



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE QUIMICA**

**Síntesis de análogos del rofecoxib, inhibidores potenciales
selectivos de la COX-2.**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICO

PRESENTA

Allan Mauricio Marruffo Carmona

MÉXICO, D.F.

2006



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Jurado asignado:

Presidente	Prof. Ángel Guzmán Sánchez
Vocal	Prof. Blas Flores Pérez
Secretario	Prof. Bernardo Antonio Frontana Uribe
1er. Suplente	Prof. Rosa Isela Del Villar Morales
2º. Suplente	Prof. Ernesto Sánchez Mendoza

Sitio en donde se desarrollo el tema: Instituto de Química UNAM. Lab. 1-1

Dr. Ángel Guzmán Sánchez
Asesor del tema

Allan Mauricio Marruffo Carmona
Sustentante

El presente trabajo se realizó en el laboratorio 1-1 del Instituto de Química de la UNAM, bajo la dirección del Doctor Ángel Guzmán Sánchez.

Agradezco al Sistema Nacional de Investigadores (SNI) por el apoyo económico brindado durante la realización de esta tesis.

A mis Padres y Abuelos

AGRADECIMIENTOS

Al único Dios eterno, incomparable, y sin limitaciones YHVH.

A mi papá Job Pérez: por darme todo lo necesario día con día para realizarme como ser humano de éxito. (Tu apoyo económico, consejos y cariño hacen posible este día)

A mi mamá: Tere Carmona por hacer de mi casa un lugar feliz.

A Dianita Libertad por estar conmigo en todo el transcurso y en cada lugar de la Universidad en donde yo estuve (Te amo).

A mis hermanos Danissa y Benito, a mis tíos y primos por ser especiales para mí. A mi tío Ricardo Oliva por aconsejarme sobre la carrera que debía yo de elegir.

A mi abuelo Javier Carmona quien siempre está en mi corazón como uno de los seres más amados.

A mi abuelita Lucha, Chonita y a mi tía Lulú. Por estar cerca en los momentos especiales y felices de mi vida.

A Cuauhtemoc Alvarado por ser como mi asesor técnico y amigo que siempre me ayudó.

Al Dr. Ángel guzmán gracias por ser mi director de tesis, aprendí mucho con usted, su constancia, su energía, su manera tan meticulosa y cuidadosa al trabajar una reacción. Es usted un Doctor excelente.

A mis compañeros de laboratorio Enrique, Gerardo, Javier, Florecita y a la señora Violeta quienes hicieron más amena mi estancia en el laboratorio.

A Ángeles Peña por su apoyo y rapidez con la que me realizaba los espectros de RMN H¹.

A la Universidad Nacional Autónoma de México y en particular a la facultad de química por permitir mi formación universitaria.

A los sinodales Blas Flores y Bernardo frontana por su revisión del trabajo escrito de tesis.

ÍNDICE

1.0	Introducción	1
2.0	Antecedentes	
2.1	Antiinflamatorios no Esteroidales (AINES)	2
2.2	Biosíntesis de los productos del ácido araquidónico: Prostaglandinas, Tromboxanos y Prostaciclina	4
2.3	Ciclooxigenasa: COX-1 y COX-2	8
2.4	Sitios de unión de COX	8
2.5	Evolución de los AINES	10
2.6	Síntesis de lactonas	13
3.0	Planteamiento del problema	24
4.0	Objetivo	26
5.0	Hipótesis	27
6.0	Ruta de síntesis	29
7.0	Resultados y discusión	32
8.0	Parte experimental	46
9.0	Conclusiones	61
10.0	Referencias	62

1.0 INTRODUCCIÓN

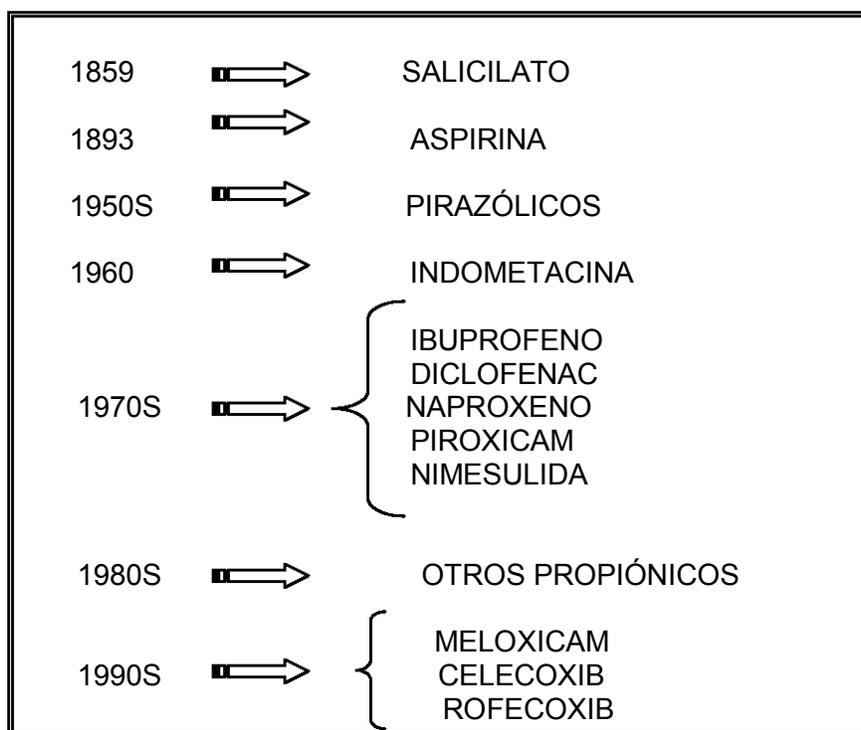
Los fármacos para combatir los síntomas y signos de la inflamación utilizados hoy en día inhiben la actividad de la enzima microsómica ciclooxigenasa (COX), la cual cataliza la formación de Prostaglandinas (PGG₂), Tromboxanos (TX₂) y Prostaciclina (PGI₂) a partir de ácido araquidónico (AA).¹ El nombre más usado para describir a estos fármacos es el de “antiinflamatorios no esteroideos” (AINES). Recientemente se ha encontrado que existen dos formas de la ciclooxigenasa: la *ciclooxigenasa-1* (COX-1) y la *ciclooxigenasa-2* (COX-2).² La primera es una isoforma constitutiva que aparece en vasos sanguíneos, estómago y riñones, en tanto que la segunda se presenta en sitios de inflamación.

Los AINES de mayor uso inhiben de manera no selectiva las isoformas de COX-1 y COX-2, o poseen pequeña selectividad por la isoforma constitutiva COX-1. La inhibición de COX-2 da como resultado las acciones antipirética, analgésica y antiinflamatoria de los antiinflamatorios no esteroideos; sin embargo la inhibición simultánea de COX-1 ocasiona efectos colaterales no deseados, en particular los que culminan en úlceras gástricas, las cuales son consecuencia de la disminución en la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos.³ Los efectos antiinflamatorios con menor incidencia de las propiedades ulcerógenas características de fármacos aspiriniformes han orientado los esfuerzos actuales para obtener productos antiinflamatorios no esteroideos con mayor selectividad por COX-2 y no por COX-1.

2.0 Antecedentes

2.1 Antiinflamatorios no esteroideos (AINES).

Los fármacos antiinflamatorios, analgésicos y antipiréticos incluyen muy diversos compuestos que comparten algunas actividades terapéuticas y efectos colaterales. El compuesto prototipo sería el ácido acetilsalicílico (aspirina), sintetizado en 1897 por Hoffman, un químico al servicio de la firma Bayer. En los primeros años del siglo XX se identificaron los principales beneficios terapéuticos de la aspirina y desde la década de los 50 surgió el resto de los antiinflamatorios no esteroideos (Esquema 1).



Esquema 1. Antiinflamatorios no esteroideos

La aplicación clínica principal de estos compuestos es como antiinflamatorios en el tratamiento de trastornos músculo esqueléticos como la artritis reumatoide y osteoartritis. En los últimos años se han dado notables progresos en la elucidación del mecanismo de acción de los antiinflamatorios no esteroidales. Se piensa que el aspecto más importante del mecanismo de acción de estos compuestos es la inhibición de ciclooxigenasa, enzima encargada de la biosíntesis de prostaglandinas. El esquema 2 incluye una clasificación de los compuestos de esta índole y otros analgésicos antipiréticos con base en sus estructuras químicas.

Derivados del ácido salicílico

Aspirina, salicilato de sodio, trisalicilato de magnesio y colina, salsalato, difunisal, ácido salicilsalicílico, sulfasalazina, olsalazina

Derivados del para-aminofenol

Acetaminofén

Indol y ácidos indolacéticos

Indometacina, sulindac, entodolac

Ácidos heteroarilacéticos

Tolmetiín, diclofenec, ketorolac

Ácidos aril propiónicos

Ibuprofeno, naproxeno, flurbiprofeno, ketoprofeno, fenoprofeno, ozaprozina

Ácidos antranílicos (fenamatos)

Ácido mefenámico; ácido meclofenámico

Ácidos enólicos

Oxicam (piroxicam tenoxicam), pirozalidindionas (fenilbutazona, oxifenbutazona)

Alcanonas

Nabumetona

Esquema 2. Clasificación química de analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios no esteroidales de primera generación

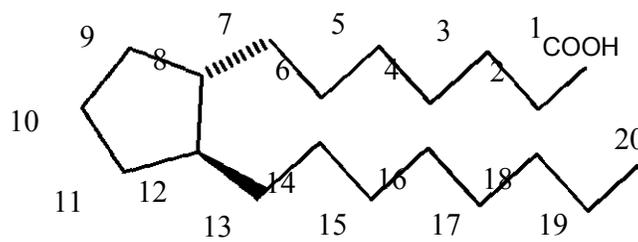
2.2 Biosíntesis de los productos del ácido araquidónico: Prostaglandinas, Tromboxanos y Prostaciclina.

El ácido araquidónico (AA) es un ácido graso esencial, formado por una cadena de 20 átomos de carbono con cuatro dobles enlaces (ácido eicosatetraenoico). La presencia de dobles enlaces ofrece a la molécula varios sitios potenciales de oxidación enzimática y química, que junto con el posterior reordenamiento, permite la formación de diferentes lípidos con distintas actividades biológicas.

El ácido araquidónico está presente en las membranas de las células corporales; es el precursor más abundante de las prostaglandinas y proviene del ácido linoleico de los alimentos o se ingiere como parte de la dieta.

El nombre de prostaglandina proviene de la glándula prostática. Cuando las prostaglandinas fueron aisladas por primera vez en el líquido seminal en 1936, se creyó que formaba parte de las secreciones de la próstata. .

Von Euler le dio el nombre de “prostaglandinas” al conjunto de sustancias que pertenecen al grupo de ácidos carboxílicos insaturados de 20 átomos de carbono, todos relacionados estructuralmente con el hipotético ácido prostanóico (**1**), estas sustancias contienen un anillo de ciclopentano y constituyen una familia de mediadores celulares, con efectos diversos.^{4,5}



Ácido prostanoico 1

Las Prostaglandinas se sintetizan a partir del ácido araquidónico por la acción de diferentes enzimas como ciclooxigenasas, lipooxigenasas, el citocromo P-450, peroxidasas, etc.

Saber que las prostaglandinas “clásicas” constituyen sólo una parte de los productos fisiológicamente activos del metabolismo del ácido araquidónico permitió el descubrimiento del Tromboxano A₂ (TXA₂) y de la Prostaciclina (PGI₂).^{6,}

⁷ Las Prostaglandinas, Tromboxanos y Prostaciclina derivadas del ácido araquidónico que llevan en su nombre el subíndice 2 son consideradas las más importantes en mamíferos.

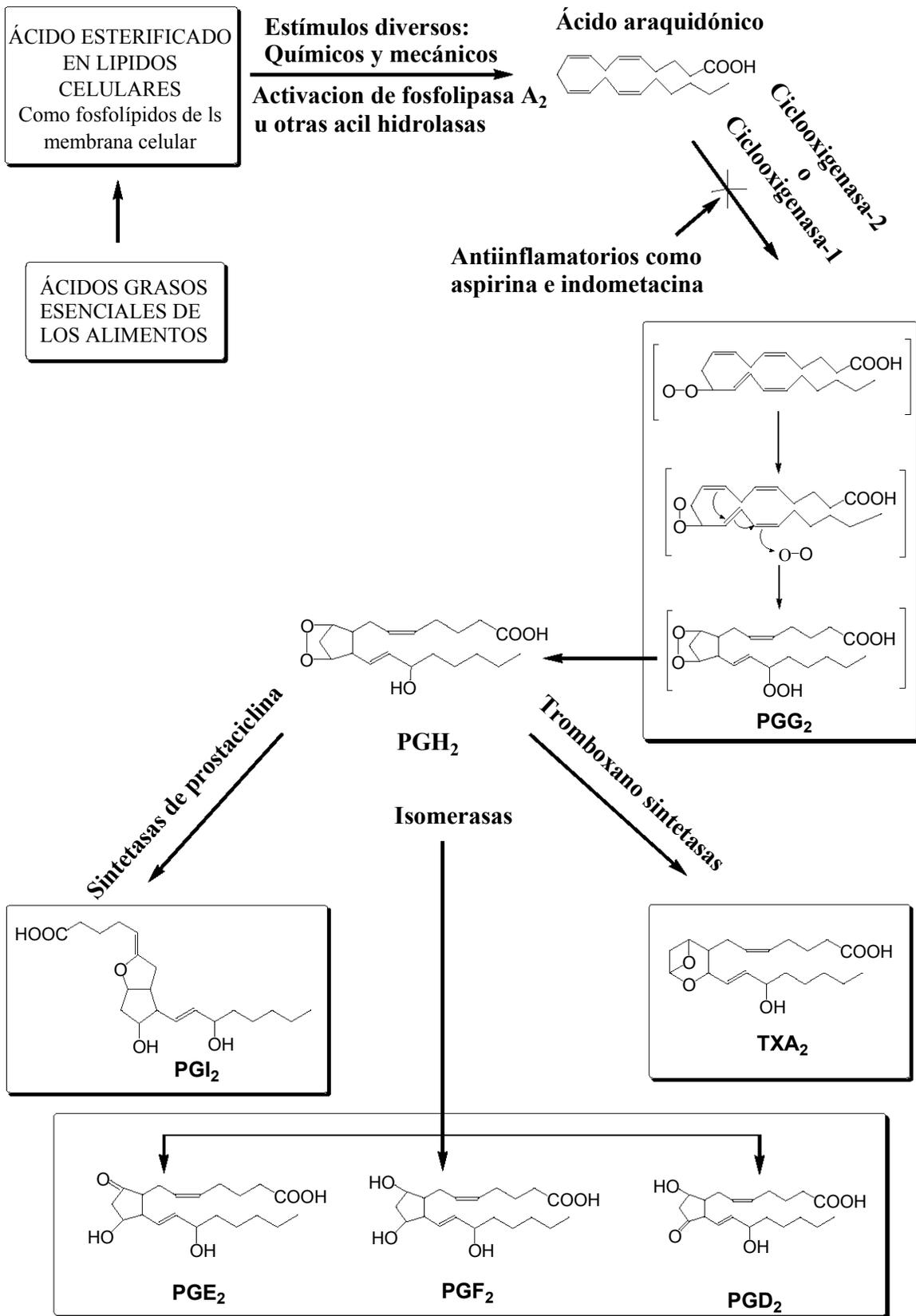
Las dos principales rutas de oxidación enzimática del AA son:

- Vía de la lipooxigenasa o lipoxidasa (LO): cuyo producto principal son los leucotrienos, HETE y HPETE.
- Vía de la ciclooxigenasa (COX): como productos principales son las Prostaglandinas, los Tromboxanos y Prostaciclina.

La etapa inicial en la biosíntesis de los productos derivados del ácido araquidónico es la liberación del AA a partir de los fosfolípidos de la membrana celular, catalizada por fosfolipasa A₂. La siguiente etapa es la biotransformación de AA a

PGs catalizada por la enzima Ciclooxygenasa (COX). En una acción bifuncional esta enzima produce endoperóxido cíclico (PGG₂), el cual es reducido al hidróxido-endoperóxido (PGH₂). Los productos finales de esta transformación son las PGs, PGI₂ y TX₂^{8, 1, 9, 10} (Esquema 3).

Las PGs son producidas por muchas células y por lo tanto están presentes en muchos tejidos, el rol central de las PGs está relacionado a la amplificación de la inflamación. Las evidencias actuales en varios modelos experimentales sugieren que el incremento en la expresión de COX-2 es la responsable del aumento de PGs observadas en tejidos articulares inflamados.¹¹ En concentraciones normales y bajo estímulos fisiológicos, las PGs regulan numerosas funciones que incluyen: coagulación, ovulación, inicio del parto, metabolismo óseo con activación osteoclástica, desarrollo y crecimiento del sistema nervioso, cicatrización de heridas, citoprotección gástrica, tono vascular y respuestas inmunes. Considerando el amplio rol de las PGs en la fisiología humana, no es sorprendente que la supresión sistémica de su síntesis a través de la inhibición de la COX-1 provoque reacciones adversas particularmente gástricas, renales y en la coagulación.¹²



Esquema 3. Biosíntesis de los productos del ácido araquidónico

2.3 Ciclooxygenasa: COX-1 y COX-2

La síntesis de prostaglandinas ocurre en forma gradual por un complejo de enzimas microsómicas. La primera enzima en la vía sintética de prostaglandina es la prostaglandina endoperóxido sintetasa o **ciclooxygenasa** de ácidos grasos (COX); esta enzima transforma el ácido araquidónico en productos intermedios inestables, PGG₂ y PGH₂. Existen dos isoformas de la enzima que son la 1 y la 2, cuyas iniciales son COX-1 y COX-2.²

La primera es una isoforma constitutiva que aparece en vasos sanguíneos, estómago y riñones, en tanto que la segunda se presenta en situaciones de inflamación por citocinas y mediadores inflamatorios. La COX-2 es importante en la síntesis de sustancias que participan como mediadoras en la inflamación y el dolor, mientras que la COX-1 produce prostaglandinas que son beneficiosas para las funciones gástrica y renal.

2.4 Sitios de unión de COX

La COX-1 y la COX-2 difieren en su sensibilidad a la inhibición por parte de algunos antiinflamatorios. Se conoce que para COX-1 la región activa corresponde a un túnel en el que a medio camino está un residuo de serina 530, la cual controla el acceso del sustrato ácido araquidónico, enseguida se encuentra un residuo de arginina 120 la cual tiene como función ligar al sustrato a partir del

grupo carboxílico. Después de que el sustrato se liga a la proteína, el resto de la molécula se extiende en el espacio que queda del túnel. Se considera que los antiinflamatorios no esteroideos de primera generación, la mayoría de los cuales son ácidos carboxílicos, se ligan también a este residuo de arginina 120 y el resto de la molécula se extiende en el espacio restante del túnel, evitando el acceso y el ligando del ácido araquidónico. Cuando el ácido araquidónico está ligado a la arginina 120, un residuo de tirosina 385 actúa en el sitio catalítico, llevándose a cabo la oxidación que da lugar a las prostaglandinas.¹³

Evidencias experimentales sugieren que el sitio en el que se ligan los sustratos en la COX-2 es similar al de la COX-1, pero de mayor tamaño. La serina 530 está a medio camino en el túnel que corresponde a la región catalítica activa, en seguida se encuentra la arginina 120, sin embargo éste no es el sitio de ligamento de los inhibidores selectivos de la COX-2, puesto que estos no contienen un grupo ácido carboxílico. Los inhibidores selectivos de la COX-2 entran en una cavidad que se encuentra a un lado del túnel antes mencionado, al final de esta cavidad se encuentra un residuo de arginina 513. Cuando el inhibidor se encuentra con la arginina 513, el resto de la molécula se acomoda en el espacio del túnel que queda libre.¹⁴

2.5 Evolución de los (AINES)

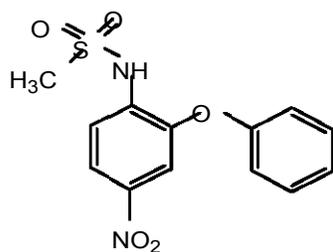
Los antiinflamatorios no esteroideos de primera generación (Esquema 2) inhiben las actividades tanto de la ciclooxigenasa 1 (COX-1) como de la ciclooxigenasa 2 (COX-2), y tienen el inconveniente de que la COX-1 tiene funciones protectoras de la mucosa gástrica, riñón, endotelio y plaquetas y al ser suprimida su producción puede generar efectos adversos sobre estos organismos.

La segunda generación de antiinflamatorios no esteroideos inhibe selectivamente la COX-2, concentrando su actividad en el proceso inflamatorio. Los inhibidores selectivos de COX-2 carecen del grupo ácido carboxílico, que caracteriza a los de primera generación, así que la afinidad por la COX-2 debe corresponder a una orientación diferente dentro de la enzima.

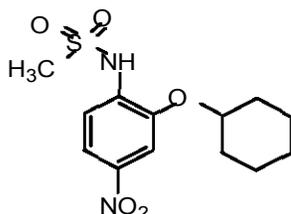
Podemos clasificar a los inhibidores de COX-2 según su estructura química (Esquema 4)

- 1.- Éteres diaril o aril-heterocíclicos (inhibidores sulfonamida): Nimesulida (**2**), NS-398 (**3**), Flusulida (**4**).
- 2.- Heterocíclicos diaril vecinos: Celecoxib (**5**), Rofecoxib (**6**), DuP-697 (**7**).
- 3.- AINES modificados para mejorar la selectividad a la COX-2: L748780, L-761066, entodolac (**8**), meloxicam (**9**).

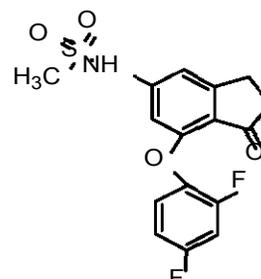
ÉTERES DIARIL O ARIL-HETEROCÍCLICOS



Nimesulida **2**

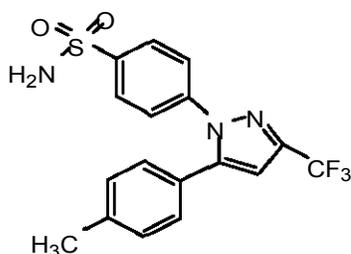


NS-398 **3**

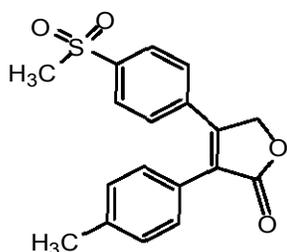


Flusulida **4**

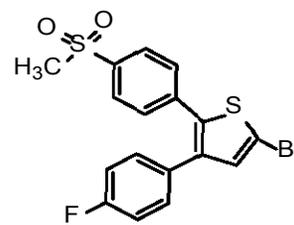
HETEROCICLOS DIARIL VECINOS



Celecoxib **5**

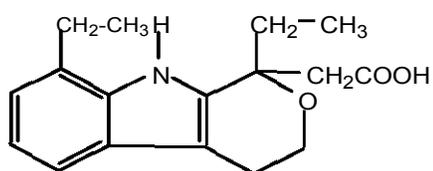


Rofecoxib **6**

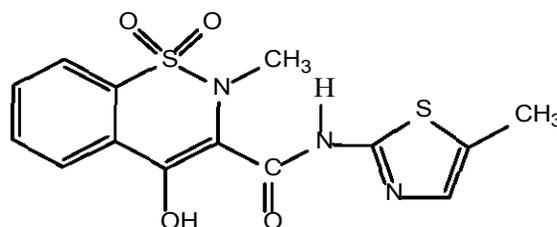


DuP-697 **7**

AINES MODIFICADOS PARA MEJORAR LA SELECTIVIDAD A LA COX-2



Etodolac **8**



Meloxicam **9**

Esquema 4. Clasificación química de analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios no esteroideos de segunda generación.

Con el advenimiento de los llamados COXIBS (inhibidores COX-2) o inhibidores selectivos de la COX-2, la tendencia actual es agrupar a los AINES según su

capacidad (en una determinada concentración y utilizando métodos «*in vitro*») de inhibir el 50% de la COX-2 y comparar ésta con la concentración necesaria para inhibir el 50% de la COX-1.

Las variaciones que se han visto en los datos reportados en los últimos años se relacionan a los diversos métodos experimentales de investigación utilizados para hallar resultados que ubiquen a un AINES en valores que indiquen su selectividad a la COX. De ahí que resumiendo todos los datos obtenidos se ha intentado agrupar a los AINES según:

- a. Equipotencia inhibidora de COX-2 *versus* COX-1.
- b. El porcentaje de inhibición de COX-1 cuando se inhibe el 80% de la COX-2, que correspondería a la concentración necesaria de un AINES para lograr efectos terapéuticos relevantes.¹⁵

Entre los medicamentos agrupados según (b), considerando concentraciones inhibitorias del 80% de la COX-2, que inhiben del 40 - 60% de la COX-1 y que teóricamente permiten mantener los efectos fisiológicos protectores- se tiene al Rofecoxib, Etodolac, Meloxicam, Nimesulida y Celecoxib; entre el 60-80% de inhibición de la COX-1 el Diclofenac, Piroxicam y Meclofenamato y con más del 80% de inhibición de la COX-1, al Ibuprofeno, Indometacina, Naproxeno y Ketoprofeno.

Estos conceptos simplifican la clasificación de los AINES en selectivos COX-2 y No selectivos. Entre los selectivos se ubican Rofecoxib, Meloxicam, Celecoxib, Nimesulida y Etodolac; y los no selectivos incluyen a los demás AINES clásicos o

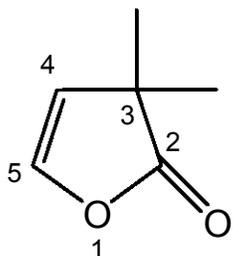
tradicionales. En cierta forma, se podría clasificar a los AINES sintetizados hasta 1994 en aquellos de 1º generación y de 2º generación a los desarrollados posteriormente.

2.6 SINTESIS DE LACTONAS

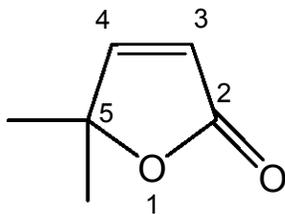
En vista de que los compuestos a sintetizar contienen el grupo funcional lactona, se da a continuación un breve esbozo de algunas de las distintas formas de preparar lactonas, en especial 2(5H)-Furanonas.

Las lactonas son los ésteres cíclicos formados por eliminación de agua entre los grupos hidroxilo y carboxilo de un hidroxiaácido. La facilidad con que pueden formarse depende del número de átomos que forman su anillo o cadena cerrada. Las lactonas más conocidas son las de los hidroxiaácidos γ y δ , porque son las que contienen 5 y 6 átomos en sus correspondientes ciclos y por tanto son las más estables. De ordinario las lactonas son sólidos cristalinos o líquidos que se descomponen parcialmente con el agua para regenerar el hidroxiaácido original. La reacción mediante la cual se forman es parecida a la esterificación y como ésta, también es reversible.¹⁶

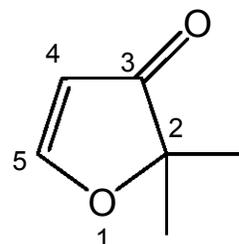
Las lactonas de 5 miembros pueden existir en 3 tipos de furanonas:



2(3H)-Furanona **10**



2(5H)-Furanona **11**

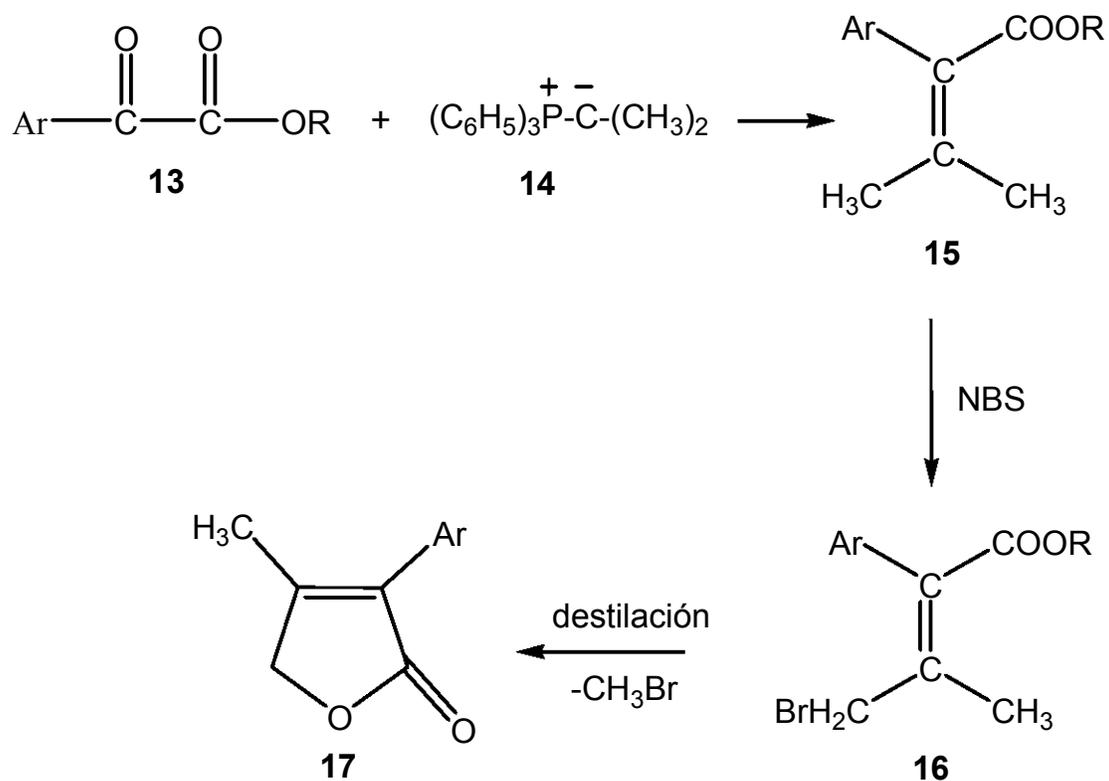


3(2H)-Furanona **12**

El rofecoxib (6) tiene en su molécula un anillo de lactona de 5 miembros además de ser del tipo de 2(5H)-Furanona. Algunos de los métodos de síntesis de furanonas de este tipo se dan a continuación:

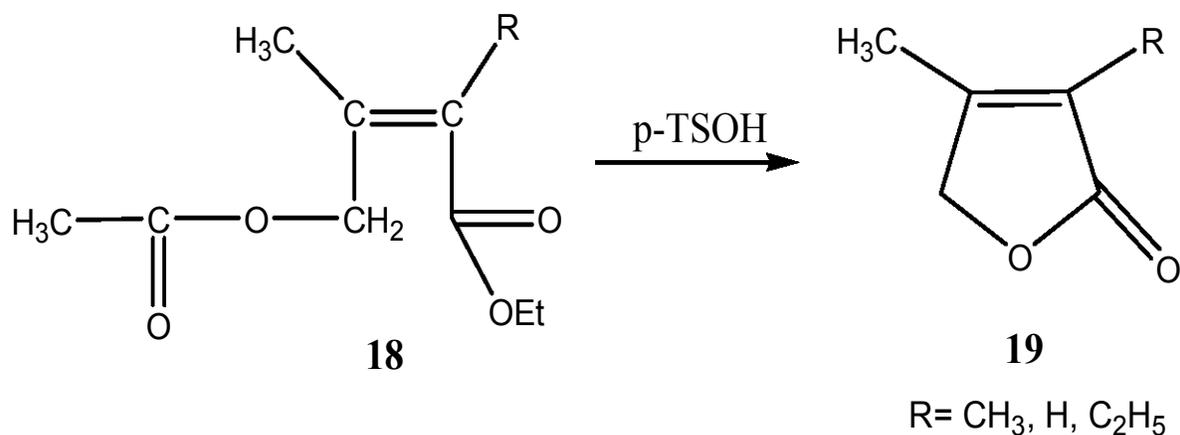
1.- A partir de ácidos 3,3-disustituidos-2-arilacrílicos

La reacción de Wittig entre ésteres arilglioílicos con isopropilideno-trifenilfosforano produce ésteres 2-aril-3-metilcrotonícos, los cuales se convierten en derivados monobromados al hacerlos reaccionar con NBS. Estos compuestos producen lactonas por destilación mediante la pérdida de bromuro de metilo con un rendimiento de 16-27%.^{17, 18}



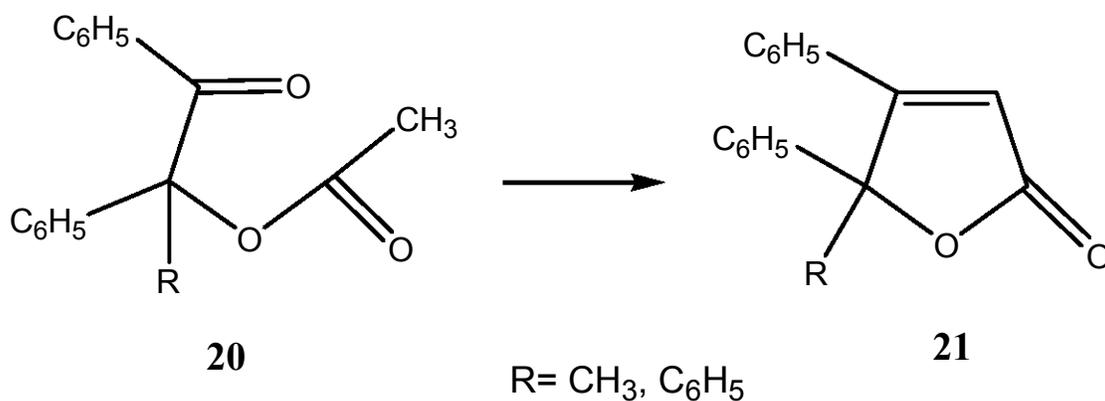
2. A partir de Ésteres-4-acetoxibutenoicos

Se ha reportado que el éster etílico del ácido 3-acetoximetil-2-metil-2-butenoico (**18**) y compuestos similares al calentarse con ácido polifosfórico o ácido p-toluensulfónico producen lactonas insaturadas en un rendimiento de 44-77.5%.¹⁹



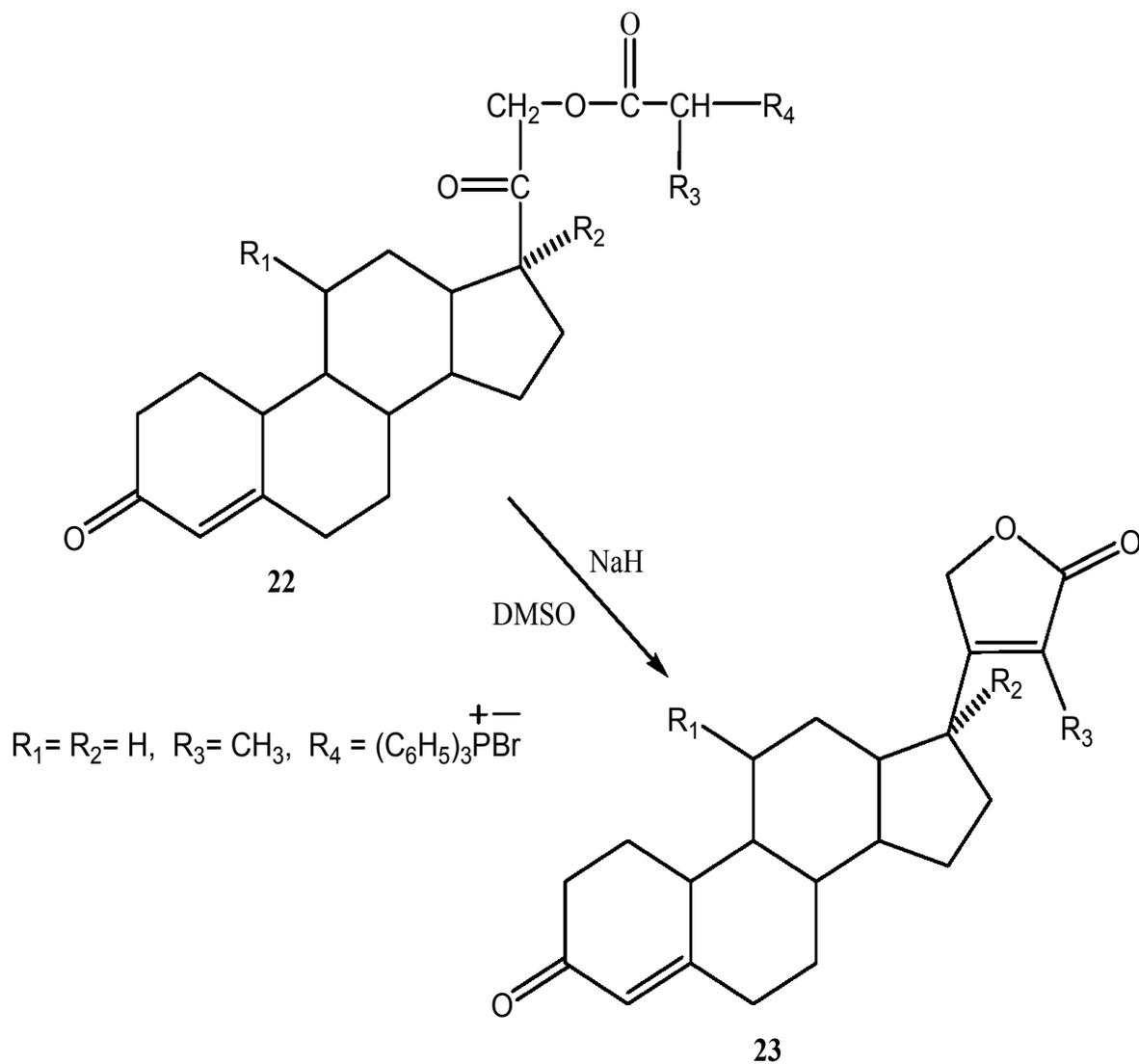
3.- A partir de ésteres de α -hidroxi cetonas

Bases tales como hidruros, hidróxidos, alcóxidos y amiduros de metales alcalinos reaccionan con ésteres de α -hidroxicetonas en disolventes como DMSO y DMF para formar lactonas.^{20, 21}



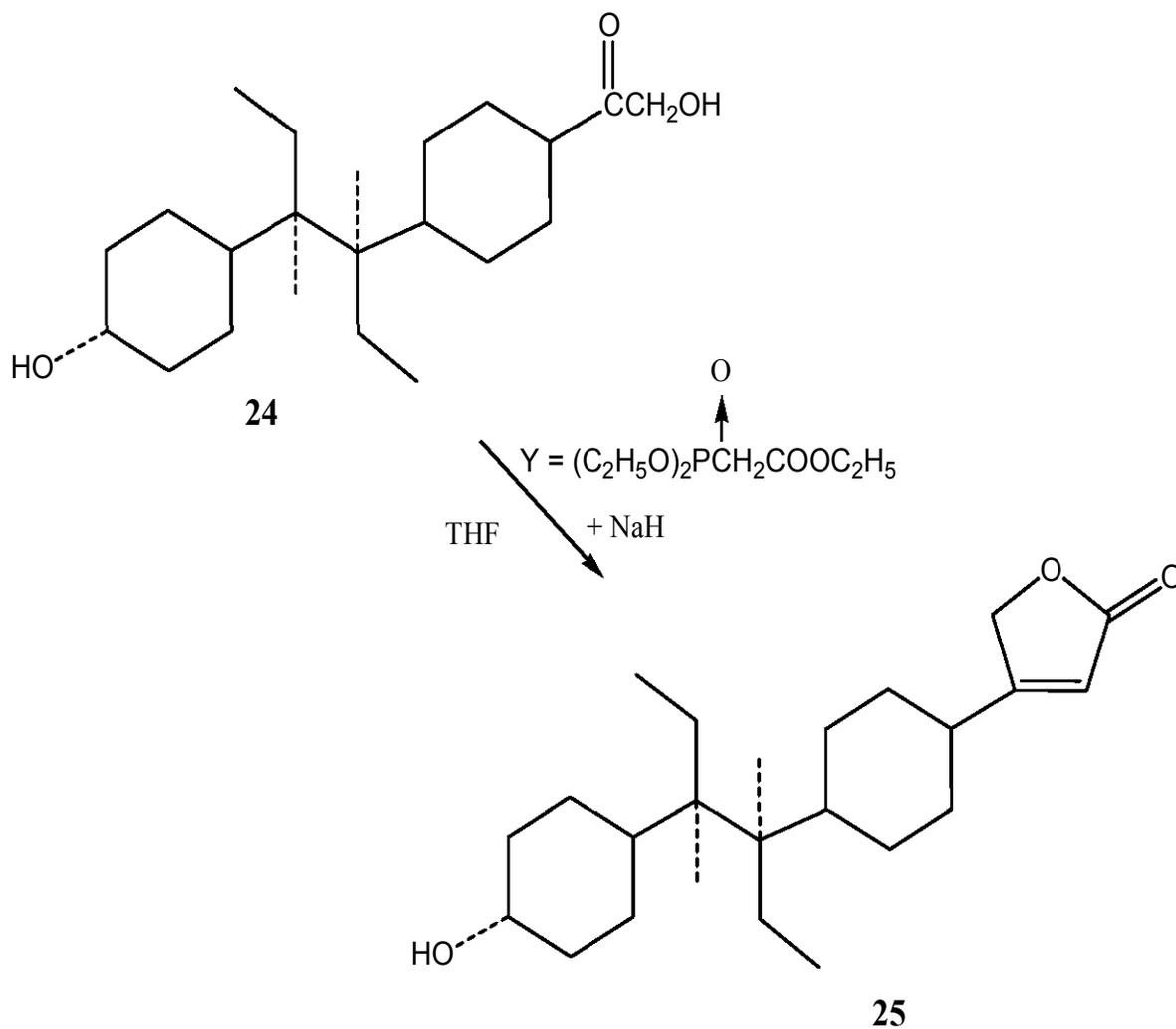
Esta reacción puede utilizarse en la síntesis de lactonas esteroidales. Una extensión de esta reacción se usó en la síntesis de 22-metil-3-oxo-14 α -carda-4,20(22)-dienolida (**23**) a partir del correspondiente reactivo de Wittig e hidruro de sodio en DMSO. En donde R₁ y R₂ son grupos hidroxilo. Con dietil fosfonato en

lugar del usual reactivo de Wittig, usando K_2CO_3 anhidro en alcohol terbutílico, la reacción se llevó a cabo con buenos rendimientos. Este método se ha empleado en la síntesis de varios cardenólidos inotrópicos.^{22, 23}



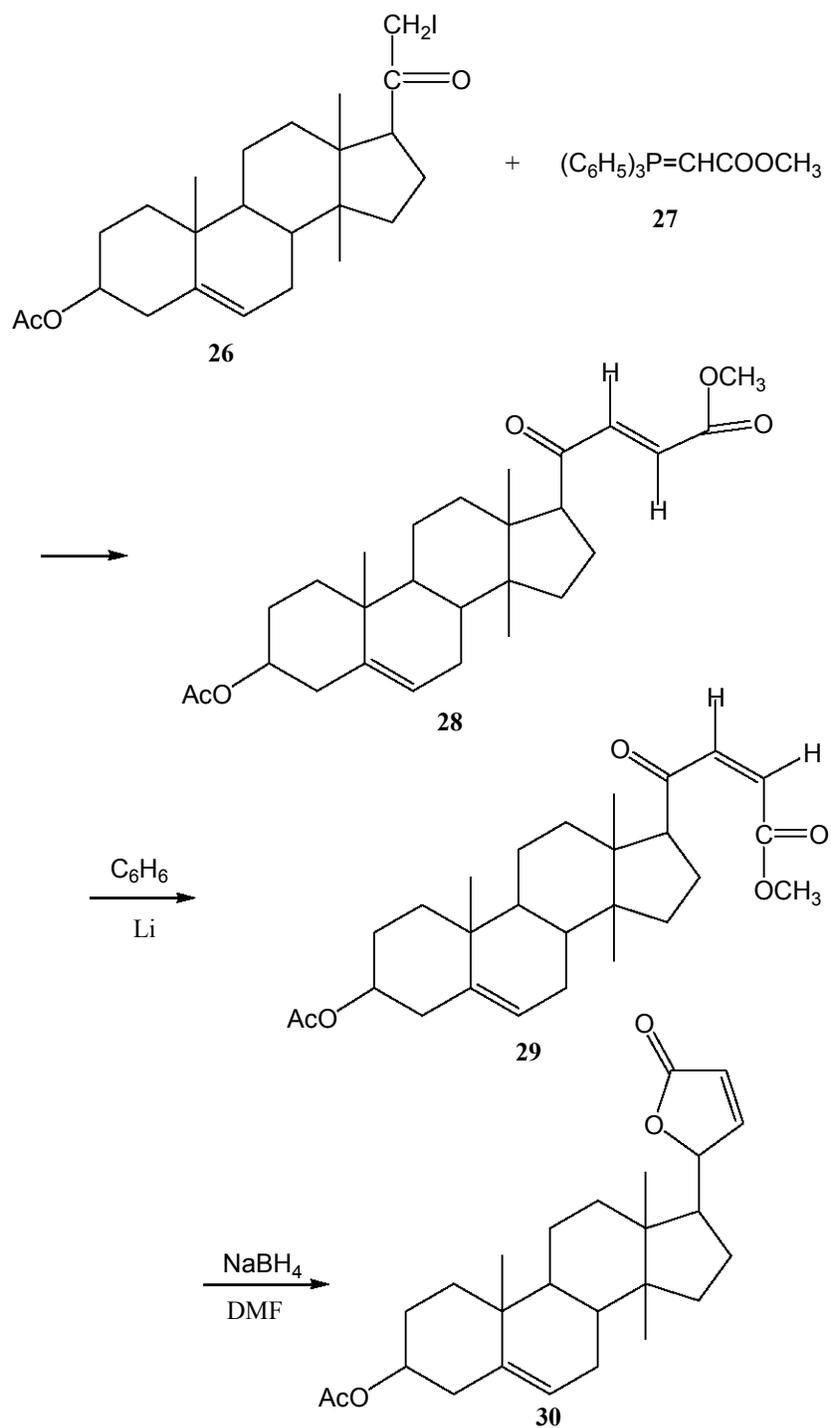
4.- Formación de ciclohexilfuranonas

En una serie de artículos escritos por el grupo del profesor Inhoffen's discute detalladamente la síntesis de furanonas β -ciclohexilsubstituidas.²⁴ Su método de síntesis se muestra en el siguiente esquema:

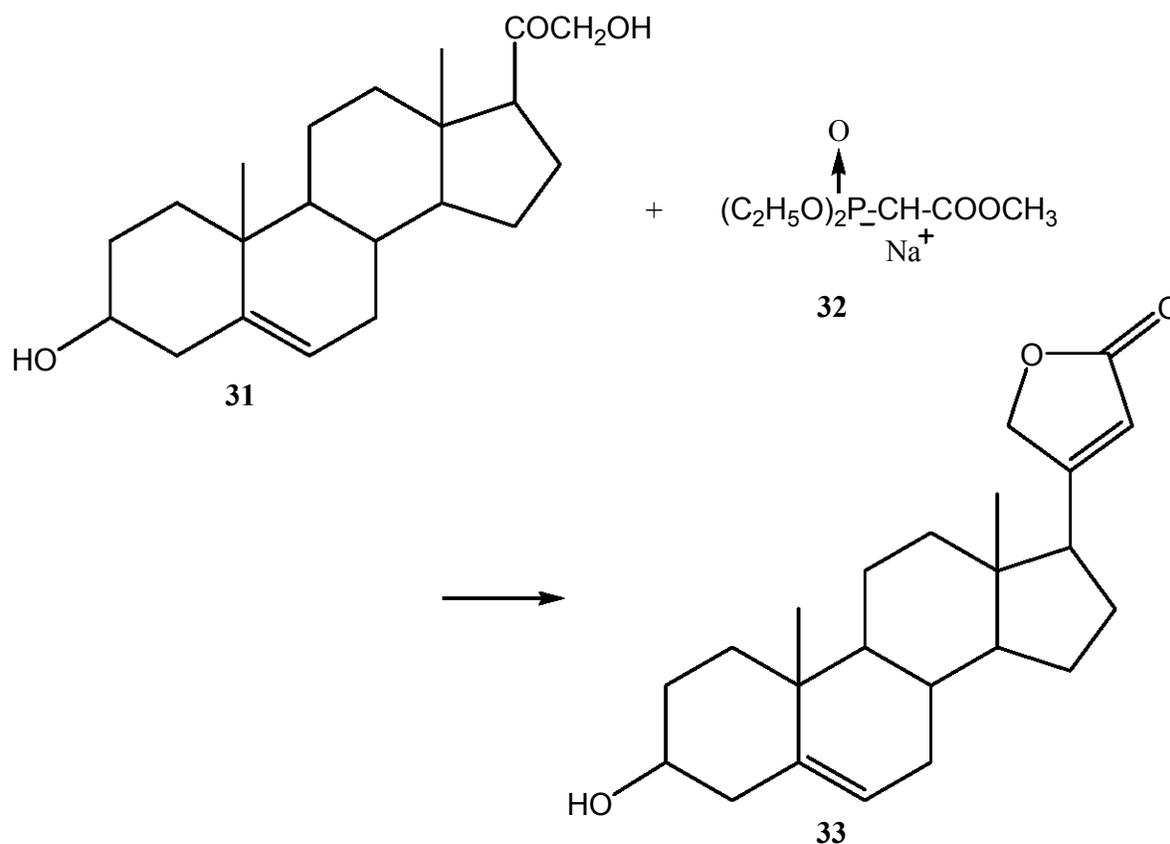


5.-Utilizando el método de Wittig

Petit y colaboradores sintetizaron isocardenolida (**30**) a partir de un iodoacetil esteroide.^{25, 26}

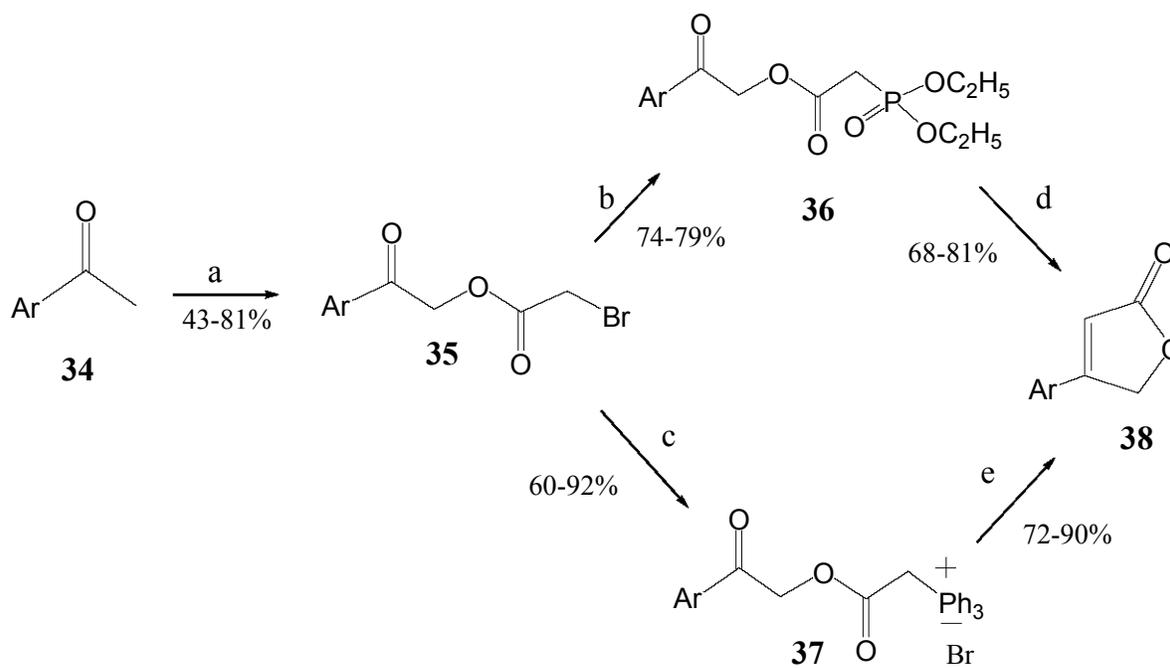


Fritsh y colaboradores también emplearon la reacción de Wittig para la síntesis de β -(androstenoil-17)-furanona (**33**).²⁷



6. A partir de cetonas aromáticas

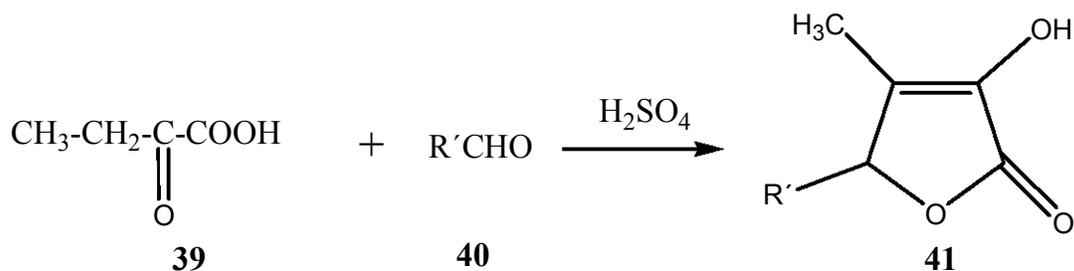
Ayhan S. Demir y colaboradores desarrollaron un procedimiento de aciloxilación de cetonas aromáticas en posición α usando acetato de manganeso III en presencia de carboxilato de manganeso II o de ácido 2-bromoacético. La reacción de Wittig de 2-(2-bromoacetoxi) cetonas seguida de la ciclización produce 4-arilfuran-2(5H)-onas a partir de cetonas aromáticas.²⁸



a) $\text{Mn}(\text{OAc})_3$, BrCH_2COOH ó $(\text{BrCH}_2\text{COO})_2\text{Mn}$, benceno, reflujo, b) $\text{P}(\text{OEt})_3$, reflujo
 c) PPh_3 , benceno, reflujo, d) LiBr , Et_3N , THF , e) NaOH , o EtN_3 , CHCl_3 .

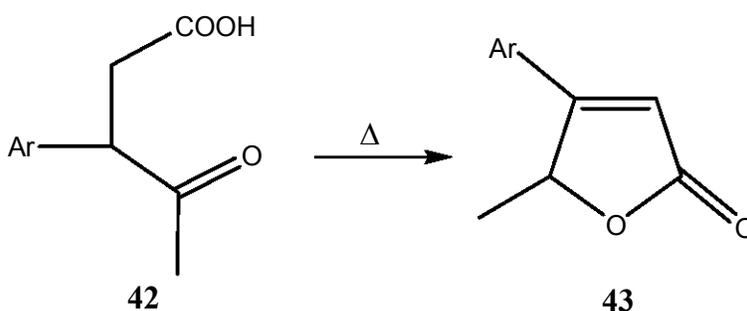
7. A partir de Ácido 2-Oxobutírico

La condensación del ácido 2-oxobutírico con aldehídos en presencia de ácido sulfúrico concentrado se reportó que produce α -hidroxi-furanonas.²⁹



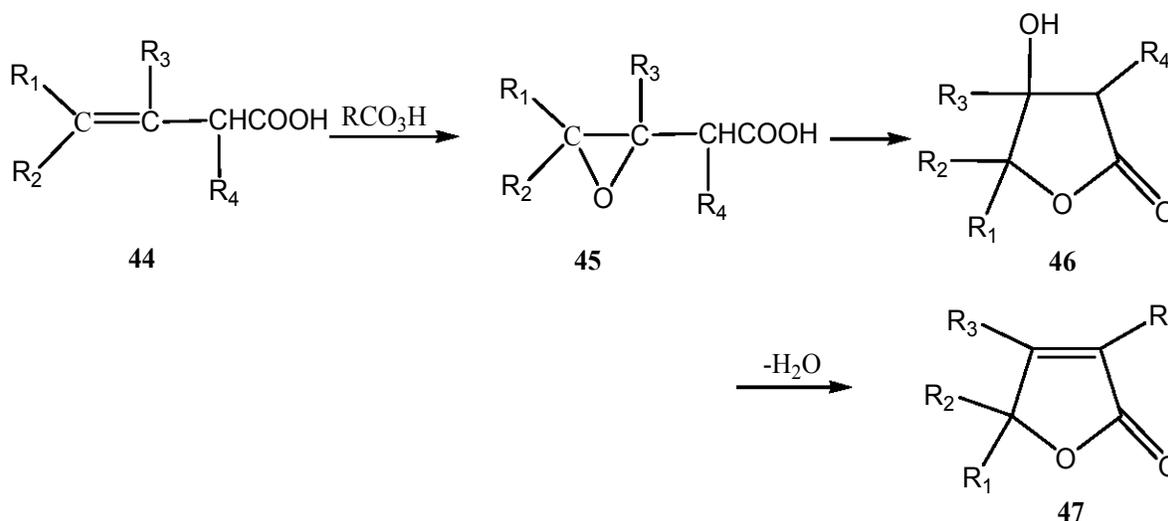
8. A partir de Ácidos β -Aрил- α -oxoglutáricos

Perold y colaboradores observaron que al calentar ácidos β -aril- α -oxoglutáricos se convertían en β -aril-furanonas.³⁰



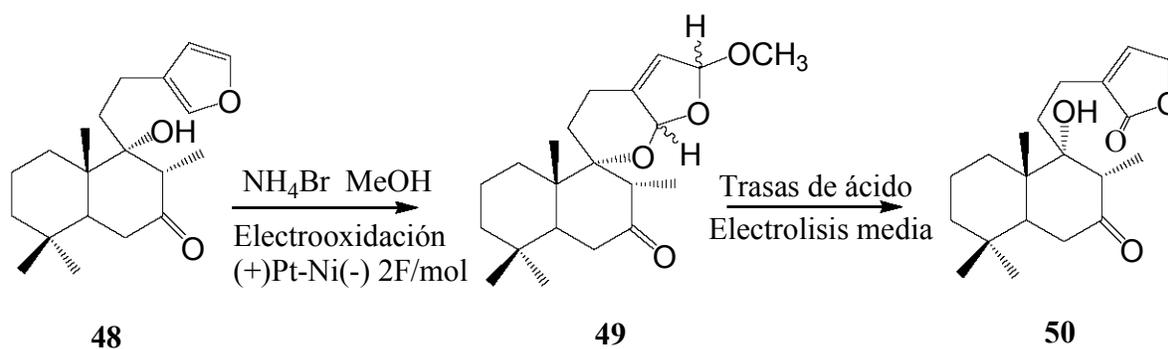
9. A partir de Ácidos α, β -insaturados

La epoxidación de ácidos α, β -insaturados seguido de calentamiento con una cantidad catalítica de ácido produce β -hidroxi- γ -lactonas. La hidroxilactona puede ser subsecuentemente deshidratada para formar furanonas.³¹



10. A partir de oxidación de furano

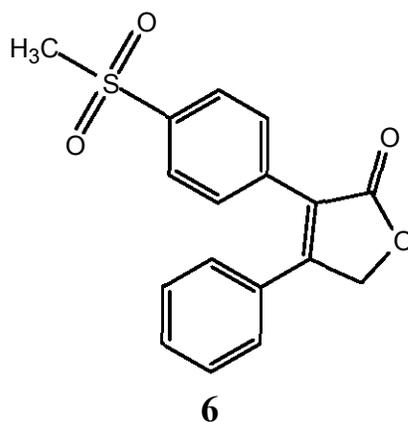
La oxidación electroquímica del producto natural hispanolona (**48**) que tiene propiedades antiinflamatorias produjo en alto rendimiento (>95%), compuestos espiro-tetraciclicos (**49**), después de la oxidación electroquímica, una reacción secundaria por catálisis ácida lenta produjo una α -furanona iso-Leopersin (**50**).³²



PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Los AINES de primera generación (Esquema 2) ejercen su actividad antiinflamatoria a través de la inhibición de la biosíntesis de prostaglandinas vía inhibición de ambas formas de la COX. Estos fármacos inhiben la COX-1 en el tejido gastrointestinal y renal; en consecuencia inhiben la producción de prostaglandinas, generando efectos indeseables que pueden limitar su utilidad terapéutica; no obstante, si se tuvieran sustancias que fueran bloqueadores selectivos de la COX-2 se tendrían a la mano analgésicos antiinflamatorios que inhibirían únicamente la biosíntesis de prostaglandinas en los sitios donde hay dolor e inflamación, esto quiere decir que habría bloqueo solamente donde hay efectos indeseables de las prostaglandinas pero no lo habría en los sitios donde las prostaglandinas tienen efectos deseables.

Recientemente estuvo en el mercado un compuesto que tiene una selectividad alta como inhibidor de la ciclooxigenasa COX-2, el Rofecoxib (6).^{9, 33}



El Rofecoxib es un inhibidor potente y específico de la ciclooxigenasa COX-2. El efecto del Rofecoxib sobre la biosíntesis de prostaglandinas en la mucosa gástrica determinada *ex-vivo*, mostró que ésta se redujo únicamente 14% a dosis de 33 μ M, mientras que la reducción de la síntesis de prostaglandinas, producida por la indometacina a la misma concentración, fue de 91%.^{34, 35}

El Rofecoxib mostró que es un inhibidor altamente específico para COX-2. Cuando se administró a una serie de voluntarios y se comparó su efecto con Naproxen a dosis de 500 mg. Los resultados indicaron que el Naproxen inhibe la síntesis de prostaglandinas gástricas en un 70%, sin embargo el Rofecoxib no tuvo efecto sobre este parámetro.³⁶

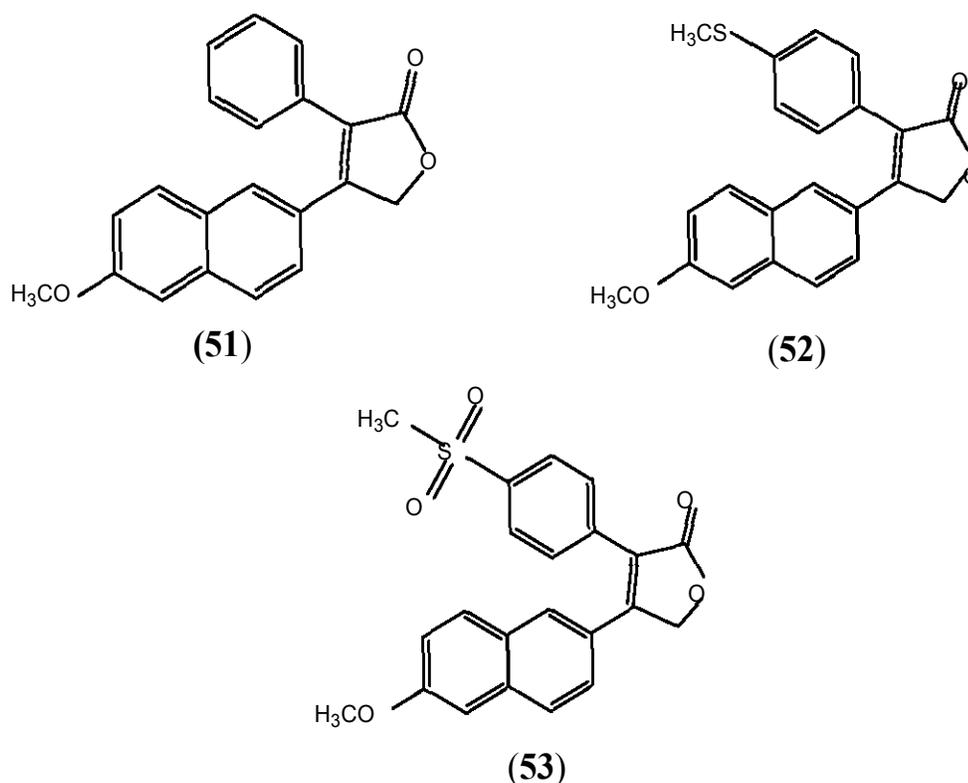
En otros estudios se encontró que el Rofecoxib es eficaz en el manejo de pacientes con osteoartritis a dosis de 12.5 y 25 mg diarios, comparable con ibuprofeno a dosis de 800 mg, siendo la incidencia de ulceración gastroduodenal significativamente más baja con el Rofecoxib. Por otro lado la eficiencia de una dosis de 12.5 o 25 mg de Rofecoxib es similar a 550 mg de Naproxen en el tratamiento del dolor postoperatorio dental.

Considerando que tanto el descubrimiento de la COX-2 como de las sustancias inhibitoras selectivas de la misma es reciente, es de mucho interés desarrollar otras estructuras químicas que posean las actividades farmacológicas ya mencionadas.

OBJETIVO.

El objetivo de esta investigación es sintetizar compuestos análogos del rofecoxib que sean inhibidores potenciales selectivos de la COX-2 y aceptar o desechar la hipótesis de que tengan actividad inhibitoria de la COX-2; para esto pensamos sintetizar compuestos que contengan el anillo del naftaleno, característico del Naproxen (**54**), combinado con el sistema de lactona α, β -insaturada que forma parte de la estructura del Rofecoxib.

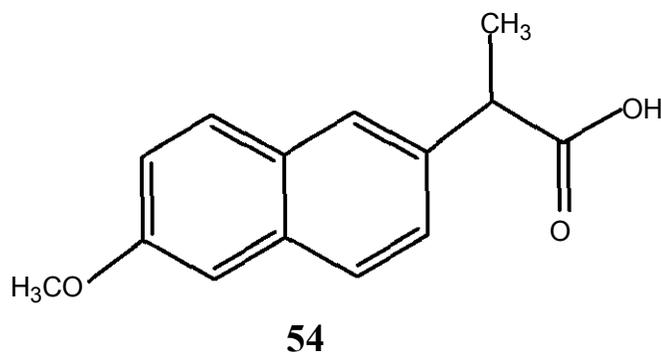
Tomando en cuenta lo antes mencionado se han diseñado las siguientes moléculas para ser sintetizadas (Esquema 5).



Esquema 5. Moléculas para sintetizar.

HIPOTESIS.

El Naproxen (**54**) es una molécula cuyo mecanismo de acción corresponde a la inhibición de las dos ciclooxygenasas, COX-1 y COX-2, sin embargo la inhibición es mayor para COX-1 que para COX-2. Esta sustancia es un excelente fármaco y se encuentra en uso clínico desde hace más de 20 años. La estructura de esta sustancia contienen como la mayoría de los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos de primera generación un anillo plano, en su caso un anillo voluminoso de naftaleno con un grupo metoxi en la posición C-6 y el típico fragmento de ácido propiónico en la posición C-2.

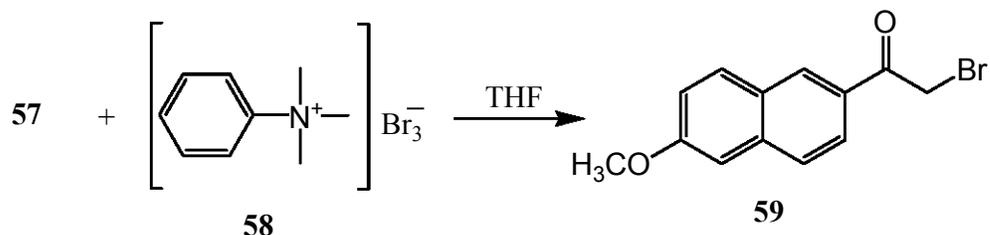
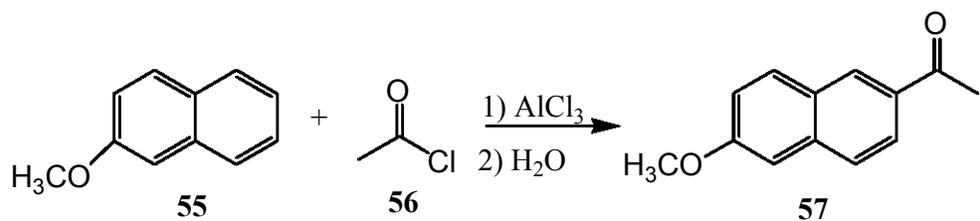


Basándonos en sus excelentes propiedades farmacológicas y en su estructura química, hemos establecido la hipótesis de que si combinamos un fragmento estructural voluminoso del Naproxen (el cual suponemos que ocupa en el túnel activo el espacio que queda libre, después de que quedó ligado con la COX) con una parte estructural del Rofecoxib (**6**), (del cual suponemos que alguno de sus fragmentos estructurales entran en la cavidad adicional que tiene la COX-2,

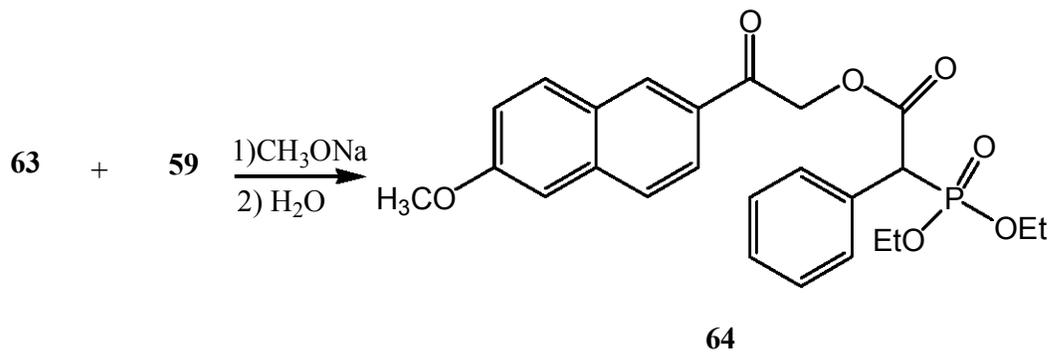
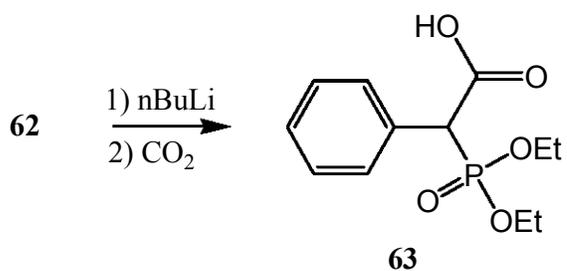
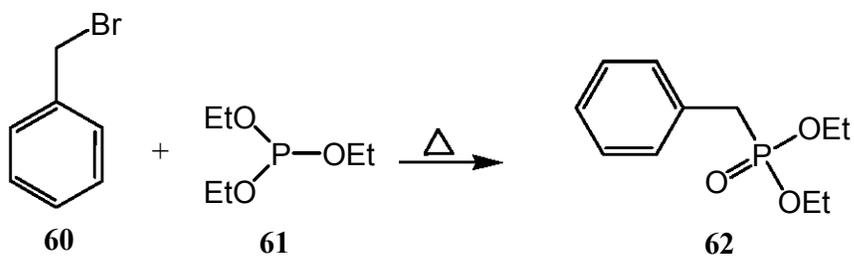
pero que no tiene la COX-1) podríamos obtener compuestos que se ligarán selectivamente con la parte receptora de la COX-2, pero no con la receptora de la COX-1.

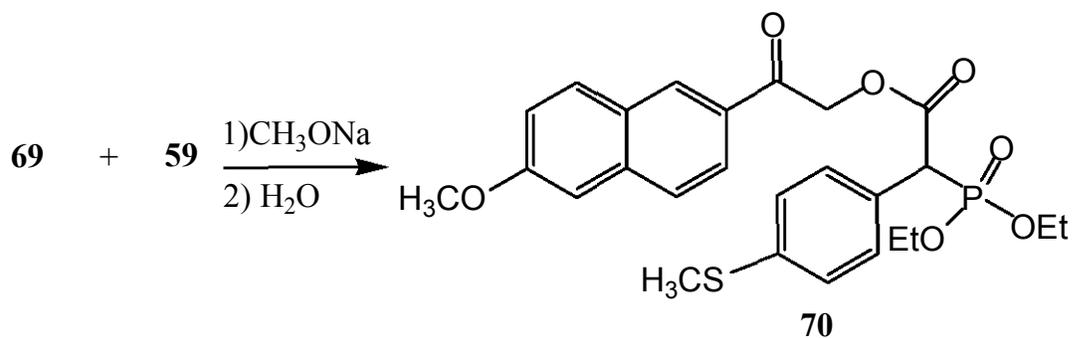
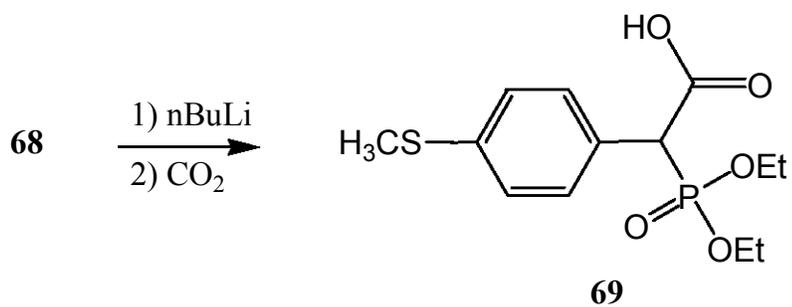
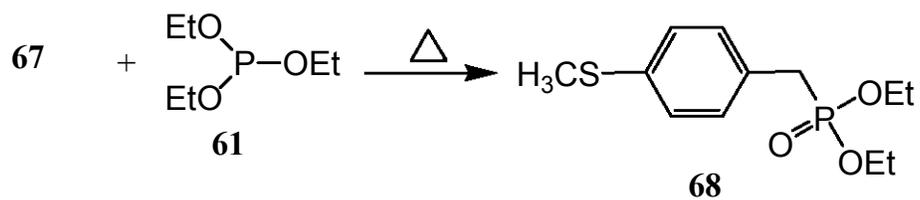
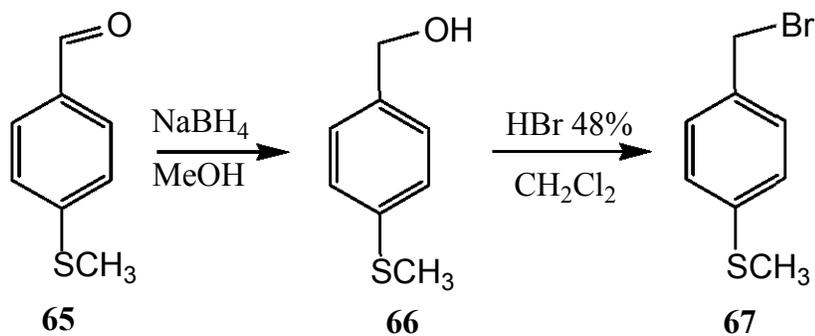
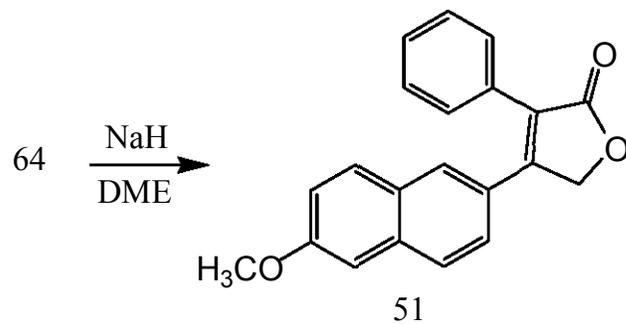
Nuestra hipótesis también establece, como ya ha sido corroborado por otros investigadores, que COX-1 y COX-2 tienen una estructura secundaria muy parecida, pero que un inhibidor selectivo de COX-2 no deberá ligarse a cualquier sitio catalítico que sea igual para ambas formas de COX, sino que deberá ligarse a otro sitio que sea único para COX-2. Otra hipótesis nuestra es que la COX-2 no tiene la cavidad receptora del fragmento del ácido propiónico por lo que no hay una buena interacción entre el Naproxen y esta proteína, además de que es un fragmento no necesario para la inhibición de COX-2. Por otro lado, la COX-2 debe tener la cavidad necesaria para ligar al sistema aromático y también aquella que acepta algún fragmento estructural de los que tiene el Rofecoxib.

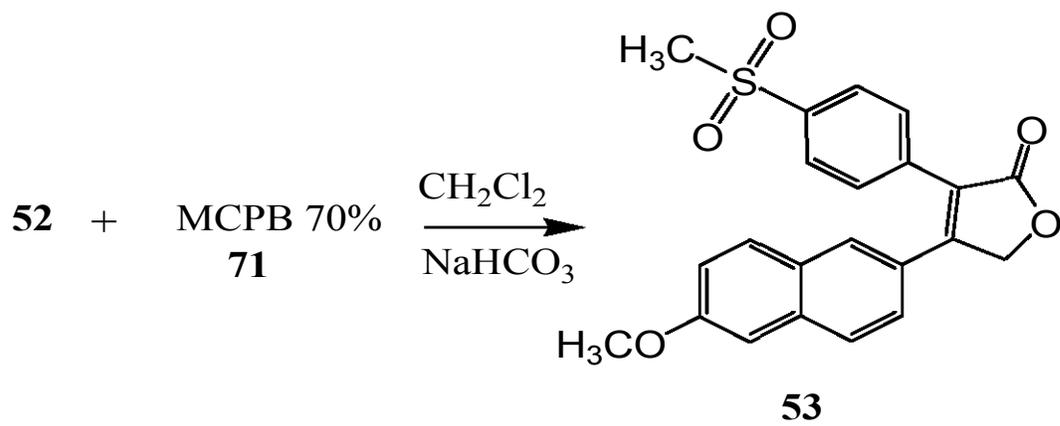
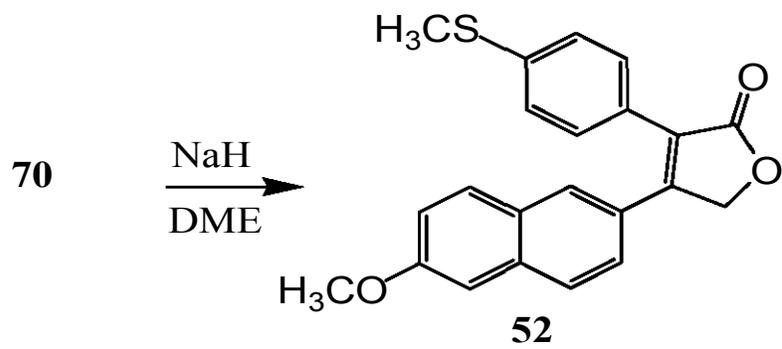
6.0 RUTA DE SÍNTESIS



Tribromuro de trimetil-fenil-amonio (PTT)

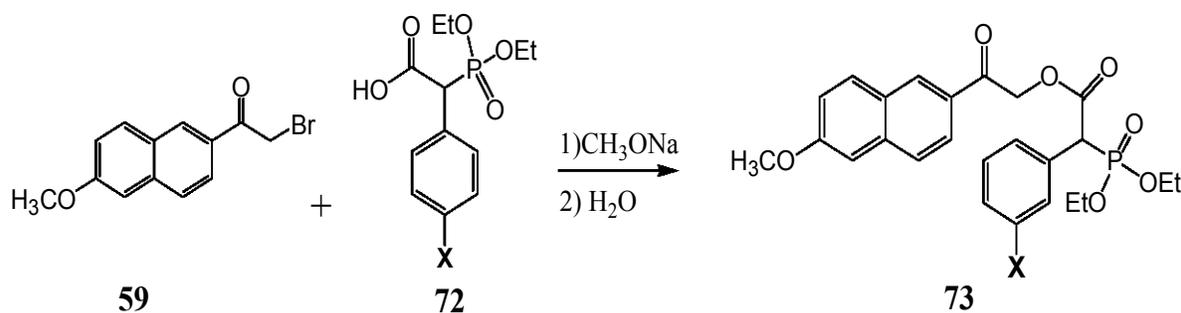






7.0 RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

Para sintetizar los compuestos deseados **51**, **52**, **53**, establecimos un esquema en el que se podría partir por una parte de la cetona bromada **59** y por otra de un fosfonato ácido carboxílico como **72** con un sustituyente X en posición “para”. El acoplamiento de compuestos del tipo de **72** con la cetona bromada **59** daría lugar al éster **73** (Esquema 6) que posteriormente se podría ciclar para formar la 2(5H) furanona como producto final de la ruta de síntesis.

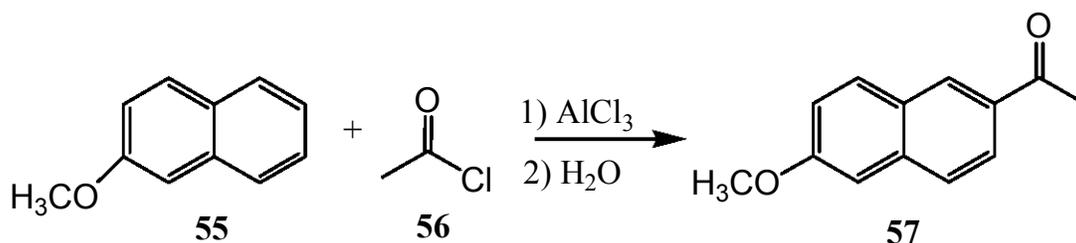


Esquema 6

Pensamos que el compuesto del tipo de **73** sería de mayor utilidad si el sustituyente X tiene la versatilidad suficiente para poderlo transformar en los compuestos **52** ($\text{X} = \text{SCH}_3$) y **53** ($\text{X} = \text{SO}_2\text{CH}_3$). (Ver ruta sintética).

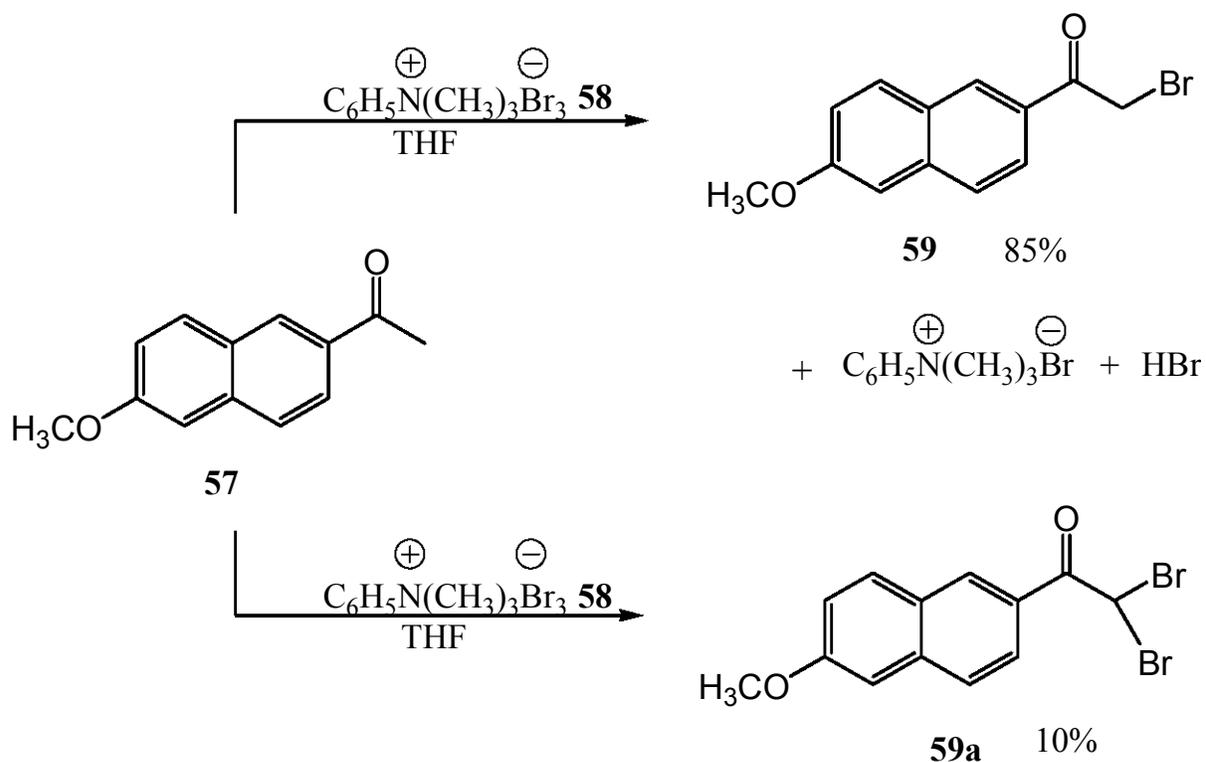
Con estos antecedentes, iniciamos la síntesis de los compuestos deseados, tratando el 2-metoxinaftaleno (**55**) con cloruro de acetilo (**56**) en presencia de cloruro de aluminio anhidro, llevando a cabo la reacción de acilación de Friedel-Crafts⁴⁰ en la posición C-6 de anillo de naftaleno, de esta manera se obtuvo la

cetona (**57**) (Esquema 7). Esta reacción se realizó en condiciones anhidras debido a que tanto el cloruro de acetilo como AlCl_3 son sensibles a la humedad. El mantener el control de la temperatura entre $5\text{ }^\circ\text{C}$ y $10\text{ }^\circ\text{C}$ al estar adicionando el cloruro de acetilo fue muy importante para evitar la sustitución del grupo acetilo en otras posiciones del anillo naftalénico.⁴⁰ El nitro benceno como disolvente también tiene como función que la acilación ocurra predominantemente en la posición C-6.



Esquema 7 Reacción de Friedel-Crafts.

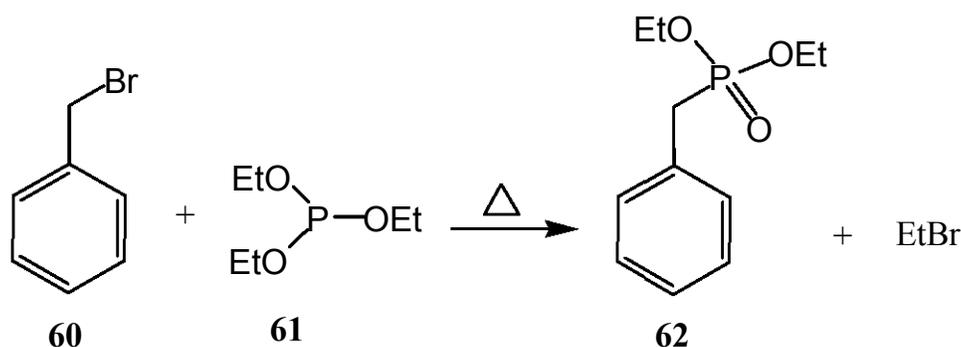
EL compuesto **57** se α -bromo³⁷ usando como agente bromante tribromuro de fenil trimetil amonio (**58**) utilizando como disolvente tetrahidro furano anhidro. Esta reacción da dos productos; la cetona bromada **59** y la cetona dibromada **59a** (Esquema 8)



Esquema 8. α -Bromación selectiva de una Atrialquilcetona.

Para evitar la dibromación se agregó solo 0.9 Equivalentes de tribromuro de fenil trimetil amonio (**58**) ya que si se agrega una concentración por arriba de 1.1 Equivalentes se comienza a formar la cetona dibromada. En CCF se puede ver la formación de la cetona dibromada como una mancha oscura con un R.F ligeramente menor a la cetona monobromada, pero ésta tiene fluorescencia al observarla bajo la luz U.V.

Por otro lado el compuesto bromado **60** se hizo reaccionar con fosfito de trietilo (**61**) calentando a reflujo.⁴¹ La sustitución nucleofílica en esta reacción genera el bencil fosfonato de dietilo **62** por eliminación de bromuro de etilo.³⁹

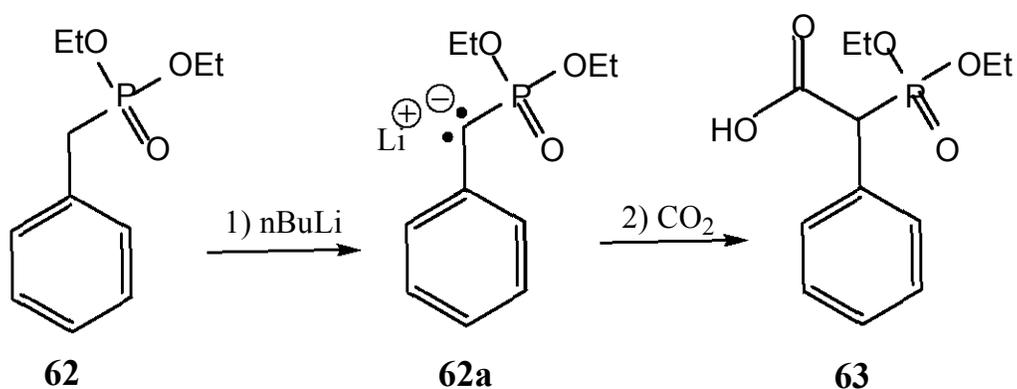


Esquema 9. Reacción de Arbuzov

Esta reacción se hizo en ausencia de disolvente, únicamente por la interacción líquido-líquido de las materias primas. En el espectro de RMN H^1 del bencil fosfonato de dietilo **62** se puede observar un doblete en 3.15 ppm que corresponde a la señal de los protones del metileno vecino al fósforo; como es sabido el átomo de fósforo interacciona con los protones vecinos y debido a esto la multiplicidad de la señal es igual a dos. En el espectro de IR se observa una banda de intensidad media en 1247 cm^{-1} correspondiente a $P=O$ y otra en 1026 cm^{-1} correspondiente a las ligaduras $P-O-C$.

El bencil fosfonato **62** se hizo reaccionar con n-butil-litio a $-65\text{ }^\circ\text{C}$ en solución de tetrahidro furano; el n-butil-litio es una base de Lewis que sustrae el protón ácido del metileno vecino al fósforo generando el anión correspondiente **62a**, el cual reacciona con dióxido de carbono formando el ácido carboxílico **63**.⁴² Es importante mencionar que durante la adición del n-butil-litio, a la solución del

compuesto **62** (bencil fosfonato) la temperatura debe mantenerse por debajo de $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ puesto que el ión formado se descompone fácilmente. Evitar la presencia de agua en la reacción es otro factor importante para que el n-butil-litio substraiga el protón ácido del metileno vecino al fósforo y éste no compita con el protón del agua ocasionando que el n-butil-litio substraiga el protón del agua y como consecuencia no se forme el anión del bencil fosfonato.

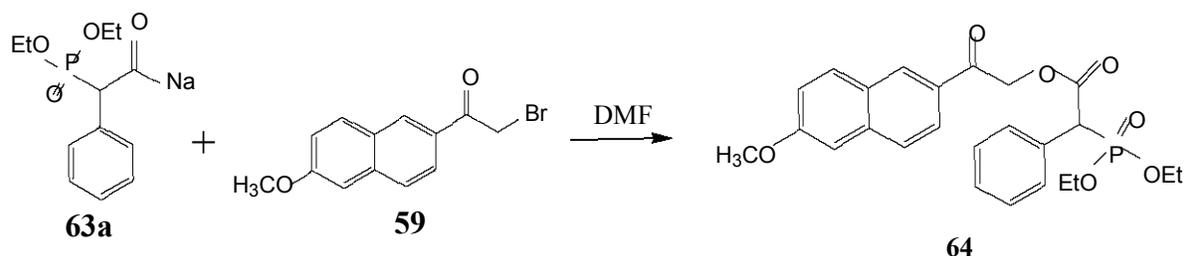


Esquema 10.

En el espectro de RMN H^1 del compuesto **63** se observa una señal en 8.42 ppm que integra para un protón del ácido carboxílico, la cual desaparece con agua deuterada, además se ve un doblete correspondiente al protón vecino al fósforo en 4.3 ppm ($J= 22$). En el espectro de RMN H^1 del compuesto **62** ya aparecía un doblete en 3.15 ppm ($J= 21.7$) correspondiente al metileno vecino al fósforo; pero en el compuesto **63** la señal se desplaza a 4.3 ppm a un campo más bajo debido a que el protón está más desprotegido, teniendo ahora como vecino al $\text{C}=\text{O}$, además del $\text{P}=\text{O}$. En el espectro de I.R de **63** se observa una banda de intensidad

fuerte en 1726 cm^{-1} correspondiente al carbonilo de ácido carboxílico y una banda ancha en 3400 cm^{-1} correspondiente al hidroxilo del grupo carboxilo.

El ácido **63** se disolvió en THF y se adicionó sobre metóxido de sodio, para mediante una reacción ácido-base formar la sal del ácido **63a**. Una vez obtenida la sal (**63a**), se hizo reaccionar con el compuesto bromado **59** utilizando como disolvente dimetil formamida.

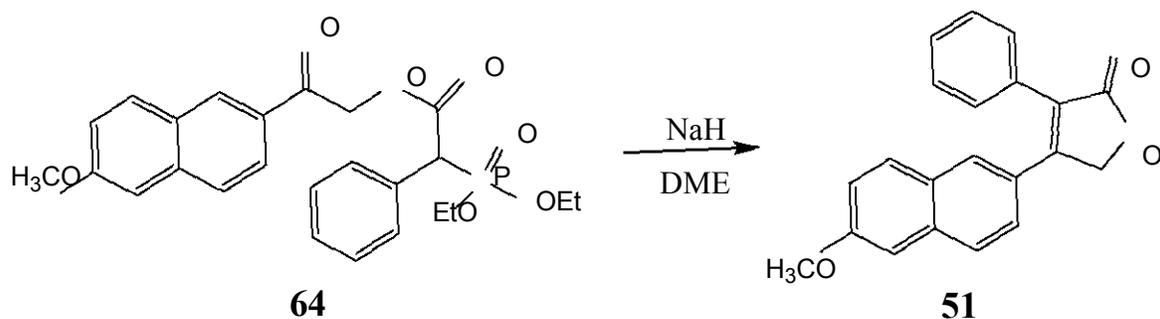


Esquema 11.

La reacción de esterificación se lleva a cabo mediante una sustitución nucleofílica $\text{S}_{\text{N}}2$ en la que se forma como subproducto bromuro de sodio; el cual se elimina en el lavado con agua, al trabajar la reacción.

El espectro de RMN H^1 de **64** mostró un singlete en 5.5 ppm que integra para los dos protones α al carbonilo y otro singlete en 3.94 ppm que integra para los tres protones del metilo unido al oxígeno correspondiente al grupo metoxi. En I.R se observó una banda de intensidad fuerte en 1744 cm^{-1} correspondiente al carbonilo del éster, otra de la misma intensidad en 1695 cm^{-1} correspondiente al carbonilo de la cetona y dos bandas en 1624, 1483 cm^{-1} correspondiente a carbonilo conjugado con la doble ligadura del naftaleno.

El éster **64** se sometió a una reacción intramolecular de Horner-Emmons. Para esto **64** se adicionó gota a gota sobre una suspensión de Hidruro de sodio en dimetoxi etano.

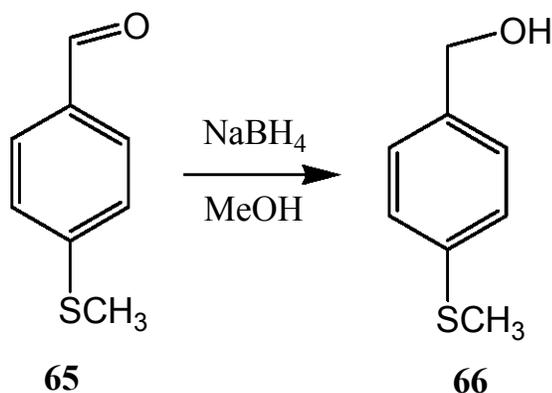


Esquema 12.

En esta reacción es muy importante que no exista humedad ya que el hidruro de sodio es un compuesto que reacciona con el agua. Terminada la reacción se adicionaron los mismos equivalentes de ácido acético que los de hidruro de sodio; esto es para neutralizar el exceso de NaH que queda después de la ciclización.

El espectro de RMN H¹ del compuesto obtenido **51** muestra un singulete en 3.93 ppm correspondiente a los 3 hidrógenos del grupo metoxi unido al naftaleno y otro singulete en 5.29 ppm correspondiente a los 2 hidrógenos del anillo de lactona de tipo 2(5H)-furanona. En el espectro de I.R se observa una banda de intensidad fuerte en 1746 cm⁻¹ correspondiente a la cetona de la furanona y otra banda de intensidad media en 1624 cm⁻¹, 1483 debida a naftaleno combinado con la doble ligadura de la furanona.

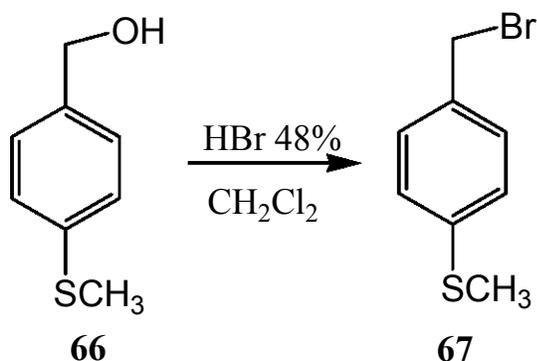
Para sintetizar el 4-(6-metoxi-2-naftalenil)-3-(4-metiltiofenil)-5H-2-furanona (**52**), se partió del 4-metiltiobenzaldehído **65**; el cual se disolvió en metanol y se sometió a una reducción con borohidruro de sodio para formar el alcohol 4-metiltiobencílico (**66**).



Esquema 13.

El espectro de RMN H¹ del alcohol **66** muestra un singlete en 1.71 ppm correspondiente al hidrógeno del hidroxilo, además de otro singlete en 2.48 ppm correspondiente a los tres hidrógenos del tiometilo y un singlete más en 4.63 ppm correspondiente a los 2 hidrógenos del metileno.

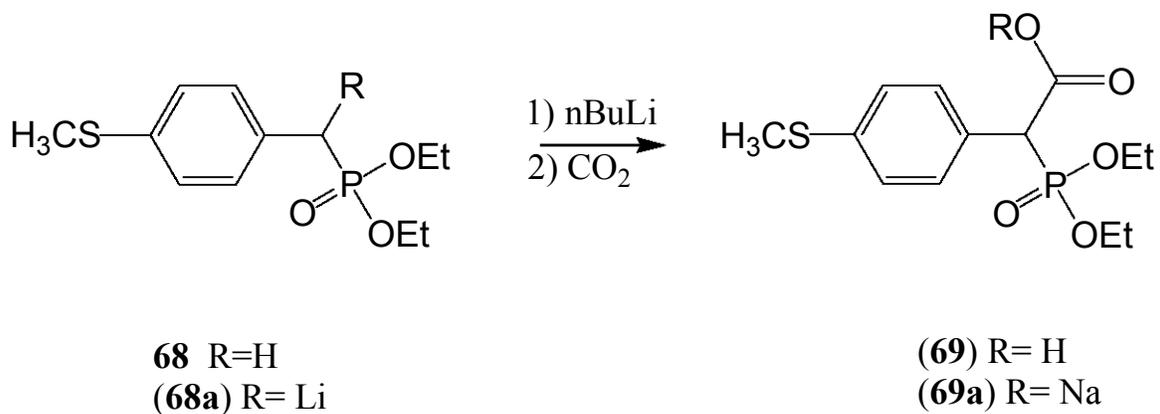
El alcohol 4-metiltiobencílico (**66**) se hizo reaccionar con ácido bromhídrico acuoso al 48% con el objeto de obtener el derivado bromado **67**. Este compuesto se obtuvo en 85% de rendimiento.



Esquema 14.

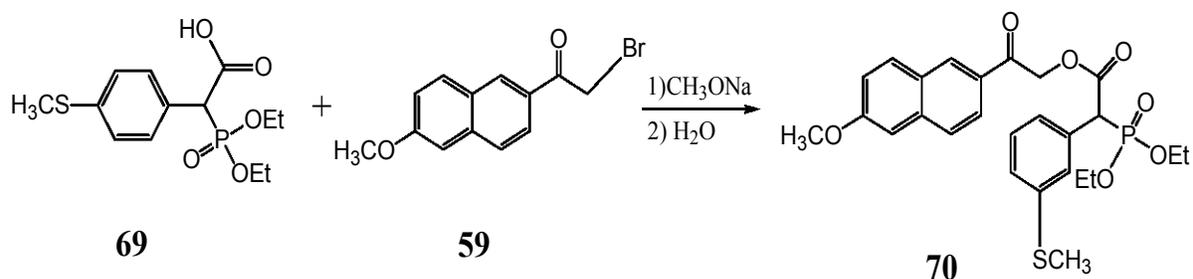
El espectro de RMN H^1 de **67** muestra un singlete en 2.48 ppm correspondiente a los 3 hidrógenos del tiometilo y otro singlete en 4.47 ppm correspondiente a los 2 hidrógenos del metileno unido al bromo.

El bromuro de 4-metiltiobencilo **67** se hizo reaccionar con 1.2 eq de fosfito de trietilo (**61**) para que mediante una reacción de Arbuzob⁴¹ formar el dietil 4-metiltiobencilfosfonato (**68**).³⁸ En esta reacción es importante calentar hasta 110 °C para ayudar a dar inicio a la reacción. La destilación a presión reducida es suficiente para obtener el compuesto **68**, con un 90% de rendimiento.



Esquema 16.

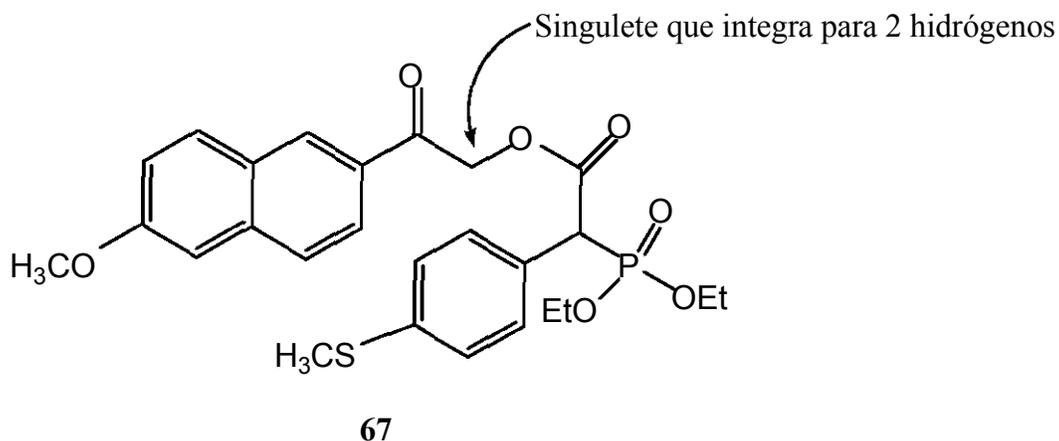
El ácido **69** se transformó en la sal de sodio anhidra, por disolución y adición sobre metóxido de sodio en tetrahidrofurano anhidro. La sal sódica del ácido **69a** se hizo reaccionar con el 2-bromoacetil-6-metoxinaftaleno (**59**). Para mediante una sustitución nucleofílica formar el ester **70**.



Esquema 17.

El espectro de RMN H^1 del compuesto **70** muestra un singlete en 2.46 ppm correspondiente a los 3 hidrógenos del tiometilo; otro singlete en 3.94 ppm que integra para los 3 hidrógenos del grupo metoxi. La señal del protón vecino al

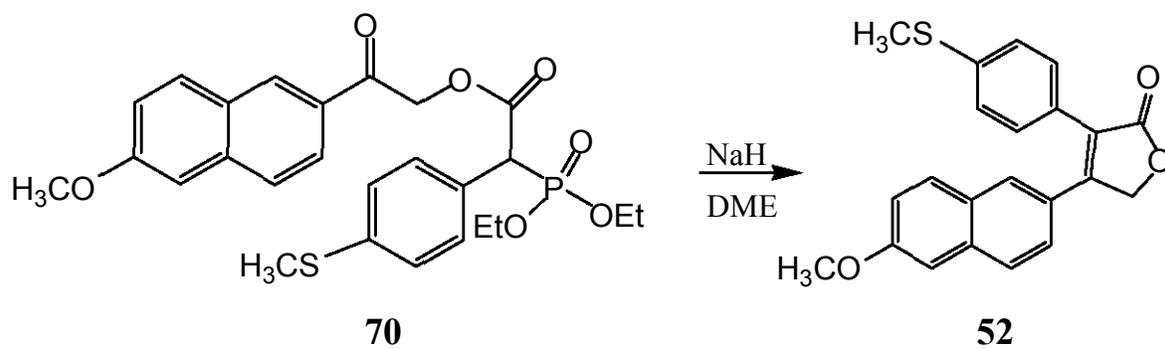
fósforo se desplaza a campo más bajo que en el ácido **69**; en este caso aparece como un doblete en 4.45 ppm. Otra señal importante es un singulete que aparece en 5.5 ppm que corresponde a los 2 hidrógenos del metileno α al grupo cetona. (Esquema 18).



Esquema 18.

El ester **70** muestra en el espectro de I.R una banda de intensidad media en 1744 y en 1695 cm^{-1} correspondientes al carbonilo del ester y al carbonilo de la cetona respectivamente. Otras dos bandas de intensidad media en 1624 y 1486 cm^{-1} corresponden al carbonilo conjugado con la doble ligadura del naftaleno.

Con el objeto de transformar el ester **70** en la furanona **52**, el éster **70** se disolvió en dimetoxi-etano y se adicionó lentamente sobre una suspensión de hidruro de sodio al 50% en dimetoxi-etano; la reacción de ciclización de **70** se llevó a cabo formándose la furanona **49**.



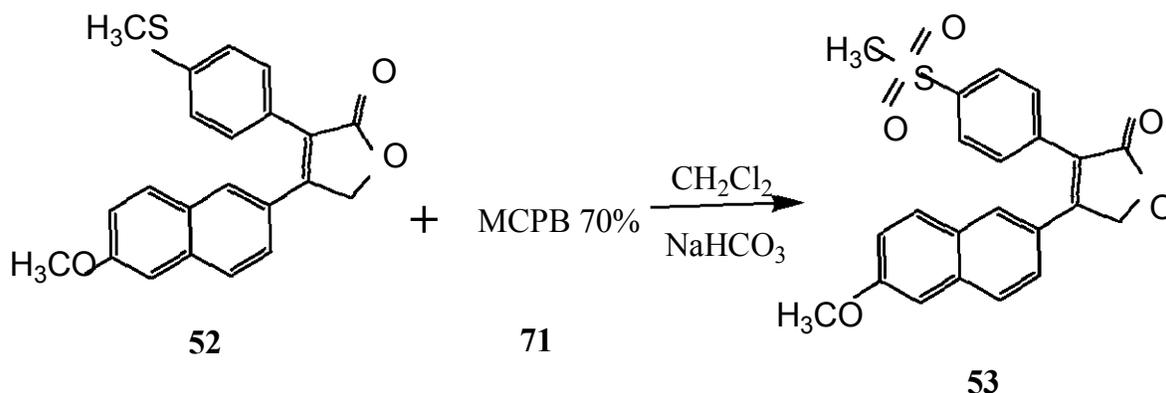
Esquema 19.

La ausencia de humedad es muy importante en esta reacción para que el hidruro de sodio pueda reaccionar extrayendo el protón ácido vecino al fósforo del ester **70**; por tanto el dimetoxi-etano y todo el material a usar debe estar perfectamente seco. La adición gota a gota del ester **70** sobre el hidruro de sodio es importante para que no se eleve la temperatura y la ciclización se realice suavemente formándose la furanona. El producto **52** es un sólido cristalino de color amarillo que muestra en el espectro de RMN H^1 un singulete en 2.50 ppm correspondiente a los 3 hidrógenos del tiometilo; otro singulete en 3.93 ppm que integra para los 3 hidrógenos del grupo metoxi. Otra señal importante en RMN H^1 es el singulete que aparece en 5.26 ppm que integra para los 2 hidrógenos de la furanona **52**.

El espectro de I.R muestra una banda de intensidad fuerte en 1746 cm^{-1} que corresponde a carbonilo de la cetona de la furanona y otra en 1624 que corresponde a grupo metoxi.

El tioeter **52** se sometió a una oxidación, para esto se disolvió en cloruro de metileno y se hizo reaccionar a temperatura ambiente con 3 equivalentes de ácido

m- cloroperbenzóico (**71**) al 70%; el cual es un oxidante que transforma el tiometilo hasta la sulfona **53**. La adición de 3 equivalentes de bicarbonato de sodio neutraliza el exceso de ácido m-clorobenzóico que se forma como subproducto.



Esquema 20.

La furanona **53** se obtuvo como un sólido cristalino color amarillo la cual presenta en RMN H^1 un singlete en 3.08 ppm correspondiente a los 3 hidrógenos del metilo de la sulfona; el grupo metoxi se observa como un singlete en 3.94 ppm que integra para sus tres hidrógenos; otro singlete muy importante aparece en 5.34 ppm que integra para los dos hidrógenos del metileno del anillo de la lactona. El espectro de I.R muestra una banda de intensidad fuerte en 1739 cm^{-1} , que corresponde al carbonilo de la cetona del anillo de lactona; en 1622 cm^{-1} se observa una banda de intensidad media que corresponde a grupo metoxi unido al naftaleno.

8.0 PARTE EXPERIMENTAL.

El progreso de todas las reacciones se siguieron por Cromatografía en Capa Fina (CCF), usando como adsorbente gel de sílice 60 F₂₅₄ de 0.20 mm de espesor de Merck o Macherey-Nagel. Se utilizó como revelador una lámpara de luz ultravioleta (UV) MODEL ENF-240C.

Las purificaciones de los productos se realizaron por:

- a) Cromatografía en columna, usando gel de sílice “flash” como adsorbente de 200-400 mallas.
- b) Cromatografía en placa preparativa, usando gel de sílice 60 F₂₅₄ de 20x20x0.2 como adsorbente.
- c) Las cristalizaciones se hicieron en los disolventes indicados en la parte experimental.

Los espectros de resonancia magnética Nuclear de Hidrogeno (RMNH-¹H) se determinaron en un espectro Varian Unity 300. Los desplazamientos químicos están expresados en partes por millón (ppm) o δ . Como estándar interno se utilizó tetrametilsilano (TMS) y el disolvente usado fue cloroformo deuterado (CDCl₃). La terminología utilizada es la siguiente: señal simple (s), señal doble (d) y señal multiple (m).

Los espectros de masas por impacto Electrónico (IE) se determinaron a 70 eV y se realizaron en un espectrómetro de masas JEOL JMS-AX505 HA. El valor del ion molecular se da como M^+ (m/z).

Los espectros de infrarrojo (IR) se determinaron en un espectrofotómetro Nicolet magna-750, técnica de película y técnica de pastilla de KBr, utilizando poliestireno para calibración.

Los puntos de fusión se determinaron en un instrumento BÜCHI 510 y no están corregidos.

1-(6-Metoxi-2-naftalenil)-etanona³⁷ (57)

En un matraz de fondo redondo de tres bocas de 100 mL provisto de agitación mecánica, termómetro y atmósfera de argón, se colocaron 180 mL de nitrobencono, seguido de 33.31 g. (0.27 mol) de tricloruro de aluminio anhidro. Una vez que el tricloruro de aluminio se disolvió, se agregaron 36.86 g. (0.23 mol) de 2-metoxinaftaleno (**55**). El matraz se sumergió en un baño de hielo-agua y se enfrió a alrededor de 5°, para posteriormente añadir gota a gota, a través de un embudo de adición, 26.61 g. (0.34 mol) de cloruro de acetilo (**56**) (recién destilado), cuidando que la temperatura no subiera por arriba de 10°. La mezcla de reacción se dejó agitando durante 2 horas en baño de hielo (13°-15° C) y posteriormente a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se vertió sobre un embudo de separación de 1 L que contenía 200 g de hielo y 200 mL de ácido clorhídrico concentrado, se extrajo con cloruro de metileno (3 x 100 mL). Los extractos orgánicos se lavaron con agua (2 x 100 mL), se secaron con sulfato de sodio anhidro y se evaporaron en el evaporador rotatorio. El residuo se destiló a presión reducida recolectándose la fracción destilada alrededor de 152°-165°. (0.02 mm.). El producto se recrystalizó de metanol. Se obtuvieron 23.22 g. (50%) de 2-acetil-6-metoxinaftaleno (**57**) como un sólido cristalino color blanco, p.f. 106.5-108°.

2-Bromo acetil-6-metoxinaftaleno³⁸ (**59**)

En un matraz de fondo redondo de 50 mL provisto de agitador magnético y tubo con drierita se colocaron 202 mg (1 mmol) de **57** disuelto en 4 mL de tetrahidrofurano anhidro; enseguida se agregaron 338.4 mg (0.9 mmol) de tribromuro de trimetil-fenil-amonio (PTT) (**58**) en pequeñas porciones, en aproximadamente 10 minutos; la agitación se mantuvo durante 20 minutos más. Pasado el tiempo de agitación se agregaron 20 mL de agua fría a la mezcla y se metió en un baño de hielo. Precipitó un sólido el cual se filtró y lavó con 5 mL de agua. Se obtuvieron 0.237g (85%) de **59** como un sólido color café claro p.f. 100°-102°C

Bencilfosfonato de dietilo³⁹ (**62**)

En un matraz de fondo redondo de 250 mL provisto de agitador magnético y refrigerante de espiral en posición de reflujo, se colocaron 34.2g (0.2 mol) de (**60**) con 66.4g (0.4 mol) de fosfito de trietilo (**61**); la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 12 horas. Al cabo de este tiempo la cromatografía en placa (ccp, hexano) indicó que la reacción estaba completa. El producto **62** se destiló a 110°C a presión reducida de 0.25 mmHg, obteniéndose 44g (97%) de un aceite incoloro.

RMN-¹H (CDCl₃, 300): δ 1.23 (t, 6H, 2CH₃); 3.15 (d, 2H, CH₂P); 4 (m, 4H, 2CH₂); 7.29 (m, 5H, fenílicos)

IR (Película): 2983, 1247, 1026, 965, 831, 699 cm⁻¹

EM (IE): m/z (%) 228 (M⁺, 40), 91 (100), 57 (37)

Ácido (dietoxi-fosfonil)-fenil-acético (63)

En un matraz de fondo redondo de tres bocas de 25 mL, provisto de termómetro, barra magnética, atmósfera de argón y tubo con drierita, se colocaron 3.46 mL (5.2 mmol) de n-butil-litio (solución 1.5 M) en 4 mL de THF anhidro; la mezcla se enfrió a -65° con un baño de hielo-acetona. Posteriormente se adicionó gota a gota una solución de 1.4g (5 mmol) de **(62)** disueltos en 2 mL de THF anhidro, cuidando que la temperatura no subiera por arriba de -60°. Después de terminada la adición se agitó durante 30 min a -65°. La mezcla de reacción se vertió agitando, sobre una solución de CO₂ (hielo seco) en éter contenida en un matraz Erlenmeyer de 125 mL; la agitación se mantuvo 2 horas más (hasta que la temperatura se igualó a la ambiental). Se añadieron 20 mL de agua, se separó la fase orgánica y se lavó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio al 10% (3 x 30ml), los extractos acuosos se lavaron con 30 mL de dicloro metano y se acidularon con ácido sulfúrico 2M hasta pH 1. Los extractos acuosos ácidos se saturaron con cloruro de sodio y se extrajeron con cloruro de metileno (4 x 15 mL). Los extractos orgánicos

se secaron con sulfato de sodio anhidro y se evaporaron para obtener 1.25g (92%) de **63** como un aceite de color amarillo.

RMN-¹H (CDCl₃, 200): δ 1.15 (t, 3H, CH₃); 1.25 (t, 3H, CH₃); 4.05 (m, 4H, CH₂); 4.29 (d, 1H, CH-P); 7.2-7.6 (m, 5H, fenilicos); 8.42 (s, 1H, OH)

IR (Película): 3400, 2985, 2590, 1277, 1393, 1247, 1024, 972 cm⁻¹

EM (IE): m/z (%) 272 (M⁺, 34.), 228 (100), 91 (82), 118 (78)

2-(dietoxifosforil)2-fenil acetato de 2-(6-metoxi-2-naftalenil)2-oxoetilo (**64**)

En un matraz de fondo redondo de 100 mL provisto de tubo con drierita, se colocaron 30 mL de metanol anhidro y 230 mg (10 mmol) de sodio metálico. La mezcla se agitó manualmente, hasta que el sodio se disolvió completamente; el exceso de metanol se evaporó bajo condiciones anhidras, obteniéndose un sólido blanco al que se le agregaron 2.85g (10.5 mmol) de **63** disueltos en 25 mL de THF anhidro. La mezcla se agitó manualmente hasta disolverse; en seguida se evaporó el exceso de disolvente.

El residuo obtenido corresponde a la sal del ácido (**63a**), la cual se uso en la siguiente reacción sin purificación.

En un matraz seco de fondo redondo de 250 mL, provisto de agitador magnético y tubo con drierita, se colocaron 2.36 g (8 mmol) de la sal del ácido (**63a**) en 25 mL

de DMF, la solución se agitó hasta que todo quedó disuelto; enseguida se le adicionaron 2.028g (7.27 mmol) de (**59**). La reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Posteriormente se adicionaron 100 mL de agua y se extrajo con hexano-éter 20:80 (4 x 40), los extractos se lavaron con 40 mL de agua, se secaron con sulfato de sodio anhidro y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna, usando como eluyente hexano-acetato de etilo, obteniéndose 2.73g (80%) de **64** como un aceite color amarillo.

RMN-¹H (CDCl₃, 200): δ 1.24 (m, 6H, 2CH₃); 3.94 (s, 3H, OCH₃); 4.05 (m, 4H, 2CH₂); 4.48 (d, 1H, CH-P); 5.5 (s, 2H, CH₂); 7.26 (m, 3H, fenílicos, 2H naftalénicos); 7.6 (d, 2H, fenílicos); 7.83 (m, 3H, naftalénicos); 8.30 (s, 1H, naftalénico)

IR (Película): 2980, 1745, 1696, 1624, 1483, 1268, 1170, 1026 cm⁻¹

EM (IE): m/z (%) 470 (M⁺, 18), 185 (100), 91 (24)

4-(6-Metoxi-2-naftalenil)-3-fenil-5H-2-furanona (51)

En un matraz de tres bocas de fondo redondo de 100 mL equipado de tubo con drierita, agitador magnético y atmósfera de Argón, se suspendieron 40mg (1mmol) de hidruro de sodio al 60% en aceite mineral sobre 8 mL de DME. A esta suspensión se le agregaron gota a gota 470 mg (1 mmol) de **(64)** disueltos en 5 mL de DME. La reacción se mantuvo en agitación durante 15 min. La mezcla se diluyó con 30 mL de cloruro de metileno, se adicionaron 60 mg (1 mmol) de ácido acético, se lavó con agua, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y evaporó. El residuo se purificó por cristalización de acetato de etilo obteniéndose 0.158 g (50%) de **51** como un sólido cristalino color amarillo, p.f. 142°-144°C.

RMN-¹H (CDCl₃, 200): δ 3.93 (s, 3H, OCH₃); 5.29 (s, 2H, lactónico); 7.25 (m, 5H, fenílicos); 7.15- 7.80 (2m, 6H, naftalénicos).

IR (Película): 3053, 2930, 1746, 1624, 1486, 1028 cm⁻¹

EM (IE): m/z (%) 316 (M⁺, 100), 259 (43), 185 (28), 287 (8)

RMN- ¹³C (CDCl₃) δ: 55.37, 70.53, 105.75, 119.84, 125.05, 125.43, 125.93, 127.16, 127.35, 128.31, 128.67, 128.78, 129.40, 130.14, 130.46, 135.55, 156.12, 159.20, 173.74.

UV-Vis λ_{max} nm: 245, 275, 333.5 ε= 405.19 L /mol⁻¹ cm⁻¹

Alcohol 4-metiltiobencílico (66)

En un matraz de fondo redondo de 250 mL provisto de agitador magnético se colocaron 30g (0.2 mol) de **65** disuelto en 50 mL de metanol. A esta solución se le agregaron 3.75g (0.1 mol) de borohidruro de sodio. Después de 1.5 horas la reacción se completó. Se aciduló con ácido clorhídrico diluido, se vertió en 100 mL de agua y se extrajo con acetato de etilo (4x70). Los extractos orgánicos se lavaron con agua, se secaron con sulfato de sodio anhidro y se evaporaron. Se obtuvieron 30.2g (99.3%) de **66** como un aceite incoloro.

RMN-¹H (CDCl₃, 200): δ 1.71 (s, H, OH); δ 2.48 (s, 3H, SCH₃); δ 4.63 (s, 2H, CH₂); δ 7.27 (dd, 4H, fenílicos)

Bromuro de 4-metiltiobencilo (67)

En un matraz de fondo redondo de 250 mL provisto con agitador magnético, se colocaron 14g (0.09 mol) del **66** disuelto en 100 mL de cloruro de metileno y se le adicionaron 50 mL de ácido bromhídrico acuoso al 48%. La mezcla se agitó eficientemente durante una hora, al cabo de la cual la materia prima se agotó, (ccp, hexano- AcOEt (1:1)). Se dejaron separar las dos fases, la fase acuosa se diluyó con 50 mL de agua y se extrajo con cloruro de metileno (3x40). Se juntaron

todos los extractos orgánicos y se lavaron con agua (1x40), se secaron con sulfato de sodio anhidro y se evaporaron al vacío. El residuo se cristalizó de hexano después de decolorar con carbón activado. Se obtuvieron 16.55g (84.78%) de **67**.
pf. 45-46°C.

RMN-¹H (CDCl₃, 200): δ 2.48 (s, 3H, SCH₃); δ 4.47 (s, 2H, CH₂); δ 7.25 (dd, 4H, fenílicos)

Dietil 4-metiltiobencilfosfonato (68)

En un matraz de fondo redondo de 2 bocas de 50 mL provisto de termómetro y refrigerante, se colocaron 2.17g (10 mmol) del derivado bromado **67** con 1.99g (1.2 eq = 1.41mL) de fosfito de trietilo (**61**). La mezcla se calentó hasta 110°, momento en el cual comenzó a reaccionar. Después de la reacción fuerte a 110°, se dejó 30 minutos más con calentamiento a una temperatura de 100°. El producto **68** se destiló a presión reducida (0.1 mmHg) a una temperatura de 142-144°. Se obtuvieron 2.46g (90%) de **68** como un aceite incoloro.

peb. 142-144° / 0.1 mmHg

RMN-¹H (CDCl₃, 200): δ 1.25 (t, 6H, 2CH₃); 2.47 (s, 2.47, SCH₃); 3.10 (d, 2H, CH₂P); 4.01 (m, 4H, 2CH₂); 7.21 (m, 4H, fenílicos)

IR (Película): 2982, 2870, 1494, 1440, 1245, 1026, 966, 851 cm⁻¹

EM (IE): m/z (%) 274 (M⁺, 65) 137 (100),

Ácido dietoxifosfonil-4-metiltiofenilacético (69)

En un matraz de fondo redondo de tres bocas de 500 mL, provisto con termómetro, barra magnética, atmósfera de argón y tubo con drierita, se colocaron 71.5 mL (107.22 mmol) de n-butil-litio (solución 1.5 M) en 70 mL de THF anhidro; la mezcla se enfrió a -65° con un baño de hielo seco - acetona. Posteriormente con un embudo de adición se agregaron gota a gota 28.25 g (103.1 mmol) de **68** disueltos en 20 mL de THF anhidro, cuidando que la temperatura no subiera por arriba de -60° . Después de terminada la adición se agitó durante 30 min. a -65° . La mezcla de reacción se vertió sobre una solución de CO_2 (hielo seco) en éter contenida en un matraz Erlenmeyer de 500 mL y se mantuvo en agitación 2 horas más, hasta que la temperatura se igualó a la ambiental. Se diluyó con 250 mL de éter, se extrajo con una solución acuosa de bicarbonato de sodio al 10% (3 x 60 mL); los extractos acuosos se lavaron con 70 mL de éter y se acidularon con ácido sulfúrico 2M hasta pH 1. Los extractos acuosos ácidos se saturaron con cloruro de sodio y se extrajeron con éter (4 x 60 mL). Los extractos orgánicos se secaron con sulfato de sodio anhidro y se evaporaron al vacío para obtener 30.5g (93%) de **69** como un aceite incoloro.

RMN- ^1H (CDCl_3 , 200): δ 1.18 (t, 3H, CH_3); 1.27 (t, 3H, CH_3); 2.47 (s, 3H, SCH_3); 4.05 (m, 4H, CH_2); 4.25 (d, 1H, CH-P); 6.15 (s, 1H, OH); 7.2-7.6 (dd, 4H, fenílicos)

IR (Película): 3400, 2984, 2593, 1227, 1494, 1441, 1393, 1247, 1022, 971 cm^{-1}

EM (IE): m/z (%) 318 (M^+ , 3), 274 (100), 137 (88)

2-(diethoxifosfonil)-2'-(4-metilfenil)acetato de 2''-(6-metoxi-2-naftalenil)2'''-oxoetilo

(70)

En un matraz de fondo redondo de 500 mL provisto de tubo con drierita se colocaron 200 mL de metanol anhidro y 2.28g (99.40 mmol) de sodio metálico. La mezcla se agitó manualmente, hasta que el sodio se disolvió completamente; el exceso de metanol se evaporó en condiciones anhidras, obteniéndose un sólido blanco al que se le agregaron 33.18 g (104.33 mmol) de **69** disueltos previamente en 100 mL de THF anhidro. La mezcla se agitó manualmente hasta disolverse y enseguida se evaporó al vacío para quitar el exceso de disolvente. El residuo obtenido corresponde a la sal del ácido (**69a**) la cual se usó en el siguiente experimento.

En un matraz seco de fondo redondo de 500 mL, provisto de agitador magnético y tubo con drierita, se colocaron 10.23 g (30 mmol) de la sal sódica del ácido (**69a**) en 75 mL de DMF; la solución se agitó hasta que todo quedó disuelto y después se le adicionaron 7.53 g (27 mmol) del derivado bromado (**59**). La reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Posteriormente se adicionaron 150 mL de agua y se extrajo con hexano-éter 30:70 (4 x 80); los extractos se lavaron con 80 mL de agua, se secaron con sulfato de sodio anhidro y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna, usando como eluyente hexano-acetato de etilo 50:50 obteniéndose 12.35g (89%) de **70** como un aceite color amarillo.

RMN-¹H (CDCl₃, 200): δ 1.24 (m, 6H, 2CH₃); 2.46 (s, 3H, SCH₃); 3.94 (s, 3H, OCH₃); 4.05 (m, 4H, 2CH₂); 4.45 (d, 1H, CH-P); 5.5 (s, 2H, CH₂); 7.26 (m, 3H, fenílicos, 2H naftalénicos); 7.6 (d, 2H, fenílicos); 7.83 (m, 3H, naftalénicos); 8.30 (s, 1H, naftalénico).

IR (Película): 2982, 1745, 1695, 1624, 1486, 1441, 1265, 1170, 1025 cm⁻¹

EM (IE): m/z (%) 134 (100), 81 (35), 496 (17)

4-(6-metoxi-2-naftalenil)-3-(4-metiltiofenil)-5H-2-furanona (52)

En un matraz de tres bocas de fondo redondo de 250 mL equipado de tubo con drierita, agitador magnético y atmósfera de Argón, se suspendieron 925mg (19.13mmol) de hidruro de sodio al 50% en 30 mL de DME (Dimetoxi etano). A esta suspensión se le adicionaron con un embudo de adición gota a gota 9.89 g (19.13 mmol) de **70** disueltos en 80 mL de dimetoxi etano. La reacción se mantuvo en agitación hasta que se completó (CCF Acetato de etilo-Hexano 30:70). La mezcla se diluyó con 200 mL de cloruro de metileno, se le adicionó 1.15 g (19.13 mmol) de ácido acético; se lavó con agua, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando como eluyente acetato de etilo-hexano (30:70). Se obtuvieron 5.19g (75%) del producto **52** como un sólido cristalino color amarillo, p.f. 138^o-140^oC.

RMN-¹H (CDCl₃, 200): δ 2.50 (s, 3H, SCH₃); 3.93 (s, 3H, OCH₃); 5.26 (s, 2H, lactónico); 7.25 (m, 4H, fenílicos); 7.15- 7.80 (2m, 6H, naftalénicos).

I.R (Pastilla) ν_{\max} : 2923, 1734, 1621, 1488 cm⁻¹

EM (IE): m/z (%) 362 (M⁺, 100), 185 (88), 305 (32)

RMN- ¹³C (CDCl₃) δ: 15.32, 55.42, 70.58, 105.79, 119.87, 124.77, 125.05, 126.03, 126.11, 126.81, 127.02 2(C), 127.43, 128.04, 128.34, 129.72, 130.13, 135.52, 139.66, 155.65, 159.18, 173.63.

UV-Vis λ_{\max} nm: 259, 345.5 $\epsilon = 30454.5 \text{ L /mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$

3-(4-Metanosulfonil-fenil)-4-(6-metoxi-2-naftalenil)-5H-2-furanona (53)

En un matraz de fondo redondo de 500 mL provisto con tubo con drierita se colocaron 3.62g (10 mmol) del compuesto **52** disueltos en 100 mL de cloruro de metileno; enseguida se adicionaron 7.38g (30 mmol) de ácido m-cloroperbenzóico (**71**) al 70% y 2.52g (30 mmol) de bicarbonato de sodio.

La reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente hasta que se completó (90 minutos), (CCF acetato de etilo-hexano 40:60). Se vertió en un embudo de separación, se adicionaron 50 mL de agua saturada con sal y se extrajo con acetato de etilo (3x 30), los extractos orgánicos se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando como eluyente acetato de etilo-hexano 35:65 y se cristalizó

de acetato de etilo, obteniéndose 2.09g (53%) de **53** como un sólido cristalino color amarillo.

RMN-¹H (CDCl₃, 200): δ 3.08 (s, 3H, -SO₂CH₃); 3.94 (s, 3H, OCH₃); 5.34 (s, 2H, lactónico); 7.81 (m, 4H, fenílicos); 7.15-7.8 (2m, 6H, naftalénicos).

I.R (Pastilla) ν_{\max} : 3008, 1739, 1622, 1487, 1307, 1155 cm⁻¹

EM (IE): m/z (%) 394 (M⁺, 100), 45 (84), 59 (83), 89 (66)

RMN-¹³C (CDCl₃) δ: 14.18, 44.47, 55.49, 70.81, 105.89, 114.63, 120.28, 123.56, 124.73, 124.98, 127.42, 127.79, 127.86, 128.34, 130.24, 130.5, 135.94, 136.4, 140.5, 158.76, 159.61, 172.92.

UV-Vis ν_{\max} nm: 247, 342.5 ϵ = 22039.5 L /mol⁻¹ cm⁻¹

9.0 CONCLUSIONES

Con base a lo establecido en la hipótesis en la cual se planteó la obtención de nuevos compuestos inhibidores potencialmente selectivos de COX-2 utilizando como moléculas base, por un lado el Rofecoxib (**6**), que se caracteriza por tener en su estructura un anillo de lactona del tipo 2(5H)-furanona y por otro lado la de la molécula de naproxen (**54**), que contiene en su estructura un anillo de naftaleno; puede decirse que se logró el objetivo, ya que se sintetizaron los compuestos **51**, **52** y **53** con las características estructurales deseadas.

La mayoría de los intermediarios para obtener los compuestos finales de la ruta de síntesis tuvo un rendimiento entre el 80% y 90%. El rendimiento global de la síntesis **51**, **52** y **53** fue de 15.2%, 20%, 10.6% respectivamente; esto es satisfactorio puesto que se requiere de ocho intermediarios hasta llegar al producto final y el objetivo principal de presente trabajo era obtener los compuestos señalados.

Las posteriores pruebas biológicas de los compuestos sintetizados comprobarán la hipótesis de que son selectivos de la COX-2; sin embargo este es tema de otro trabajo de investigación.

10.0 REFERENCIAS

- 1- Vane, J. R. Inhibition of prostaglandin synthesis as mechanism of action for aspirin-like drugs. Nature-New Biol., **1971**, 231, 232-235.
- 2- Smith, W.L. Prostanoid Biosynthesis and mechanism of action. Am. J. Physiol., **1992**, 268, F181-F191.
- 3- Carabaza A., Cabré F., Rotlan E., Gomez M., Gutierrez M., García L., Mauléon D. J. Clin. Pharmacol. **1996**, 36, 505-512.
- 4- Von Euler, U.S. Some aspects of the actions of prostaglandins. The First Heymans Memorial Lecture. Arch. Int. Pharmacodyn. Ther., **1973**, 202 Suppl, 295-307.
- 5- Goodman & Gilman; The Pharmacological basis of Therapeutics, int. Ed. 9th ed., McGraw Hill, New York, **1996**, 602-604.
- 6- Hamberg, M., Svensson, J., and Samuelson, B. Thromboxanes; a new group of biologically active compounds derived from prostaglandin endoperoxides. Proc. Natl. Acad. Sci., U.S.A., **1975**, 72, 2994-2998.
7. Moncada, S., Gryglewski, R., Buting, S., and Vane, J. R., An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation. Nature. **1976**, 263, 663-665.
- 8- Vane J. R., Botting R. M., Aspirin and other salicylates, Chapman Hall Medical. London, 1992, pp. 3-16.
9. Sorbera L. A., Leeson P. A., Castañer J. Drug. Fut. **1998**, 23, 1287-1296.

- 10- Samuelsson, B., Granstrom, E., Green., Hamberg, M., and Hammarstrom, S. Prostaglandins. Annu. Rev. Biochem., **1975**, 44, 669-695.
11. Anderson, G.D., Hauser, S.D. et al. Selective inhibition of COX-2 reverses inflammation and expression of COX-2 and IL-6 in rat adjuvant arthritis. J Clin Inves. **1996**; 97, 2672-9.
12. Murray, M.D., Brater, D.C. Renal toxicity of the nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Am Rx Pharm Toxicol. **1993**; 32, 435 -65.
- 13- Lecomte, M., Laneuville, O., Ji, C., DeWitt, D.L., and Smith, W.L, Acetylation of human prostaglandin endoperoxide synthase-2 (cyclooxygenase-2) by aspirin. J. Biol. Chem., **1994**, 269, 13207-13215.
- 14- Bakhle, Y. S. Drugs Today, (**1999**), 35, 273.
- 15- Warner, T.D. et al. Nonsteroidal drugs selective for Cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity; A full in vitro analysis. Proc Natl Acad Sci. USA. **1999**; 96, 7563-8.
- 16- Stephen Miall. Diccionario de Química. Ed. Atlante, S.A Altamirano 127 Méx. D, F **1943**.
- 17- Lemieux, R.U., Raap, R., Chin, C. G., and Micetich, R. C. U.S Patent. **1971**, 3 622 569.
- 18- Raap, R., Chin, C. G., and Micetich R. C., Can. J. Chem. **1971**, 49, 2143.
- 19- Duenger M., Offen German. 2 154 439 (1973); Chem. Abst. **1973**, 79 41 966u.
- 20- Lehmann H. G. Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **1965**, 4, 783.
- 21- Lehmann H. G. U.S. Patent. **1967** 3 331 837.

- 22- Lehmann H. G., Zoellner G., Offen German. 1 807 585 (1970), Chem. Abstr. **1970**, 73, 25 765.
- 23- Lehmann H. G., Offen German. 1 229 529 (1966), chem. Abstr. **1967**, 66, 55 659q.
- 24- Inhoffen H. H., Kreiser W., Panenka, Justus Liebigs. Ann. Chem. **1979**, **755**, 1.
- 25- Pettit G. R., Green B., Dasgupta A.K., Dunn G. C., Experientia, **1964**, 20, 248.
- 26- G. R, Pettit, B. Green, A.K. Dasgupta, P. A. Waitehouse., Yardley J. P. J. Org. Chem.**1970**, 35, 1381.
- 27- Fritsch W., Stache U., Ruschig H., Justus Liebigs Ann. Chem. **1966**, 699, 195.
- 28- Demir, A., Camkerten, N., Gercek, Z., Duygu, N. Tetrahedrom, **1999**, 55, 2441-2448
- 29- Rao Y. S. Chemical Reviews, **1976**, 76, No. 5. 625-647.
- 30- Perold G. W., Howard A. S, Hundt H. K L. J. Chem. Soc. **1971**, C, 3136.
- 31- Payne G. B., U. S. Patent **1965**, 3 177 227, Chem Abstr. **1965**, 63, 6866f.
- 32- Frontana, B., Nieto, E., Guevara, J. Electro-Oxidation of Hispanolone and Anti-Inflammatory Properties of the Obtained Derivates. J. Org. Chem. **2005**, 70, 4538-4541.
- 33- Hawkey C. J. COX-2 inhibitors. (New Drugs Classes). Lancet, Jan 23, **1999**.
<http://www.findarticles.com>
- 34- Dannhart G., Kiefer W., Eur. J. Med. Chem. **2001**, 36, 109-126.
- 35- Bakhle Y. S., Drugs of Today, **1999**, 35, No. 4-5, 237-250.

- 36- Cryer, B. Drugs of the future, **1999**, 24, 1374-1378.
- 37- Bros A. Org. Syntheses. **1973**, 53, 5-8.
- 38- Jacques, J., Marquet, A. Organic syntheses, **1973**, 53, 111-113.
- 39- Collins D., Drygala P., Swan J. Aust. J. chem., **1983**, 36, 2095-110.
- 40- Arsenijevic, I., Arsenijevic, A., Horeau, A. Organic syntheses, **1973**, 53, 5-7.
- 41- Davidsen, S. K., Phillips, G. W., Martin, S. F. Organic Syntheses. Coll. **1993**, 8, 451., **1987**, 65, 119.
- 42- Coutrot, P., Ghribi, A. Communications. August, **1986**.