

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 542 702**

51 Int. Cl.:

**C07C 203/04** (2006.01)

**C07C 203/08** (2006.01)

**A61K 31/21** (2006.01)

**A61P 9/08** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.10.2012 E 12788142 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.04.2015 EP 2707354**

54 Título: **Compuestos donantes de óxido nítrico a base de quinona**

30 Prioridad:

**24.10.2011 EP 11186301**

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

**10.08.2015**

73 Titular/es:

**NICOX SCIENCE IRELAND (100.0%)  
Riverside One Sir John Rogerson's Quay  
Dublin 2, IE**

72 Inventor/es:

**RON SIN, GAEL;  
STORONI, LAURA y  
BENEDINI, FRANCESCA**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 542 702 T3

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

## DESCRIPCION

Compuestos donantes de óxido nítrico a base de quinona

La presente invención se refiere a compuestos donantes de óxido nítrico y a su uso en el tratamiento de enfermedades vasculares y, en particular, en el tratamiento de estados patológicos en los que un déficit de NO juega un papel importante en su patogénesis.

Es sabido que el NO juega múltiples papeles fisiológicos en la regulación de numerosas y diversas funciones de órganos, conduciendo los defectos en la vía del NO al desarrollo de muchos estados patológicos diferentes. Estos trastornos incluyen hipertensión, aterosclerosis, enfermedades de la arteria coronaria, insuficiencia cardíaca, hipertensión pulmonar, apoplejía, impotencia, complicaciones vasculares en la diabetes mellitus, úlceras gastrointestinales, asma, y otros trastornos del sistema nervioso central y periférico.

Los nitratos orgánicos (ésteres de ácido nítrico) son sustancias medicinales probadas para el tratamiento de disfunciones del sistema circulatorio, preferiblemente disfunciones cardiovasculares y coronarias. Muestran su efecto tanto aliviando el corazón vía una reducción en la precarga y postcarga, como mejorando el suministro de oxígeno al corazón vía dilatación coronaria.

No obstante, se ha encontrado que los nitratos orgánicos clásicos usados en terapia, tales como nitrato de glicerol, dinitrato de isosorbida o 5-mononitrato de isosorbida, muestran, bajo ingesta continua de altas dosis y dentro de un tiempo corto, una atenuación distinta del efecto, el denominado tolerancia al nitrato o taquifilaxis.

La tolerancia al nitrato se desarrolla a pesar de un aumento de la concentración en plasma del fármaco, lo cual refleja una disminución en la sensibilidad vascular a los niveles previamente terapéuticos. Esto puede prevenirse o reducirse mediante la inclusión de un periodo libre de nitrato en el horario de dosificación.

Los individuos tolerantes al nitrato son más susceptibles a una vasoconstricción potenciada siempre que la concentración de nitrato en plasma se permita caer, el denominado efecto rebote. Esto se refleja por una sensibilidad incrementada a un cierto número de sustancias vasoconstrictoras circulantes, tales como catecolaminas y angiotensina II. Clínicamente, el efecto rebote puede ser más importante de lo actualmente reconocido. La evidencia sugiere que incluso la terapia de parche de nitrato intermitente da como resultado una sensibilidad vasoconstrictora incrementada durante el periodo sin parche. [Munzel T., Molinau H, Hartmann M, y otros, "Effects of a nitrate-free interval on tolerance, vasoconstrictor sensitivity and vascular superoxide production", *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 36, págs. 628-634, (2000)].

Los nitratos orgánicos causan igualmente importantes efectos secundarios desagradables, los cuales incluyen dolor de cabeza, hipotensión, rubores y náuseas. El dolor de cabeza es el efecto secundario más prominente y está causado por la vasodilatación cerebral.

La tolerancia al nitrato y los otros efectos secundarios han restringido el uso clínico y la eficacia de los nitratos.

Por ello, los compuestos donantes de óxido nítrico, los cuales pueden producir liberación extendida de NO y no dan lugar a ninguna tolerancia al nitrato, son necesarios,

Es sabido que una vía de reducción de la tolerancia de los compuestos orgánicos nitrados consiste en la introducción de un grupo tiol en la molécula, por ejemplo, mediante el uso de aminoácidos que contienen azufre. De acuerdo con ello, Las Patentes EP 0 362 575 y EP 0 451 760 reivindican compuestos que contienen grupos sulfhidrilo y previenen la tolerancia al nitrato o disminuyen una tolerancia al nitrato que previamente se ha producido.

La Solicitud de Patente WO-A-92/04337 describe derivados nitrados orgánicos del anillo tiazolidino con actividad vasodilatante y una tolerancia reducida.

La Patente de EE.UU. 5.591.758 describe una cantidad enorme de diferentes compuestos vasodilatantes orgánicos nitrados de estructuras altamente variables y que muestran tolerancia reducida.

La Patente EP 1 120 419 describe mononitrados de isosorbida en los que el grupo hidroxilo libre está esterificado o bien con ácidos carboxílicos o bien con tioácidos en los que dichos grupos éster están en posición trans con respecto al grupo nitrato.

La Solicitud de Patente Inglesa GB 2 349 385 A divulga éster nitrato o nitrito antioxidante para uso como agentes vasodilatadores en el tratamiento de estados patológicos asociados con disfunciones endoteliales, en particular enfermedades cardíacas. Los compuestos divulgados contienen un resto digestor superóxido y un grupo nitrato o nitrito, y las dos partes están enlazadas de manera estable con el fin de reducir la degradación de las moléculas bajo estados fisiológicos. El enlace estable incrementa la actividad del digestor anti-oxidante, lo que puede evitar el consumo de NO mediado por especies de oxígeno reactivas de producción adicional de especies perjudiciales.

Los estudios publicados divulgan que el tratamiento simultáneo con antioxidantes preserva la sensibilidad de la vasculatura a nitratos orgánicos en diferentes modelos experimentales. Sin embargo, el uso de antioxidantes en la prác-

tica clínica está limitado por el hecho de que la administración de antioxidantes conduce a la baja biodisponibilidad de los antioxidantes y, en consecuencia, a la falta de eficacia.

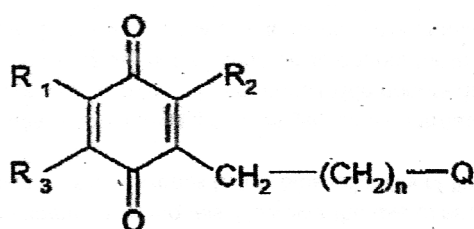
La presente invención proporciona donantes de óxido nítrico que tienen una mejor actividad farmacológica en términos de una tolerancia significativa inferior y una mayor duración de acción que la de los donantes de óxido nítrico descritos en la técnica.

5

La presente invención incluye igualmente el uso de donantes de óxido nítrico para la prevención y/o tratamiento de hipertensión pulmonar, el tratamiento y/o prevención de de disfunciones del sistema circulatorio que implican vasculopatías, preferiblemente hipertensión arterial pulmonar, anemia drepanocítica, esclerosis sistémica, escleroderma, distrofias musculares tal como distrofia muscular de Duchenne y distrofia muscular de Becker, vasculopatía por aloinjerto cardíaco, estados patológicos en los que el estrés oxidativo juega un papel importante en su patogénesis, y/o lesión tisular debida a isquemia y/o debida a reperfusión por isquemia, enfermedades oftálmicas, glaucoma e hipertensión ocular.

10

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



(I)

15 o estereoisómeros de los mismos, en la que

R<sub>1</sub> está seleccionado entre H, metilo, metoxi;

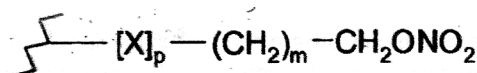
R<sub>3</sub> está seleccionado entre H, metilo, metoxi

o R<sub>1</sub> y R<sub>3</sub> conjuntamente forman -CH=CH-CH=CH-;

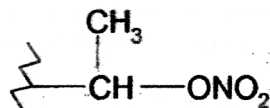
R<sub>2</sub> es H, metilo;

20 n es un número entero desde 0 hasta 10; preferiblemente n es un número entero desde 0 hasta 6;

Q está seleccionado entre el grupo que consiste en:

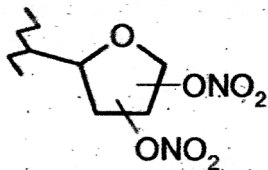


(II)



(III)

y



(IV)

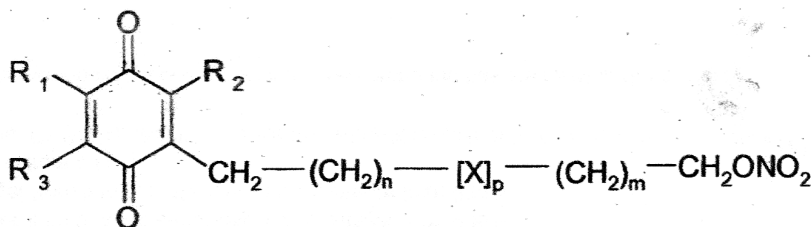
en las que

m es un número entero desde 0 hasta 6; preferiblemente m es un número entero desde 0 hasta 3;

p es un número entero desde 0 hasta 1;

5 X es O, S o es -CHONO<sub>2</sub>, con la condición de que cuando X es -CHONO<sub>2</sub>, entonces m es 0.

En una realización de la invención, el compuesto tiene la fórmula (Ia)



(Ia)

en la que

R<sub>1</sub> está seleccionado entre H, metilo, metoxi;

10 R<sub>3</sub> está seleccionado entre H, metilo, metoxi

o R<sub>1</sub> y R<sub>3</sub> conjuntamente forman -CH=CH-CH=CH-;

R<sub>2</sub> es H, metilo;

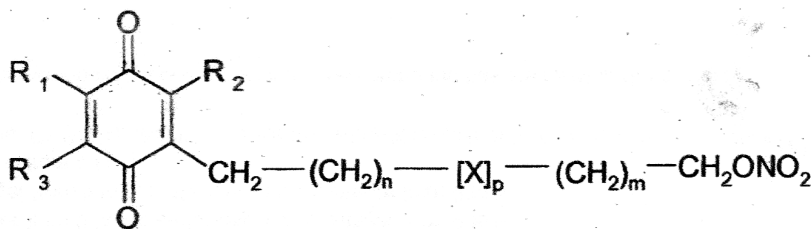
n es un número entero desde 0 hasta 10; preferiblemente n es un número entero desde 0 hasta 6;

m es un número entero desde 0 hasta 6; preferiblemente m es un número entero desde 0 hasta 3;

15 p es un número entero desde 0 hasta 1.

X es O, S o es -CHONO<sub>2</sub>, con la condición de que cuando X es -CHONO<sub>2</sub>, entonces m es 0.

En otra realización de la invención, el compuesto tiene la fórmula (Ia)



(Ia)

en la que

20 R<sub>1</sub> está seleccionado entre H, metilo, metoxi;

R<sub>3</sub> está seleccionado entre H, metilo, metoxi

o R<sub>1</sub> y R<sub>3</sub> conjuntamente forman -CH=CH-CH=CH-;

R<sub>2</sub> es H, metilo;

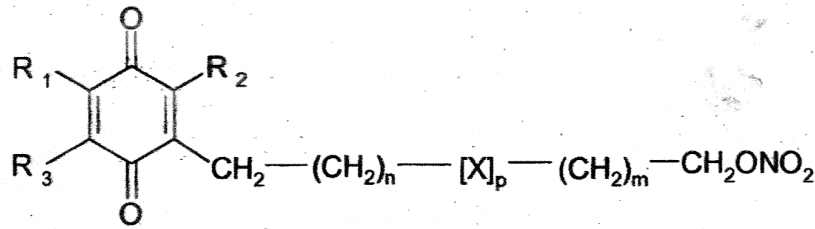
n es un número entero desde 0 hasta 10; preferiblemente n es un número entero desde 0 hasta 6;

5

m es un número entero desde 0 hasta 6; preferiblemente m es un número entero desde 0 hasta 3;

p es 0.

En otra realización de la invención, el compuesto tiene la fórmula (Ia)



(Ia)

en la que

10

R<sub>1</sub> está seleccionado entre H, metilo, metoxi;

R<sub>3</sub> está seleccionado entre H, metilo, metoxi

o R<sub>1</sub> y R<sub>3</sub> conjuntamente forman -CH=CH-CH=CH-;

R<sub>2</sub> es H, metilo;

n es un número entero desde 0 hasta 10; preferiblemente n es un número entero desde 0 hasta 6;

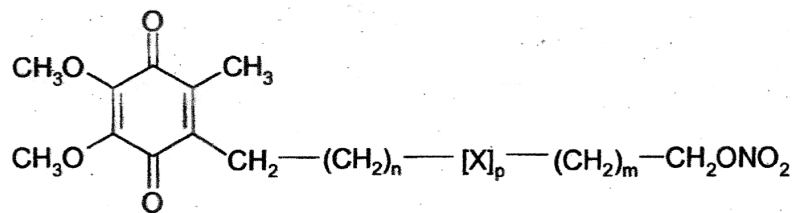
15

m es un número entero desde 0 hasta 6; preferiblemente m es un número entero desde 0 hasta 3;

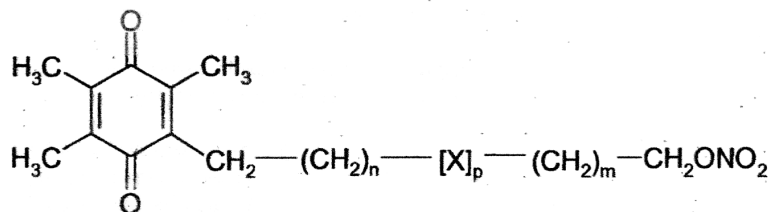
p es 1;

X es 0.

En otra realización de la invención, el compuesto tiene la fórmula (Ib) o (Ic)



(Ib)



(Ic)

en las que

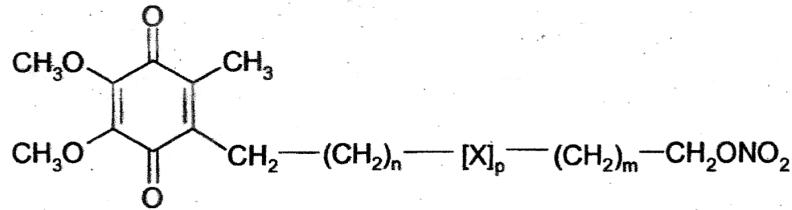
n es un número entero desde 0 hasta 10; preferiblemente n es un número entero desde 0 hasta 6;

m es un número entero desde 0 hasta 6; preferiblemente m es un número entero desde 0 hasta 3;

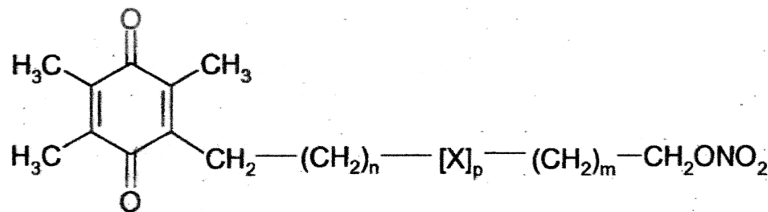
p es un número entero desde 0 hasta 1;

5 X es 0, S o es -CHONO<sub>2</sub>, con la condición de que cuando X es -CHONO<sub>2</sub>, entonces m es 0.

En otra realización de la invención, el compuesto tiene la fórmula (Ib) o (Ic)



(Ib)



(Ic)

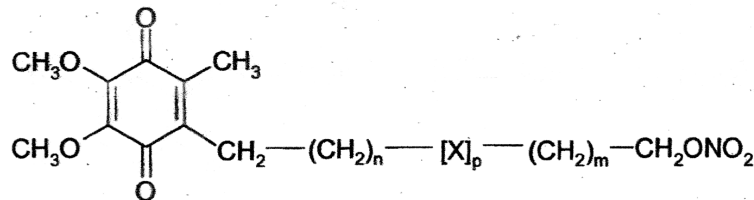
en las que

n es un número entero desde 0 hasta 10; preferiblemente n es un número entero desde 0 hasta 6;

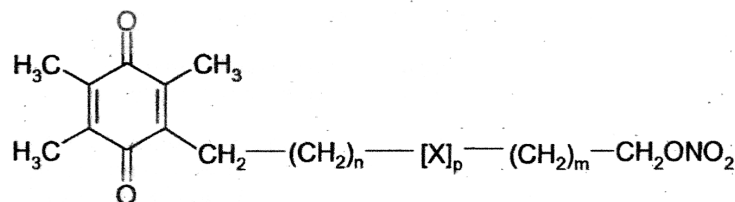
10 m es un número entero desde 0 hasta 6; preferiblemente m es un número entero desde 0 hasta 3;

p es 0.

En otra realización de la invención, el compuesto tiene la fórmula (Ib) o (Ic)



(Ib)



(Ic)

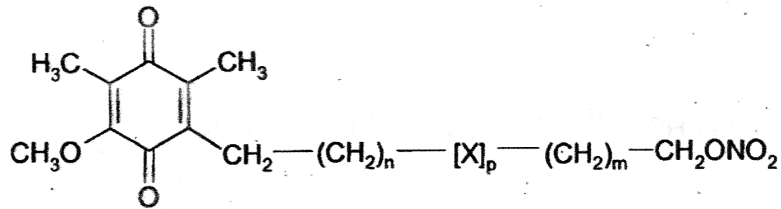
en las que

n es un número entero desde 0 hasta 10; preferiblemente n es un número entero desde 0 hasta 6;

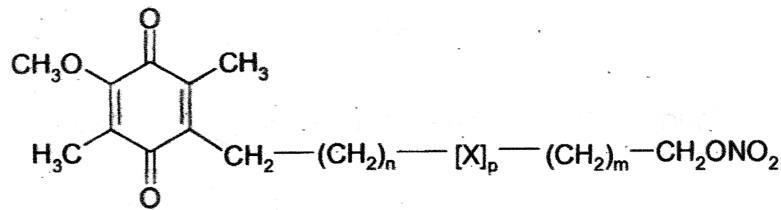
m es un número entero desde 0 hasta 6; preferiblemente m es un número entero desde 0 hasta 3;

p es 1 y X es O o S.

5 En otra realización de la invención, el compuesto tiene la fórmula (Id) o (Ie)



(Id)



(Ie)

en las que

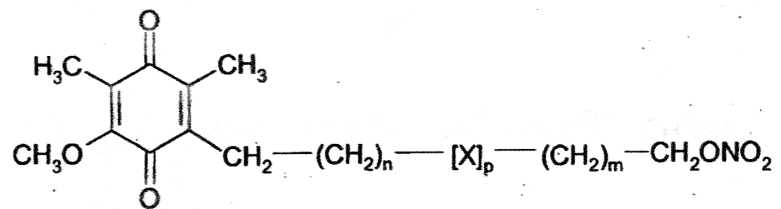
n es un número entero desde 0 hasta 10; preferiblemente n es un número entero desde 0 hasta 6;

m es un número entero desde 0 hasta 6; preferiblemente m es un número entero desde 0 hasta 3;

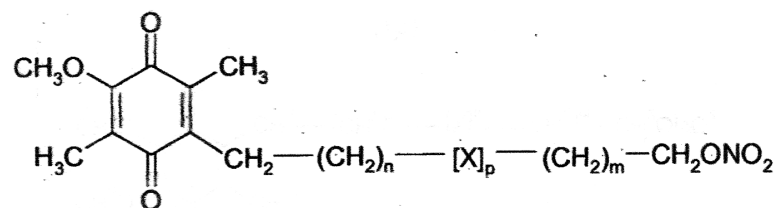
10 p es un número entero desde 0 hasta 1;

X es 0, S o es -CHONO<sub>2</sub>, con la condición de que cuando X es -CHONO<sub>2</sub>, entonces m es 0.

En otra realización de la invención, el compuesto tiene la fórmula (Id) o (Ie)



(Id)



(Ie)

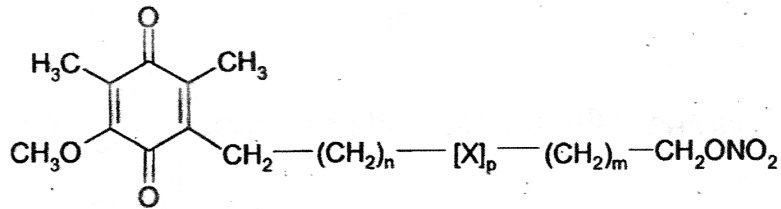
en las que

n es un número entero desde 0 hasta 10; preferiblemente n es un número entero desde 0 hasta 6;

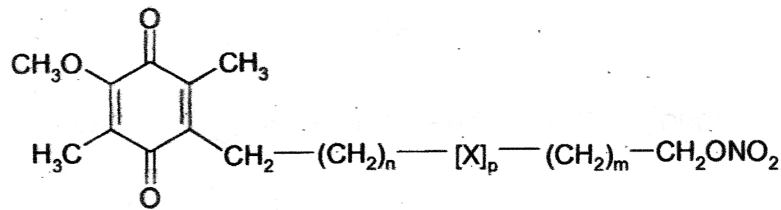
m es un número entero desde 0 hasta 6; preferiblemente m es un número entero desde 0 hasta 3;

p es 0.

5 En otra realización de la invención, el compuesto tiene la fórmula (Id) o (Ie)



(Id)



(Ie)

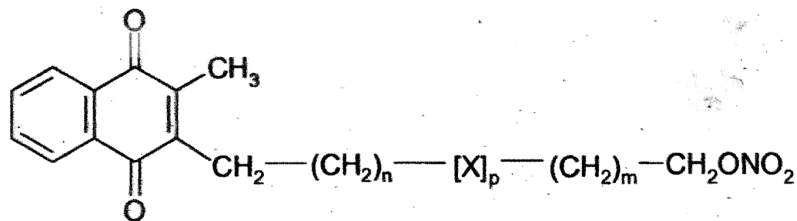
en las que

n es un número entero desde 0 hasta 10; preferiblemente n es un número entero desde 0 hasta 6;

m es un número entero desde 0 hasta 6; preferiblemente m es un número entero desde 0 hasta 3;

10 p es 1 y X es O o S.

En otra realización de la invención, el compuesto tiene la fórmula (If)



(If)

en la que

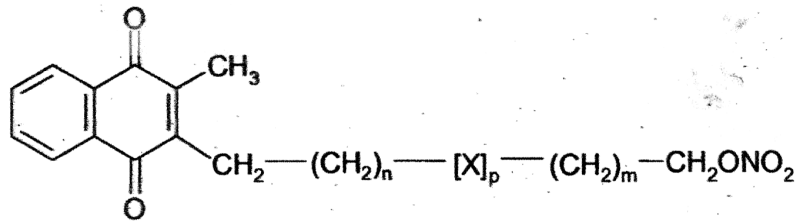
n es un número entero desde 0 hasta 10; preferiblemente n es un número entero desde 0 hasta 6;

15 m es un número entero desde 0 hasta 6; preferiblemente m es un número entero desde 0 hasta 3;

p es 0.

En otra realización de la invención, el compuesto tiene la fórmula (If)





(If)

en la que

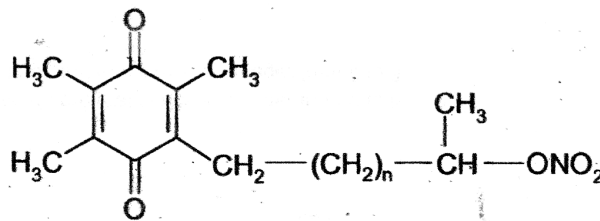
n es un número entero desde 0 hasta 10; preferiblemente n es un número entero desde 0 hasta 6;

m es un número entero desde 0 hasta 6; preferiblemente m es un número entero desde 0 hasta 3;

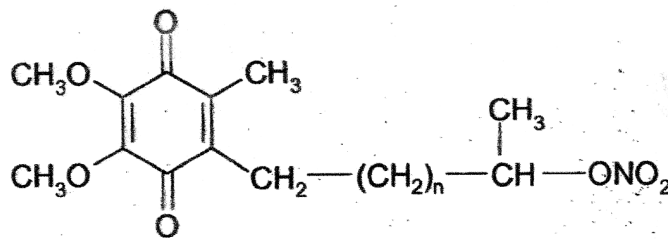
5 p es 1;

X es 0, S o es -CHONO<sub>2</sub>, con la condición de que cuando X es -CHONO<sub>2</sub>, entonces m es 0.

En otra realización de la invención, el compuesto o los estereoisómeros del mismo tienen la fórmula (Ig) o (Ih)



(Ig)

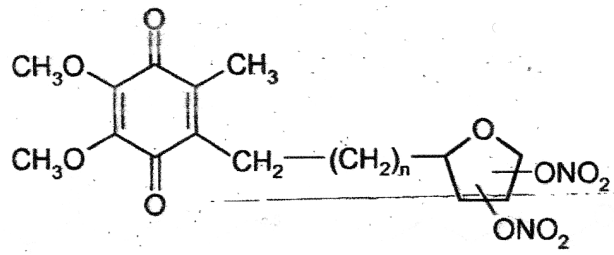


(Ih)

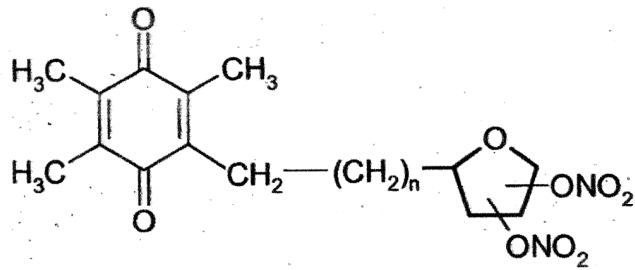
10 en las que

n es un número entero desde 0 hasta 10; preferiblemente n es un número entero desde 0 hasta 6.

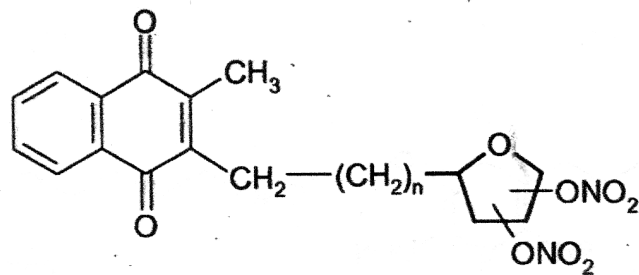
En otra realización de la invención, el compuesto o los estereoisómeros del mismo tienen la fórmula (Ii), (Ij) o (Ik)



(Ii)



(II)



(Im)

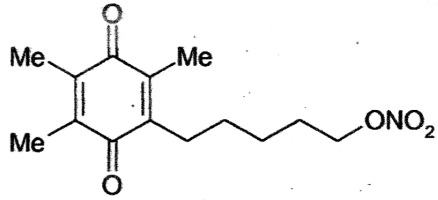
en las que

n es un número entero desde 0 hasta 10; preferiblemente n es un número entero desde 0 hasta 6.

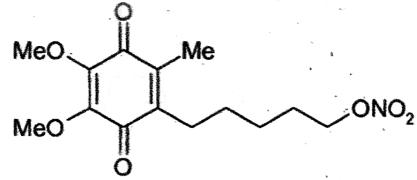
Otra realización de la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) seleccionado entre el grupo

5

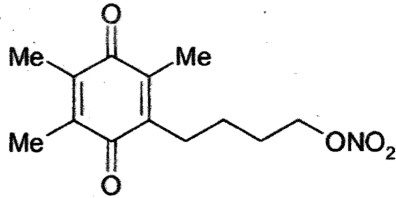
10



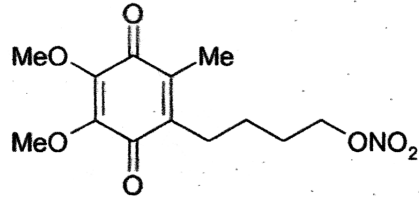
(1)



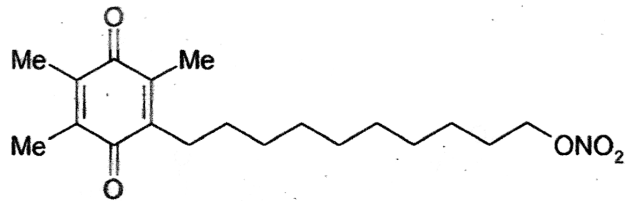
(2)



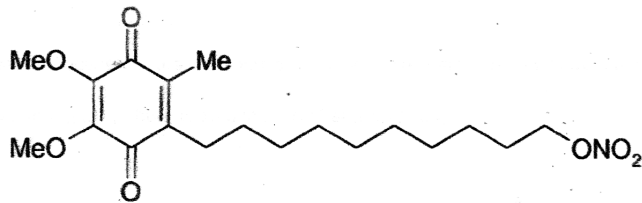
(3)



(4)



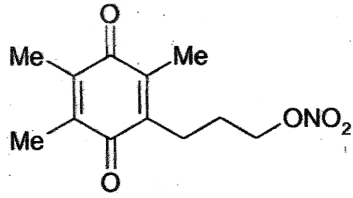
(5)



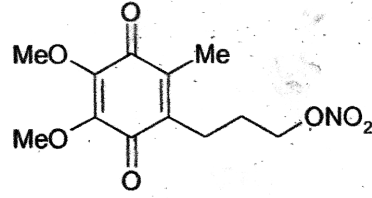
(6)

5

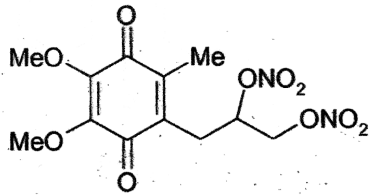
10



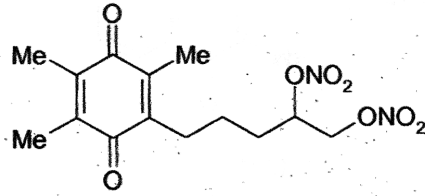
(7)



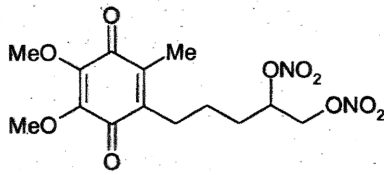
(8)



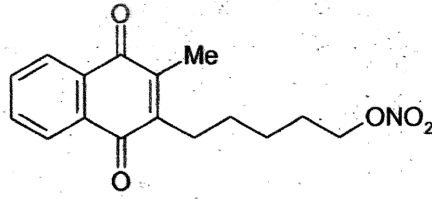
(9)



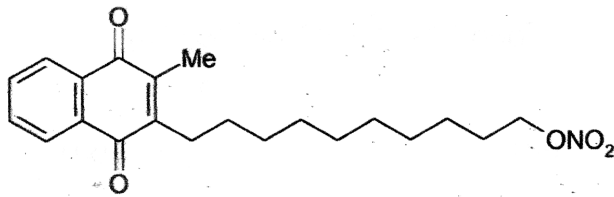
(10)



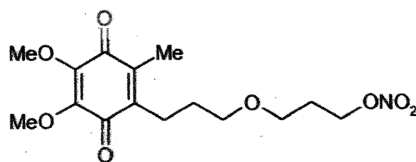
(11)



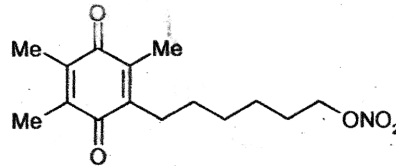
(12)



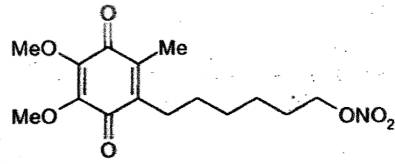
(13)



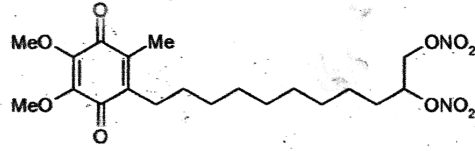
(14)



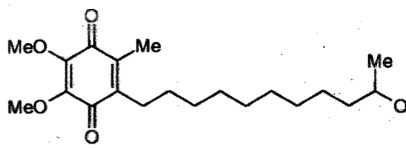
(15)



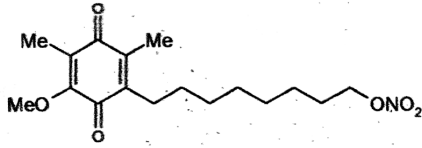
(16)



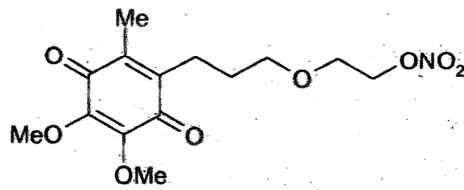
(17)



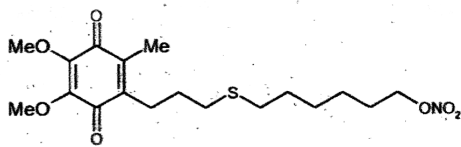
(18)



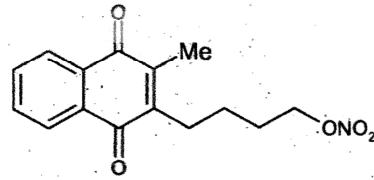
(19)



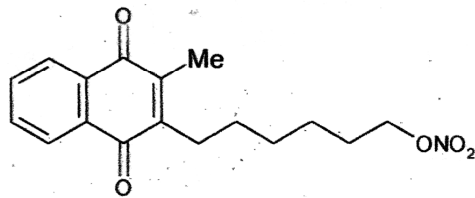
(20)



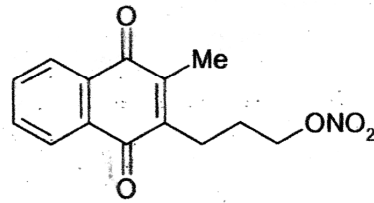
(21)



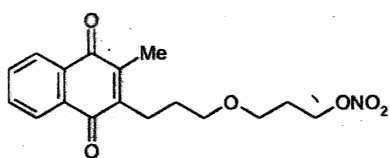
(22)



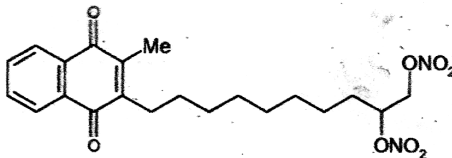
(23)



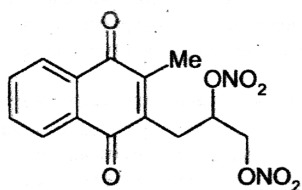
(24)



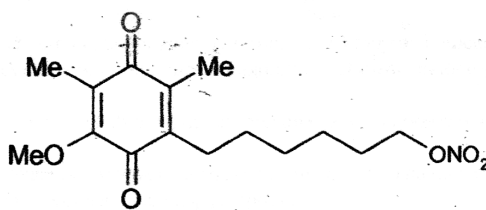
(25)



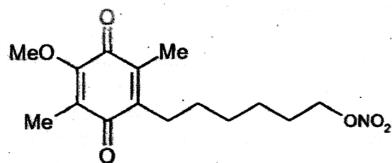
(26)



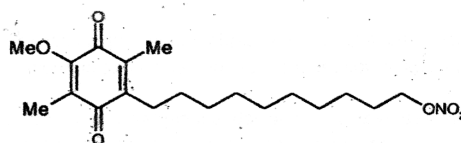
(27)



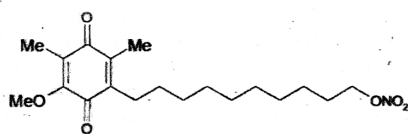
(28)



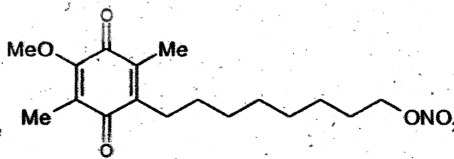
(29)



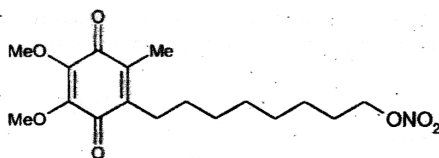
(30)



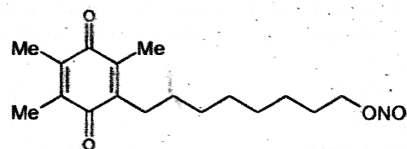
(31)



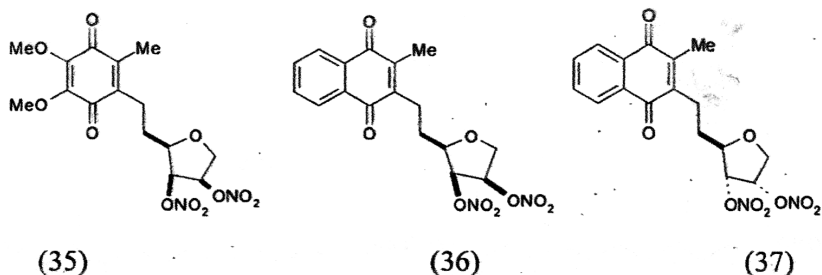
(32)



(33)



(34)



Los ensayos realizados demostraron que los compuestos de fórmula (I) muestran una actividad de vasodilatación comparable con la del mononitrato de isosorbida. Además, manifiestan una tolerancia y/o efectos secundarios significativamente inferior comparada con la observada con el mononitrato de isosorbida. En consecuencia, los compuestos de la invención pueden usarse como fármacos con efecto de vasodilatación para el tratamiento de estados patológicos en los que un déficit de NO juega un papel importante en sus patogénesis.

Adicionalmente, los compuestos de fórmula (I) pueden igualmente usarse en una terapia para la prevención y/o tratamiento de la hipertensión pulmonar, el tratamiento y/o prevención de disfunciones del sistema circulatorio que implican vasculopatías, preferiblemente hipertensión arterial pulmonar, anemia drepanocítica, esclerosis sistémica, escleroderma, distrofias musculares tal como distrofia muscular de Duchenne y distrofia muscular de Becker, vasculopatía por aloinjerto cardíaco, estados patológicos en los que el estrés oxidativo juega un papel importante en su patogénesis, y/o lesión tisular debida a isquemia y/o debida a reperfusión por isquemia, enfermedades oftálmicas, glaucoma e hipertensión ocular.

Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse por diferentes vías. Por ejemplo, pueden administrarse oralmente en la forma de preparaciones farmacéuticas tales como comprimidos, cápsulas, jarabes y suspensiones, parenteralmente en la forma de soluciones o emulsiones, etc. Igualmente, pueden administrarse tópicamente en la forma de cremas, pomadas, bálsamos, y transdérmicamente por ejemplo mediante el uso de parches o vendajes. Las preparaciones pueden comprender vehículos, excipientes, activadores, agentes quelantes, estabilizadores, etc., aceptables fisiológicamente. En el caso de inyecciones pueden ser incorporados tampones, agentes solubilizantes o isotónicos aceptables fisiológicamente.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención pueden comprender además un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (NSAID), un fármaco esteroide, un agente trombolítico tal como activador plasminógeno uroquinasa, estreptoquinasa, alteplasa o anistreplasa.

Como alternativa, las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden comprender además un agente hipolipidémico, preferiblemente simvastatina, lovastatina, atorvastatina, pravastatina, fluvastatina, eptastatina, lifibrol, acifran, acitemato, glunicato o rosuvastatina.

La presente invención se refiere igualmente a composiciones que comprenden un donante de óxido nítrico de fórmula (I) en combinación con uno o más ingredientes activos seleccionados entre el grupo que consiste en agonista adrenérgico alfa, beta bloqueante, inhibidor de anhidrasa carbónica, análogos de prostaglandina, fármacos anti-inflamatorios no esteroideos, fármacos anti-inflamatorios esteroideos.

Los ejemplos de agonistas adrenérgicos alfa adecuados son brimonidina, apraclonidina, clonidina.

Los ejemplos de beta bloqueantes adecuados son timolol, carteolol, betaxolol, levobunolol.

Los ejemplos de inhibidores de anhidrasa carbónica adecuados son dorzolamida, acetazolamida, brinzolamida, dorzolamida, diclorfenamida, metazolamida.

Los ejemplos de análogos de prostaglandina adecuados son bimatoprost, latanoprost, travoprost, unoprostone y tafluprost.

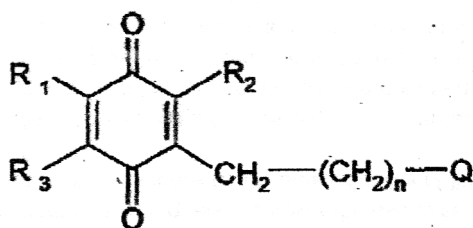
Los ejemplos de fármacos anti-inflamatorios no esteroideos son bromfenac, flurbiprofeno, naproxeno, ketoprofeno.

Los ejemplos de fármacos anti-inflamatorios esteroideos son dexametasona, fluocinolona acetónico, triamcinolona acetónico, budesonida, prednisolona.

La dosis diaria puede variarse dependiendo de los síntomas específicos, la edad, el peso corporal de los pacientes, el modo específico de administración, etc., y la dosis normal diaria para una persona adulta podría estar entre 0,1 hasta 1000 mg, y podría administrarse como una dosis única o dividida en varias dosis durante el día.

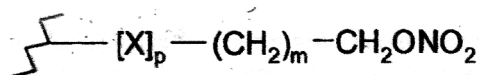
#### Síntesis general

## 1. Compuestos de fórmula (I)



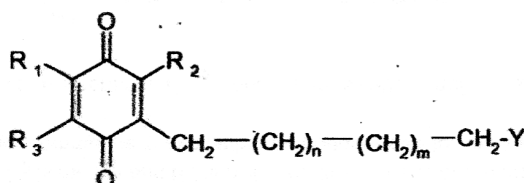
(I)

en la que  $n$ ,  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  son tal como anteriormente se han definido y  $Q$  es el grupo de fórmula (II)



(II)

- 5 en la que  $p$  es 0 y  $m$  es tal como anteriormente se ha definido, pueden sintetizarse mediante la nitración de un compuesto (V)



(V)

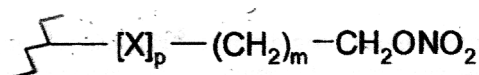
en la que  $Y$  es un átomo de halógeno o  $Y$  es  $-OH$ .

- 10 Cuando  $Y$  es un átomo de halógeno, el agente nitrato puede ser, por ejemplo,  $AgNO_3$  en acetonitrilo tal como se conoce en la literatura.

- 15 Cuando  $Y$  es  $OH$ , los compuestos (V) pueden nitrarse usando como agente nitrato una mezcla de anhídrido acético y  $HNO_3$  o anhídrido triflico y sales nitrato de tetra-alquilamonio en la presencia de una base tal como piridina, lutidina, 2,6-di-terc-butil-4-metilpiridina. Como alternativa, el grupo hidroxilo se convierte primeramente en el grupo mesilo o tosilo o triflato correspondiente y, a continuación, se nitra usando un agente nitrato apropiado, tal como los procedimientos conocidos de nitrato de tetraalquilamonio y nitrato sódico.

Los compuestos de fórmula (V) en los que  $Y$ ,  $n$ ,  $m$ ,  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  son tal como anteriormente se han definido, son conocidos en la literatura o se obtienen a partir de procedimientos descritos en la literatura (Duveau D.Y., Bioor. & Med. Chemistry, vol. 18, págs. 6429-6441, (2010)).

- 20 1.1 Como alternativa, los compuestos de fórmula (I) en los que  $n$ ,  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  son tal como anteriormente se han definido y  $Q$  es del grupo de la fórmula (II)

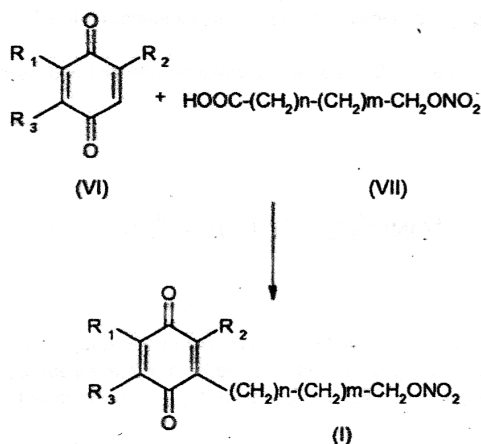


(II)

- 25 en la que  $p$  es 0 y  $m$  es tal como anteriormente se ha definido, pueden prepararse mediante la reacción de un compuesto (VI) con un ácido carboxílico de fórmula (VII),  $HOOC-(CH_2)_n-(CH_2)_m-CH_2ONO_2$ , en la presencia de sales de ácido peroxidisulfúrico tal como sales de de amonio o potasio y  $AgNO_3$  en un disolvente apropiado, tal como acetonitrilo o acetonitrilo/agua, bajo reflujo, tal como se describe por Breyer, S. y colaboradores en Chem. Med. Chem, vol.



4, (nº 5), págs. 761-768, (2009) o por Duveau D. Y, y otros, en Bioor. & Med. Chemistry, vol. 18, págs. 6429-6441, (2010)), o por Kayashima, Tomoko, y otros, en Bioor. & Med. Chemistry, vol. 18, (nº. 10), págs. 6305-6309, (2010), cuando los dos grupos R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tomados conjuntamente forman -CH=CH-CH=CH-.



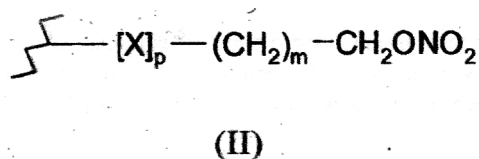
5 Los compuestos (VII) son conocidos en la literatura o pueden obtenerse mediante reacciones de nitración de los hidroxi ácidos correspondientes de fórmula (VIIa), HOOC-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-CH<sub>2</sub>-OH, o ácidos halógenos de fórmula (VIIb), HOOC-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-CH<sub>2</sub>-Hal, mediante reacciones conocidas. Los compuestos (VIIa) y (VIIb) se encuentran comercialmente disponibles o se obtienen a partir de procedimientos conocidos.

10 Los compuestos (VI) en los que R<sub>2</sub> es H o metilo y R<sub>1</sub> y R<sub>3</sub> son metoxi o R<sub>1</sub> y R<sub>3</sub> tomados conjuntamente forman -CH=CH-CH=CH-, se encuentran comercialmente disponibles

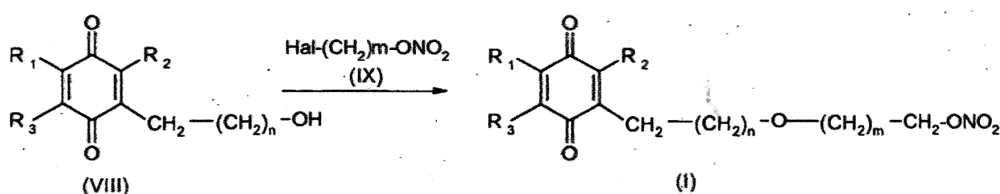
Los compuestos (VI) en los que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son metilo, son conocidos en la literatura y pueden prepararse a partir de compuestos comercialmente disponibles (véase, por ejemplo, Duveau D. Y, y otros, en Bioor. & Med. Chemistry, vol. 18, págs. 6429-6441, (2010), y Ejemplo 2).

15 Los compuestos (VI) en los que R<sub>2</sub> es metilo y R<sub>1</sub> y R<sub>3</sub> son diferentes y son metilo o metoxi, son conocidos en la literatura y pueden prepararse a partir de compuestos comercialmente disponibles (véase, por ejemplo, Duveau D. Y, y otros, en Bioor. & Med. Chemistry, vol. 18, págs. 6429-6441, (2010)).

2. El compuesto de fórmula (I) en la que n, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son tal como anteriormente se han definido y Q es el grupo de fórmula (II)



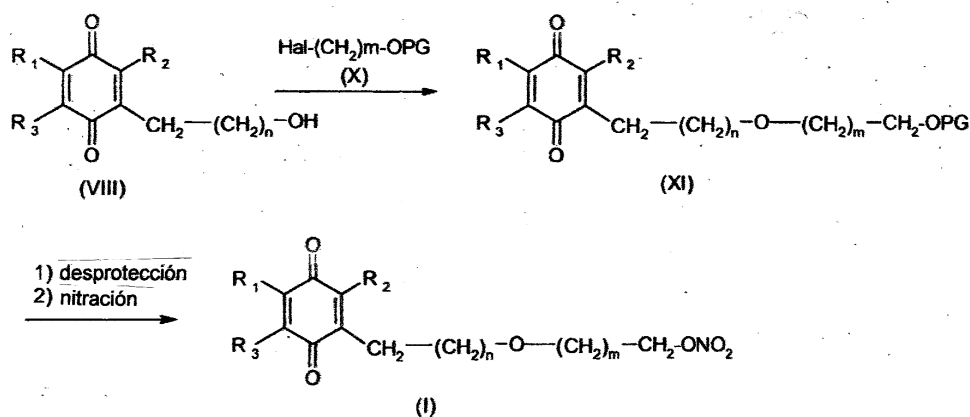
20 en la que p es 1, y X es O, puede sintetizarse mediante la reacción de un compuesto (VIII) con un halógenoalquilnitrato de fórmula (IX), Hal-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-ONO<sub>2</sub>, tal como se representa en el esquema a continuación,



en la presencia de una base, en un disolvente apropiado tal como acetonitrilo, tolueno, DMF, a una temperatura que varía desde 25 hasta 100°C, tal como se conoce en la literatura para la reacción de Williamson.

25 [El compuesto (VIII) puede prepararse tal como se ha descrito anteriormente para los compuestos (V) en los que Y es -OH].

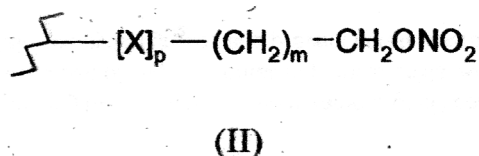
2.1 Como alternativa, los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse mediante el procedimiento siguiente:



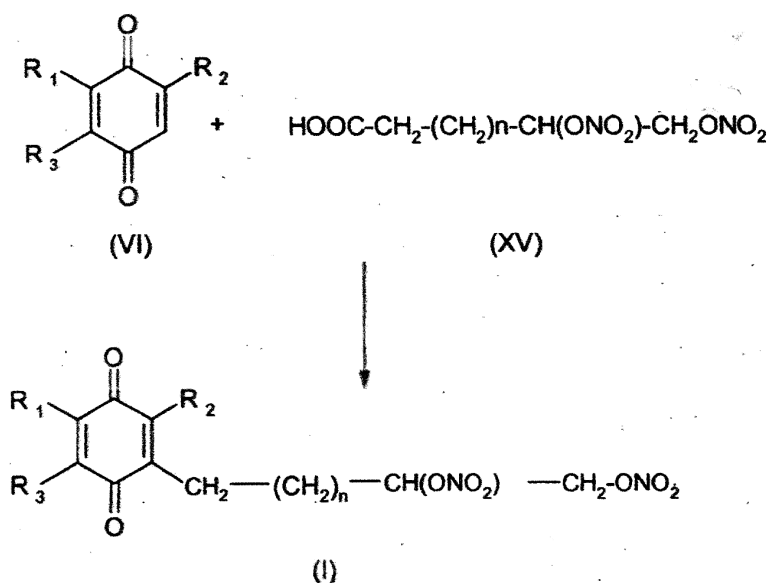
5 El compuesto (I) puede prepararse mediante la reacción de un compuesto de fórmula (VIII) con un halógenoalquilalcohol protegido de fórmula (X), en la que PG es un grupo de protección hidroxilo tal como dimetil-terc-butilsililo u otro derivado sililo, el grupo tritilo o el grupo bencilo, en la presencia de una base, en un disolvente apropiado tal como acetonitrilo, tolueno, DMF, a una temperatura que varía desde 25 hasta 100°C, tal como se conoce en la literatura para la reacción de Williamson. Los derivados quinona resultantes (XI) se convierten en el compuesto de fórmula (I) mediante desprotección y nitración con procedimientos conocidos en la literatura.

Los compuestos de fórmula (VIII) son conocidos en la literatura o se obtienen a partir de procedimientos descritos en la literatura (Duveau D. Y., *Bioor. & Med. Chemistry*, vol. 18, págs. 6429-6441, (2010)).

10 3. Compuestos de fórmula (I) en la que n, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son tal como han definido anteriormente y Q es el grupo de fórmula (II)

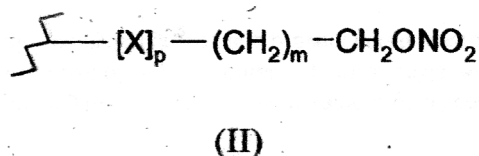


15 en la que m es 0, p es 1, y X es -CHONO<sub>2</sub>, pueden prepararse mediante la reacción de un compuesto (VI) en la presencia de sales de ácido peroxidisulfúrico, tales como sales de amonio o potasio, y AgNO<sub>3</sub>, en un disolvente apropiado tal como acetonitrilo o acetonitrilo/agua, bajo reflujo, tal como se describe para ácidos carboxílicos simples por Breyer, S. y colaboradores en *Chem. Med. Chem*, vol. 4, (n° 5), págs. 761-768, (2009) o por Duveau D. Y, y otros, en *Bioor. & Med. Chemistry*, vol. 18, págs. 6429-6441, (2010), o por Kayashima, Tomoko, y otros, en *Bioor. & Med. Chemistry*, vol. 18, (n° 10), págs. 6305-6309, (2010), cuando los dos grupos R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tomados conjuntamente forman -CH=CH-CH=CH-.

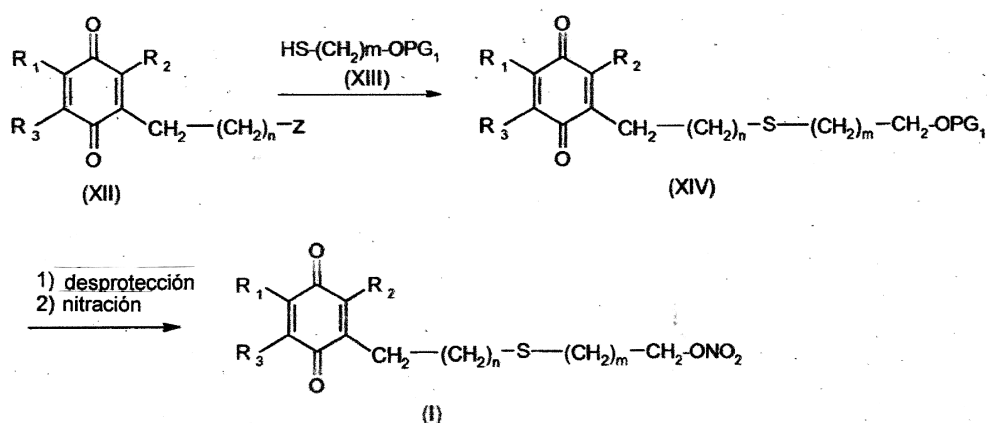


5 Los compuestos (XV) son conocidos en la literatura o pueden prepararse mediante reacciones de nitración de los ácidos insaturados correspondientes de fórmula (XVI),  $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}=\text{CH}_2$ , mediante reacciones conocidas tales como, por ejemplo, mediante nitración directa con  $\text{I}_2$  y  $\text{AgNO}_3$  o convirtiendo primeramente los ácidos insaturados de fórmula (XVI) en el diol (XVII),  $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{OH}$ , y, a continuación, nitración con  $\text{HNO}_3$  y anhídrido acético.

4. Compuesto de fórmula (I) en la que n,  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$  y  $\text{R}_3$  son tal como han definido anteriormente y Q es el grupo de fórmula (II)



10 en la que p es 1, y X es S, pueden prepararse tal como se representa en el esquema siguiente

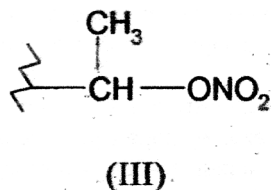


en el que Z es un átomo de halógeno o los grupos  $-\text{O}$ -mesilo o  $-\text{O}$ -tosilo y  $\text{PG}_1$  es un grupo de protección hidroxilo, tal como dimetil-terc-butilsililo u otros derivados sililo o el grupo tritilo.

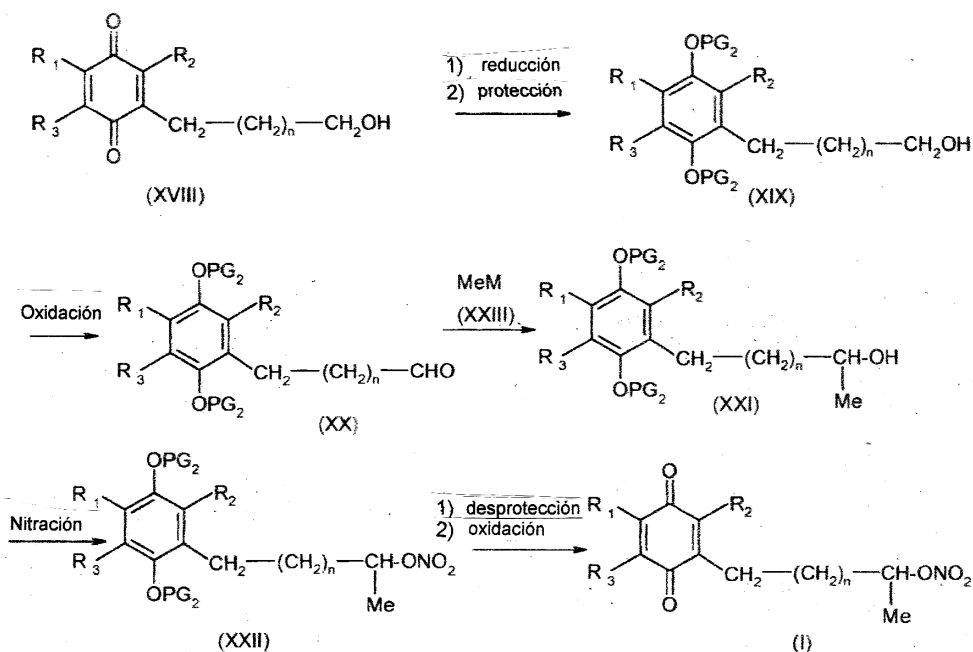
15 El compuesto (I) puede prepararse mediante la reacción de un compuesto (XII) con un compuesto tiol de fórmula (XIII) con procedimientos conocidos dependiendo del significado de Y. El derivado quinona resultante (XIV) se convierte en el compuesto de fórmula (I) mediante procedimientos de desprotección/nitración conocidos.

Los compuestos (XII) son conocidos en la literatura o se obtienen mediante procedimientos descritos en la literatura (Duveau D. Y, *Bioor. & Med. Chemistry*, vol. 18, págs. 6429-6441, (2010)).

3 5. El compuesto de fórmula (I) en la que n, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son tal como han definido anteriormente y Q es la fórmula (III)



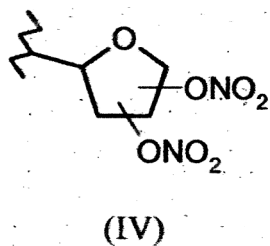
puede prepararse de acuerdo con el procedimiento representado a continuación:



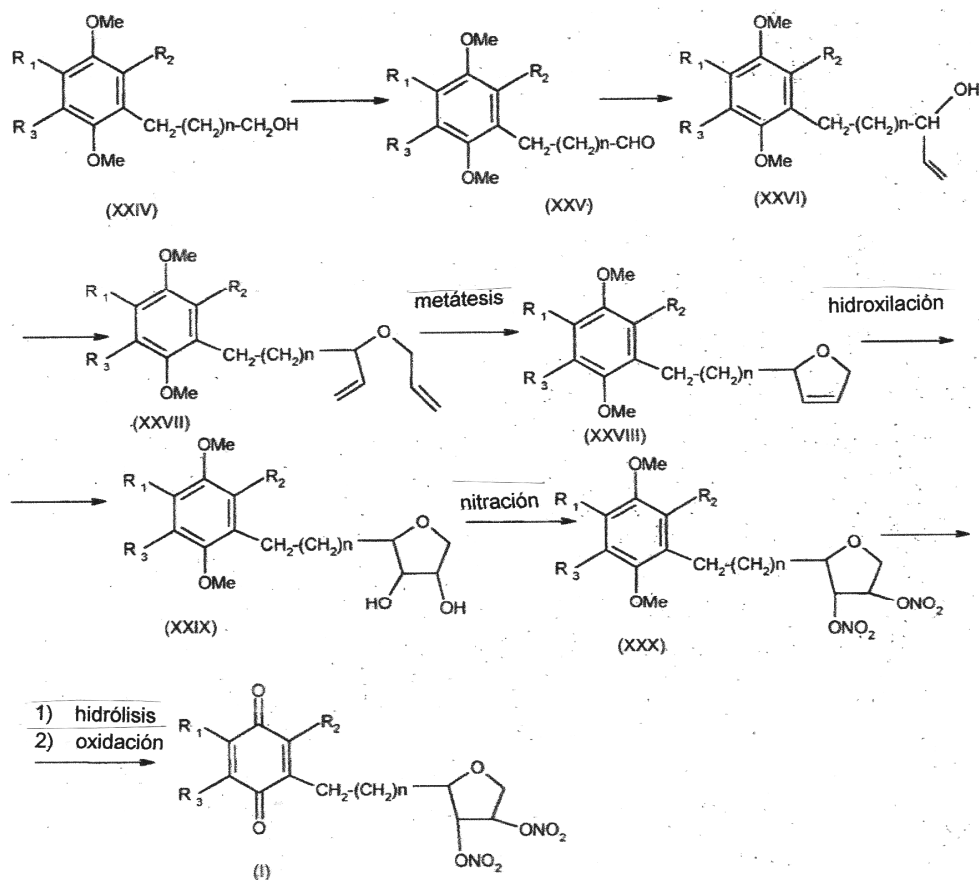
5 en el que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> n son tal como han definido anteriormente y PG<sub>2</sub> es un grupo de protección de oxígeno, tal como el grupo metilo o el boc.

Los compuestos (XVIII) son primeramente reducidos a fenoles, por ejemplo, con NaBH<sub>4</sub> o ditionito tal como se describe en la literatura (véase, por ejemplo, Duveau D. Y, *Bioor. & Med. Chemistry*, vol. 18, págs. 6429-6441, (2010)). Los grupos hidroxilo del compuesto (XIX) son protegidos y, a continuación, oxidados al aldehído con PCC u otros reactivos oxidantes de alcohol adecuados. El aldehído (XX) se alquila con un compuesto MeM (XXIII) en el que M es el grupo -Li o -Mg y Hal es un átomo de halógeno, usando procedimientos conocidos. A continuación, el alcohol (XXI) se nitra con procedimientos conocidos y, a continuación, el compuesto (XXII) se desprotege mediante procedimientos conocidos.

6. El compuesto de fórmula (I) en la que n, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son tal como han definido anteriormente y Q es el grupo de la fórmula (IV)



puede prepararse tal como se representa en el esquema siguiente:

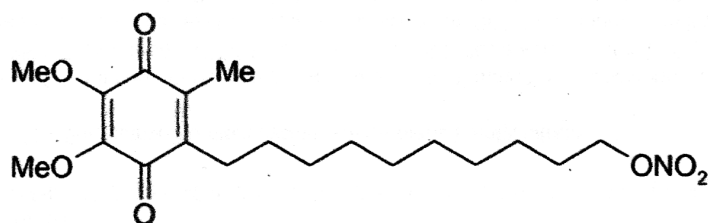


El compuesto (XXIV) se oxida al compuesto (XXV) y, a continuación, se vinila mediante procedimientos conocidos, para obtener el compuesto (XXVI). El compuesto (XXVII) se obtiene mediante la reacción clásica de Williamson y se transforma en el derivado furano (XXVIII) mediante procedimientos de metátesis conocidos. El compuesto (XXX) se prepara mediante reacción de hidroxilación y nitración del compuesto (XXVIII). El compuesto (I) se obtiene a partir de hidrólisis y re-oxidación del compuesto (XXX).

- 5
- 4 Los compuestos (XXIV), en los que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son tal como han definido anteriormente, son conocidos en la literatura y se preparan mediante procedimientos conocidos.

### Ejemplo 1

- 10 Síntesis de nitrato de 10-(4,5-dimetoxi-2-metil-3,6-dioxociclohexano-1,4-dienil)decilo (Compuesto (6))



Compuesto (6)

### Procedimiento A

- 15 Un matraz de fondo redondo de 500 ml, seco, conteniendo 2-(10-hidrodecil)-5,6-dimetoxi-3-metil ciclohexano-2,5-dieno-1,4-diona (7 g, 20,7 mmol), 2,6-di-terc-butil-4-metilpiridina (6,37 g, 31 mmol, 1,5 equiv) y nitrato de tetrabutilamonio (7,5 g, 24,8 mmol, 1,2 equiv) en diclorometano (250 ml), se enfrió a -70°C y se mantuvo a esta temperatura con agitación durante la adición gota a gota de una solución de anhídrido triflico (4 ml, 24,8 mmol, 1,2 equiv) en diclorometano (30 ml). La mezcla de reacción se agitó a -70°C durante 2 horas y, a continuación, se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó con H<sub>2</sub>O. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhi-

dro y el disolvente se eliminó en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (SNAP 340, sistema de gradiente desde 40/60 de acetato de etilo/n-hexano hasta 60/40 de acetato de etilo/n-hexano), proporcionado el compuesto del epígrafe en forma de un aceite de color rojizo (6,0 g, 75%).

#### Procedimiento B

##### 5 **Etap 1:** Síntesis de metanosulfonato de 10-(4,5-dimetoxi-2-metil-3,6-dioxociclohexano-1,4-dienil)decilo

A una solución de 2-(10-hidrosidecil)-5,6-dimetoxi-3-metil ciclohexano-2,5-dieno-1,4-diona (2,0 g, 5,91 mmol) y trietilamina (0,9 ml, 6,5 mmol, 1,1 equiv) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (20 ml), se agregó a 0°C una solución de cloruro de metanosulfonilo (505  $\mu\text{l}$ , 6,5 mmol, 1,1 equiv) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml), seguido de DMAP (10 mg). La reacción se dejó a temperatura ambiente durante 16 horas y, a continuación, se lavó sucesivamente con agua,  $\text{NaHCO}_3$  saturado, agua y salmuera. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (SNAP 100, sistema de gradiente desde 20/80 de acetato de etilo/n-hexano hasta 40/60 de acetato de etilo/n-hexano en 10 VC), proporcionado el compuesto del epígrafe en forma de un sólido de color naranja (2,21 g, 91%).

RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,22 (t, J = 6,6, 2H), 3,99 (s, 6H), 3,00 (s, 3H), 2,44 (t, J = 7,2, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,81 – 1,66 (m, 2H), 1,31 (m, 14H).

##### 15 **Etap 2:** Síntesis de nitrato de 10-(4,5-dimetoxi-2-metil-3,6-dioxociclohexano-1,4-dienil)decilo

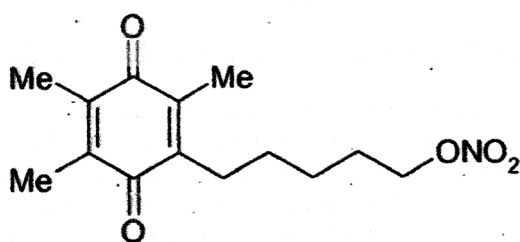
A una solución agitada de metanosulfonato de 10-(4,5-dimetoxi-2-metil-3,6-dioxociclohexano-1,4-dienil)decilo (2,21 g, 5,3 mmol) en BuOAc/MeCN (3:1, 5 ml), se agregó nitrato de tetrabutilamonio (0,32 g, 1,06 mmol, 0,2 equiv) y nitrato sódico (0,68 g, 7,95 mmol, 1,5 equiv). La reacción se calentó a 80°C durante 18 horas y, a continuación, se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua. La capa orgánica se extrajo, se lavó dos veces con agua y, a continuación, con salmuera, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (SNAP 100 g, sistema de gradiente desde 40/60 de acetato de etilo/n-hexano hasta 60/40 de acetato de etilo/n-hexano en 10 VC), proporcionado el compuesto del epígrafe en forma de un aceite de de color rojizo (1,81 g, 89%).

RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,44 (t, J = 6,6, 2H), 3,98 (s, 6H), 2,43 (d, J = 7,2, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,77 – 1,63 (m, 2H), 1,31 (m, 14H).

RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  184,40, 183,92, 144,73, 144,66, 142,35, 138,62, 74,24, 61,10, 29,59, 29,25, 29,19, 28,98, 28,53, 26,47, 26,12, 25,50, 11,97.

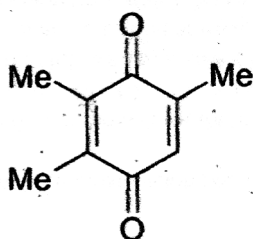
#### Ejemplo 2

Síntesis de nitrato de 5-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)pentilo (Compuesto (1))



(1)

**Etap 1:** Síntesis de 2,3,5-trimetil-p-benzoquinona



A una solución de trimetil-p-hidroquinona (1,5 g, 6,57 mmol),  $\text{I}_2$  (0,08 g, 0,33 mmol) y  $\text{H}_2\text{O}_2$  acuoso al 30% (0,33 ml, 2,90 mmol) en MeOH (20 ml) enfriada a 0°C, se agregó  $\text{H}_2\text{SO}_4$  conc. (0,33 ml, 0,93 mmol). La solución se agitó du-

rante 1 hora a 0°C y 2 horas a temperatura ambiente y, a continuación, se diluyó con Et<sub>2</sub>O (50 ml) y H<sub>2</sub>O (50 ml). Las dos fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con Et<sub>2</sub>O (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (50 ml) y salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (instrumento Biotage SP-1, columna SNAP 100 g, hexano/EtAc 95:5, 10 VC), proporcionando 0,70 g (rendimiento: 71%) del compuesto del epígrafe en forma de un sólido de de color naranja.

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,54 (s, 1H), 2,12 – 1,92 (m, 9H).

#### Etapa 2: Síntesis de ácido 6-(nitrooxi)hexanoico

A una solución de ácido 6-bromohexanoico (0,50 g, 2,56 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (10 ml), se agregó AgNO<sub>3</sub> (0,52 g, 3,07 mmol). La solución se calentó durante 20 minutos a 122°C. Las sales se separaron por filtración y el disolvente se evaporó. Se agregó EtOAc y las sales se separaron nuevamente por filtración, el disolvente se evaporó, proporcionando 0,40 g (rendimiento: 80%) del compuesto del epígrafe en forma de un aceite de color claro.

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,46 (t, J = 6,6, 2H), 3,39 (t, J = 7,3, 2H), 1,91 – 1,60 (m, 4H), 1,56 – 1,38 (m, 2H).

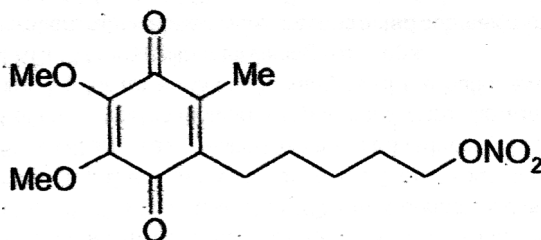
#### Etapa 3: Síntesis de nitrato de 5-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)pentilo

A una solución de 2,3,5-trimetil-p-benzoquinona (0,94 g, 6,28 mmol), ácido 6-(nitrooxi)hexanoico (1,12 g, 6,28 mmol) y AgNO<sub>3</sub> (1,28 g, 7,54 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (50 ml) calentada a 75°C, se agregó gota a gota una solución de K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub> (2,04 g, 7,54 mmol) en H<sub>2</sub>O (50 ml). La mezcla de reacción se agitó a 75°C durante 5 horas y, a continuación, se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se vertió en H<sub>2</sub>O (50 ml). El producto se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (instrumento Biotage SP-1, columna SNAP 100 g, hexano/EtAc 97:3, 10 VC, hexano/EtOAc, 95:5, 3VC), proporcionando 390 mg (rendimiento: 22%) del compuesto del epígrafe en forma de un aceite de color amarillo.

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,45 (m, 2H), 2,48 (t, J = 7,2, 2H), 2,11 – 1,92 (m, 9H), 1,87 – 1,66 (m, 2H), 1,53 – 1,35 (m, 4H).

#### Ejemplo 3

Síntesis de nitrato de 5-(4,5-dimetoxi-2-metil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)pentilo (Compuesto (2))



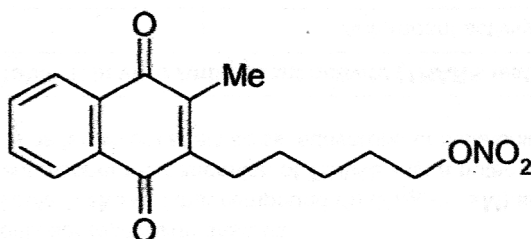
(2)

A una solución de 2,3-dimetoxi-5-metil-p-benzoquinona (0,93 g, 5,12 mmol), ácido 6-(nitrooxi)hexanoico (0,93 g, 5,12 mmol) (preparada tal como se describe en el Ejemplo 2, Etapa 2) y AgNO<sub>3</sub> (1,04 g, 6,14 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (50 ml) calentada a 75°C, se agregó gota a gota una solución de K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub> (1,66 g, 6,14 mmol) en H<sub>2</sub>O (50 ml). La mezcla de reacción se agitó a 75°C durante 5 horas y, a continuación, se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se vertió en H<sub>2</sub>O (50 ml). El producto se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (instrumento Biotage SP-1, columna SNAP 100 g, EtOAc en hexano desde 5% hasta 40% en 10VC), proporcionando 130 mg (rendimiento: 8%) del compuesto del epígrafe en forma de un aceite de color naranja.

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,53 – 4,59 (m, 2H), 3,98 (s, 6H), 2,55 – 2,38 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,87 – 1,64 (m, 2H), 1,52 – 1,37 (m, 4H).

#### Ejemplo 4

Síntesis de nitrato de 5-(3-metil-1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)pentilo (Compuesto (12))



(12)

- 5 A una solución de 2-metil-1,4-naftoquinona (1,06 g, 6,15 mmol), ácido 6-(nitrooxi)hexanoico (0,93 g, 5,12 mmol) y  $\text{AgNO}_3$  (0,88 g, 5,13 mmol) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (50 ml) calentada a  $75^\circ\text{C}$ , se agregó gota a gota una solución de  $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$  (1,66 g, 6,15 mmol) en  $\text{H}_2\text{O}$  (50 ml). La mezcla de reacción se agitó a  $75^\circ\text{C}$  durante 5 horas y, a continuación, se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se vertió en  $\text{H}_2\text{O}$  (50 ml). El producto se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (instrumento Biotage SP-1, columna SNAP 100 g, hex:EtOAc 95:5, 5VC y 90:10, 5 VC), proporcionado 760 mg (rendimiento: 48%) del compuesto del epígrafe en forma de un aceite de color amarillo.
- 10 RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,19 - 8,02 (m, 2H), 7,77 - 7,62 (m, 2H), 4,45 - 4,38 (m, 2H), 2,75 - 2,53 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,88 - 1,66 (m, 4H), 1,64 - 1,41 (m, 4H).

#### Ejemplo 5: Actividad antioxidante in vitro (ensayo TBARS)

- 15 Las propiedades antioxidantes del compuesto (6) (divulgado en el Ejemplo 1) y del compuesto (23) (divulgado en el Ejemplo 19) y los compuestos antioxidantes de referencia, se evaluaron después de peroxidación lipídica inducida por NADPH de lípidos de membrana en hepatocitos de rata, usando la detección de sustancias reactivas al ácido 2-tiobarbitúrico (TBARS) mediante espectroscopia visible.

- 20 Las membranas microsomales hepáticas procedentes de ratas Wistar macho (200 – 250 g), se prepararon mediante centrifugación diferencial (8000 g, 20 min; 120000 g, 1 hora) en un tampón de HEPES/sacarosa (10 mM, 250 mM, pH 7,4) y se almacenaron a  $-80^\circ\text{C}$ . La incubación se llevó a cabo a  $37^\circ\text{C}$  en un tampón Tris-HCl/KCl (100 mM/150 mM, pH 7,4) conteniendo membranas microsomales (2 mg prot/ml), ascorbato sódico (100  $\mu\text{M}$ ), y soluciones en DMSO de los compuestos ensayados. La peroxidación lipídica se inició mediante la adición de ADP- $\text{FeCl}_3$  y NADPH (Procedimiento A) ó 2,5  $\mu\text{M}$  de  $\text{FeSO}_4$  (Procedimiento B) (tal como se describe por Boschi D. y otros, *J. Med. Chem.*, vol. 49, págs. 2886-2897, (2006)). Se tomaron partes alícuotas procedentes de la mezcla de incubación a los 5, 15 y 30 minutos y se trataron con ácido tricloroacético (TCA) al 10% p/v. La peroxidación lipídica se evaluó mediante determinación espectrofotométrica (543 nm) de TBARS que consiste fundamentalmente en dialdehído malónico (MDA).
- 25 Las concentraciones de TBARS (expresadas en nmol/mg de proteína) se obtuvieron mediante interpolación con una curva patrón de MDA. La actividad antioxidante de los compuestos ensayados se evaluó como el porcentaje de inhibición de la producción de TBARS con respecto a las muestras de control, usando los valores obtenidos después de 30 minutos de incubación. Los valores  $\text{IC}_{50}$  se calcularon mediante análisis de regresión no lineal.

- 30 Los resultados mostrados en la Tabla 1, mostraron que los compuestos (6) ( $\text{IC}_{50} = 2 \mu\text{M}$ ) y (23) ( $\text{IC}_{50} = 1,4 \mu\text{M}$ ) probaron inhibir, de una manera dependiente de la concentración, la generación de TBARS con una potencia ( $\text{IC}_{50} = 2 \mu\text{M}$ ) que es superior a la de compuestos antioxidantes bien conocidos tales como ácidos ferúlico o caféico, edavarona o melatonina.

Compuesto	Actividad antioxidante $\text{IC}_{50}$ $\mu\text{M}$ (CL 95%)
Compuesto (6)	2,0 (1,4 – 2,3)
Compuesto (23)	1,4 (0,9 – 2,2)
Acido ferúlico	50,5 0,4 <sup>†*</sup>
Acido caféico	33 (32 – 34) <sup>‡</sup>
Edavarona	17 (15 – 18) <sup>‡a</sup>
Idebenona	1,6 (1,2 – 2,0)



Tabla 1: Actividad antioxidante in vitro (ensayo TBARS) (Cont.)	
Melatonina	476 (442 – 512) <sup>‡b</sup>
<sup>‡</sup> Procedimiento B; * ensayado a 1 mM de concentración; <sup>a</sup> Chegaev, K, y otros, <u>J. Med. Chem.</u> , vol. 52, págs. 574-578, (2009); <sup>b</sup> Chegaev, K, y otros, <u>J. Pineal Res.</u> , vol. 42, págs. 371-385, (2007)	

### Ejemplo 6: Actividad mediada por NO in vitro

La capacidad del compuesto (6) divulgado en el Ejemplo 1, para inducir la vasorelajación *in vitro*, que es un marcador funcional de liberación de NO, se evaluó sobre anillos aórticos de conejo pre-contraídos mediante metoxamina.

- 5 Se usaron aortas torácicas de conejos New Zealand machos o Sprague Dawley (SD) machos. Las aortas se introdujeron inmediatamente en tampón Krebs-HEPES (pH 7,4; composición en mM: 130,0 de NaCl, 3,7 de KCl, 14,9 de NaHCO<sub>3</sub>, 1,2 de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 1,2 de MgSO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O, 11,0 de glucosa, 10,0 de HEPES, 1,6 de CaCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O). El tejido conectivo se eliminó y las aortas se cortaron en segmentos anulares (4-5 mm de longitud). Cada anillo se introdujo en un baño de tejidos de 5 ml llenado con tampón Krebs-HEPES (37°C) aireado con O<sub>2</sub> al 95% y CO<sub>2</sub> al 5% y se ataron a un transductor de fuerza (Grass FT03), conectado a un BIOPAC MP150 System, para medición de la tensión isométrica. Las preparaciones se dejaron equilibrar durante 1 hora a una tensión de reposo de 2 g para las aortas de conejo y a 1 g para las aortas de rata, con cambios del tampón cada 15 minutos. A continuación, los anillos se estimularon mediante exposición a 90 mM de KCl (3 veces), con lavados intermedios.
- 10 Aorta de conejo. Después de equilibradas, las aortas de conejo se pre-contrajeron submáximamente con metoxamina (3 µM) y, cuando la contracción fue estable, se agregó acetilcolina (ACh, 3 µM). Una respuesta relajante a ACh indicó la presencia de un endotelio funcional. Después del lavado, los anillos se pre-contrajeron submáximamente con metoxamina 3 µM. Cuando se obtuvo un nivel de estado permanente de contracción, se obtuvo una curva de concentración-respuesta acumulativa a los compuestos ensayados (0,01-100 µM) en la presencia de un endotelio funcional.
- 15 Aorta de rata. Después de equilibradas, las aortas de rata se pre-contrajeron con KCl (90 mM) y, cuando la contracción fue estable, se agregó acetilcolina (ACh, 0,01-100 µM) para obtener una curva de concentración-respuesta acumulativa. Después del lavado, los anillos se pre-contrajeron nuevamente con KCl (90 mM). Cuando se obtuvo un nivel de estado permanente de contracción, se obtuvo una curva de concentración-respuesta acumulativa a los compuestos ensayados (0,01-100 µM).
- 20 Análisis de los datos. Los resultados se expresan como media ± SEM. Las respuestas vasculares se expresaron como porcentaje de relajación y se representaron frente a concentración. La sensibilidad de la aorta aislada a diferentes vasodilatadores se expresó como la concentración que provoca el 50% de las respuestas máximas (EC<sub>50</sub>). Las respuestas se cuantificaron en términos de valores de EC<sub>50</sub> y E<sub>máx</sub> (efecto de vasodilatación máximo), obtenidos a partir de la curva concentración-respuesta mediante ajuste de curva no lineal, usando el software GraphPad.
- 25 El compuesto (6) produjo una relajación dependiente de la concentración con EC<sub>50</sub> = 4,7±0,2 µM, logrando un 89±1% de relajación a la concentración más alta ensayada de 100 µM.
- 30

### Ejemplo 7: Efectos del Compuesto 6 y de 5-mononitrato de isosorbida (5-ISMN) en la hipertensión inducida por L-NAME en ratas

- 35 A fin de evaluar la actividad dependiente de NO *in vivo*, el Compuesto (6) se evaluó para determinar la eficacia de reducción de presión sanguínea sistólica (SBP) en un modelo de rata de privación de NO inducida por L-NAME y comparada con 5-ISMN.

- 40 Ratas SD macho en ayunas (250-300 g, n=3,5 por grupo), obtenidas de Harlan Italy (Correzzana, Milan, Italia), se trataron oralmente con compuestos ensayados o vehículo (DMSO:Methocel al 1%, 2/98 v/v) en un volumen total de 4 ml/kg mediante alimentación por sonda. En cada punto de tiempo (1, 3, 6 y 24 horas) los animales se anestesiaron profundamente con Zoletil® 100 (3 mg/kg), administrado intramuscularmente. Después de esto, se introdujo un catéter de presión (Samba Sensor, Harvard Apparatus, UK) dentro de la arteria carótida común para la medición de la presión sanguínea central. Se conectó un transductor de presión a un ordenador personal, con el fin de monitorizar en tiempo real el seguimiento de la presión. Después de 10 minutos de registro basal, se administró L-NAME (50 mg/kg) intraperitonealmente y se monitorizó el efecto sobre la SBP. Cuando la SBP se estabilizó (5 minutos sin variaciones) se interrumpió el registro. Para confirmar adicionalmente que la actividad funcional fue dependiente del NO, en cada punto de tiempo se midieron los niveles de nitrato-<sup>15</sup>N en sangre, siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 12.
- 45

Los resultados mostrados en la Tabla 2 mostraron que la inyección intraperitoneal de 50 mg/Kg de L-NAME a ratas anestesiadas indujo un incremento de presión sanguínea sistólica (SBP) de aproximadamente 70 mmHg (desde 129±5 hasta 197±9 mmHg). Cuando se administró oralmente, el donante de NO de referencia, 5-ISMN (30 mg/kg), contrarrestó la hipertensión inducida por L-NAME hasta 3 horas después del tratamiento, mientras que el Compuesto (6) (100 mg/kg) indujo un efecto más sostenido, previniendo dicho incremento de SBP durante 6 horas después de administración oral individual en ratas, lo que indica una liberación de NO sistémica eficaz y prolongada. De manera sorprendente, incluso si el Compuesto (6) liberó menos NO en comparación con el 5-ISMN, tal como se demuestra mediante los niveles en sangre de 15N-nitrito mostrado en la Tabla 2, este fue capaz de inducir una eficacia comparable sobre la presión sanguínea.

Tiempo (horas)	Delta vs basal (mmHg)	Delta vs basal (mmHg)	Niveles de 15N-nitrito (µM)	Delta vs basal (mmHg)	Niveles de 15N-nitrito (µM)
	Vehículo	5-ISMN (30 mg/kg)		Comp. (6) (100 mg/kg)	
1	67,8±11,6	10,5±6,1	11,0±0,5	53,5±4,5	1,3±0,2
3	67,8±11,6	6,5±2,4	8,7±0,7	14±3,8	1,4±0,4
6	67,8±11,6	51,2±6,7	6,5±0,5	38±3,6	1,1±0,2
24	67,8±11,6	83±9	0,34±0,06	67,7±16,8	0,39±0,1

#### Ejemplo 8: Evaluación de tolerancia *in vivo*

Con el fin de investigar si el Compuesto (6) indujo tolerancia al nitrato, tal como se observó para la mayoría de los fármacos que pertenecen a la clase nitrato, el modelo de rata de hipertensión inducida por L-NAME descrito en el Ejemplo 7 se llevó a cabo siguiendo un tratamiento oral repetido. Las ratas se trataron oralmente durante 5 días con vehículo, Compuesto (6) (100 mg/kg) o 5-ISMN (30 mg/kg). El Compuesto (6) contrarrestó la hipertensión inducida por L-NAME después de 5 días del tratamiento oral. Por el contrario, después de 5 días de tratamiento el nitrato de referencia 5-ISMN no mantuvo su eficacia en la prevención de la hipertensión inducida por L-NAME, lo que sugiere el desarrollo de tolerancia al nitrato. Los experimentos se llevaron a cabo en el efecto pico (1 hora para el 5-ISMN y 3 horas para el Compuesto (6)); los resultados se reportan en la Tabla 3.

	Delta vs basal (mmHg)	Delta vs basal (mmHg)	Delta vs basal (mmHg)
Tratamiento	Vehículo	5-ISMN (30 mg/kg)	Comp. (6) (100 mg/kg)
Agudo	67,8±11,6	10,5±6,1	14±3,8
Repetido	67,8±11,6	88±11,5	27,8±4

#### Ejemplo 9: Evaluación de tolerancia *ex vivo*

La tolerancia al nitrato se investigó adicionalmente comprobando los efectos vasculares del Compuesto (6) después de tratamiento repetido comparado con 5-ISMN. La respuesta vascular al propio compuesto se comprobó sobre aortas aisladas procedentes de ratas tratadas oralmente durante 5 días con el Compuesto (6) (100 mg/kg). La respuesta vascular se llevó a cabo tal como se ha descrito en el Ejemplo 6.

Las arterias de los animales tratados con el Compuesto (6) mostraron la misma sensibilidad al Compuesto (6) que las arterias de animales tratados únicamente con vehículo. Por el contrario, las aortas procedentes de animales tratados con el 5-ISMN (30 mg/kg) de referencia mostraron una respuesta vascular reducida al 5-ISMN comparada con las arterias de control, confirmándose, de esta forma, el desarrollo de tolerancia al nitrato. Las respuestas vasculares se llevaron a cabo 1 hora (ISMN) o 3 horas (Compuesto (6)) después de la última administración. En la Tabla 4 se muestran las concentraciones del compuesto ensayado que causó el 50% de la respuesta máxima (EC<sub>50</sub>).

Tratamiento	EC <sub>50</sub> (μM)	EC <sub>50</sub> (μM)
	5-ISMN (30 mg/kg)	Compuesto (6) (100 mg/kg)
Agudo	20±0,6	0,111±0,02
Repetido	127±48	0,18±0,02

#### Ejemplo 10: Evaluación de la disfunción endotelial

5 La vasodilatación dependiente del endotelio (respuesta vascular a la acetilcolina, ACh) se evaluó después de un tratamiento de 5 días con Compuesto (6) (100 mg/kg) o 5-ISMN (30 mg/kg). Una respuesta relajante a la ACh indicó la presencia de un endotelio funcional. La respuesta vascular se llevó a cabo tal como se ha descrito en el Ejemplo 6. Los valores de efectos de vasodilatación máximos (E<sub>max</sub>) mostrados en la Tabla 5, mostraron que el Compuesto (6) no modifica la vasorelajación dependiente del endotelio, en tanto que el 5-ISMN causó una respuesta reducida a la ACh.

Tratamiento	% de relajación (E <sub>max</sub> )	% de relajación (E <sub>max</sub> )
	5-ISMN (30 mg/kg)	Compuesto (6) (100 mg/kg)
Agudo	92,7±4,3	89,6±4,5
Repetido	78,2±9,2	84,3±7,5

#### 10 Ejemplo 11: Perfil farmacocinético (PK) en ratones

La absorción y propiedad de donación de No *in vivo* de los compuestos de la invención se valoraron mediante la evaluación de los niveles de <sup>15</sup>N-nitrito en sangre después de administración oral.

Compuestos ensayados:

- 15 - Nitrato-nitrógeno-15 de 10-(4,5-dimetoxi-2-metil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)decilo, que corresponde al Compuesto (6) conteniendo nitrógeno-15 (<sup>15</sup>N-Compuesto (6));
- Mononitrato de 5-isosorbida conteniendo nitrógeno-15 (5-ISMN<sup>15</sup>N)

20 Ratones CD1 machos (n=3/punto de tiempo) se trataron oralmente con <sup>15</sup>N-Compuesto (6) a 100 mg/kg o 5-ISMN<sup>15</sup>N (30 mg/kg). En cada punto de tiempo (5, 10, 15, 30, 60, 120, 240, 360, 480 y 1440 minutos) se extrajo sangre mediante punción cardíaca usando heparina para evitar la coagulación de la sangre. La proteína de las muestras de sangre se trató inmediatamente. Las muestras se analizaron mediante LC-MS/MS. En la Tabla 6 se reportan los niveles de <sup>15</sup>N-nitrito después de administración oral del Compuesto (6) (100 mg/kg) o de 5-ISMN<sup>15</sup>N (30 mg/kg) en ratones CD1.

Compuesto de ensayo	C <sub>max</sub> (microM)	T <sub>max</sub> (min)	AUC <sub>0-24</sub> (microM*min)
<sup>15</sup> N-Compuesto (6)	3,1±0,3	30	1225
5-ISMN <sup>15</sup> N	27,5±3	30	2758

#### Ejemplo 12: Perfil farmacocinético (PK) en ratas

25 La absorción y propiedad de donación de No *in vivo* de los compuestos de la invención se valoraron mediante la evaluación de los niveles de <sup>15</sup>N-nitrito en sangre después de administración oral.

Compuestos ensayados:

## ES 2 542 702 T3

- Nitrato-nitrógeno-15 de 5-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)pentilo que corresponde al Compuesto (1) conteniendo nitrógeno-15 (<sup>15</sup>N-Compuesto (1));
- Nitrato-nitrógeno-15 de 5-(4,5-dimetoxi-2-metil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)pentilo que corresponde al Compuesto (2) conteniendo nitrógeno-15 (<sup>15</sup>N-Compuesto (2));
- 5 - Nitrato-nitrógeno-15 de 4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butilo que corresponde al Compuesto (3) conteniendo nitrógeno-15 (<sup>15</sup>N-Compuesto (3));
- Nitrato-nitrógeno-15 de 4-(4,5-dimetoxi-2-metil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butilo que corresponde al Compuesto (4) conteniendo nitrógeno-15 (<sup>15</sup>N-Compuesto (4));
- 10 - Nitrato-nitrógeno-15 de 10-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)decilo que corresponde al Compuesto (5) conteniendo nitrógeno-15 (<sup>15</sup>N-Compuesto (5));
- Nitrato-nitrógeno-15 de 10-(4,5-dimetoxi-2-metil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)decilo que corresponde al Compuesto (6) conteniendo nitrógeno-15 (<sup>15</sup>N-Compuesto (6));
- Nitrato-nitrógeno-15 de 3-(3-(4,5-dimetoxi-2-metil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)propoxi)propilo que corresponde al Compuesto (14) conteniendo nitrógeno-15 (<sup>15</sup>N-Compuesto (14));
- 15 - Nitrato-nitrógeno-15 de 6-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)hexilo que corresponde al Compuesto (15) conteniendo nitrógeno-15 (<sup>15</sup>N-Compuesto (15));
- Nitrato-nitrógeno-15 de 6-(4,5-dimetoxi-2-metil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)hexilo que corresponde al Compuesto (16) conteniendo nitrógeno-15 (<sup>15</sup>N-Compuesto (16));
- 20 - Nitrato-nitrógeno-15 de 11-(4,5-dimetoxi-2-metil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)undecano que corresponde al Compuesto (17) conteniendo nitrógeno-15 (<sup>15</sup>N-Compuesto (17));
- Nitrato-nitrógeno-15 de 8-(5-metoxi-2,4-dimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)octilo que corresponde al Compuesto (19) conteniendo nitrógeno-15 (<sup>15</sup>N-Compuesto (19));
- Nitrato-nitrógeno-15 de 2-(3-(4,5-dimetoxi-2-metil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)propoxi)etilo que corresponde al Compuesto (20) conteniendo nitrógeno-15 (<sup>15</sup>N-Compuesto (20));
- 25 - Nitrato-nitrógeno-15 de 6-(3-metil-1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)hexilo que corresponde al Compuesto (23) conteniendo nitrógeno-15 (<sup>15</sup>N-Compuesto (23));
- Nitrato-nitrógeno-15 de 3-(3-(3-metil-1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)propoxi)propilo que corresponde al Compuesto (25) conteniendo nitrógeno-15 (<sup>15</sup>N-Compuesto (25));
- 30 - Nitrato-nitrógeno-15 de 6-(5-metoxi-2,4-dimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)hexilo que corresponde al Compuesto (28) conteniendo nitrógeno-15 (<sup>15</sup>N-Compuesto (28));
- Nitrato-nitrógeno-15 de 6-(4-metoxi-2,4-dimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)hexilo que corresponde al Compuesto (29) conteniendo nitrógeno-15 (<sup>15</sup>N-Compuesto (29));
- Nitrato-nitrógeno-15 de 8-(4-metoxi-2,4-dimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)octilo que corresponde al Compuesto (32) conteniendo nitrógeno-15 (<sup>15</sup>N-Compuesto (32));
- 35 - Nitrato-nitrógeno-15 de 8-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)octilo que corresponde al Compuesto (34) conteniendo nitrógeno-15 (<sup>15</sup>N-Compuesto (34));
- Mononitrato de 5-isosorbida conteniendo nitrógeno-15 (5-ISMN<sup>15</sup>N).

40 Ratas SD canuladas se trataron oralmente con los <sup>15</sup>N-Compuestos (6) a 30 mg/kg, 5-ISMN<sup>15</sup>N (30 mg/kg), o <sup>15</sup>N-Compuestos (1)-(5), (14)-(17), (19), (20), (23), (25), (28), (29), (32), (34), a 30 mg/kg. En cada punto de tiempo (5, 10, 15, 30, 60, 180, 360 y 440 minutos) se extrajo sangre usando heparina para evitar la coagulación de la sangre. La proteína de las muestras de sangre se trató inmediatamente. Las muestras se analizaron mediante LC-MS/MS.

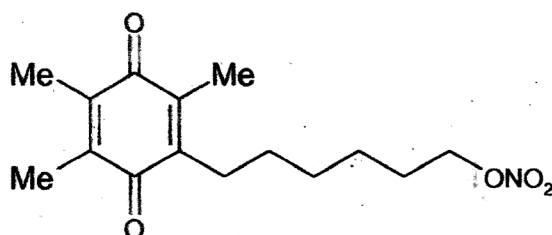
En la Tabla 7 se reportan los niveles en sangre de <sup>15</sup>N-nitrito después de administración oral de ratas SD con 5-ISMN<sup>15</sup>N (30 mg/kg) o con los compuestos correspondientes marcados con <sup>15</sup>N de la invención (30 mg/kg).

45 Todos los compuestos son capaces de liberar óxido nítrico después de administración oral en un margen (C<sub>max</sub>) que se ha visto que es capaz de contrarrestar la hipertensión inducida por L-NAME sin el desarrollo del fenómeno de la tolerancia a nitratos.

Tabla 7: Niveles de <sup>15</sup> N-nitrito en ratas			
Compuesto de ensayo	C <sub>max</sub> (microM)	T <sub>max</sub> (min)	AUC <sub>0-24</sub> (microM*min)
<sup>15</sup> N-Compuesto (1)	3,35±0,42	60	1248
<sup>15</sup> N-Compuesto (2)	1,92±0,25	60	1139
<sup>15</sup> N-Compuesto (3)	4,82±1,10	60	1404
<sup>15</sup> N-Compuesto (4)	3,33±0,1	15	832
<sup>15</sup> N-Compuesto (5)	1,89±0,42	180	1496
<sup>15</sup> N-Compuesto (6)	2,6±0,2	180	2469
<sup>15</sup> N-Compuesto (14)	1,52±0,11	60	694
<sup>15</sup> N-Compuesto (15)	3,65±0,58	180	2135
<sup>15</sup> N-Compuesto (16)	2,93±0,49	180	1559
<sup>15</sup> N-Compuesto (17)	2,06±0,12	180	1666
<sup>15</sup> N-Compuesto (19)	3,16±0,32	60	1873
<sup>15</sup> N-Compuesto (20)	3,58±0,72	60	1154
<sup>15</sup> N-Compuesto (23)	4,05±0,53	180	2586
<sup>15</sup> N-Compuesto (25)	2,89±0,69	180	2010
<sup>15</sup> N-Compuesto (28)	3,74±0,42	60	1199
<sup>15</sup> N-Compuesto (29)	2,55±0,22	60	1309
<sup>15</sup> N-Compuesto (32)	1,98±0,57	180	1892
<sup>15</sup> N-Compuesto (34)	2,80±0,25	180	1477
5-ISMN <sup>15</sup> N	20,6±4,2	60	7399

### Ejemplo 13

Síntesis de nitrato de 6-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)hexilo (Compuesto (15))



(15)

#### 5 Etapa 1: Síntesis de 7-(nitrooxi)heptanoato de etilo

A una solución de 7-bromoheptanoato de etilo (1,40 g, 6,00 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (20 ml), se agregó AgNO<sub>3</sub> (1,23 g, 7,20 mmol). La solución se calentó durante 22 minutos a 120°C. Las sales se separaron por filtración y el disolvente se evaporó. Se agregó EtOAc y las sales se separaron nuevamente por filtración, el disolvente se evaporó, proporcionando 1,3 g (rendimiento: 100%) del compuesto del epigrafe en forma de un aceite de color claro.

10 RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,46 (t, 2H), 4,13 (q, 2H), 2,44 – 2,21 (m, 2H), 1,82 -1,54 (m, 4H), 1,54 – 1,31 (m, 4H), 1,31 – 1,16 (m, 3H).

**Etapa 2:** Síntesis de ácido 7-(nitrooxi)heptanoico

A una solución de 7-(nitrooxi)heptanoato de etilo (1,3 g, 6,0 mmol) enfriada a 4°C, se agregó gota a gota una solución de LiOH 2 M (7,5 ml, 150 mmol). La solución se agitó durante una noche a 4°C y, a continuación, se acidificó con HCl 3 N hasta pH = 1 y el producto se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron, proporcionando 0,91 g (rendimiento: 79%) de un aceite de color claro.

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,45 (t, 2H), 2,37 (t, 2H), 1,84 – 1,54 (m, 4H), 1,54 – 1,32 (m, 4H).

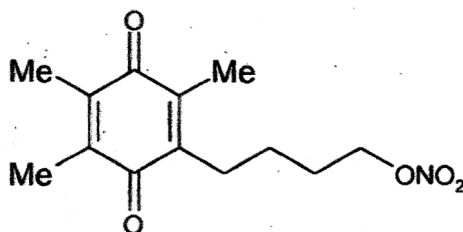
**Etapa 3:** Síntesis de nitrato de 6-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)hexilo

A una solución de 2,3,5-trimetil-p-benzoquinona (0,71 g, 4,71 mmol), ácido 7-(nitrooxi)heptanoico (0,91 g, 4,71 mmol) y AgNO<sub>3</sub> (0,80 g, 4,71 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (20 ml) calentada a 75°C, se agregó gota a gota una solución de K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub> (1,27 g, 4,71 mmol) en H<sub>2</sub>O (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a 75°C durante 5 horas y, a continuación, se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se vertió en H<sub>2</sub>O (20 ml). El producto se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (instrumento Biotage SP-1, columna SNAP 50 g, hexano/EtOAc 97:3, 20 VC), proporcionando 560 mg (rendimiento: 40%) del compuesto del epígrafe en forma de un aceite de color amarillo.

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,44 (t, 2H), 2,56 – 2,37 (m, 2H), 2,01 (s, 9H), 1,81 – 1,64 (m, 2H), 1,50 – 1,37 (m, 6H).

**Ejemplo 14**

Síntesis de nitrato de 4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butilo (Compuesto (3))



(3)

**Etapa 2:** Síntesis de 5-(nitrooxi)valerato de etilo

A una solución de 5-bromovalerato de etilo (0,63 g, 3,00 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (10 ml), se agregó AgNO<sub>3</sub> (0,61 g, 3,6 mmol). La solución se calentó durante 22 minutos a 120°C. Las sales se separaron por filtración y el disolvente se evaporó. Se agregó EtOAc y las sales se separaron nuevamente por filtración, el disolvente se evaporó, proporcionando 0,55 g (rendimiento: 96%) del compuesto del epígrafe en forma de un aceite de color claro.

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,53 – 4,38 (m, 2H), 4,14 (q, 2H), 2,45 – 2,24 (m, 2H), 1,85 – 1,64 (m, 4H), 1,26 (q, 3H).

**Etapa 3:** Síntesis de ácido 5-(nitrooxi)pentanoico

A una solución de 5-(nitrooxi)valerato de etilo (0,55 g, 2,87 mmol) enfriada a 4°C, se agregó gota a gota una solución de LiOH 2 N (4,0 ml, 7,5 mmol). La solución se agitó durante una noche a 4°C y, a continuación, se acidificó con HCl 3 N hasta pH = 1 y el producto se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron, proporcionando 0,47 g (rendimiento: 100%) de un aceite de color claro.

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,47 (t, 2H), 2,54 – 2,37 (m, 2H), 1,94 – 1,63 (m, 4H).

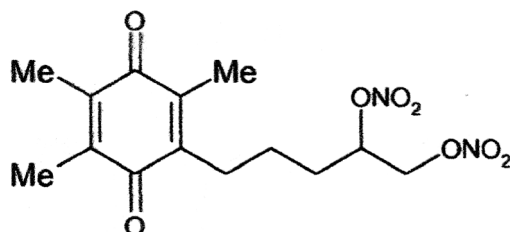
**Etapa 4:** Síntesis de nitrato de 4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butilo

A una solución de 2,3,5-trimetil-p-benzoquinona (0,50 g, 3,34 mmol), ácido 5-(nitrooxi)pentanoico (0,47 g, 2,87 mmol) y AgNO<sub>3</sub> (0,57 g, 3,34 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (20 ml) calentada a 75°C, se agregó gota a gota una solución de K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub> (1,08 g, 4,01 mmol) en H<sub>2</sub>O (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a 75°C durante 3 horas y, a continuación, se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se vertió en H<sub>2</sub>O (20 ml). El producto se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (instrumento Biotage SP-1, columna SNAP 50 g, hexano/EtOAc 97:3, 15 VC), proporcionando 220 mg (rendimiento: 24%) del compuesto del epígrafe en forma de un aceite de color amarillo.

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,47 (t, 2H), 2,61 – 2,44 (m, 2H), 2,01 (s, 9H), 1,86 – 1,68 (m, 2H), 1,61 – 1,42 (m, 2H).

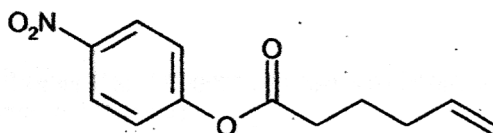
**Ejemplo 15**

Síntesis de dinitrato de 5-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)pentano-1,2-diilo (Compuesto (10))



(10)

**Etapa 1:** Síntesis de hex-5-enoato de 4-nitrofenilo



5

A una solución de 4-nitrofenol (2,0 g, 14,38 mmol) y ácido 5-hexenoico (1,7 ml, 14,38 mmol) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (30 ml) enfriada a  $0^\circ\text{C}$ , se agregaron en porciones hidrócloruro de dimetilaminopropil n-etil carbodiimida (EDAC) (3,3 g, 17,26 mmol) y dimetilaminopiridina (DMAP) (0,35 g, 2,88 mmol). La mezcla se agitó durante dos horas a temperatura ambiente y, a continuación, se lavó con una solución al 5% de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  (30 ml),  $\text{H}_2\text{O}$  (20 ml) y salmuera. La capa orgánica se secó y sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró, proporcionando 3,2 g (rendimiento cuantitativo) del compuesto del epígrafe en forma de un aceite de color pardo, el cual se usó sin ninguna purificación adicional.

10

**Etapa 2:** Síntesis de 5,6-bis(nitrooxi)hexanoato de 4-nitrofenilo

A una solución de hex-5-enoato de 4-nitrofenilo (1,0 g, 4,25 mmol) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (20 ml) enfriada a  $-10^\circ\text{C}$ , se agregaron  $\text{AgNO}_3$  (0,87 g, 5,1 mmol) y  $\text{I}_2$  (1,3 g, 5,1 mmol). La mezcla se agitó 20 minutos a  $-10^\circ\text{C}$  y, a continuación, se agregó  $\text{AgNO}_3$  (1,3 g, 7,65 mmol) y la mezcla se calentó a  $75^\circ\text{C}$  durante 24 horas. Las sales se separaron por filtración y el disolvente se evaporó. Se agregó  $\text{EtOAc}$  y las sales se separaron nuevamente por filtración, el disolvente se evaporó, proporcionando 1,1 g del compuesto del epígrafe, el cual se usó sin ninguna purificación adicional.

15

**Etapa 3:** Síntesis de ácido 5,6-bis(nitrooxi)hexanoico

A una solución de 5,6-bis(nitrooxi)hexanoato de 4-nitrofenilo (1,1 g, 3,04 mmol) en  $\text{THF/EtOH}$  (2:1, 15 ml) enfriada a  $0^\circ\text{C}$ , se agregó gota a gota  $\text{NaOH}$  2 N (4,6 ml, 9,12 mmol). La solución se agitó durante 30 minutos a  $0^\circ\text{C}$  y, a continuación, se eliminó el disolvente. Se agregaron  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml) y  $\text{H}_2\text{O}$  (10 ml) al residuo, se agregó  $\text{HCl}$  fumante, hasta  $\text{pH} = 1$ . Las dos fases se separaron y la orgánica se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron, proporcionando 470 mg del compuesto del epígrafe, el cual se usó sin ninguna purificación adicional.

20

25  $\text{RMN}^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,40 – 5,19 (m, 1H), 4,83 – 4,68 (m, 1H), 4,57 – 4,40 (m, 1H), 2,54 – 2,35 (m, 2H), 1,94 – 1,66 (m, 4H).

**Etapa 4:** Síntesis de dinitrato de 5-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)pentano-1,2-diilo

A una solución de 2,3,5-trimetil-p-benzoquinona (0,29 g, 1,96 mmol), ácido 5,6-bis(nitrooxi)hexanoico (0,47 g, 1,96 mmol) y  $\text{AgNO}_3$  (0,33 g, 1,96 mmol) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (10 ml) calentada a  $75^\circ\text{C}$ , se agregó gota a gota una solución de  $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$  (0,53 g, 1,96 mmol) en  $\text{H}_2\text{O}$  (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a  $75^\circ\text{C}$  durante 3 horas y, a continuación, se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se vertió en  $\text{H}_2\text{O}$  (10 ml). El producto se extrajo con  $\text{EtOAc}$  (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (instrumento Biotage SP-1, columna SNAP 50 g, hexano/ $\text{EtOAc}$  90:10, 15 VC), proporcionando 266 mg (rendimiento: 39%) del compuesto del epígrafe en forma de un aceite de color amarillo.

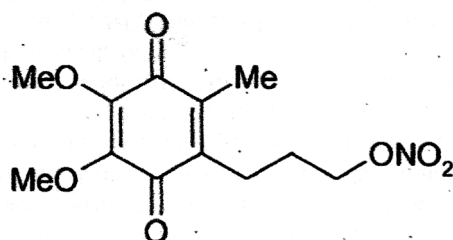
30

35

$\text{RMN}^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,46 – 5,25 (m, 1H), 4,82 – 4,67 (m, 1H), 4,57 – 4,39 (m, 1H), 2,53 (t, 2H), 2,08 – 1,95 (m, 9H), 1,89 – 1,66 (m, 2H), 1,66 – 1,45 (m, 2H).

**Ejemplo 16**

Síntesis de nitrato de 3-(4,5-dimetoxi-2-metil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)propilo (Compuesto (8))



(8)

**Etapa 1:** Síntesis de 4,5-dimetoxi-2-metiltriciclo[6.2.1.0<sup>2,7</sup>]undeca-4,9-dieno-3,6-diona

5 A una solución de 2,3-dimetoxi-5-metil-p-benzoquinona (4,0 g, 21,96 mmol) en ácido acético glacial (100 ml), se agregó ciclopentadieno recién destilado (2,8 ml, 32,94 mmol, 1,5 equiv) y la reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se enfrió a 0°C y se agregó hielo/agua. La capa acuosa se neutralizó usando NaOH acuoso 3 M y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron, proporcionando el compuesto del epígrafe  
10 (5,4 g, 98%), en forma de un aceite de color rojo oscuro.

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,16 (dd, J = 5,6, 2,9, 1H), 6,01 (dd, J = 5,6, 2,8, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,42 (s, 1H), 3,08 (s, 1H), 2,83 (d, J = 3,9, 1H), 2,07 (d, J = 12,6, 3H), 1,71 – 1,62 (m, 1H), 1,54 (dt, J = 9,1, 1,6, 1H).

**Etapa 2:** Síntesis de 2-alil-4,5-dimetoxi-7-metiltriciclo[6.2.1.0<sup>2,7</sup>]undeca-4,9-dieno-3,6-diona

15 A una solución agitada de 4,5-dimetoxi-2-metiltriciclo[6.2.1.0<sup>2,7</sup>]undeca-4,9-dieno-3,6-diona bruta (5,4 g) en THF seco (100 ml) enfriada a 0°C, se agregó en porciones terc-butóxido potásico (4,0 g, 32,9 mmol, 1,5 equiv). La reacción se volvió de color rojo oscuro y se agitó a esta temperatura durante otros 30 minutos y, a continuación, se agregó lentamente una solución de bromuro de alilo (2,9 ml, 35,1 mmol, 1,6 equiv) en THF seco (30 ml). La reacción se agitó durante 2 horas antes de la adición de agua (30 ml). La capa acuosa se acidificó a pH 2 y la solución se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato  
20 sódico, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (instrumento Biotage SP-1, columna SNAP 340, EtOAc en hexano desde 20% hasta 40% en 10 VC), proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de un aceite de color amarillo pálido (4,22 g, 67%).

25 RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,05 (d, J = 6,1, 2H), 5,90 – 5,69 (m, 1H), 5,10 (s, 1H), 5,05 (dd, J = 3,6, 2,1, 1H), 3,94 – 3,87 (m, 5H), 3,12 (d, J = 1,6, 1H), 3,05 – 2,99 (m, 1H), 2,70 (dd, J = 14,5, 7,6, 1H), 2,56 (dd, J = 14,5, 6,7, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,50 (s, 3H), 1,49 (s, 1H).

**Etapa 3:** Síntesis de 2-alil-3-metil-5,6-dimetoxi-1,4-benzoquinona

30 A una solución 2-alil-4,5-dimetoxi-7-metiltriciclo[6.2.1.0<sup>2,7</sup>]undeca-4,9-dieno-3,6-diona (4,1, 14,22 mmol g) en tolueno (50 ml) se calentó a reflujo durante 7 horas. A continuación, la reacción se enfrió y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (instrumento Biotage, columna SNAP 340, EtOAc en hexano desde 20% hasta 40% en 10 VC), proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de un aceite de color rojo (4,22 g, 67%).

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,83 – 5,65 (m, 1H), 6,07 (dd, J = 3,9, 1,5, 2H), 5,02 (dd, J = 3,6, 1,6, 1H), 3,99 (d, J = 1,1, 5H), 3,23 (d, J = 6,7, 2H), 2,08 – 1,96 (m, 3H).

**Etapa 4:** Síntesis de 1-alil-2,3,4,5-tetrametoxi-6-metilbenceno

35 A una solución agitada de 2-alil-3-metil-5,6-dimetoxi-1,4-benzoquinona (27 g, 121,5 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (2 g) en THF/agua (1/1, 700 ml de cada), se agregó ditionito sódico (211 g, 1,215 mol, 10 equiv). La reacción se agitó durante 30 minutos y, a continuación, se enfrió a 0°C y se agregó NaOH (73 g, 15 equiv). Después de 30 minutos de agitación, se agregó yoduro de metilo (100 ml, 1,215 mol, 10 equiv) y la reacción se mantuvo durante una noche a 40°C. La reacción se diluyó con agua (1 litro) y se extrajo tres veces con Et<sub>2</sub>O (500 ml cada vez). Las  
40 capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (Biotage SP4, 3 columnas SNAP 340, EtOAc en hexano desde 5% hasta 20% en 10 VC), proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de un aceite incoloro (19,7 g, 64%).



RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,91 (ddt, J = 16,0, 10,2, 5,8, 1H), 5,04 – 4,97 (m, 1H), 4,92 (dq, J = 17,1, 1,8, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,38 (dt, J = 5,8, 1,8, 2H), 2,18 (s, 3H).

**Etapa 5:** Síntesis de 1-(3-hidroxipropil)-2,3,4,5-tetrametoxi-6-metilbenceno

5 A una solución agitada de 1-*alil*-2,3,4,5-tetrametoxi-6-metilbenceno (6,8 g, 26,95 mmol) en THF seco (100 ml), se agregó a 0°C una solución 0,5 M de 9-BBN en THF (108 ml, 53,9 mmol, 2 equiv). La reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La reacción se enfrió a 0°C y simultáneamente se agregaron una solución acuosa de NaOH 3 M (44,1 ml) y una solución acuosa de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 30% (44,1 ml). La reacción se agitó durante 30 minutos y, a continuación, se agregó agua y, a continuación, Et<sub>2</sub>O (150 ml) y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se volvió a extraer dos veces con Et<sub>2</sub>O (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (instrumento Biotage, columna SNAP 340, EtOAc en hexano desde 30% hasta 60% en 10 VC), proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de un aceite incoloro (5,43 g, 74%).

10 RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,91 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,83 (d, J = 4,7, 3H), 3,77 (d, J = 6,6, 3H), 3,60 – 3,49 (m, 2H), 2,71 (t, J = 7,1, 2H), 2,40 (t, J = 6,3, 1H), 2,17 (s, 3H), 1,80 – 1,66 (m, 2H).

15 **Etapa 6:** Síntesis de metanosulfonato de 3-(2,3,4,5-tetrametoxi-6-metilfenil)propilo

A una solución agitada de 1-(3-hidroxipropil)-2,3,4,5-tetrametoxi-6-metilbenceno (5,4 g, 20 mmol) y Et<sub>3</sub>N (2,8 ml, 20,4 ml, 1,02 equiv) y DMAP (0,2 g) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (60 ml), se agregó a 0°C gota a gota cloruro de metanosulfonilo (2,31 g, 20,0 mmol, 1,01 equiv) y la reacción se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente y, a continuación, se diluyó con agua. La capa orgánica se separó y se lavó sucesivamente con agua, HCl acuoso 0,1 M, agua.

20 RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,27 (t, J = 6,6, 1H), 3,91 (s, 1H), 3,89 (s, 1H), 3,83 (d, J = 4,8, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,02 (s, 1H), 2,75 – 2,65 (m, 1H), 2,17 (s, 2H), 1,98 – 1,87 (m, 3H).

**Etapa 7:** Síntesis de nitrato de 3-(2,3,4,5-tetrametoxi-6-metilfenil)propilo

25 A una solución agitada de metanosulfonato de 3-(2,3,4,5-tetrametoxi-6-metilfenil)propilo (1,31 g, 3,77 mmol), nitrato de tetrabutilamonio (0,23 g, 0,75 mmol) y nitrato sódico (0,43 g, 5,07 mmol, 1,5 equiv) en una mezcla 3/1 de acetato de butilo y acetonitrilo (10 ml), se calentó a 90°C durante 16 horas y, a continuación, se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con agua y la capa orgánica se separó, se lavó con agua y a continuación, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (instrumento Biotage SP4, columna SNAP 100, EtOAc en *n*-hexano desde 20% hasta 30% en 10 VC), proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de un aceite incoloro (0,73 g, 45%).

30 RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,47 (t, J = 6,5, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 2,76 – 2,63 (m, 2H), 2,16 (d, J = 1,9, 3H), 1,98 – 1,82 (m, 2H).

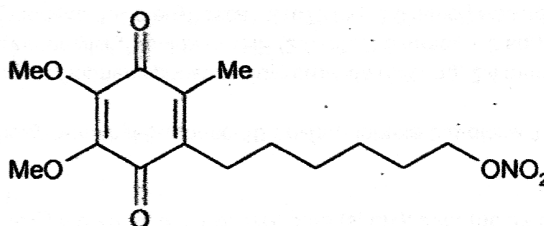
**Etapa 8:** Síntesis de nitrato de 3-(4,5-dimetoxi-2-metil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)propilo (Compuesto (8))

35 A una solución de nitrato de 3-(2,3,4,5-tetrametoxi-6-metilfenil)propilo (0,294 g, 0,929 mmol) en acetonitrilo/agua 1:1 (10 ml) enfriada a 0°C se agregó CAN (1,16 g, 2,05 mmol, 2 equiv). Después de 3 horas, la reacción se diluyó con H<sub>2</sub>O/EtOAc y la capa orgánica se separó, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (instrumento Biotage SP4, columna SNAP 100, EtOAc en *n*-hexano desde 20% hasta 30% en 10 VC), proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de un aceite de color naranja (0,198 g, 74%).

40 RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,47 (t, J = 6,3, 2H), 4,00 - 3,94 (m, 6H), 2,65 – 2,53 (m, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,94 – 1,79 (m, 2H).

**Ejemplo 17**

Síntesis de nitrato de 6-(4,5-dimetoxi-2-metil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)hexilo (Compuesto (16))



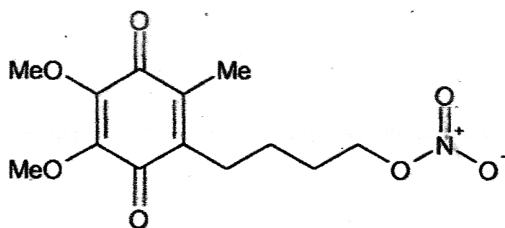
(16)

5 A una solución de 2,3-dimetoxi-5-metil-p-benzoquinona (1,04 g, 5,72 mmol), ácido 7-(nitrooxi)heptanoico (1,10 g, 5,72 mmol) y  $\text{AgNO}_3$  (0,97 g, 5,72 mmol) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (50 ml) calentada a  $75^\circ\text{C}$ , se agregó gota a gota una solución de  $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$  (1,55 g, 5,72 mmol) en  $\text{H}_2\text{O}$  (50 ml). La mezcla de reacción se agitó a  $75^\circ\text{C}$  durante 3 horas y, a continuación, se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se vertió en  $\text{H}_2\text{O}$  (50 ml). El producto se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (instrumento Biotage SP-1, columna SNAP 50 g, EtOAc en hexano desde 5% hasta 50% en 10 VC), proporcionado 125 mg (rendimiento: 7%) del compuesto del epígrafe en forma de un aceite de color rojo.

10 RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,50 – 4,38 (m, 2H), 3,96 (s, 6H), 2,54 – 2,36 (m, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,83 – 1,64 (m, 2H), 1,52 – 1,31 (m, 6H).

### Ejemplo 18

Síntesis de nitrato de 4-(4,5-dimetoxi-2-metil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butilo (Compuesto (4))



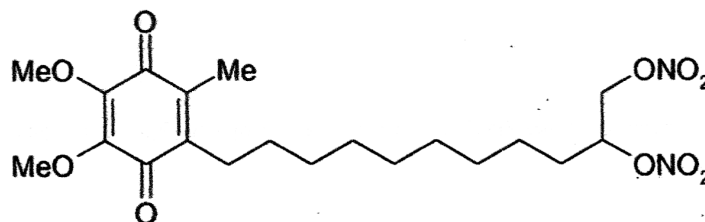
(4)

15 A una solución de 2,3-dimetoxi-5-metil-p-benzoquinona (0,54 g, 2,95 mmol), ácido 5-(nitrooxi)pentanoico (0,48 g, 2,95 mmol) y  $\text{AgNO}_3$  (0,50 g, 2,95 mmol) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (15 ml) calentada a  $75^\circ\text{C}$ , se agregó gota a gota una solución de  $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$  (0,96 g, 3,54 mmol) en  $\text{H}_2\text{O}$  (15 ml). La mezcla de reacción se agitó a  $75^\circ\text{C}$  durante 3 horas y, a continuación, se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se vertió en  $\text{H}_2\text{O}$  (10 ml). El producto se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (instrumento Biotage SP-1, columna SNAP 50 g, EtOAc en hexano desde 5% hasta 40% en 15 VC), proporcionado 90 mg de un aceite de color rojo (rendimiento: 10%).

20 RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,47 (t, 2H), 3,90 (s, 6H), 2,61 – 2,42 (m, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,86 – 1,69 (m, 2H), 1,60 – 1,41 (m, 2H).

### Ejemplo 19

25 Síntesis de dinitrato de 11-(4,5-dimetoxi-2-metil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)undecano-1,2-diilo (Compuesto (17))



(17)

**Etapa 1:** Síntesis de 10-(4,5-dimetoxi-2-metil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)decanal

30 A una solución de cloruro de oxalilo (1,0 ml, 11,82 mmol, 2 equiv) en diclorometano seco (40 ml) enfriada a  $-78^\circ\text{C}$ , se agregó a lo largo de un periodo de 5 minutos DMSO (1,68 ml, 23,64 mmol, 4 equiv). Después de 10 minutos de agitación a esta temperatura, se agregó a lo largo de un periodo de 5 minutos de idebenona (2,0 g, 5,91 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 ml). Después de otros 5 minutos de agitación, se agregó  $\text{Et}_3\text{N}$  (6,6 ml, 47,28 mmol, 8 equiv) y la reacción se agitó durante 1 hora y, a continuación, se dejó calentar a temperatura ambiente. Se agregó agua y la capa orgánica se extrajo, se lavó sucesivamente con HCl acuoso 0,1 M, agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (Biotage SP4, columna SNAP 100, EtOAc en hexano desde 20% hasta 40% en 10 VC), proporcionado el compuesto del epígrafe en forma de un sólido de color amarillo (1,68 g, 84%).

35

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,76 (d, J = 1,6, 1H), 3,99 (s, 6H), 2,42 (dt, J = 9,0, 4,4, 4H), 2,01 (s, 3H), 1,68 – 1,58 (m, 2H), 1,35 – 1,21 (m, 18H).

**Etapa 2:** Síntesis de 2,3-dimetoxi-5-metil-6-(undec-10-enil)ciclohexa-2,5-dieno-1,4-diona

5 A una solución agitada de bromuro de metiltrifenilfosfonio (860 mg, 2,4 mmol, 1,2 equiv) en THF seco, se agregó a 0°C a una solución 1 M de bis(trimetilsilil)amida en THF (2,5 ml, 2,6 mmol, 1,3 equiv). Después de 30 minutos de agitación, se agregó 10-(4,5-dimetoxi-2-metil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)decanal (672 mg, 2,0 mmol). La solución se volvió de color verde y, a continuación, parda. A continuación, se agregó agua para interrumpir la reacción y se acidificó a pH 4 con HCl 1 M. La reacción se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron (sulfato sódico), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (Biotage SP4, columna SNAP 100, EtOAc en hexano desde 15% hasta 40% en 10 VC), proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de un sólido de color amarillo (132 mg, 10%).

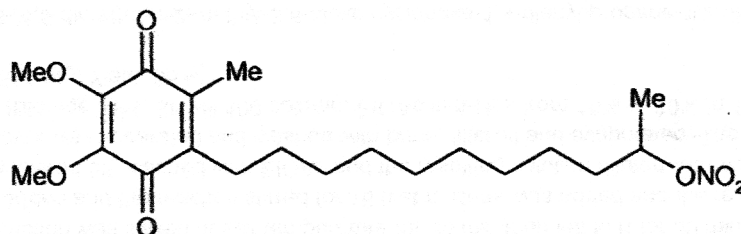
**Etapa 3:** Síntesis de dinitrato de 11-(4,5-dimetoxi-2-metil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)undecano-1,2-diilo (Compuesto (17))

15 A una solución agitada de 2,3-dimetoxi-5-metil-6-(undec-10-enil)ciclohexa-2,5-dieno-1,4-diona (130 mg, 0,39 mmol) y nitrato de plata (660 mg, 0,39 mmol, 1 equiv) en acetonitrilo enfriado a -15°C, se agregó yodo (100 mg, 0,39 mmol, 1 equiv). La reacción se agitó a esta temperatura durante 30 minutos y, a continuación, se agregó nitrato de plata (660 mg, 0,39 mmol, 1 equiv) y la reacción se calentó a 40°C durante 8 horas. La reacción se enfrió y se agregó salmuera. Después de 30 minutos de agitación, se agregó EtOAc y el precipitado se separó por filtración. La capa orgánica se separó y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (Biotage SP4, columna SNAP 100, EtOAc en hexano desde 15% hasta 40% en 10 VC), proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de un aceite de color rojizo (71 mg, 40%).

20 RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,27 (ddt, J = 10,0, 6,7, 3,3, 1H), 4,47 (dt, J = 12,8, 2,9, 1H), 4,47 (ddd, J = 12,8, 6,7, 4,2, 1H), 3,99 (s, 6H), 2,45 (t, J = 7,2, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,81 – 1,61 (m, 2H), 1,50 – 1,19 (m, 14H).

**Ejemplo 20**

25 Síntesis de nitrato de 11-(4,5-dimetoxi-2-metil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)undecan-2-ilo (Compuesto (18))



(18)

**Etapa 1:** Síntesis de 2-(10-hidroxicil)5,6-dimetoxi-3-metilbenceno-1,4-diol

**Etapa 2:** Síntesis de terc-butil dicarbonato de 2-(10-hidroxicil)5,6-dimetoxi-3-metil-1,4-fenileno

30 A una solución agitada de 2-(10-hidroxicil)5,6-dimetoxi-3-metilbenceno-1,4-diol (1 g, 2,94 mmol) y Et<sub>3</sub>N (0,9 ml, 6,47 mmol, 2,2 equiv) en THF seco (40 ml), se agregó a 0°C una solución de Boc<sub>2</sub>O (1,34 g, 6,17 mmol, 2,1 equiv) en THF seco (5 ml). La reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente y, a continuación, se diluyó con H<sub>2</sub>O/EtOAc. La capa orgánica se separó y se lavó con HCl 0,1 M, agua, NaHCO<sub>3</sub>, agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (Biotage SP4, columna SNAP 100, EtOAc en hexano desde 20% hasta 40% en 10 VC), proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de un aceite incoloro (1,26 g, 79%).

**Etapa 3:** Síntesis de terc-butil dicarbonato de 2,3-dimetoxi-5-metil-6-(10-oxodecil)-1,4-fenileno

40 A una solución agitada de terc-butil dicarbonato de 2-(10-hidroxicil)5,6-dimetoxi-3-metil-1,4-fenileno (900 mg, 1,66 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco enfriado a 0°C, se agregó PCC (0,54 g, 2,5 mmol, 1,5 equiv) y la reacción se agitó durante 6 horas a esta temperatura. A continuación, el sólido se separó por filtración y se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La capa orgánica se lavó con agua, HCl 1 M, agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (Biotage SP4, columna SNAP 50, EtOAc en hexano desde 15% hasta 30% en 10 VC), proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de un aceite incoloro (640 mg, 71%).

**Etapa 4:** Síntesis de terc-butil dicarbonato de 2-(10-hidroxiundecil)-5,6-dimetoxi-3-metil-1,4-fenileno

5 A una solución agitada de terc-butil dicarbonato de 2,3-dimetoxi-5-metil-6-(10-oxodecil)-1,4-fenileno (430 mg, 0,835 mmol) en THF seco (10 ml) enfriado a  $-78^{\circ}\text{C}$ , se agregó lentamente una solución 3 M de yoduro de metilmagnesio en  $\text{Et}_2\text{O}$  (0,4 ml, 1,2 mmol, 1,2 equiv) y la reacción se agitó durante 1 hora a esta temperatura y, a continuación, se dejó volver a la temperatura ambiente. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua y, a continuación, HCl acuoso 1 M para disolver las sales de magnesio. Se agregó EtOAc y la capa orgánica se extrajo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (instrumento Biotage SP1, columna SNAP 50 g, EtOAc en hexano desde 10% hasta 30% en 10 VC), proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de un aceite incoloro (364 mg, 79%).

**Etapa 5:** Síntesis de terc-butil dicarbonato de 2,3-dimetoxi-5-metil-6-(10-(nitrooxi)undecil)-1,4-fenileno

10 A una solución agitada de terc-butil dicarbonato de 2-(10-hidroxiundecil)-5,6-dimetoxi-3-metil-1,4-fenileno (310 mg, 0,561 mmol), nitrato de tetrabutilamonio (180 mg, 5,89 mmol, 1,05 equiv) y 2,6-di-terc-butil-4-metilpiridina (126 mg, 0,617 mmol, 1,1 equiv) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco enfriado a  $-78^{\circ}\text{C}$ , se agregó gota a gota anhídrido triflico (0,1 ml, 5,89 mmol, 1,1 equiv) y la reacción se agitó durante 1 hora a  $-78^{\circ}\text{C}$  y se dejó volver a la temperatura ambiente. A continuación, la reacción se interrumpió con agua y la capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (Biotage SP4, columna SNAP 100, EtOAc en hexano desde 20% hasta 30% en 10 VC), proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de un aceite amarillento (126 mg, 21%).

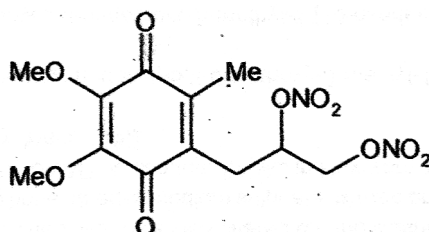
**Etapa 6:** Síntesis de nitrato de 11-(4,5-dimetoxi-2-metil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)undecan-2-ilo (Compuesto (18))

20 A una solución agitada de terc-butil dicarbonato de 2,3-dimetoxi-5-metil-6-(10-(nitrooxi)undecil)-1,4-fenileno (250 mg, 0,416 mmol), en EtOAc (10 ml), se trató con una solución 4 M de HCl en dioxano (0,41 ml, 1,66 mmol, 3 equiv) y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se evaporó a sequedad y, a continuación, se diluyó con  $\text{Et}_2\text{O}$  y se agregó  $\text{Ag}_2\text{O}$  (192 mg, 0,832 mmol, 2 equiv) y la reacción se agitó durante 2 horas. Las sales de plata se separaron por filtración y el residuo se purificó dos veces mediante cromatografía ultrarrápida (Biotage SP4, columna SNAP 100, EtOAc en hexano desde 20% hasta 40% en 10 VC), proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de un aceite de color rojo (94 mg, 52%).

25 RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,06 (dd, J = 12,6, 6,3, 1H), 3,99 (s, 6H), 2,45 (t, J = 7,2, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,76 – 1,46 (m, 6H), 1,45 – 1,20 (m, 18H).

**Ejemplo 21**

Síntesis de dinitrato de 3-(4,5-dimetoxi-2-metil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)propano-2-diilo (Compuesto (9))



(9)

30 **Etapa 1:** Síntesis de terc-butil dicarbonato de 2-alil-5,6-dimetoxi-3-metil-1,4-fenileno

A una solución agitada de 2-alil-5,6-dimetoxi-3-metilbenzo-1,4-quinona (1,2 g, 5,4 mmol) en EtOH (20 ml), se agregó en porciones borohidruro sódico (0,51 g, 13,5 mmol, 2,5 equiv) y la reacción se agitó durante 30 minutos. La reacción se enfrió a  $0^{\circ}\text{C}$  y se interrumpió cuidadosamente mediante la adición de agua. Se agregó EtOAc y la capa orgánica se separó, se lavó con agua, salmuera, se filtró y se evaporó. A continuación, el residuo se diluyó con THF seco (20 ml) y se agregaron  $\text{Et}_3\text{N}$  (2,26 ml, 16,2 mmol, 3 equiv) seguido de una solución de  $\text{Boc}_2\text{O}$  (3,5 g, 16,2 mmol, 3 equiv) en THF. La reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente y, a continuación, se lavó con agua, HCl 1 M, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (Biotage SP4, columna SNAP 100, EtOAc en n-hexano desde 10% hasta 20% en 10 VC), proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de un aceite incoloro (1,27 g, 55%).

**Etapa 2:** Síntesis de terc-butil dicarbonato de 2-(2,3-bis(nitrooxi)propil)-5,6-dimetoxi-3-metil-1,4-fenileno

45 A una solución agitada de terc-butil dicarbonato de 2-alil-5,6-dimetoxi-3-metil-1,4-fenileno (500 mg, 1,18 mmol) y nitrato de plata (200 mg, 1,18 mmol, 1 equiv) en acetonitrilo (15 ml) enfriada a  $-15^{\circ}\text{C}$ , se agregó yodo (300 mg, 1,18 mmol, 1 equiv) y la reacción se agitó a esta temperatura durante 30 minutos y, a continuación, se dejó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregó nitrato de plata (200 mg, 1,18 mmol, 1 equiv) y la reacción se agitó durante

16 horas a temperatura ambiente. Se agregó salmuera y la reacción se agitó durante 30 minutos. Las sales formadas se separaron por filtración, se lavaron con EtOAc y la solución resultante se diluyó con agua (30 ml) y EtOAc (30 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (Biotage SP4, columna SNAP 100, EtOAc en n-hexano desde 10% hasta 30% en 10 VC), proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de un aceite de color rojo (361 mg, 56%).

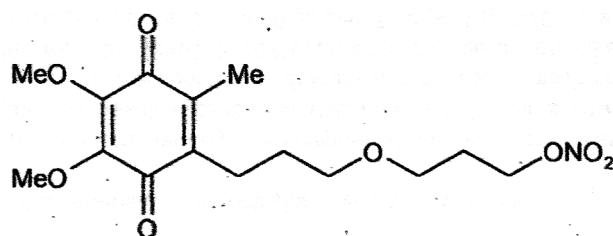
**Etapla 3:** Síntesis de dinitrato de 3-(4,5-dimetoxi-2-metil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)propano-2-diilo (Compuesto (9))

Una solución de terc-butil dicarbonato de 2-(2,3-bis(nitrooxi)propil)-5,6-dimetoxi-3-metil-1,4-fenileno (360 mg, 6,56 mmol) en Et<sub>2</sub>O, se trató con una solución 4 M de HCl en dioxano (0,5 ml) durante una noche. A continuación, la reacción se concentró hasta sequedad y se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida (Biotage SP4, columna SNAP 100, EtOAc en n-hexano desde 20% hasta 40% en 10VC), proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de un aceite de color rojo (31 mg, 13%).

Espectro de masa (EI), m/z 348,25 (M+H)<sup>+</sup> (C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub> requiere 347,24).

### Ejemplo 22

15 Síntesis de nitrato de 3-(3-(4,5-dimetoxi-2-metil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)propoxi)propilo (Compuesto (14))



(14)

**Etapla 1:** Síntesis de 1-[3-(aliloxi)propil]-2,3,4,5-tetrametoxi-6-metilbenceno

A una solución agitada de alcohol alílico (0,10 g, 1,72 mmol, 1,2 equiv) en THF seco se agregó hidruro sódico (0,046 g, 90% en aceite mineral, 1,4 equiv) y después de 10 minutos, se agregó metano sulfonato de 3-(2,3,4,5-tetrametoxi-6-metil)propilo (0,5 g, 1,43 mmol) y una cantidad catalítica de 15-corona-5. La reacción se calentó a 70°C durante una noche y, a continuación, se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (instrumento Biotage SP4, columna SNAP 100, EtOAc en n-hexano desde 15% hasta 30% en 8 VC), proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de un aceite incoloro (0,415 g, rendimiento: 93%).

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,94 (ddd, J = 22,6, 10,7, 5,5, 1H), 5,29 (dd, J = 17,2, 1,2, 1H), 5,17 (dd, J = 10,4, 1,2, 1H), 4,00 (d, J = 5,5, 2H), 3,90 (s, 6H), 3,82 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,49 (t, J = 6,5, 2H), 2,65 (dd, J = 9,0, 6,5, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,82 – 1,69 (m, 2H).

**Etapla 2:** Síntesis de 2-[3-(2,3,4,5-tetrametoxi-6-metilfenil)propoxi]propanol

A una solución agitada de 1-[3-(aliloxi)propil]-2,3,4,5-tetrametoxi-6-metilbenceno (0,415 g, 1,34 mmol) en THF seco se agregó a 0°C a una solución 0,5 M de 9-BBN en THF (2,9 ml, 1,2 equiv) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se enfrió a 0°C y simultáneamente se agregaron una solución acuosa 3 M de NaOH (2,2 ml) y una solución acuosa al 30% de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (2,2 ml). Después de 30 minutos, la capa orgánica se diluyó con Et<sub>2</sub>O (30 ml) y agua (50 ml) y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo dos veces con Et<sub>2</sub>O (30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H<sub>2</sub>O, salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (Biotage SP4, columna SNAP 100, EtOAc en hexano desde 20% hasta 50% en 10 VC), proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de un aceite incoloro (0,165 g, rendimiento: 37%).

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,89 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,81 (m, 5H), 3,78 (s, 3H), 3,64 (t, J = 5,7, 2H), 3,48 (t, J = 6,4, 2H), 2,68 – 2,58 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,91 – 1,80 (m, 2H), 1,80 – 1,64 (m, 3H).

**Etapla 3:** Síntesis de nitrato de 2-[3-(2,3,4,5-tetrametoxi-6-metilfenil)propoxi]etilo

A una solución de 2-[3-(2,3,4,5-tetrametoxi-6-metilfenil)propoxi]propanol (162 mg, 6,493mmol), nitrato de tetrabutilamonio (158 mg, 0,518 mmol, 1,1 equiv) y 2,6-di-terc-butil-4-metilpiridina (106 mg, 0,518 mmol, 1,1 equiv) en diclorometano seco (5 ml) enfriada a -78°C, se agregó lentamente anhídrido triflico (87 µl, 0,518 mmol, 1,1 equiv). La reacción se agitó a -78°C durante 30 minutos y, a continuación, se dejó volver a temperatura ambiente. A continuación, la reacción se interrumpió usando agua. La capa orgánica se separó y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre

sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida (Biotage SP4, columna SNAP 50, EtOAc en hexano desde 20% hasta 40% en 10 VC), proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de un aceite incoloro (0,05472, rendimiento 29%), conjuntamente con el Compuesto (14) en forma de un aceite de color rojizo (0,036 g, rendimiento: 21%).

- 5 RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,68 – 4,58 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,76 – 3,69 (m, 2H), 3,51 (t, J = 6,4, 2H), 2,64 (dd, J = 8,9, 6,7, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,81 – 1,68 (m, 2H).

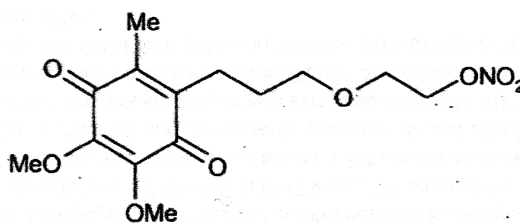
**Etapa 4:** Síntesis de nitrato de 3-(3-(4,5-dimetoxi-2-metil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)propoxi)propilo (Compuesto (14))

- 10 A una solución de nitrato de 2-[3-(2,3,4,5-tetrametoxi-6-metilfenil)propoxi]etilo (54 mg, 0,144 mmol) en una mezcla 1/1 de agua y acetonitrilo (2 ml), se agregó a 0°C nitrato de cerio y amonio (CAN, 0,171 g, 0,303 mmol, 2,1 equiv). La reacción se agitó durante 3 horas y, a continuación, se diluyó con agua y EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (Biotage SP4, columna SNAP 25 g, n-hex/EtOAc 8/2 a 7/3, 8 VC), proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de un aceite de color rojo (37 mg, rendimiento: 74%).

- 15 RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,57 (t, J = 6,4, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 3,49 (t, J = 6,0, 2H), 3,42 (t, J = 6,2, 2H), 2,58 – 2,49 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,97 (dd, J = 12,3, 6,2, 2H), 1,74 – 1,61 (m, 2H).

### Ejemplo 23

Síntesis de nitrato de 2-(3-(4,5-dimetoxi-2-metil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)propoxi)etilo (Compuesto (20))



(20)

- 20 **Etapa 1:** Síntesis de ((2-(3-(2,3,4,5-tetrametoxi-6-metilfenil)propoxi)etoxi)metanotriilo)tribenceno

A una solución de 3-(2,3,4,5-tetrametoxi-6-metilfenil)propan-1-ol (0,54 mg, 2,0 mmol) en DMF seco, se agregó a 0°C hidruro sódico (90% en aceite mineral, 0,057 g, 2,4 mmol, 1,2 equiv) y una cantidad catalítica de 15-corona-5. La reacción se agitó durante 15 minutos y, a continuación, se agregó [(2-yodoetoxi)(difenil)metil]benceno (0,83 g, 2,0 mmol, 1 equiv) y la reacción se calentó a 80°C durante una noche. A continuación, se agregaron a temperatura ambiente agua y Et<sub>2</sub>O (20 ml de cada) y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo una vez con Et<sub>2</sub>O y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (Biotage SP4, columna SNAP 100, EtOAc en hexano desde 10% hasta 30% en 10 VC), proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de un aceite (0,25 g, rendimiento: 22%).

- 30 RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,56 – 7,43 (m, 6H), 7,34 – 7,16 (m, 12H), 3,91 (s, 3H), 3,89 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,64 (t, J = 5,1, 2H), 3,65 (t, J = 6,4, 2H), 3,25 (t, J = 5,1, 2H), 2,69 (dd, J = 9,1, 6,7, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,84 – 1,70 (m, 2H).

**Etapa 2:** Síntesis de 2-[3-(2,3,4,5-tetrametoxi-6-metilfenil)propoxi]etanol

- 35 Una solución de ((2-(3-(2,3,4,5-tetrametoxi-6-metilfenil)propoxi)etoxi)metanotriilo)tribenceno (0,25 mg, 0,449 mmol) y paratoluenosulfonato de piridinio (56 mg, 0,224 mmol, 0,5 equiv) en una mezcla 1/1 de CHCl<sub>3</sub>/MeOH, se agitó durante una noche. A continuación, la reacción se evaporó hasta sequedad y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (Biotage SP4, columna SNAP 50, EtOAc en hexano desde 20% hasta 40% en 10 VC), proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de un aceite (0,121 g, rendimiento: 86%).

- 40 RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,91 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,74 (dd, J = 8,6, 4,5, 2H), 3,58 – 3,54 (m, 2H), 3,51 (t, J = 6,4, 2H), 2,67 (dd, J = 8,5, 6,9, 2H), 2,21 (t, J = 4,5, 1H), 2,17 (s, 3H), 1,83 – 1,71 (m, 2H).

**Etapa 3:** Síntesis de nitrato de 2-(3-(2,3,4,5-tetrametoxi-6-metilfenil)propoxi)etilo

A una solución de 2-[3-(2,3,4,5-tetrametoxi-6-metilfenil)propoxi]etanol (0,21 g, 0,385 mmol), nitrato de tetrabutilammonio (134 mg, 0,435 mmol, 1,1 equiv) y 2,6-di-terc-butil-4-metilpiridina (106 mg, 0,518 mmol, 1,1 equiv) en diclorometano seco (5 ml) enfriada a -78°C, se agregó lentamente anhídrido triflico (87 µl, 0,518 mmol, 1,1 equiv). La reacción

se agitó a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 30 minutos y, a continuación, se dejó volver a temperatura ambiente. A continuación, la reacción se interrumpió usando agua. La capa orgánica se separó y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida (Biotage SP4, columna SNAP 50, EtOAc en hexano desde 20% hasta 40% en 10 VC), proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de un aceite incoloro (0,072, rendimiento 37%), conjuntamente con el Compuesto (14) en forma de un aceite de color rojizo (0,036 g, rendimiento: 21%).

RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,67 – 4,59 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,76 – 3,68 (m, 2H), 3,51 (t,  $J = 6,4$ , 2H), 2,64 (dd,  $J = 8,9$ , 6,7, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,81 – 1,68 (m, 2H).

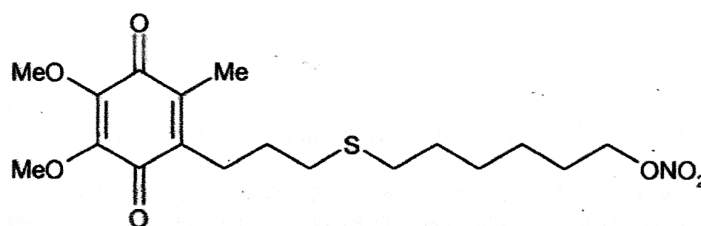
**Etap 4:** Síntesis de nitrato de 2-(3-(4,5-dimetoxi-2-metil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)propoxi)etilo (Compuesto (20))

A una solución de nitrato de 2-[3-(2,3,4,5-tetrametoxi-6-metilfenil)propoxi]etilo (72 mg, 0,144 mmol) en una mezcla 1/1 de agua y acetonitrilo (2 ml), se agregó a  $0^{\circ}\text{C}$  nitrato de cerio y amonio (CAN, 237 mg, 0,42 mmol, 2,1 equiv). La reacción se agitó durante 3 horas y, a continuación, se diluyó con agua y EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (Biotage SP4, columna SNAP 25 g, n-hex/EtOAc 8/2 a 7/3, 8VC), proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de un aceite de color rojo (52 mg, rendimiento: 79%).

RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,64 – 4,55 (m, 2H), 3,99 (s, 6H), 3,99 (s, 6H), 3,72 – 3,64 (m, 2H), 3,48 (t,  $J = 6,1$ , 2H), 2,55 (t,  $J = 7,6$ , 2H), 2,03 (s, 3H), 1,76 – 1,63 (m, 2H).

### Ejemplo 24

Síntesis de nitrato de 6-(3-(4,5-dimetoxi-2-metil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)propiltio)hexilo (Compuesto (21))



(21)

**Etap 1:** Síntesis de etanotioato de S-[3-(2,3,4,5-tetrametoxi-6-metilfenil)propilo

A una solución de metanosulfonato de 3-(2,3,4,5-tetrametoxi-6-metilfenil)propilo (sintetizado como en el Ejemplo 7, Etapas 1-60) (3,0 g, 8,6 mmol) en DMF (30 ml), se agregaron tioacetato potásico (2,0 g, 17,2 mmol) y NaI (0,26 g, 1,7 mmol). La mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente y, a continuación, se agregaron  $\text{H}_2\text{O}$  (30 ml) y EtOAc (30 ml). Las dos fases se separaron y la capa orgánica se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con  $\text{H}_2\text{O}$  (5 x 20 ml), salmuera (20 ml), se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron bajo presión reducida, proporcionando 2,8 g (rendimiento: 100%) del compuesto del epígrafe en forma de un aceite claro.

RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,93 – 3,86 (m, 6H), 3,81 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,00 – 2,88 (m, 2H), 2,69 – 2,58 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,82 – 1,68 (m, 2H).

**Etap 2:** Síntesis de 3-(2,3,4,5-tetrametoxi-6-metilfenil)propano-1-tiol

A una solución de etanotioato de S-[3-(2,3,4,5-tetrametoxi-6-metilfenil)propilo] (0,10 g, 0,30 mmol) en MeOH (2 ml), se agregaron 3 gotas de solución de metóxido sódico al 20% en peso en MeOH. La solución se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente y, a continuación, se interrumpió con resina intercambiadora de iones Amberlite® IR-120H. La resina se separó por filtración y el disolvente se evaporó, proporcionando 80 mg (rendimiento: 92%) del compuesto del epígrafe.

RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,96 – 3,87 (m, 6H), 3,82 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 2,73 – 2,64 (m, 2H), 2,64 – 2,52 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,84 – 1,70 (m, 2H).

**Etap 3:** Síntesis de nitrato de 6-(3-(2,3,4,5-tetrametoxi-6-metilfenil)propiltio)hexan-1-ol

A una solución de 3-(2,3,4,5-tetrametoxi-6-metilfenil)propano-1-tiol (0,59 g, 2,06 mmol) y 6-bromo-1-hexanol (0,32  $\mu\text{l}$ , 2,47 mmol) en DMF (10 ml) enfriada a  $0^{\circ}\text{C}$ , se agregó  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0,80 g, 2,47 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y, a continuación, se agregaron  $\text{H}_2\text{O}$  (10 ml) y EtOAc (10 ml). Las dos fases se separaron y la acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con  $\text{H}_2\text{O}$  (5 x 10 ml), salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante

cromatografía ultrarrápida (instrumento Biotage SP4, columna SNAP 50 g, EtOAc en hexano desde 9% hasta 60% en 10 VC), proporcionado 500 mg (rendimiento:74%) del compuesto del epígrafe en forma de un aceite claro.

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,96 – 3,86 (m, 6H), 3,82 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,71 – 3,58 (m, 3H), 2,73 – 2,62 (m, 2H), 2,62 – 2,47 (m, 4H), 2,17 (s, 3H), 1,66 – 1,48 (m, 4H), 1,51 – 1,27 (m, 4H).

5 **Etapla 4:** Síntesis de nitrato de 6-(3-(2,3,4,5-tetrametoxi-6-metilfenil)propiltio)hexilo

A una solución de nitrato de 6-(3-(2,3,4,5-tetrametoxi-6-metilfenil)propiltio)hexan-1-ol (0,59 g, 1,53 mmol), Et<sub>4</sub>NNO<sub>3</sub> (0,35 g, 1,83 mmol) y 2,6-di-terc-butil-4-metilpiridina (0,38 g, 1,83 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 ml) bajo atmósfera de N<sub>2</sub> y enfriada a -78°C, se agregaron gota a gota una solución de anhídrido trifluorometanosulfónico (0,30 ml, 1,83 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml). La mezcla se agitó a -78°C durante 3 horas y, a continuación, se agregó una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (10 ml) y la mezcla se dejó alcanzar la temperatura ambiente. Las dos fases se separaron y la acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (instrumento Biotage SP4, columna SNAP 25 g, n-hex/EtOAc 94/6, 10 VC), proporcionado 108 mg (rendimiento: 16%) del compuesto del epígrafe en forma de un aceite de color claro.

15 RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,45 (t, 2H), 3,95 – 3,86 (m, 6H), 3,82 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 2,75 – 2,62 (m, 2H), 2,62 – 2,48 (m, 4H), 2,17 (s, 3H), 1,82 – 1,67 (m, 4H), 1,48 – 1,37 (m, 4H).

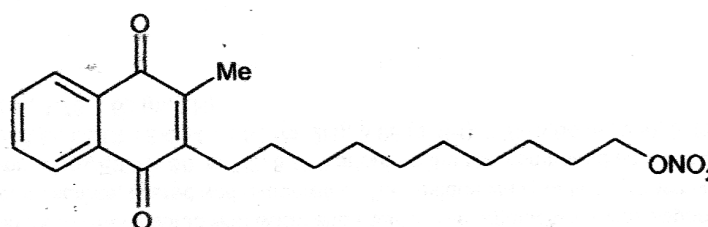
**Etapla 5:** Síntesis de nitrato de 6-(3-(4,5-dimetoxi-2-metil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)propiltio)hexilo

A una solución de nitrato de 6-(3-(2,3,4,5-tetrametoxi-6-metilfenil)propiltio)hexilo (0,18 g, 0,41 mmol) en CH<sub>3</sub>CN:H<sub>2</sub>O, 1:1 (8 ml), se agregó nitrato de cesio y amonio (0,58 g, 1,02 mmol). La mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente y, a continuación, se agregaron H<sub>2</sub>O (5 ml) y Et<sub>2</sub>O (10 ml). Las dos fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con Et<sub>2</sub>O (10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H<sub>2</sub>O (10 ml) y salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (instrumento Biotage SP1, columna SNAP 25 g, EtOAc en hexano desde 5% hasta 50% en 10 VC), proporcionado 90 mg (rendimiento: 56%) del compuesto del epígrafe en forma de un aceite de color naranja.

25 RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,45 (t, 2H), 4,05 – 3,94 (m, 6H), 3,82 (s, 3H), 2,63 – 2,44 (m, 6H), 2,04 (s, 3H), 1,81 – 1,51 (m, 6H), 1,51 – 1,35 (m, 4H).

**Ejemplo 25**

Síntesis de nitrato de 10-(3-metil-1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)decilo (Compuesto (13))



(13)

30 **Etapla 1:** Síntesis de ácido 11-(nitrooxi)undecanoico

A una solución de ácido 11-bromoundecanoico (1,50 g, 5,65 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (20 ml), se agregó AgNO<sub>3</sub> (1,15 g, 6,78 mmol). La solución se agitó durante 22 minutos a 120°C. Las sales se separaron por filtración y el disolvente se evaporó. Se agregó EtOAc y las sales se separaron nuevamente por filtración y el disolvente se evaporó, proporcionado 1,3 g (rendimiento: 100%) del compuesto del epígrafe en forma de un aceite claro.

35 RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,50 – 4,36 (m, 2H), 2,35 (t, 2H), 1,81 – 1,54 (m, 4H), 1,48 – 1,21 (m, 12H).

**Etapla 2:** Síntesis de nitrato de 10-(3-metil-1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)decilo

A una solución de 2-metil-1,4-naftoquinona (0,97 g, 5,65 mmol), ácido 11-(nitrooxi)undecanoico (1,3 g, 5,65 mmol) y AgNO<sub>3</sub> (0,96 g, 5,65 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (50 ml) calentada a 75°C, se agregó gota a gota una solución de K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub> (1,83 g, 6,77 mmol) en H<sub>2</sub>O (50 ml). La mezcla de reacción se agitó a 75°C durante 5 horas y, a continuación, se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se vertió en H<sub>2</sub>O (50 ml). El producto se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (instrumento Biotage SP-1, columna SNAP

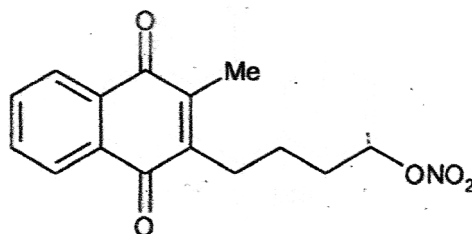


100 g, hexano:EtOAc 95:5, 10 VC), proporcionado 419 mg (rendimiento: 24%) del compuesto del epígrafe en forma de un aceite de color amarillo.

Espectro de masa (EI), m/z 374,18 (M+H)<sup>+</sup> (C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>5</sub> requiere 373,45).

### Ejemplo 26

- 5 Síntesis de nitrato de 4-(3-metil-1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)butilo (Compuesto (22))



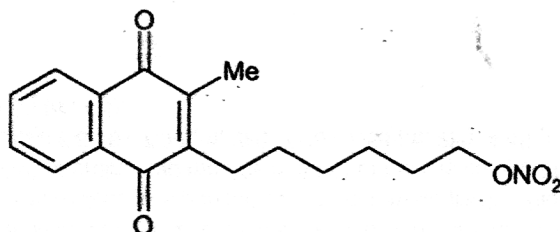
(22)

- 10 A una solución de 2-metil-1,4-naftoquinona (0,63 g, 3,68 mmol), ácido 5-(nitrooxi)pentanoico (sintetizado como en el Ejemplo 4, Etapas 2 y 4) (0,60 g, 3,68 mmol) y AgNO<sub>3</sub> (0,62 g, 3,68 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (20 ml) calentada a 75°C, se agregó gota a gota una solución de K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub> (1,20 g, 4,41 mmol) en H<sub>2</sub>O (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a 75°C durante 3 horas y, a continuación, se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se vertió en H<sub>2</sub>O (20 ml). El producto se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (instrumento Biotage SP-1, columna SNAP 50 g, hexano:EtOAc 97:3, 24 VC), proporcionado 260 mg (rendimiento: 24%) del compuesto del epígrafe en forma de un aceite de color amarillo.

- 15 RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,15 – 7,99 (m, 2H), 7,77 – 7,61 (m, 2H), 4,50 (t, 3H), 2,79 – 2,57 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,93 – 1,74 (m, 2H), 1,74 – 1,49 (m, 2H).

### Ejemplo 27

- Síntesis de nitrato de 6-(3-metil-1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)hexilo (Compuesto (23))



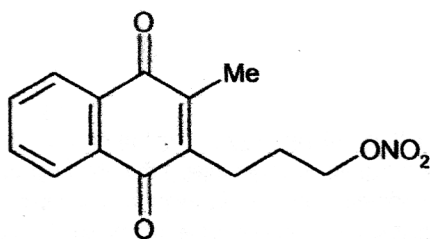
(23)

- 20 A una solución de 2-metil-1,4-naftoquinona (0,98 g, 5,72 mmol), ácido 7-(nitrooxi)heptanoico (sintetizado como en el Ejemplo 3, Etapas 2 y 3) (1,1 g, 5,72 mmol) y AgNO<sub>3</sub> (0,97 g, 5,72 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (25 ml) calentada a 75°C, se agregó gota a gota una solución de K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub> (1,55 g, 5,72 mmol) en H<sub>2</sub>O (25 ml). La mezcla de reacción se agitó a 75°C durante 3 horas y, a continuación, se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se vertió en H<sub>2</sub>O (25 ml). El producto se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (instrumento Biotage SP-1, columna SNAP 100 g, hexano:EtOAc 97:3, 15 VC), proporcionado 990 mg (rendimiento: 54%) del compuesto del epígrafe en forma de un aceite de color amarillo.

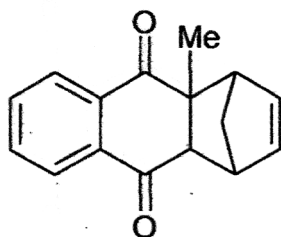
- 25 RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,16 – 7,98 (m, 2H), 7,78 – 7,58 (m, 2H), 4,45 (t, 2H), 2,73 – 2,55 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,86 – 1,62 (m, 2H), 1,57 – 1,38 (m, 4H).

### Ejemplo 28

- 30 Síntesis de nitrato de 3-(3-metil-1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)propilo (Compuesto (24))



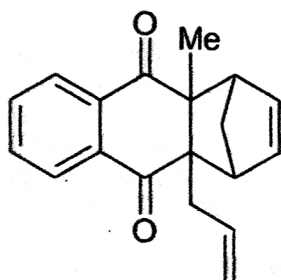
(24)

**Etapa 1: Síntesis del compuesto A**

A

5 A una solución agitada de menadiona (6,89 g, 40 mmol) en ácido acético, se agregó ciclopentadieno recién destilado (5 ml, 60 mmol, 1,5 equiv) y la reacción se agitó durante 2 días. A continuación, la reacción se vertió en agua/hielo y se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron dos veces con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron, proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de un aceite de color amarillo pálido (7,76 g, rendimiento: 78%).

10 RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,076 – 7,96 (m, 2H), 7,72 – 7,63 (m, 2H), 6,09 (dd, J = 5,6, 2,9, 1H), 5,90 (dd, J = 5,6, 2,8, 1H), 3,51 (d, J = 18,4, 1H), 3,21 (s, 1H), 3,05 (d, J = 3,8, 1H), 1,80 – 1,71 (m, 1H), 1,60 – 1,51 (m, 3H).

**Etapa 2: Síntesis del compuesto B**

B

15 A una solución agitada de A bruto (Etapa 1) (5,4 g) en THF seco (100 ml) enfriada a 0°C, se agregó en porciones terc-butoxido potásico (4,0 g, 32,9 mmol, 1,5 equiv). La reacción se volvió de color rojizo oscuro y se agitó a esta temperatura durante otros 30 minutos y, a continuación, se agregó, lentamente, bromuro de alilo (2,9 ml, 35,1 mmol, 1,6 equiv) en THF seco (30 ml). La reacción se agitó durante 2 horas antes de la adición de agua (30 ml). La capa acuosa se acidificó a pH 2 y la solución se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (instrumento Biotage, columna SNAP 340, EtOAc en hexano desde 20% hasta 40% en 10 VC), proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de un aceite de color amarillo pálido (4,22 g, rendimiento: 67%).

20 RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,97 – 7,85 (m, 2H), 7,73 – 7,62 (m, 2H), 6,08 – 6,03 (m, 2H), 5,67 (ddt, J = 17,1, 10,1, 7,0, 1H), 5,35 (ddd, J = 13,8, 11,8, 1,5, 1H), 5,00 (dd, J = 23,0, 5,9, 2H), 3,25 (d, J = 1,6, 1H), 3,19 – 3,11 (m, 1H), 2,82 (dd, J = 14,5, 7,2, 1H), 2,58 (dd, J = 14,5, 6,9, 1H), 1,88 (t, J = 8,4, 1H), 1,59 – 1,54 (m, 3H).

**Etapa 3: Síntesis de 2-alil-3-metilnaftoquinona**

Una solución de B (Etapa 2) (0,67 g, 2,4 mmol) en tolueno se calentó a 120°C durante 5 horas. Los disolventes se evaporaron bajo presión reducida y el residuo se cristalizó a partir de hexano/Et<sub>2</sub>O, proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de un sólido de color amarillo pálido (480 mg, rendimiento: 94%).

5 RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,17 – 8,02 (m, 2H), 7,75 – 7,64 (m, 2H), 5,84 (ddt, J = 16,4, 10,1, 6,3, 1H), 5,08 (ddt, J = 13,7, 12,5, 6,3, 2H), 3,42 (d, J = 6,2, 2H), 2,16 (s, 3H).

**Etapa 4:** Síntesis de 2-alil-1,4-dimetoxi-3-metilnaftaleno

10 A una solución agitada de 2-alil-3-metilnaftoquinona (8,0 g, 37,7 mmol) en cloruro de tetrabutilamonio (0,5 g) en THF/agua (1/1, 500 ml de cada), se agregó lentamente ditionito sódico (65,6 g, 377 mmol, 10 equiv). La reacción se agitó durante 30 minutos a esta temperatura y, a continuación, se enfrió a 0°C y se agregó en porciones sosa (22,6 g, 565 mmol, 15 equiv). Después de 10 minutos, se agregó yoduro de metilo (46 ml, 754 mmol, 20 equiv) y la reacción se calentó a 40°C durante una noche. A continuación, la reacción se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (Biotage SP4, 2 x columnas SNAP 340 g, n-hexano:EtOAc 95/5 hasta 85:15 en 10 VC), proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de un sólido de color amarillo pálido (7,5 g, rendimiento: 82%).

15 RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,12 – 8,00 (m, 2H), 7,57 – 7,40 (m, 2H), 6,15 – 5,91 (m, 2H), 5,05 (dd, J = 10,2, 1,7, 1H), 4,91 (dd, J = 17,2, 1,8, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,64 (dt, J = 5,4, 1,7, 2H), 2,39 (s, 3H).

**Etapa 5:** Síntesis de 3-(1,4-dimetoxi-3-metil-2-naftalil)propan-1-ol

20 A una solución agitada de 2-alil-1,4-dimetoxi-3-metilnaftaleno (7,5 g, 30,95 mmol) en THF (300 ml), se agregó gota a gota una solución 0,5 M de 9-BBN en THF (124 ml, 62 mmol, 2 equiv) y la reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se enfrió a 0°C y simultáneamente se agregaron una solución acuosa 3 M de NaOH (81 ml) y una solución acuosa al 30% de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (81 ml). Después de 60 minutos de agitación, la capa orgánica se diluyó con Et<sub>2</sub>O (300 ml) y agua (500 ml) y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo dos veces con Et<sub>2</sub>O (300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (Biotage, SP4, columna SNAP 340, EtOAc en hexano desde 20% hasta 50% en 10 VC), proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de un aceite incoloro (5,62 g, rendimiento: 70%).

25 RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,14 – 8,01 (m, 2H), 7,77 – 7,65 (m, 1H), 4,53 (td, J = 6,3, 2,8, 1H), 2,84 – 2,70 (m, 1H), 2,19 (d, J = 13,2, 2H), 1,94 (tt, J = 17,6, 8,8, 1H).

30 **Etapa 6:** Síntesis de metanosulfonato de 3-(1,4-dimetoxi-3-metil-2-naftil)propilo

A una solución de 3-(1,4-dimetoxi-3-metil-2-naftil)propan-1-ol (5,6 g, 21,51 mmol), Et<sub>3</sub>N (3,6 ml, 25,8 mmol, 1,2 equiv) y DMAP (0,2 g) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (70 ml) enfriada a 0°C, se agregó gota a gota una solución de cloruro de mesilo (5,04 g, 23,6 mmol, 1,1 equiv) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml). La reacción se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente y, a continuación, se diluyó con agua (100 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con agua, HCl 0,1 M, agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (Biotage SP4, columna SNAP 340, EtOAc en hexano desde 20% hasta 50% en 10 VC), proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de un aceite incoloro (5,62 g, rendimiento: 70%).

35 RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,11 – 7,93 (m, 2H), 7,54 – 7,39 (m, 2H), 4,31 (t, J = 6,3, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 2,97 – 2,89 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,11 – 1,96 (m, 2H).

40 **Etapa 7:** Síntesis de nitrato de 3-(1,4-dimetoxi-3-metil-2-naftil)propilo

A una solución de metanosulfonato de 3-(1,4-dimetoxi-3-metil-2-naftil)propilo (650 mg, 1,92 mmol), nitrato de tetrabutilamonio (117 mg, 0,38 mmol, 0,2 equiv) y nitrato sódico (151 mg, 2,3 mmol, 1,2 equiv) en una mezcla 1/1 de acetato de butilo y acetonitrilo (10 ml), se calentó durante una noche a 90°C. A continuación, la reacción se enfrió y, a continuación, se diluyó con agua. La capa orgánica se separó y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (Biotage SP4, columna SNAP 100 g, n-hexano:EtOAc 80/20 hasta 40/60 en 10 VC), proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de un aceite claro (500 mg, rendimiento: 89%).

45 RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,08 – 7,97 (m, 2H), 7,53 – 7,41 (m, 2H), 4,53 (td, J = 6,5, 2,7, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 2,99 – 2,86 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,06 – 1,93 (m, 2H).

50 **Etapa 8:** Síntesis de nitrato de 3-(3-metil-1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)propilo (Compuesto (21))

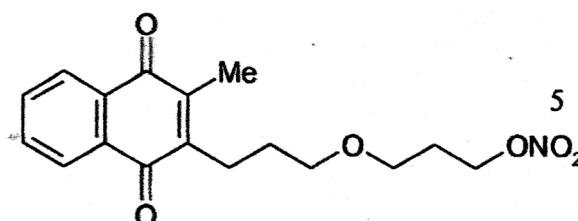
A una solución de nitrato de 3-(1,4-dimetoxi-3-metil-2-naftil)propilo (500 mg, 1,63 mmol) en una mezcla 1/1 de agua y acetonitrilo (10 ml), se agregó a 0°C nitrato de cerio y amonio (CAN, 1,94 g, 3,43 mmol, 2,1 equiv). La reacción se agitó durante 3 horas y, a continuación, se diluyó con agua y EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida

pida (Biotage SP4, columna SNAP 100 g, n-hexano/EtOAc 8/2 hasta 7/3, 8 VC), proporcionado el compuesto del epígrafe en forma de un aceite de color rojo (231 mg, rendimiento: 89%).

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,15 – 8,01 (m, 2H), 7,80 – 7,61 (m, 2H), 4,53 (td, J = 8,3, 2,8, 2H), 2,86 – 2,65 (m, 2H), 2,29 – 2,11 (m, 3H), 2,08 – 1,84 (m, 2H).

## 5 Ejemplo 29

Síntesis de nitrato de 3-(3-(3-metil-1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)propoxi)propilo (Compuesto (25))



(25)

### Etapa 1: Síntesis de 2-[3-(aliloxi)propil]-1,4-dimetoxi-3-metilnaftaleno

Una solución de 3-(1,4-dimetoxi-3-metil-2-naftil)propan-1-ol (Ejemplo 21, Etapa 5) (900 mg, 3,46 mmol) en DMF enfriado a 0°C, se agregó en porciones hidruro sódico ((90% en aceite mineral, 110 mg, 4,15 mmol, 1,2 equiv). Después de 15 minutos, se agregaron bromuro de alilo (0,36 ml, 4,15 mmol, 1,2 equiv) y 15-corona-5 (0,1 ml) y la reacción se calentó a 90°C durante una noche. La reacción se interrumpió con agua y se agregó EtOAc. La capa orgánica se separó y se lavó con agua y, a continuación, con salmuera. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (Biotage SP4, columna SNAP 100 g, n-hexano/EtOAc 85/15 hasta 7/3, 8 VC), proporcionado el compuesto del epígrafe en forma de un aceite incoloro (750 mg, rendimiento: 72%).

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,12 – 7,95 (m, 2H), 7,52 – 7,39 (m, 2H), 6,06 – 5,86 (m, 2H), 5,31 (ddd, J = 17,2, 3,3, 1,6, 1H), 5,19 (dd, J = 10,4, 1,5, 1H), 4,02 (dt, J = 5,5, 1,4, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,55 (t, J = 6,4, 2H), 2,99 – 2,81 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,88 (tt, J = 12,7, 6,4, 2H).

### Etapa 2: Síntesis de 3-[3-(1,4-dimetoxi-3-metil-2-naftil)propoxi]propan-1-ol

A una solución 2-[3-(aliloxi)propil]-1,4-dimetoxi-3-metilnaftaleno (1,5 g, 4,99 mmol) en THF seco (40 ml), se agregó gota a gota una solución 0,5 M de 9-BBN (26 ml, 13 mmol, 2,2 equiv) y la reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente y, a continuación, se enfrió a 0°C. Se agregaron una solución acuosa 3 M de hidróxido sódico (8,2 ml, 25 mmol, 5 equiv) y una solución acuosa al 30% de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (8,2 ml, 5 equiv). La reacción se agitó durante 30 minutos y, a continuación, se diluyó con agua y Et<sub>2</sub>O. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (Biotage SP4, columna SNAP 100 g, n-hexano/EtOAc 7/3 hasta 5/5 en 8 VC), proporcionado el compuesto del epígrafe en forma de un sólido de color blanco (510 mg, rendimiento: 32%).

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,09 – 7,97 (m, 2H), 7,50 – 7,40 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,82 (dd, J = 10,9, 5,4, 2H), 3,66 (t, J = 5,7, 2H), 3,53 (t, J = 6,3, 2H), 2,93 – 2,84 (m, 2H), 2,55 (t, J = 5,5, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,92 – 1,80 (m, 4H).

### Etapa 3: Síntesis de nitrato de 3-[3-(1,4-dimetoxi-3-metil-2-naftil)propoxi]propilo

A una solución de 3-[3-(1,4-dimetoxi-3-metil-2-naftil)propoxi]propan-1-ol (0,51 g, 1,60 mmol), Bu<sub>4</sub>NNO<sub>3</sub> (0,586 g, 1,92 mmol, 1,2 equiv) y 2,6-di-terc-butil-4-metilpiridina (0,362 g, 1,76 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (20 ml) bajo atmósfera de N<sub>2</sub> y enfriada a -78°C, se agregó gota a gota una solución de anhídrido trifluorometanosulfónico (0,29 ml, 1,76 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml). La mezcla se agitó a -78°C durante 1 hora y, a continuación, se agregó una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (10 ml) y la mezcla se dejó alcanzar la temperatura ambiente. Las dos fases se separaron y la acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (Biotage SP4, columna SNAP 100, hexano/EtOAc 80/20 hasta 60/40 en 10 VC), proporcionado el compuesto del epígrafe en forma de un aceite de color claro (354 mg, rendimiento: 60%).

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,11 – 7,97 (m, 2H), 7,51 – 7,39 (m, 2H), 4,60 (td, J = 6,5, 3,0, 2H), 3,89 (d, J = 4,9, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,58 – 3,45 (m, 4H), 2,88 (dd, J = 8,9, 6,8, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,06 – 1,96 (m, 3H), 1,91 – 1,75 (m, 2H).

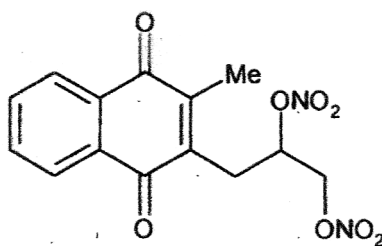
### Etapa 4: Síntesis de nitrato de 3-(3-(3-metil-1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)propoxi)propilo (Compuesto (25))

5 A una solución agitada de nitrato de 3-[3-(1,4-dimetoxi-3-metil-2-naftil)propoxi]propilo (354 mg, 0,971 mmol) en una mezcla 1:1 de agua y acetonitrilo (10 ml) enfriada a 0°C, se agregó nitrato de cerio y amonio (1,15 g, 2,04 mmol, 2,1 equiv). La reacción se agitó durante 3 horas a 0°C y, a continuación, se diluyó con agua y EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (Biotage SP4, columna SNAP 100, hexano/EtOAc 80/20 hasta 60/40 en 10 VC), proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de un aceite de color amarillo (275 mg, rendimiento: 85%).

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,08 (dt, J = 6,0, 3,1, 2H), 7,74 – 7,64 (m, 2H), 4,54 (td, J = 6,4, 3,0, 2H), 3,49 (dd, J = 10,5, 6,0, 4H), 2,79 – 2,65 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,94 (p, J = 6,2, 2H), 1,85 – 1,68 (m, 2H).

### Ejemplo 30

10 Síntesis de dinitrato de 3-(3-metil-1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)propano-1,2-diilo (Compuesto (27))



(27)

#### Etapa 1: Síntesis de 3-(1,4-dimetoxi-3-metil-2-naftil)propano-1,2-diol

15 Una solución agitada de 2-alil-1,4-dimetoxi-3-metilnaftaleno (2,42 g, 10 mmol) se agregó a una solución de ADmix (7 g de ADmix α y 7 g de ADmix β) en una mezcla 1/1 de agua y tBuOH (50 ml de cada). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y la reacción se diluyó con agua/EtOAc (20 ml de cada). Se agregó lentamente ditionito sódico (3,6 g) y después de 30 minutos de agitación, la capa orgánica se extrajo, se lavó con agua, salmuera, se filtró y se evaporó. El residuo se cristalizó durante una noche en Et<sub>2</sub>O, proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de un sólido de color blanco (2,03 g, rendimiento: 73%).

20 RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,11 – 7,97 (m, 1H), 7,54 – 7,45 (m, 1H), 3,97 – 3,91 (m, 2H), 3,88 (d, J = 7,8, 2H), 3,70 – 3,56 (m, 1H), 3,56 – 3,43 (m, 1H), 3,06 (d, J = 7,0, 1H), 2,77 (d, J = 5,7, 0H), 2,62 (dd, J = 11,8, 6,5, 0H), 2,44 (s, 2H).

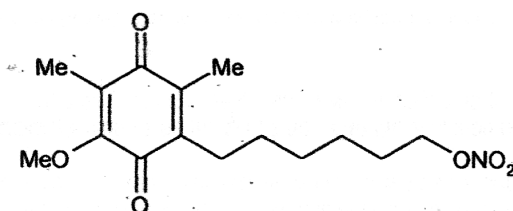
#### Etapa 2: Síntesis de dinitrato de 3-(3-metil-1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)propano-1,2-diilo (Compuesto (27))

25 A una solución de 3-(1,4-dimetoxi-3-metil-2-naftil)propano-1,2-diol (0,59 g, 1,53 mmol), Bu<sub>4</sub>NNO<sub>3</sub> (0,73 g, 1,83 mmol, 2,4 equiv) y 2,6-di-terc-butil-4-metilpiridina (0,38 g, 1,83 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (25 ml) bajo atmósfera de N<sub>2</sub> y enfriada a -78°C, se agregó gota a gota una solución de anhídrido trifluorometanosulfónico (0,30 ml, 1,83 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml). La mezcla se agitó a -78°C durante 3 horas y, a continuación, se agregó una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (10 ml) y la mezcla se dejó alcanzar la temperatura ambiente. Las dos fases se separaron y la acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (Biotage SP4, columna SNAP 100, hexano/EtOAc 80/20 hasta 60/40 en 10 VC), proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de un aceite de color rojo (51 mg, rendimiento: 15%).

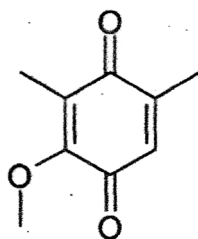
30 Espectro de masa (EI), m/z 360,18 (M-Na)<sup>+</sup> (C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub> requiere 337,25).

### Ejemplo 31

Síntesis de nitrato de 6-(5-metoxi-2,4-dimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)hexilo (Compuesto (28))



(28)

**Etapas 1:** Síntesis de 3,5-dimetil-2-metoxi-p-benzoquinona

El compuesto del epígrafe se sintetizó tal como se describe en la literatura (Bioorganic & Medicinal Chemistry, vol. 18, págs. 6429-6441, (2010)), a partir de 2,6-dimetil-p-benzoquinona, la cual se trató con anhídrido acético y trifluoruro etearato de boro a 40°C, proporcionando 1,2,4-triacetoxi-3,5-dimetilbenceno con un rendimiento del 92%. A continuación, el 1,2,4-triacetoxi-3,5-dimetilbenceno se trató con hidróxido sódico y sulfato de dimetilo en metanol a 23°C, proporcionando 3,5-dimetil-1,2,4-trimetoxibenceno con un rendimiento del 82%. Finalmente, el 3,5-dimetil-1,2,4-trimetoxibenceno se oxidó usando diacetato de fenilyodo (PIDA), obteniéndose 3,5-dimetil-2-metoxi-p-benzoquinona con un rendimiento del 65%.

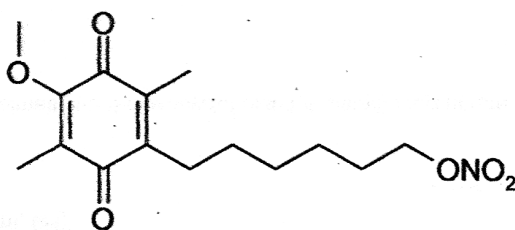
**Etapas 2:** Síntesis de nitrato de 6-(5-metoxi-2,4-dimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)hexilo (Compuesto (28))

A una solución de 3,5-dimetil-2-metoxi-p-benzoquinona (0,52 g, 3,12 mmol), ácido 7-(nitrooxi)heptanoico (sintetizado como en el Ejemplo 3, Etapas 2 y 3) (0,6 g, 3,12 mmol) y AgNO<sub>3</sub> (0,53 g, 3,12 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (55 ml) calentada a 75°C, se agregó gota a gota una solución de K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub> (1,00 g, 3,74 mmol) en H<sub>2</sub>O (55 ml). La mezcla de reacción se agitó a 75°C durante 3 horas y, a continuación, se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se vertió en H<sub>2</sub>O (55 ml). El producto se extrajo con EtOAc (2 x 35 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (instrumento Biotage SP-1, columna SNAP 50 g, hexano:EtOAc 95:5, 10 VC), proporcionando 150 mg (rendimiento: 15%) del compuesto del epígrafe en forma de un aceite de color amarillo.

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,52 – 4,57 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,56 – 2,57 (m, 2H), 2,00 (s, 3H), 1,94 (s, 3H), 1,81 – 1,62 (m, 2H), 1,52 – 1,32 (m, 6H).

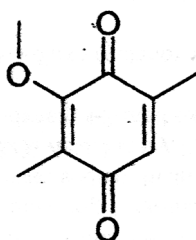
**Ejemplo 32**

Síntesis de nitrato de 6-(4-metoxi-2,4-dimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)hexilo (Compuesto (29))



(29)

**Etapas 1:** Síntesis de 3,6-dimetil-2-metoxi-p-benzoquinona



El compuesto del epígrafe se sintetizó tal como se describe en la literatura (Bioorganic & Medicinal Chemistry, vol. 18, págs. 6429-6441, (2010)), a partir de 2,5-dimetil-p-benzoquinona, la cual se trató con anhídrido acético y trifluoruro etearato de boro a 40°C, proporcionando 1,2,4-triacetoxi-3,6-dimetilbenceno con un rendimiento del 92%. A continuación, el 1,2,4-triacetoxi-3,6-dimetilbenceno se trató con hidróxido sódico y sulfato de dimetilo en metanol a 23°C, proporcionando 3,6-dimetil-1,2,4-trimetoxibenceno con un rendimiento del 82%. Finalmente, el 3,6-dimetil-

1,2,4-trimetoxibenceno se oxidó usando diacetato de fenilodo (PIDA), obteniéndose 3,6-dimetil-2-metoxi-p-benzoquinona con un rendimiento del 65%.

**Etapas 2:** Síntesis de nitrato de 6-(4-metoxi-2,4-dimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)hexilo

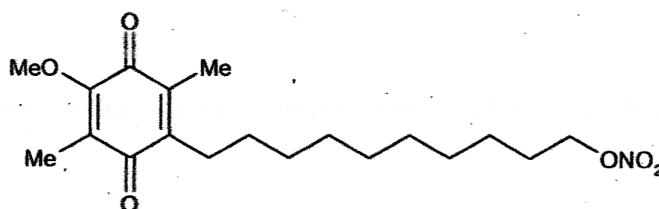
5 A una solución de 3,6-dimetil-2-metoxi-p-benzoquinona (0,52 g, 3,12 mmol), ácido 7-(nitrooxi)heptanoico (sintetizado como en el Ejemplo 3, Etapas 2 y 3) (0,6 g, 3,12 mmol) y  $\text{AgNO}_3$  (0,53 g, 3,12 mmol) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (55 ml) calentada a  $75^\circ\text{C}$ , se agregó gota a gota una solución de  $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$  (1,00 g, 3,74 mmol) en  $\text{H}_2\text{O}$  (55 ml). La mezcla de reacción se agitó a  $75^\circ\text{C}$  durante 3 horas y, a continuación, se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se vertió en  $\text{H}_2\text{O}$  (55 ml). El producto se extrajo con EtOAc (2 x 35 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (instrumento Biotage SP-1, columna SNAP 50 g, hexano:EtOAc 95:5, 10 VC), proporcionando 140 mg

10 (rendimiento: 14%) del compuesto del epígrafe en forma de un aceite de color amarillo.

RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,52 – 4,57 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,56 – 2,57 (m, 2H), 2,00 (s, 3H), 1,94 (s, 3H), 1,81 – 1,62 (m, 2H), 1,52 – 1,32 (m, 6H).

**Ejemplo 33**

15 Síntesis de nitrato de 10-(4-metoxi-2,4-dimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)decilo (Compuesto (30))



(30)

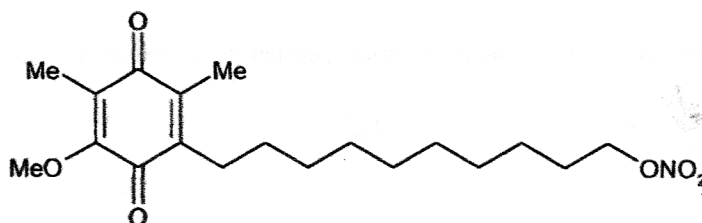
20 A una solución de 3,6-dimetil-2-metoxi-p-benzoquinona (0,52 g, 3,12 mmol), ácido 11-(nitrooxi)undecanoico (sintetizado como en el Ejemplo 18, Etapa 1) (0,48 g, 2,89 mmol) y  $\text{AgNO}_3$  (0,49 g, 2,89 mmol) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (15 ml) calentada a  $75^\circ\text{C}$ , se agregó gota a gota una solución de  $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$  (0,94 g, 3,47 mmol) en  $\text{H}_2\text{O}$  (15 ml). La mezcla de reacción se agitó a  $75^\circ\text{C}$  durante 3 horas y, a continuación, se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se vertió en  $\text{H}_2\text{O}$  (15 ml). El producto se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (instrumento Biotage SP-1, columna SNAP 50 g, hexano:EtOAc 97:3, 10 VC), proporcionando 350 mg

25 (rendimiento: 33%) del compuesto del epígrafe en forma de un aceite de color amarillo.

RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,51 – 4,37 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,55 – 2,36 (m, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,94 (s, 3H), 1,80 – 1,63 (m, 2H), 1,48 – 1,16 (m, 14H).

**Ejemplo 34**

Síntesis de nitrato de 10-(5-metoxi-2,4-dimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)decilo (Compuesto (31))



(31)

30 A una solución de 3,5-dimetil-2-metoxi-p-benzoquinona (0,67 g, 4,03 mmol), ácido 11-(nitrooxi)undecanoico (sintetizado como en el Ejemplo 18, Etapa 1) (1,00 g, 4,03 mmol) y  $\text{AgNO}_3$  (0,68 g, 4,03 mmol) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (25 ml) calentada a  $75^\circ\text{C}$ , se agregó gota a gota una solución de  $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$  (1,31 g, 4,83 mmol) en  $\text{H}_2\text{O}$  (25 ml). La mezcla de reacción se agitó a  $75^\circ\text{C}$  durante 3 horas y, a continuación, se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se vertió en  $\text{H}_2\text{O}$  (25 ml). El producto se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía

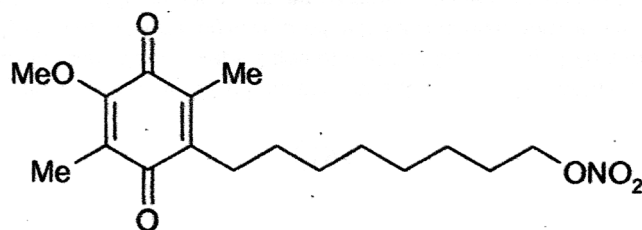
35

ultrarrápida (instrumento Biotage SP-1, columna SNAP 50 g, hexano:EtOAc 97:3, 10 VC), proporcionado 460 mg (rendimiento: 31%) del compuesto del epígrafe en forma de un aceite de color amarillo.

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,51 – 4,37 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,55 – 2,36 (m, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,94 (s, 3H), 1,80 – 1,63 (m, 2H), 1,48 – 1,16 (m, 14H).

### 5 Ejemplo 35

Síntesis de nitrato de 8-(4-metoxi-2,5-dimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)octilo (Compuesto (32))



(32)

#### Etapa 1: Síntesis de ácido 9-bromononanoico

10 A una solución de 9-bromo-1-nonanol (1,50 g, 6,72 mmol) en acetona (27 ml) enfriada a 0°C, se agregaron una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (9 ml), NaBr (0,14 g, 1,34 mmol) y radical libre de 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidinoxil (TEMPO) (0,10 g, 0,67 mmol). A continuación, se agregó en porciones ácido tricloroisocianúrico (3,1 g, 13,44 mmol). La mezcla se agitó 30 minutos a 0°C y 3 horas a temperatura ambiente y, a continuación, se enfrió a 0°C y se agregó lentamente 2-propanol (8 ml). La mezcla se agitó a 0°C durante otros 30 minutos y, a continuación, el precipitado de color blanco se separó por filtración y la mezcla se concentró bajo presión reducida. Al residuo se agregaron H<sub>2</sub>O

15 (10 ml) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml). Las dos fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron, proporcionado 1,60 g (rendimiento: 100%) del compuesto del epígrafe en forma de un sólido de color blanco.

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CMSO) δ 3,49 (t, 2H), 2,23 – 2,08 (m, 2H), 1,84 – 1,68 (m, 2H), 1,57 – 1,14 (m, 10H).

#### Etapa 2: Síntesis de ácido 9-(nitrooxi)nonanoico

20 A una solución de ácido 9-bromononanoico (1,60 g, 6,72 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (30 ml), se agregó AgNO<sub>3</sub> (1,53 g, 8,96 mmol). La solución se calentó durante 22 minutos a 120°C. Las sales se separaron por filtración y el disolvente se evaporó. Se agregó EtOAc y las sales se separaron nuevamente por filtración, y el disolvente se evaporó, proporcionado 1,45 g (rendimiento: 98%) del compuesto del epígrafe en forma de un aceite de color claro.

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,50 – 4,37 (m, 2H), 2,41 – 2,29 (m, 2H), 1,79 – 1,54 (m, 4H), 1,44 – 1,25 (m, 8H).

#### 25 Etapa 3: Síntesis de nitrato de 8-(4-metoxi-2,5-dimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)octilo

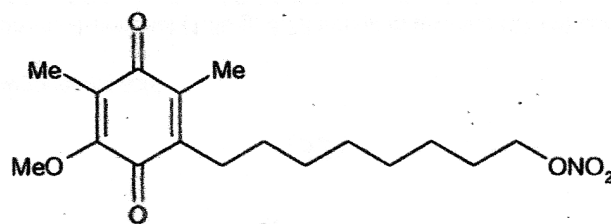
30 A una solución de 3,6-dimetil-2-metoxi-p-benzoquinona (0,54 g, 3,26 mmol), ácido 9-(nitrooxi)nonanoico (0,72 g, 3,26 mmol) y AgNO<sub>3</sub> (0,56 g, 3,26 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (20 ml) calentada a 75°C, se agregó gota a gota una solución de K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub> (1,06 g, 3,91 mmol) en H<sub>2</sub>O (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a 75°C durante 3 horas y, a continuación, se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se vertió en H<sub>2</sub>O (20 ml). El producto se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (instrumento Biotage SP-1, columna SNAP 50 g, hexano:EtOAc 97:3, 15 VC), proporcionado 300 mg (rendimiento: 25%) del compuesto del epígrafe en forma de un aceite de color amarillo.

35 RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,52 – 4,39 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 2,46 (t, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 1,84 – 1,65 (m, 2H), 1,49 – 1,23 (d, 10H).

### Ejemplo 36

Síntesis de nitrato de 8-(5-metoxi-2,4-dimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)octilo (Compuesto (19))



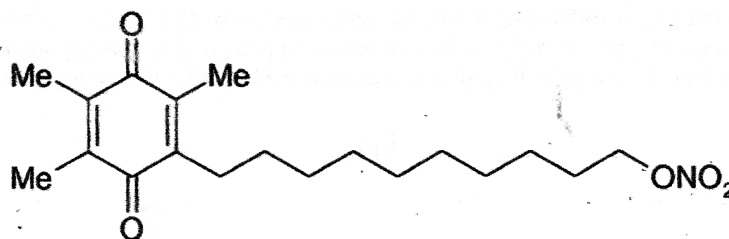


(19)

- 5 A una solución de 3,5-dimetil-2-metoxi-p-benzoquinona (0,54 g, 3,26 mmol), ácido 9-(nitrooxi)nonanoico (0,72 g, 3,26 mmol) (sintetizado como en el Ejemplo 35, Etapas 2 y 3) y  $\text{AgNO}_3$  (0,55 g, 3,26 mmol) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (20 ml) calentada a  $75^\circ\text{C}$ , se agregó gota a gota una solución de  $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$  (1,06 g, 3,91 mmol) en  $\text{H}_2\text{O}$  (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a  $75^\circ\text{C}$  durante 3 horas y, a continuación, se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se vertió en  $\text{H}_2\text{O}$  (20 ml). El producto se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (instrumento Biotage SP-1, columna SNAP 50 g, hexano:EtOAc 97:3, 15 VC), proporcionando 80 mg (rendimiento: 7%) del compuesto del epígrafe en forma de un aceite de color amarillo.
- 10 RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,52 – 4,39 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 2,46 (t, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 1,84 – 1,65 (m, 2H), 1,49 – 1,23 (d, 10H).

**Ejemplo 37**

Síntesis de nitrato de 10-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)decilo (Compuesto (5))



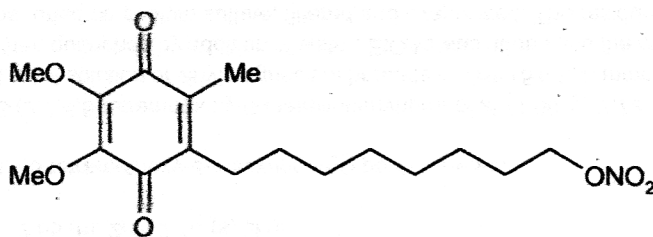
(5)

- 15 A una solución de 2,3,5-trimetil-p-benzoquinona (0,95 g, 6,33 mmol), ácido 11-(nitrooxi)undecanoico (sintetizado como en el Ejemplo 18, Etapa 1) (1,39 g, 5,65 mmol) y  $\text{AgNO}_3$  (0,96 g, 5,65 mmol) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (50 ml) calentada a  $75^\circ\text{C}$ , se agregó gota a gota una solución de  $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$  (1,83 g, 6,77 mmol) en  $\text{H}_2\text{O}$  (50 ml). La mezcla de reacción se agitó a  $75^\circ\text{C}$  durante 3 horas y, a continuación, se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se vertió en  $\text{H}_2\text{O}$  (50 ml). El producto se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (instrumento Biotage SP-1, columna SNAP 50 g, hexano:EtOAc 97:3, 15 VC), proporcionando 600 mg (rendimiento: 27%) del compuesto del epígrafe en forma de un aceite de color naranja.
- 20

Espectro de masa (EI),  $m/z$  352,19 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{NO}_5$  requiere 351,44).

**Ejemplo 38**

- 25 Síntesis de nitrato de 8-(4,5-dimetoxi-2-metil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)octilo (Compuesto (33))



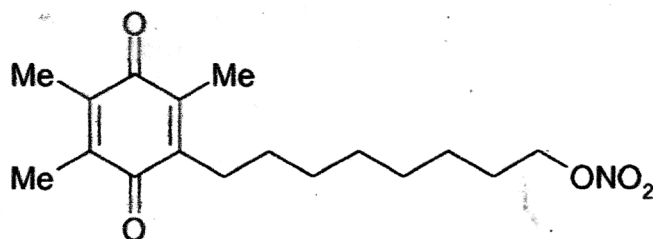
(33)

5 A una solución de 2,3-dimetoxi-5-metil-p-benzoquinona (0,774 g, 4,01 mmol), ácido 9-(nitrooxi)nonanoico (0,90 g, 4,01 mmol) (sintetizado como en el Ejemplo 28, Etapas 2 y 3) y  $\text{AgNO}_3$  (0,68 g, 4,01 mmol) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (25 ml) calentada a  $75^\circ\text{C}$ , se agregó gota a gota una solución de  $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$  (1,30 g, 4,81 mmol) en  $\text{H}_2\text{O}$  (25 ml). La mezcla de reacción se agitó a  $75^\circ\text{C}$  durante 3 horas y, a continuación, se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se vertió en  $\text{H}_2\text{O}$  (50 ml). El producto se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (instrumento Biotage SP-1, columna SNAP 50 g, hexano:EtOAc 9:1, 15 VC), proporcionando 80 mg (rendimiento: 6%) del compuesto del epígrafe en forma de un aceite de color rojo.

10 RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,50 – 4,36 (m, 2H), 3,99 (s, 6H), 2,53 – 2,36 (m, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,81 – 1,62 (m, 2H), 1,45 – 1,26 (m, 10H).

### Ejemplo 39

Síntesis de nitrato de 8-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)octilo (Compuesto (34))



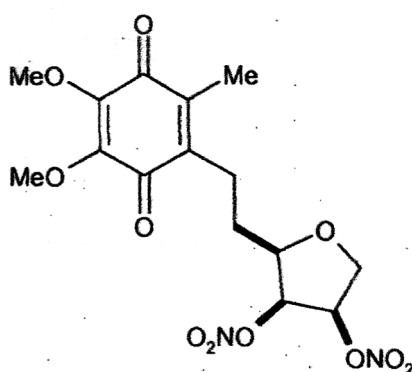
(34)

15 A una solución de 2,3,5-trimetil-p-benzoquinona (0,49 g, 3,27 mmol), ácido 9-(nitrooxi)nonanoico (0,72 g, 3,27 mmol) (sintetizado como en el Ejemplo 28, Etapas 2 y 3) y  $\text{AgNO}_3$  (0,55 g, 3,27 mmol) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (20 ml) calentada a  $75^\circ\text{C}$ , se agregó gota a gota una solución de  $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$  (1,06 g, 3,92 mmol) en  $\text{H}_2\text{O}$  (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a  $75^\circ\text{C}$  durante 3 horas y, a continuación, se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se vertió en  $\text{H}_2\text{O}$  (50 ml). El producto se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (instrumento Biotage SP-1, columna SNAP 50 g, hexano:EtOAc 97:3, 10 VC), proporcionando 195 mg (rendimiento: 17%) del compuesto del epígrafe en forma de un aceite de color rojo.

20 RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,54 – 4,39 (m, 2H), 2,53 – 2,41 (m, 2H), 2,02 (s, 9H), 1,80 – 1,65 (m, 2H), 1,47 – 1,27 (m, 10H).

### Ejemplo 40

25 Síntesis de nitrato de 2-[2-(4,5-dimetoxi-2-metil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)etil]-4-(nitrooxi)tetrahidrofuran-3-ilo (Compuesto (35))



(35)

**Etapas 1:** Síntesis de 3-(2,3,4,5-tetrametoxi-6-metilfenil)propanal

30 A una solución agitada de 1-(3-hidroxipropil)-2,3,4,5-tetrametoxi-6-metilbenceno (4,0 g, 14,8 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 ml) enfriada a  $0^\circ\text{C}$ , se agregó clorocromato de piridinio (4,8 g, 22,2 mmol, 1,5 equiv) y reacción se agitó durante 6

horas a temperatura ambiente. La reacción se filtró sobre un lecho de Celite y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (Biotage SP4, columna SNAP 340 g, n-hexano:EtOAc desde 15% hasta 30% en 10 VC), proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de un aceite incoloro (3,28 g, rendimiento: 83%).

- 5 RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,82 (t, J = 1,4, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 2,90 (dd, J = 9,9, 5,7, 2H), 2,64 – 2,55 (m, 2H), 2,16 (s, 3H).

**Etapa 2:** Síntesis de 5-(2,3,4,5-tetrametoxi-6-metilfenil)pent-1-en-3-ol

10 A una solución de 3-(2,3,4,5-tetrametoxi-6-metilfenil)propanal (1,00 g, 3,72 mmol) en THF seco (20 ml) enfriada a -78°C, se agregó una solución 1 M de bromuro de vinilmagnesio en THF (5 ml, 5 mmol, 1,3 equiv). La reacción se agitó durante 1 hora a -78°C y, a continuación, se interrumpió mediante la adición de agua. Se agregó EtOAc y la capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (Biotage SP4, columna SNAP 100, n-hexano/EtOAc desde 80/20 hasta 55/45 en 10 VC), proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de un aceite incoloro (0,76 g, rendimiento: 69%).

- 15 RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,94 (ddt, J = 17,2, 10,6, 5,4, 1H), 5,76 (ddd, J = 17,7, 10,3, 7,5 1H), 5,34 – 5,13 (m, 4H), 4,12 – 4,04 (m, 1H), 3,92 – 3,89 (m, 4H), 3,89 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 2,64 (qdd, J = 13,1, 10,8, 5,8, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,83 – 1,59 (m, 2H).

**Etapa 3:** Síntesis de 2-[3-aliloxi]pent-4-enil]-3,4,5,6-tetrametoxi-1-metilbenceno

20 A una solución agitada de 5-(2,3,4,5-tetrametoxi-6-metilfenil)pent-1-en-3-ol (0,76 g, 2,57 mmol) en THF seco (10 ml) enfriada a -10°C, se agregó gota a gota una solución al 40% de NaHMDS en THF (0,565 g, 3,08 mmol, 1,2 equiv). La reacción se agitó durante 5 minutos y, a continuación, se agregaron 15-corona-5 (51 µl, 0,26 mmol, 0,1 equiv) y bromuro de alilo (0,26 g, 3,08 mmol, 1,2 equiv). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se agregaron agua y EtOAc. La capa orgánica se separó y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (Biotage SP4, columna SNAP 100, n-hexano/EtOAc desde 15% hasta 35% en 10 VC), proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de un aceite incoloro (0,65 g, rendimiento: 75%).

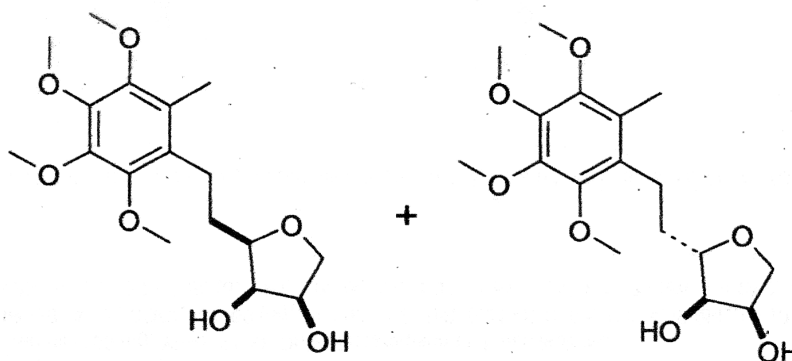
25 RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,94 (ddt, J = 17,2, 10,6, 5,4, 1H), 5,76 (ddd, J = 17,7, 10,3, 7,5, 1H), 5,34 – 5,20 (m, 3H), 5,16 (ddd, J = 10,4, 3,1, 1,4, 1H), 4,14 – 4,03 (m, 1H), 3,90 (d, J = 2,2, 4H), 3,89 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 2,64 (qdd, J = 13,1, 10,8, 5,8, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,83 – 1,59 (m, 2H).

30 **Etapa 4:** Síntesis de 2-[2-(2,3,4,5-tetrametoxi-6-metilfenil)etil]-2,5-dihidrofurano

35 A una solución desgasificada de 2-[3-aliloxi]pent-4-enil]-3,4,5,6-tetrametoxi-1-metilbenceno (0,65 g, 1,93 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (6 ml), se agregó catalizador Grubbs de 1ª generación (0,153 g, 0,19 mmol, 0,05 equiv) y la reacción se mantuvo a reflujo durante 2 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (Biotage SP4, columna SNAP 100, n-hexano/EtOAc desde 10% hasta 25% en 8 VC), proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de un aceite incoloro (0,52 g, rendimiento: 87%).

40 RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,95 – 5,89 (m, 1H), 5,85 (ddt, J = 6,3, 3,7, 2,3, 1H), 4,89 (dd, J = 6,7, 3,0, 1H), 4,78 – 4,59 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 2,66 (qdd, J = 13,0, 10,0, 6,3, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,79 – 1,61 (m, 2H).

**Etapa 5:** Síntesis de 2-[2-(2,3,4,5-tetrametoxi-6-metilfenil)etil]tetrahidrofuran-3,4-diol

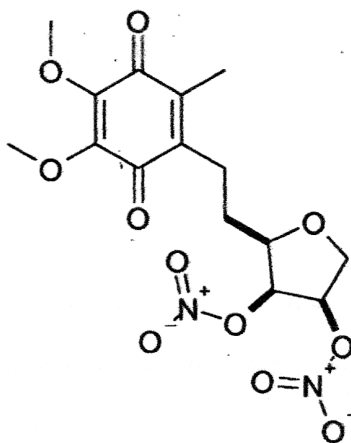


A una solución de Admix β (5,44 g, 1,4 g/mmol) en una mezcla 1:1 de agua/tBuOH (20 ml de cada), se agregó 2-[2-(2,3,4,5-tetrametoxi-6-metilfenil)etil]-2,5-dihidrofurano (1,2 g, 3,9 mmol) y, a continuación, metanosulfonamida (74

mg, 0,2 equiv). La reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente y, a continuación, se diluyó con agua/EtOAc. A la reacción se agregó ditionito sódico (1,2 g) y la agitación se continuó durante 30 minutos. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (Biotage SP4, columna SNAP 100, n-hexano/EtOAc desde 40% hasta 90% en 12 VC), proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de un aceite incoloro (1,16 g, rendimiento: 87%). Los dos diastereoisómeros no se separaron.

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,70 (s, 1H), 4,41 (td, J = 11,9, 5,4, 1H), 4,28 – 4,05 (m, 6H), 3,93 – 3,71 (m, 28H), 3,71 – 3,56 (m, 2H), 3,16 (d, J = 5,3, 1H), 2,81 – 2,55 (m, 7H), 2,18 (2s, 6H), 1,93 – 1,71 (m, 4H).

10 **Etapla 6:** Nitrato de 2-[2-(4,5-dimetoxi-2-metil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)etil]-4-(nitrooxi)tetrahidrofuran-3-ilo

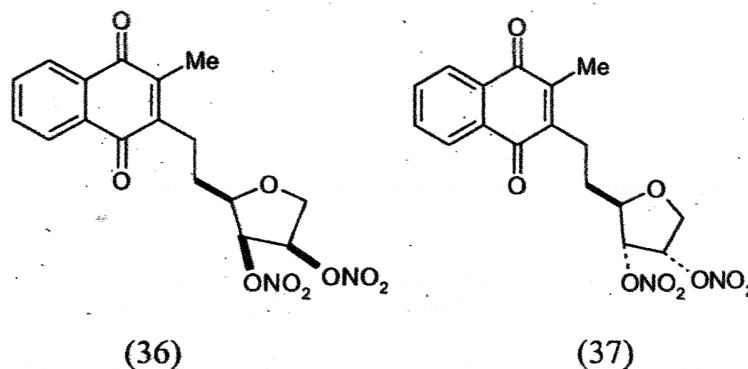


A una solución agitada de 2-[2-(2,3,4,5-tetrametoxi-6-metilfenil)etil]tetrahidrofuran-3,4-diol racémico (1,15 g, 3,36 mmol), Bu<sub>4</sub>NNO<sub>3</sub> (2,35 g, 7,7 mmol, 2,2 equiv) y 2,6-di-terc-butil-4-metilpiridina (1,51 g, 7,35 mmol, 2,05 equiv) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (40 ml) enfriada a -78°C, se agregó gota a gota una solución de anhídrido trifluorometanosulfónico (1,21 ml, 7,2 mmol, 2,0 equiv) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (5 ml). La reacción se agitó a -78°C durante 1 hora y se dejó volver a temperatura ambiente en 30 minutos. La reacción se interrumpió mediante la adición de una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (5 ml) y la capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (Biotage SP4, columna SNAP 100, EtOAc/n-hexano 25/75 hasta 60/40 en 12 VC), proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de un aceite de color rojo (153 mg, rendimiento: 11%). Solo se aisló el diastereoisómero 1.

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,60 (dd, J = 10,8, 7,9, 1H), 5,21 – 5,12 (m, 4H), 4,38 (dd, J = 10,9, 6,0, 1H), 4,00 (s, 5H), 3,97 – 3,85 (m, 2H), 3,73 – 2,50 (m, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,97 – 1,81 (m, 1H), 1,73 (ddd, J = 19,9, 11,4, 7,2, 1H).

**Ejemplo 41**

Síntesis de 2-[2-(1,4-dimetoxi-3-metil-naftalen-2-il)etil]-3,4-bis-nitrooxitetrahidrofurano (Compuesto (36))



25

**Etapla 1:** Síntesis de 3-(1,4-dimetoxi-3-metil-naftalen-2-il)propanaldehído

A una solución de 3-(1,4-dimetoxi-3-metil-naftalen-2-il)propan-1-ol (4,3 g, 16,5 mmol) en DCM seco enfriada a 0°C, se agregó clorocromato de piridinio (5,34 g, 24,8 mmol, 1,5 equiv). La reacción se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente y, a continuación, se filtró sobre un lecho de Celite. El filtrado se evaporó bajo presión reducida y el

residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (Biotage SP4, columna SNAP 340, n-hexano/EtOAc 85/15 hasta 70/30 en 8 VC), proporcionado el compuesto del epígrafe en forma de un aceite incoloro (1,76 g, rendimiento: 41%).

5 RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,88 (s, 1H), 8,09 – 7,92 (m, 2H), 7,50 – 7,40 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,19 – 3,03 (m, 2H), 2,80 – 2,62 (m, 2H), 2,38 (s, 3H).

**Etapa 2:** Síntesis de 5-(1,4-dimetoxi-3-metil-naftalen-2-il)pent-1-en-3-ol

10 A una solución de 3-(1,4-dimetoxi-3-metil-naftalen-2-il)propanal (1,76 g, 6,82 mmol) en THF seco (40 ml) enfriada a -78°C, se agregó una solución 1 M de bromuro de vinilmagnesio en THF (18 ml, 18 mmol, 2,6 equiv). La reacción se agitó durante 1 hora a -78°C y, a continuación, interrumpió mediante la adición de agua. Se agregó EtOAc y la capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (Biotage SP4, columna SNAP 100, n-hexano/EtOAc 80/20 hasta 55/45 en 10 VC), proporcionado el compuesto del epígrafe en forma de un aceite incoloro (1,65 g, rendimiento: 85%).

15 RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,03 (dtd, J = 10,4, 6,8, 3,4, 3H), 7,65 – 7,40 (m, 3H), 5,90 (ddd, J = 17,1, 10,5, 5,5 1H), 5,26 (dt, J = 17,2, 1,5, 1H), 5,10 (dd, J = 10,5, 1,4, 1H), 4,10 – 3,99 (m, 1H), 3,98 – 3,89 (m, 4H), 3,87 (s, 4H), 3,05 – 2,85 (m, 3H), 2,43 (s, 3H), 1,83 – 1,73 (m, 2H).

**Etapa 3:** Síntesis de 2-(3-aliloxi-pent-4-enil)-1,4-dimetoxi-3-metil-naftaleno

20 A una solución agitada de 5-(1,4-dimetoxi-3-metil-naftalen-2-il)pent-1-en-3-ol (1,65 g, 5,76 mmol) en THF seco (40 ml) enfriada a -10°C, se agregó una solución al 40% bis-trimetilsililamida de sodio en THF (3,81 ml, 8,17 mmol, 1,4 equiv). Después de 10 minutos de agitación, se agregaron 15-corona-5 (0,127 g, 0,58 mmol, 0,1 equiv) y bromuro de alilo (0,99 g, 8,17 mmol, 1,2 equiv) y la reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. A continuación, la reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (Biotage SP4, columna SNAP 100, n-hexano/EtOAc 80/20 hasta 65/35 en 10 VC), proporcionado el compuesto del epígrafe en forma de un aceite incoloro (0,89 g, rendimiento: 40%).

25 RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,15 – 7,92 (m, 2H), 7,51 – 7,37 (m, 2H), 5,97 (ddt, J = 17,2, 10,6, 5,4, 1H), 5,79 (ddd, J = 17,5, 10,3, 7,5 1H), 5,36 – 5,13 (m, 4H), 4,11 (dddd, J = 8,1, 5,1, 4,3, 2,7, 2H), 3,95 – 3,78 (m, 8H), 2,98 – 2,77 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,95 – 1,66 (m, 2H).

**Etapa 4:** Síntesis de 2-[2-(1,4-dimetoxi-3-metil-naftalen-2-il)etil]-2,5-dihidrofurano

30 Una solución de 2-(3-aliloxi-pent-4-enil)-1,4-dimetoxi-3-metil-naftaleno (0,889 g, 2,73 mmol) y catalizador de Grubbs de 1ª generación (99 mg, 0,121 mmol, 0,05 equiv), se calentó a reflujo durante 2 horas y, a continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (Biotage SP4, columna SNAP 100, n-hexano/EtOAc 85/15 hasta 65/35 en 10 VC), proporcionado el compuesto del epígrafe en forma de un aceite incoloro (0,749 g, rendimiento: 92%).

35 RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,10 – 7,96 (m, 2H), 7,52 – 7,39 (m, 2H), 5,95 (dd, J = 6,2, 1,7, 1H), 5,91 – 5,81 (m, 1H), 5,03 – 4,89 (m, 1H), 4,82 – 4,57 (m, 2H), 3,92 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,01 – 2,77 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,92 – 1,69 (m, 2H).

**Etapa 5:** Síntesis de 2-[2-(1,4-dimetoxi-3-metil-naftalen-2-il)etil]tetrahidrofuran-3,4-diol

40 A una solución de Admix β (3,5 g, 1,4 g/mmol de sustrato) en una mezcla 1:1 de agua/tBuOH (7,5 ml de cada), se agregó 2-[2-(1,4-dimetoxi-3-metil-naftalen-2-il)etil]-2,5-dihidrofurano (0,749 g, 2,5 mmol) y metanosulfonamida (14 mg, 0,15 mmol, 0,2 equiv). La reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente y, a continuación, se diluyó con agua y EtOAc. La reacción se interrumpió cuidadosamente con metabisulfito sódico (2,3 g) y se agitó durante otros 30 minutos. La capa orgánica se separó y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (Biotage SP4, columna SNAP 100, n-hexano/EtOAc 60/40 10/90 en 10 VC), proporcionado el compuesto del epígrafe en forma de un aceite incoloro (0,68 g, rendimiento: 82%).

45 RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,03 (ddt, J = 5,7, 3,5, 2,6, 2H), 7,46 (dt, J = 9,9, 3,2, 2H), 4,41 (dd, J = 11,7, 5,5, 1H), 4,28 – 4,05 (m, 3H), 3,97 – 3,80 (m, 8H), 3,75 (dd, J = 9,5, 5,3, 1H), 3,65 (dt, J = 12,5, 5,4, 1H), 2,93 (qdd, J = 13,2, 9,1, 5,9, 2H), 2,46 – 2,41 (m, 3H), 2,00 – 1,80 (m, 2H).

50 **Etapa 6:** Síntesis de 2-[2-(1,4-dimetoxi-3-metil-naftalen-2-il)etil]-3,4-bis-nitrooxitetrahidrofurano

A una solución agitada de 2-[2-(1,4-dimetoxi-3-metil-naftalen-2-il)etil]tetrahidrofuran-3,4-diol racémico (200 mg, 0,602 mmol), Bu<sub>4</sub>NNO<sub>3</sub> (404 mg, 1,32 mmol, 2,2 equiv) y 2,6-di-terc-butil-4-metilpiridina (271 mg, 1,32 mmol, 2,2 equiv) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (10 ml) enfriada a -78°C, se agregó gota a gota una solución de anhídrido trifluorometanosulfónico (205 µl, 1,25 mmol, 2,1 equiv) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (3 ml). La reacción se agitó a -78°C durante 1 hora y se dejó volver a tem-

peratura ambiente en 30 minutos. La reacción se interrumpió mediante la adición de una solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (5 ml) y la capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (Biotage SP4, columna SNAP 100, EtOAc/n-hexano 25/75 hasta 60/40 en 12 VC), proporcionado: F1: Compuesto 36, aceite de color rojo (34 mg, rendimiento: 14%).

RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,09 (dd, J = 8,6, 5,1, 2H), 7,72 (dd, J = 5,6, 3,3, 2H), 5,71 – 5,57 (m, 1H), 5,30 – 5,16 (m, 1H), 4,40 (dd, J = 11,0, 6,0, 1H), 4,01 (td, J = 7,8, 4,0, 1H), 3,93 (dd, J = 11,0, 4,4, 1H), 2,92 – 2,88 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,08 – 1,91 (m, 2H), 1,91 – 1,72 (m, 1H).

RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  185,01, 184,53, 145,56, 143,91, 133,53, 133,52, 132,11, 132,04, 126,35, 126,29, 81,03, 77,87, 77,85, 77,81, 68,87, 31,27, 22,98, 12,62.

Y un segundo diastereómero F2: Compuesto 37, sólido de color amarillo pálido (30 mg, rendimiento: 13%).

RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,13 – 8,05 (m, 2H), 7,75 – 7,68 (m, 2H), 5,74 – 5,65 (m, 2H), 4,22 – 4,09 (m, 3H), 4,07 – 4,00 (m, 2H), 2,87 (ddd, J = 12,7, 9,0, 6,8, 1H), 2,78 – 2,66 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,93 -1,82 (m, 2H).

RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  185,02, 184,83, 145,59, 144,13, 133,53, 133,48, 132,12, 132,03, 126,30, 79,03, 78,89, 78,81, 67,80, 27,45, 23,41, 12,61.

#### Ejemplo 42: Efectos del Compuesto 6 en un modelo de ratón de Distrofia Muscular de Duchenne (DMD)

Los efectos de Compuesto (6) sobre la función muscular se evaluaron en ratones *mdx*, los cuales son genéticamente y bioquímicamente homólogos al DMD humano. Los animales de 4 semanas de edad fueron tratados durante 3 meses con el Compuesto (6) a dos dosis diferentes (30 y 100 mg/kg), las cuales fueron incorporadas en la dieta. Los ratones tipo salvaje y *mdx* de control fueron alimentados con la misma dieta sin ningún tipo de fármaco. Con el fin de determinar si el tratamiento con el compuesto mejoraría la función muscular en ratones *mdx*, los autores de la presente invención evaluaron la tensión corporal completa, la cual es una medida de la fuerza muscular total. Realmente, este ensayo bien descrito en los procedimientos estándar sobre Treat-NMD para estudios pre-clínicos en DMD, se usó para determinar la capacidad de los ratones para ejercer tensión en un dispositivo de estirado generado por tirones de la cola. Se estima que refleja la fuerza física aguda máxima del ratón que puede lograr para escapar a un episodio potencialmente peligroso. En resumen, cada ratón se colocó en la entrada de un tubo de cloruro de polivinilo que había sido recubierto interiormente con una pantalla de aluminio, y la cola del ratón se conectó a un transductor de tensión. Los movimientos de estiramiento hacia adelante se provocaron mediante un tirón estandarizado de la cola con fórceps dentados y las tensiones de estirado hacia adelante correspondientes (FPTs) se registraron usando un sistema de registro Biopac. Durante cada sesión, se registraron generalmente entre 15 y 20 FPTs. La tensión corporal completa 5 (WBT5) y WBT10 se obtuvieron dividiendo el promedio de los FPTs 5 máximo y 10 máximo, respectivamente, por el peso corporal.

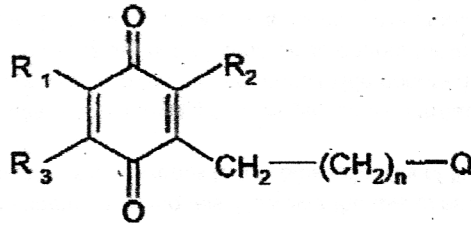
Tal como se representa en la Tabla 8, los ratones *mdx* mostraron un deterioro significativo sobre la función muscular comparadas con los animales tipo salvaje y esto se observó tanto en WBT5 como en WBT10. El Compuesto (6), administrado durante 3 meses en la dieta, mostró una respuesta en función de la dosis tendente a mejorar la función muscular que alcanza un efecto significativo a la dosis de 100 mg/kg. Los efectos beneficiosos del Compuesto (6) se observaron no solamente sobre WBT5 sino también sobre WBT10, demostrando, de esta forma, la eficacia también sobre la resistencia muscular.

Grupo de tratamiento	WBT5	WBT10
Ratones tipo salvaje de control	7,5±1,4	6,6±1,2
Ratones <i>mdx</i> de control	2,8±0,7 <sup>###</sup>	2,3±0,4 <sup>###</sup>
Ratones <i>mdx</i> , Compuesto (6), 30 mg/kg/día	3,6±0,7 <sup>###</sup>	3,0±0,4 <sup>###</sup>
Ratones <i>mdx</i> , Compuesto (6), 100 mg/kg/día	4,1±0,8 <sup>####</sup>	3,4±0,6 <sup>####</sup>

Tabla 8: Tensión corporal completa (WBT) medida en ratones de control de tipo salvaje y *mdx* y en ratones *mdx* tratados con dos dosis diferentes de NCX 1443 (30 y 100 mg/kg) incorporadas en la dieta. Los datos se presentan como media  $\pm$  desviación estándar. Para cada grupo, n= 8-10 ratones, \*p<0,05 frente a vehículo *mdx*, ####p<0,001 frente ratones tipo salvaje (wt), ANOVA 1-dirección, seguido de ensayo post-hoc de Tuckey.

REIVINDICACIONES

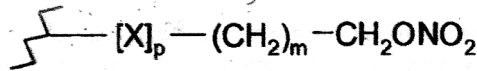
1. Un compuesto de fórmula (I)



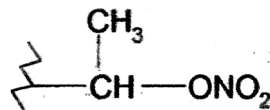
(I)

o estereoisómeros del mismo, en la que

- 5  $R_1$  está seleccionado entre H, metilo, metoxi;  
 $R_3$  está seleccionado entre H, metilo, metoxi  
 o  $R_1$  y  $R_3$  conjuntamente forman  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ ;  
 $R_2$  es H, metilo;  
 $n$  es un número entero desde 0 hasta 10;
- 10  $Q$  está seleccionado entre el grupo que consiste en:

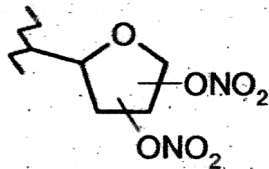


(II)



(III)

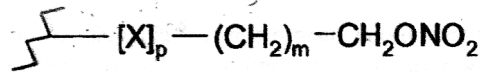
y



(IV)

en las que

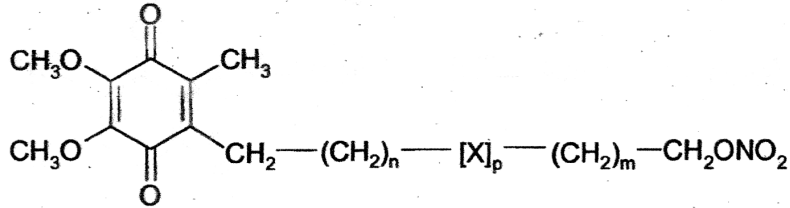
- 15  $m$  es un número entero desde 0 hasta 6;  
 $p$  es un número entero desde 0 hasta 1;  
 $X$  es O, S o es  $-\text{CHONO}_2$ , con la condición de que cuando  $X$  es  $-\text{CHONO}_2$ , entonces  $m$  es 0.
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que  $Q$  es



(II)

en la que m, p, X son tal como se definen en la reivindicación 1.

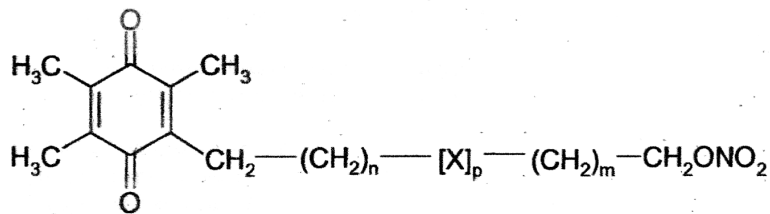
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el compuesto es de fórmula (Ib)



(Ib)

5 en la que n, m, p, X son tal como se definen en la reivindicación 1.

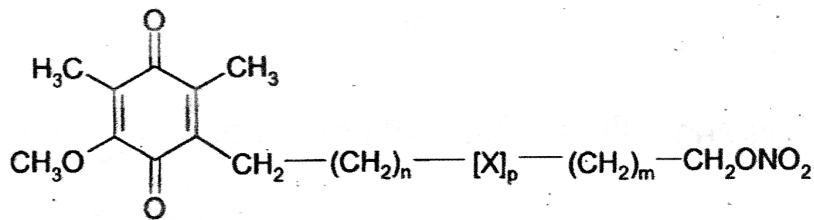
4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el compuesto es de fórmula (Ic)



(Ic)

en la que n, m, p, X son tal como se definen en la reivindicación 1.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el compuesto es de fórmula (Id)



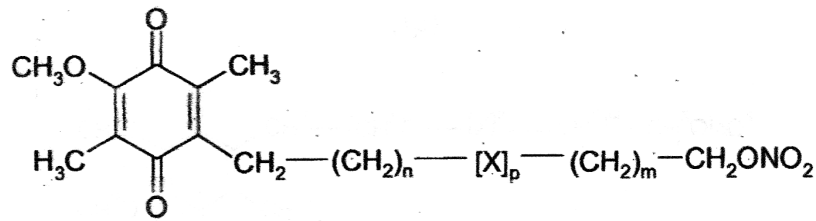
(Id)

10

en la que n, m, p, X son tal como se definen en la reivindicación 1.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el compuesto es de fórmula (Ie)

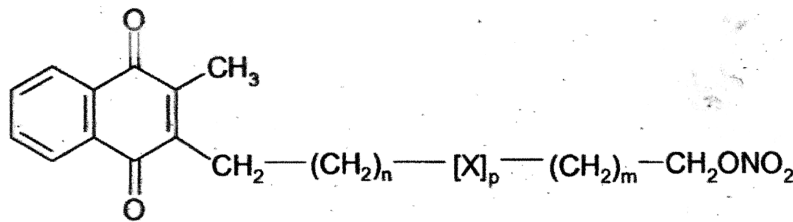




(Ie)

en la que n, m, p, X son tal como se definen en la reivindicación 1.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el compuesto es de fórmula (If)



(If)

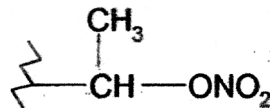
5 en la que n, m, p, X son tal como se definen en la reivindicación 1.

8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 7, en el que p es 0.

9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 7, en el que p es 1 y X es O o S.

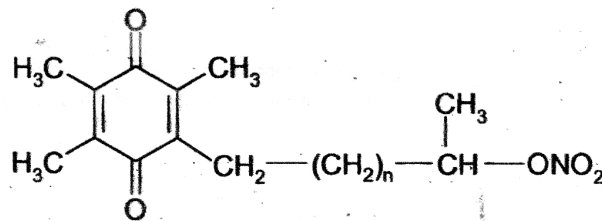
10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 7, en el que p es 1, X es -CHONO<sub>2</sub> y m es 0.

- 10 11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Q es



(III)

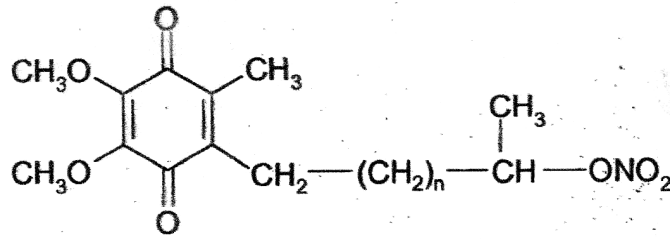
12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, en el que el compuesto es de fórmula (Ig)



(Ig)

en la que n es un número entero desde 0 hasta 10.

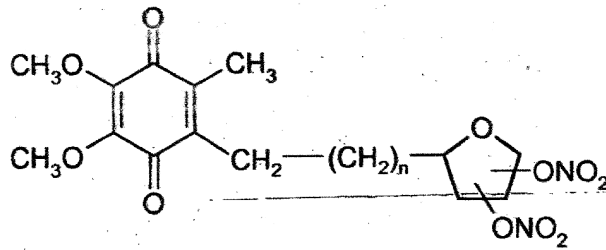
- 15 13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, en el que el compuesto es de fórmula (Ih)



(Ih)

en la que n es un número entero desde 0 hasta 10.

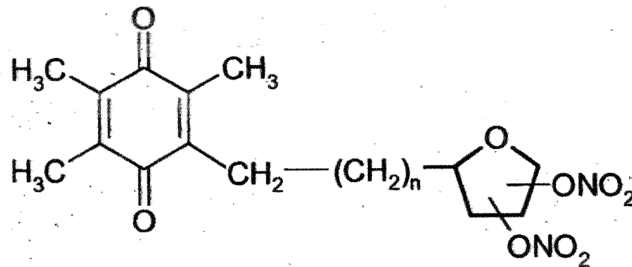
14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es de fórmula (Ii)



(Ii)

5 en la que n es un número entero desde 0 hasta 6.

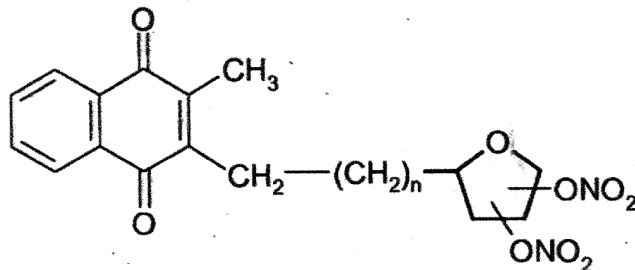
15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es de fórmula (II)



(II)

en la que n es un número entero desde 0 hasta 6.

16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es de fórmula (Im)



(Im)

en la que n es un número entero desde 0 hasta 6.

17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre el grupo que consiste en:

- nitrato de 5-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)pentilo (Compuesto (1))
- nitrato de 5-(4,5-dimetoxi-2-metil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)pentilo (Compuesto (2))
- 5 - nitrato de 5-(3-metil-1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)pentilo (Compuesto (12))
- nitrato de 6-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)hexilo (Compuesto (15))
- nitrato de 4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butilo (Compuesto (3))
- dinitrato de 5-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)pentano-1,2-diilo (Compuesto (10))
- nitrato de 3-(4,5-dimetoxi-2-metil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)propilo (Compuesto (8))
- 10 - nitrato de 6-(4,5-dimetoxi-2-metil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)hexilo (Compuesto (16))
- nitrato de 4-(4,5-dimetoxi-2-metil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butilo (Compuesto (4))
- dinitrato de 11-(4,5-dimetoxi-2-metil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)undecano-1,2-diilo (Compuesto (17))
- nitrato de 11-(4,5-dimetoxi-2-metil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)undecan-2-ilo (Compuesto (18))
- dinitrato de 3-(4,5-dimetoxi-2-metil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)propano-1,2-diilo (Compuesto (9))
- 15 - nitrato de 3-(3-(4,5-dimetoxi-2-metil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)propoxi)propilo (Compuesto (14))
- nitrato de 2-(3-(4,5-dimetoxi-2-metil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)propoxi)etilo (Compuesto (20))
- nitrato de 6-(3-(4,5-dimetoxi-2-metil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)propiltio)hexilo (Compuesto (21))
- nitrato de 10-(3-metil-1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)decilo (Compuesto (13))
- nitrato de 4-(3-metil-1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)butilo (Compuesto (22))
- 20 - nitrato de 6-(3-metil-1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)hexilo (Compuesto (23))
- nitrato de 3-(3-metil-1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)propilo (Compuesto (24))
- nitrato de 3-(3-(3-metil-1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)propoxi)propilo (Compuesto (25))
- dinitrato de 3-(3-metil-1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)propano-1,2-diilo (Compuesto (27))
- nitrato de 6-(5-metoxi-2,4-dimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)hexilo (Compuesto (28))
- 25 - nitrato de 6-(4-metoxi-2,4-dimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)hexilo (Compuesto (29))
- nitrato de 10-(4-metoxi-2,4-dimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)decilo (Compuesto (30))
- nitrato de 10-(5-metoxi-2,4-dimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)decilo (Compuesto (31))
- nitrato de 8-(4-metoxi-2,4-dimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)octilo (Compuesto (32))
- nitrato de 8-(5-metoxi-2,4-dimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)octilo (Compuesto (19))
- 30 - nitrato de 10-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)decilo (Compuesto (5))
- nitrato de 8-(4,5-dimetoxi-2-metil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)octilo (Compuesto (33))
- nitrato de 8-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)octilo (Compuesto (34))
- nitrato de 2-[2-(4,5-dimetoxi-2-metil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dien-1-il)etil]-4-(nitrooxi)tetrahidrofuran-3-ilo (Compuesto (35))
- 35 - 2-[2-(1,4-dimetoxi-3-metil-naftalen-2-il)etil]-3,4-bis-nitrooxitetrahidrofurano (Compuesto (36) y (37))
- nitrato de 3-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)propilo (Compuesto (7))
- dinitrato de 5-(4,5-dimetoxi-2-metil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)pentano-1,2-diilo (Compuesto (11))

- dinitrato de 10-(3-metil-1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)decano-1,2-diilo (Compuesto (26))
- 18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es nitrato de 10-(4,5-dimetoxi-2-metil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)decilo (Compuesto (6))
- 19. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 para uso como medicamento.
- 5 20. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 para uso como agente donante de óxido nítrico.
- 21. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 para uso en el tratamiento de hipertensión arterial pulmonar.
- 10 22. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 para uso en el tratamiento de anemia drepanocítica.
- 23. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 para uso en el tratamiento de esclerosis sistémica y escleroderma.
- 24. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 para uso en el tratamiento de distrofias musculares.
- 15 25. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 para uso en el tratamiento de distrofia muscular de Duchenne y distrofia muscular de Becker.
- 26. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 para uso en el tratamiento de disfunciones vasculares.
- 20 27. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 para uso en el tratamiento de enfermedades oftálmicas, glaucoma e hipertensión ocular.
- 28. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 para uso en el tratamiento de glaucoma e hipertensión ocular.
- 29. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 para uso en el tratamiento de hipertensión ocular.
- 25 30. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y excipientes aceptables farmacéuticamente.
- 31. Composición farmacéutica que comprende el compuesto de la reivindicación 18 y excipientes aceptables farmacéuticamente.
- 30 32. Una composición que comprende un compuesto de fórmula (I) tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 y uno o más ingredientes activos adicionales seleccionados entre el grupo que consiste en agonistas adrenérgicos alfa, beta bloqueantes, inhibidores de anhidrasa carbónica, análogos de prostaglandina, fármacos anti-inflamatorios no esteroideos, o fármacos anti-inflamatorios esteroideos.