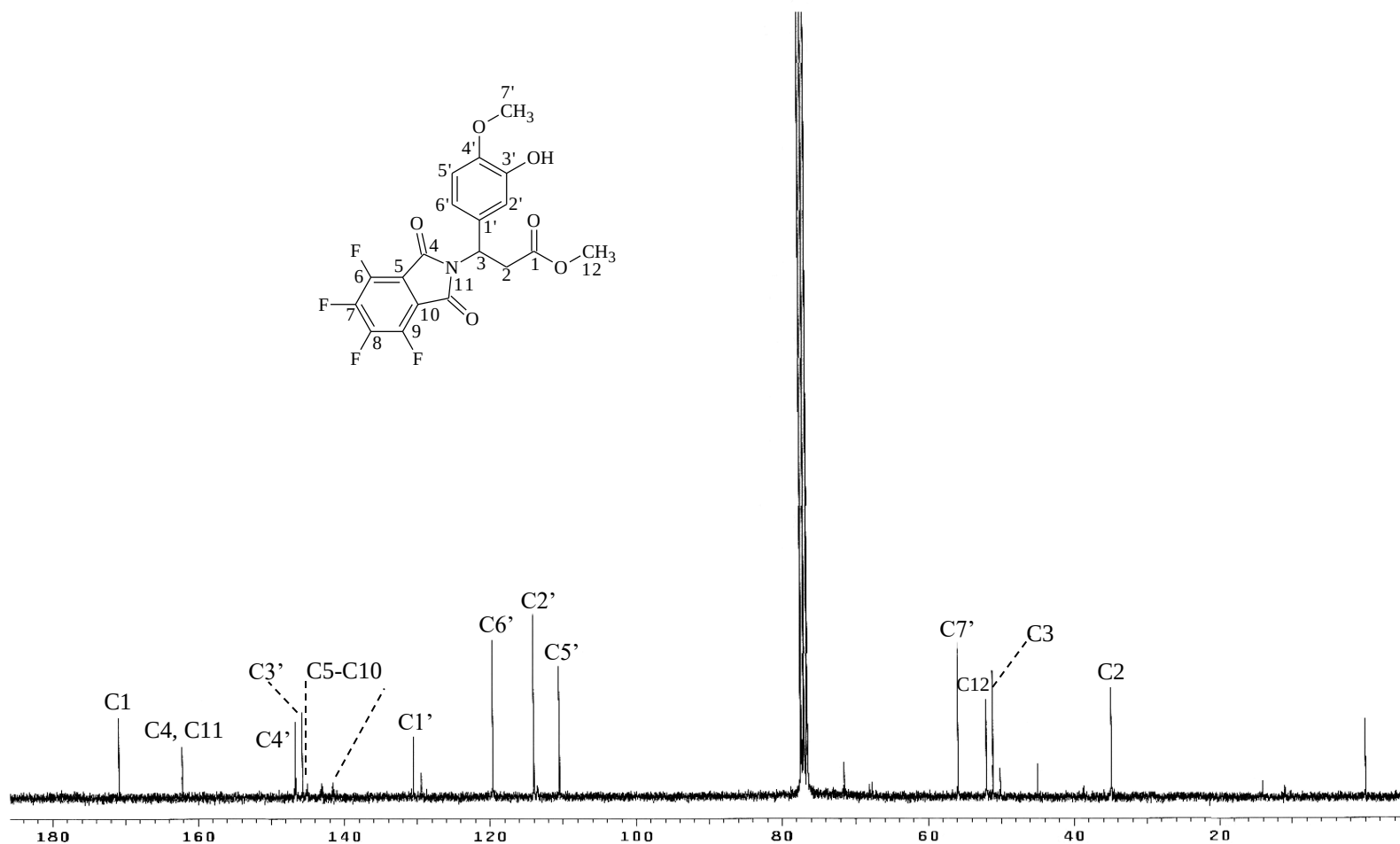
Como parte de la caracterización física de todos los compuestos y de los subproductos, se determinó el punto de fusión.

El 3-tetrafluoroftalimido-3-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-propanoato de metilo, subproducto **48**, tiene un punto de fusión de 157-159 °C y el 3-(4-nitroftalimido)-3-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-propanoato de metilo, subproducto **50** tiene un punto de fusión de 173-175 °C.



RMN ^1H , 300 MHz, CDCl_3 , δ : 7.08 (1H, d, $J = 2.3$ Hz, H2'); 6.98 (1H, dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, H6'); 6.79 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, H5'); 5.67 (1H, dd, $J = 10.8, 5.2$ Hz, H3); 5.62 (sa, OH); 3.87 (3H, s, H7'); 3.77 (1H, dd, $J = 16.8, 10.8$ Hz, H2a); 3.65 (3H, s, H12); 3.12 (1H, dd, $J = 16.8, 5.2$ Hz, H2b).

Fig. 39. Espectro de RMN de ^1H del subproducto **48** en CDCl_3 a 300 MHz.



RMN ^{13}C , 75.4 MHz, CDCl_3 , δ : 170.9 (1C, C1); 162.2 (2C, C4, C11); 146.7 (1C, C4'); 145.7 (1C, C3'); 145.1 - 141.6 (6C, C5-C10); 130.5 (1C, C1'); 119.6 (1C, C6'); 114.0 (1C, C2'); 110.5 (1C, C5'); 55.9 (1C, C7'); 52.0 (1C, C12); 51.1 (1C, C3); 34.9 (1C, C2).

Fig. 40. Espectro de RMN de ^{13}C del subproducto **48** en CDCl_3 a 75.4 MHz.

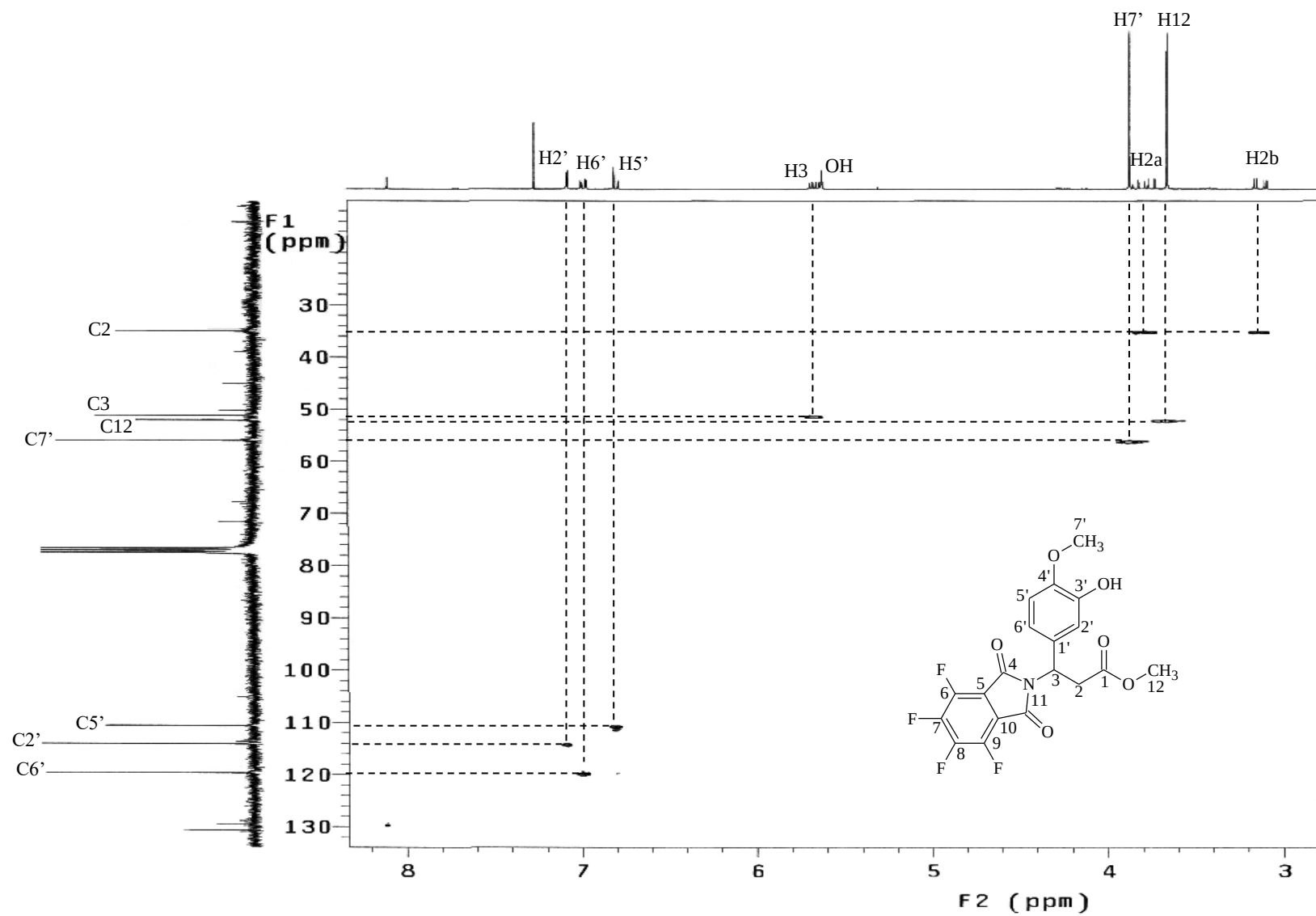


Fig. 41. Espectro de correlación HSQC ^1H - ^{13}C del subproducto **48** en CDCl_3 a 300 MHz.

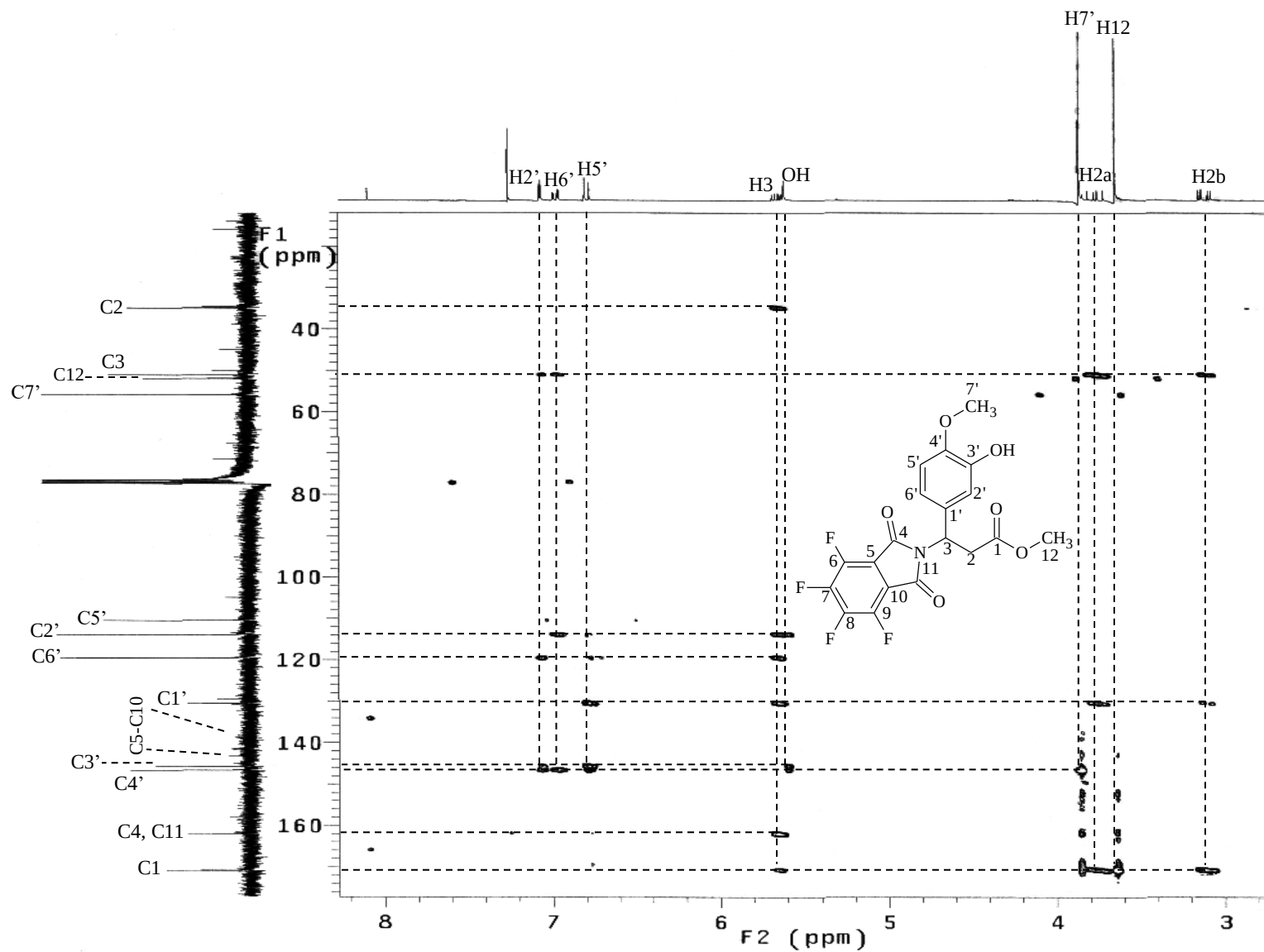
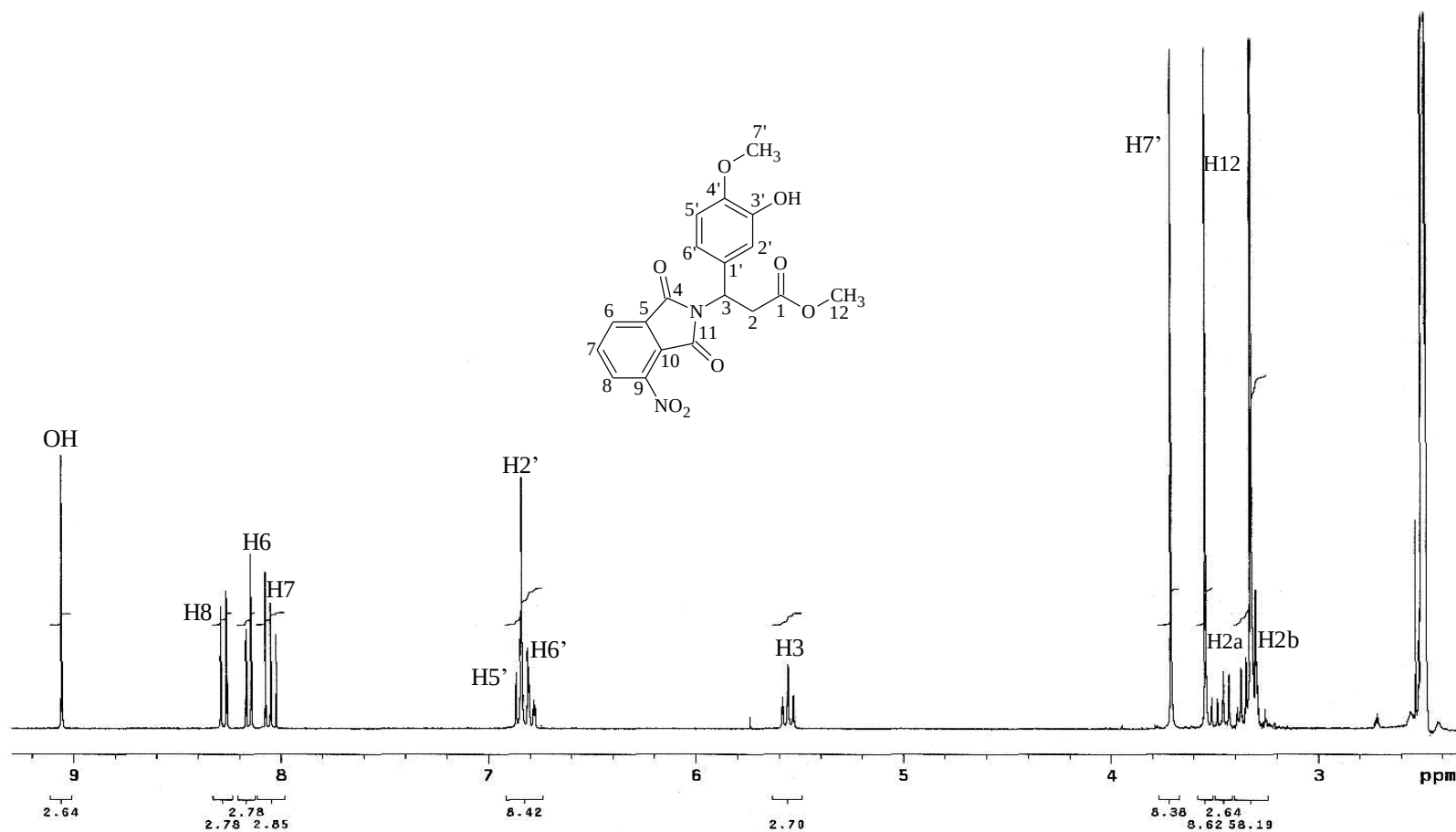
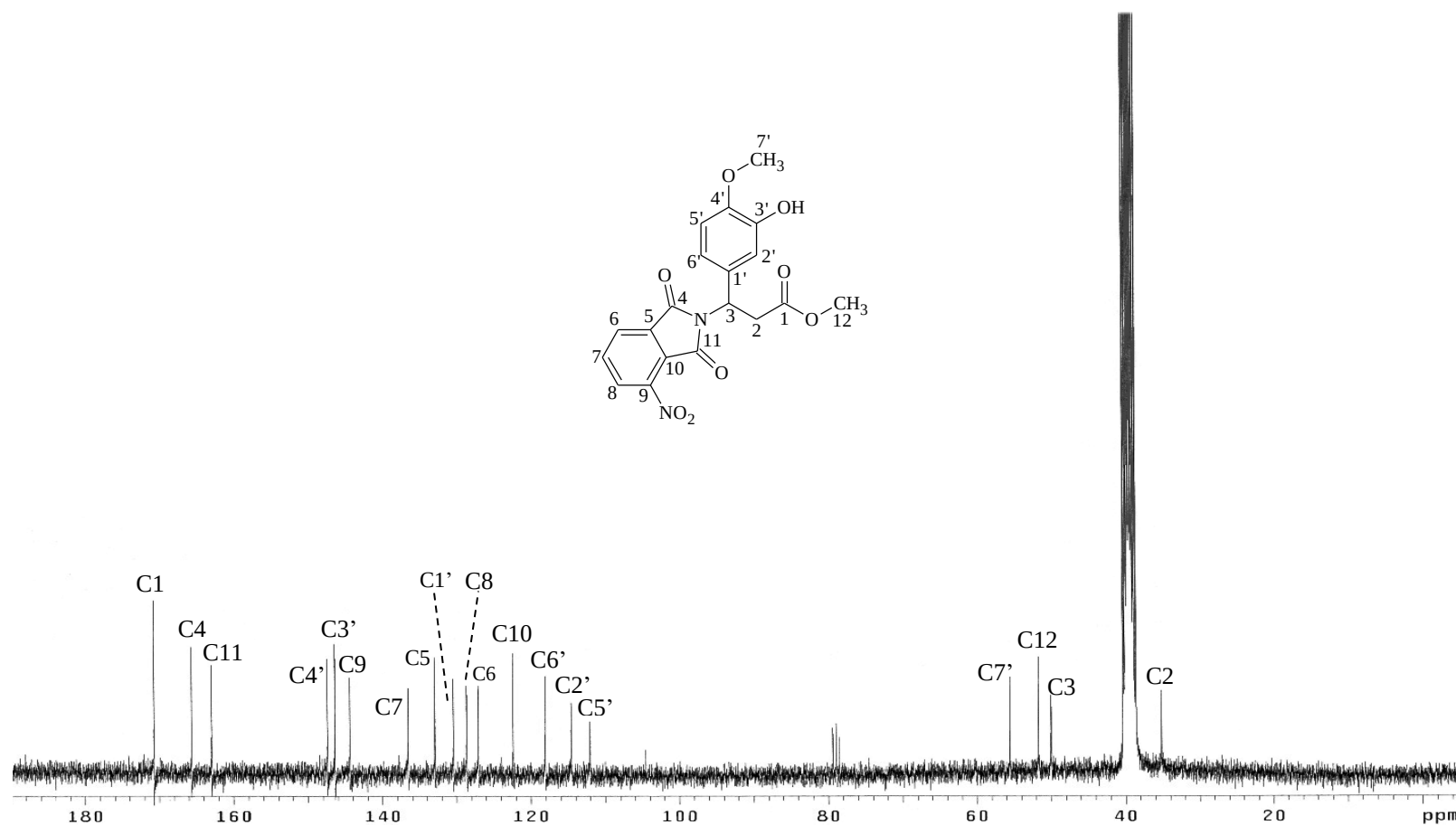


Fig. 42. Espectro de correlación HMBC ^1H - ^{13}C del subproducto **48** en CDCl_3 a 300 MHz.



RMN ¹H, 300 MHz, DMSO, δ : 9.06 (1H, sa, OH); 8.28 (1H, dd, J = 8.0, 1.0 Hz, H8); 8.16 (1H, dd, J = 7.6, 1.0 Hz, H6); 8.05 (1H, dd, J = 8.0, 7.6 Hz, H7); 6.87 (1H, d, J = 8.5 Hz, H5'); 6.84 (1H, d, J = 2.0 Hz, H2'); 6.79 (1H, dd, J = 8.6, 1.8 Hz, H6'); 5.56 (1H, t, J = 7.8 Hz, H3); 3.71 (3H, s, H7'); 3.54 (3H, s, H12); 3.47 (1H, dd, J = 16.7, 8.2 Hz, H2a); 3.33 (1H, dd traslapada, H2b).

Fig. 43. Espectro de RMN de ¹H del subproducto **50** en DMSO-*d*₆ a 300 MHz.



RMN ¹³C, 75.4 MHz, DMSO, δ: 170.7 (1C, C1); 165.7 (1C, C4); 162.9 (1C, C11); 147.4 (1C, C4'); 146.4 (1C, C3'); 144.4 (1C, C5); 136.5 (1C, C7); 132.9 (1C, C9); 130.4 (1C, C1'); 128.7 (1C, C8); 127.1 (1C, C6); 122.4 (1C, C10); 118.1 (1C, C6'); 114.6 (1C, C2'); 112.1 (1C, C5'); 55.6 (1C, C7'); 51.7 (1C, C12); 50.0 (1C, C3); 35.2 (1C, C2).

Fig. 44. Espectro de R MN de ¹³C del subproducto **50** en DMSO-*d*₆ a 75.4 MHz.

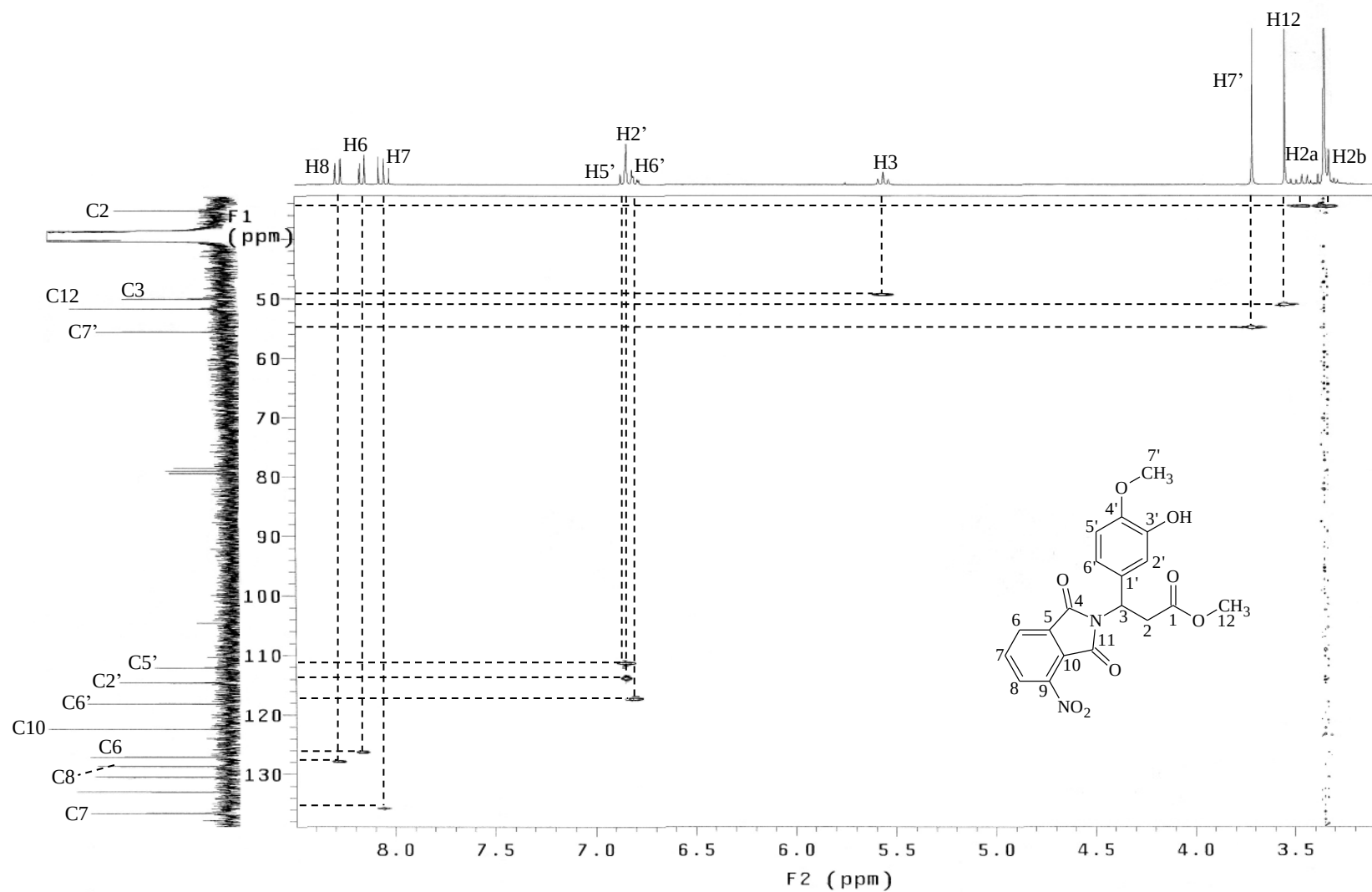


Fig. 45. Espectro de correlación HSQC ^1H - ^{13}C del subproducto **50** en $\text{DMSO}-d_6$ a 300 MHz.

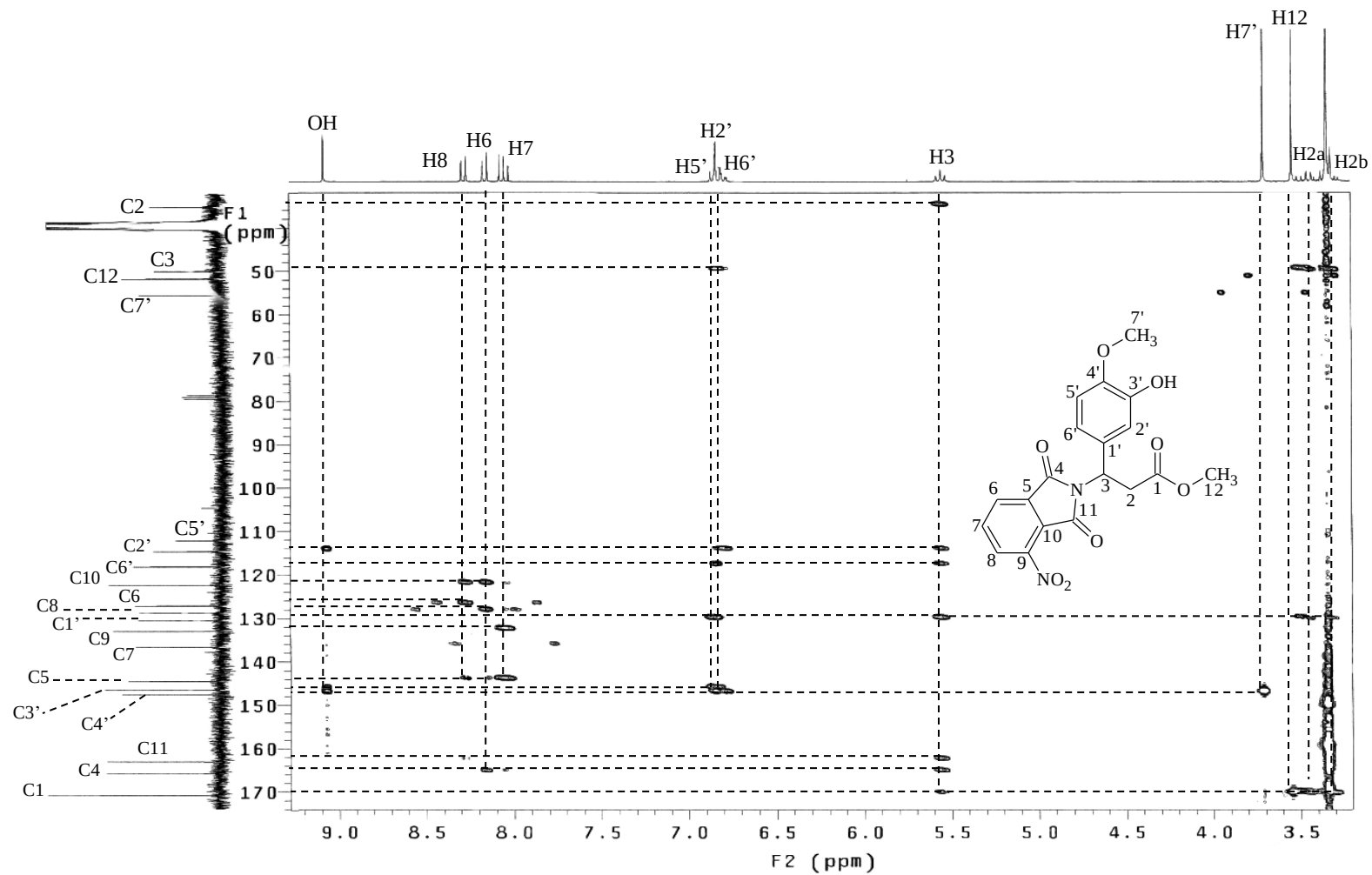


Fig. 46. Espectro de correlación HMBC ^1H - ^{13}C del subproducto **50** en $\text{DMSO}-d_6$ a 300 MHz.