

Índice general

	Pág.
1.- Introducción	1
2.- Antecedentes	5
2.1.- Aspectos farmacológicos	5
2.1.1.- Ciclo vital de los plasmodios causantes de malaria	5
2.1.2.- Quimioterapia de la malaria	8
a) Clasificación de los fármacos antimaláricos	10
i) Esquizonticidas tisulares utilizados en profilaxis	10
ii) Esquizonticidas tisulares utilizados para evitar recaídas	10
iii) Esquizonticidas hemáticos utilizados en la curación clínica y supresión	11
iv) Gametocidas	11
v) Esporonticidas	12
b) Drogas utilizadas en el tratamiento de la enfermedad	12
i) Drogas tradicionales	12
ii) Drogas actualmente establecidas	16
▪ 4-aminoquinolinas y arilaminoalcoholes	16
▪ Antifolatos	20
▪ Derivados de artemisinina	22
▪ Antibióticos	24
iii) Nuevas drogas en uso clínico	25
▪ Lumefantrina-arteméter	25
▪ Atovacuona-proguanil	26
iv) Drogas en desarrollo clínico	27
▪ Cloroproguanil-dapsona	27
▪ Pironaridina	28
▪ Tafenoquina	29
▪ Fosmidomicina	31
v) Drogas en desarrollo preclínico	33
▪ Nuevos inhibidores de la polimerización del hemo	33

▪ Nuevos derivados de artemisinina y otros peróxidos	36
▪ Inhibidores de proteasas	39
▪ Inhibidores de la síntesis de ácidos grasos	41
▪ Inhibidores de farnesil transferasa	42
▪ Inhibidores de la glicólisis	43
vi) Estructuras líderes aún más novedosas	44
2.2.- Aspectos químicos	46
2.2.1.- Consideraciones teóricas generales	46
i) Estereoquímica de la reacción	49
▪ La regla <i>cis</i>	49
▪ La regla <i>endo</i>	51
ii) Regioquímica de la reacción	53
2.2.2.- Aspectos particulares	57
a) —Dienófilos	57
b) Dienes	58
c) Reacciones de Diels-Alder que involucran heteroátomos	61
▪ Aspectos sintéticos de las cicloadiciones con compuestos nitroso como dienófilos	61
▪ Compuestos arilnitroso y acilnitroso como dienófilos en cicloadiciones [4+2]	64
3.- Objetivos	70
4.- Resultados y discusión	72
4.1.- Síntesis	72
4.1.1.- Síntesis de dienos y precursores	72
a) Síntesis de tetrametilpurpurogalina	72
b) Síntesis de eucarvona y derivados	73
c) Síntesis de derivados de (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-3,5-ciclohexadien-1,2-diol	79
4.1.2.- Síntesis de dienófilos	80
▪ Síntesis de 4-nitrosobenzaldehído	80
▪ Síntesis de 4-cloronitrosobenceno	82
▪ Síntesis de 4-nitrosotolueno	83

4.1.3.- Síntesis de aductos de Diels-Alder	85
▪ Aductos de Diels-Alder sintetizados a partir de tetrametilpurpurogalina como dieno	85
▪ Aductos de Diels-Alder sintetizados a partir de eucarvona y derivados como dieno	100
▪ Aductos de Diels-Alder sintetizados a partir de derivados sustituidos en posición 6 de (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-3,5-ciclohexadien-1,2-diol como dieno	114
4.2.- Actividad biológica	119
5.- Conclusiones	135
6.- Parte experimental	140
6.1.- Materiales y equipos	140
6.2.- Procedimientos de síntesis	141
6.2.1.- Procedimientos generales	141
PGS 1: Procedimiento general de reducción de compuestos nitro a nitroso	141
PGS 2: Procedimiento general de síntesis de aductos de Diels-Alder con TMPG como dieno	142
PGS 3: Procedimiento general de síntesis de aductos de Diels-Alder con eucarvona y derivados como dieno	142
PGS 4: Procedimiento general de síntesis de aductos de Diels-Alder con derivados de (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-ciclohexa-3,5-dien-1,2-diol como dieno	142
PGS 5: Procedimiento general de protección de dioles con dimetoxipropano	143
PGS 6: Procedimiento general de desprotección acetónidos	143
Ensayos de actividad biológica	143
6.2.2.- Descripción de los experimentos	144
a) Síntesis de dienos y precursores	144
b) Síntesis de dienófilos	148
c) Síntesis de aductos de Diels-Alder	151
7.- Referencias bibliográficas	179