

**DESARROLLO DE LA SÍNTESIS DE NUEVAS 4-METIL-2-
PIRIDINILQUINOLINAS COMO MODELOS ATRACTIVOS EN BIOENSAYOS
ANTIMICÓTICOS Y ANTICANCERÍGENOS**

MAYRA LIZETH ROBLES CASTELLANOS



**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA DE QUÍMICA
BUCARAMANGA
2012**

**DESARROLLO DE LA SÍNTESIS DE NUEVAS 4-METIL-2-
PIRIDINILQUINOLINAS COMO MODELOS ATRACTIVOS EN BIOENSAYOS
ANTIMICÓTICOS Y ANTICANCERÍGENOS**

MAYRA LIZETH ROBLES CASTELLANOS

**Trabajo de grado para optar al título de
Química**

Director

VLADÍMIR V. KOUZNETSOV, *PhD. DSc.*

Co-Director

FERNANDO A. ROJAS, *MSc.*

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA DE QUÍMICA
BUCARAMANGA
2012**

*A Jesús, en quien creo y a quien sigo,
mi más profunda convicción y mi motivo.
A mi hermosa familia, los amo intensamente.*

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer sinceramente a todas las personas que de alguna manera contribuyeron en el desarrollo de este trabajo de grado:

Al profesor Vladimir V. Kouznetsov, *PhD.*, *DSc.*, por su dirección en esta investigación y por darme la oportunidad de dar mis primeros pasos en la química orgánica en el *LQOBio*.

A Fernando A. Rojas, *MSc.*, co-director de este trabajo de grado, por todas sus enseñanzas y colaboración, así como su orientación en medio cada paso en este proyecto. Al profesor Juan Manuel Urbina, *Dr. rer. nat.* por su permanente disposición para guiarme a encontrar respuestas que me ayudaron a avanzar en este trabajo.

Al profesor Daniel Molina, *PhD.*, por la toma de los espectros de resonancia magnética nuclear. A la profesora Elena Stashenko, *DSc.*, por los espectros de cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas. A la profesora Marianny Combariza, *PhD.*, por el análisis de espectrometría de masas con ionización por electrospray.

A quienes compartieron este tiempo junto a mí en el *LQOBio*, ha sido un honor y una gran experiencia trabajar con ustedes. Especialmente a Diego Roa, a Karla Uribe, a Sebastian Flórez y a José Quintana (GIQUE), por todas las veces que encontré en ustedes la ayuda que necesitaba, por su apoyo y por hacer este tiempo más divertido.

Finalmente, a mi familia, por su incondicional apoyo. A mi papá Edie Robles, por creer en mí, por ser mi inspiración, y patrocinador. A mi mamá Ana

Denise Castellanos, por animarme en medio de los momentos difíciles de este proyecto y por su particular amor para mí. A mi hermano Yesid Felipe Robles, por toda su colaboración y ayuda.

TABLA DE CONTENIDO

INTRODUCCIÓN	30
1. ESTADO DEL ARTE	32
1.1 Derivados quinolínicos con actividad antifúngica	33
1.2 Construcción sintética de compuestos quinolínicos	38
1.3. Diseño racional de fármacos con base en las propiedades	43
1.3.1 <i>Propiedades Fisicoquímicas Drug-like</i>	46
1.3.2 <i>Interacciones fármaco-ADN</i>	53
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN	57
3. OBJETIVOS	59
3.1 Objetivo general	59
3.2 Objetivos específicos	59
4. SECCIÓN EXPERIMENTAL	61
4.1 Materiales y métodos	61
4.2 Diseño molecular	62
4.2.1 <i>Parámetros determinados empleando Molinspiration</i>	63
4.2.2 <i>Parámetros determinados empleando ChemSilico</i>	64
4.2.3 <i>Parámetros determinados empleando Osiris</i>	65
4.3 Síntesis	66
4.3.1 <i>Obtención de los precursores N-arilaldimínicos 1a-4c</i>	67
4.3.2 <i>Síntesis de los compuestos 4-metil-2-piridinilquinolínicos 5a-8c</i>	71
5. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	80
5.1 Diseño molecular	80
5.1.1 <i>Análisis del perfil farmacocinético y toxicológico de las estructuras 5-8</i> .81	
5.1.2 <i>Determinación y análisis de la constante de equilibrio de unión al ADN</i> 93	
5.2 Síntesis	96

5.2.1 Síntesis de los precursores <i>N</i> -arilaldimínicos 1-4 a través de la reacción de condensación.....	96
5.2.2 Síntesis de los derivados 4-metil-2-piridinilquinolínicos 5-8	101
6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	129
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	131
BIBLIOGRAFÍA	143
ANEXO A. Espectros de IR de las <i>N</i> -arilaldiminas 1a-4c	156
ANEXO 2. Espectros de IR, CG-EM, EM-IES, ¹ H-RMN, ¹³ C-RMN y DEPT 153 de las 4-metil-2-piridinilquinolinas seleccionadas (5-8)	162

LISTA DE TABLAS

		pág.
Tabla 1	Parámetros de Lipinski, PSA y NRB medidos a través de Molinspiration para los compuestos 4-metil-2-piridinilquinolínicos <u>5-8</u>	83
Tabla 2	Coeficientes de distribución a diferentes valores fisiológicos de pH ($\log D_{\text{pH}}$) y cálculo de la constante de disociación ácida ($\text{p}K_{\text{a}}$) determinados a través de ChemSilico para los compuestos quinolínicos <u>5-8</u>	87
Tabla 3	Solubilidad en agua (Water Solubility, WS_{pH}) a diferentes valores de pH fisiológicos (WS_{pH}) y el porcentaje de absorción intestinal en humanos (Human Intestinal Absorption, HIA) determinado a través de ChemSilico para los compuestos quinolínicos <u>5-8</u> .	88
Tabla 4	Cálculos de toxicidad hechos a través de Osiris para los compuestos quinolínicos <u>5-8</u>	92
Tabla 5	Resultados encontrados en la síntesis de <i>N</i> -arilaldiminas a partir de 4-piridincarboxaldehído y cada una de las anilinas sustituidas empleando EtOH, temperatura ambiente y agitación constante	97

Tabla 6	Caracterización de los precursores imínicos 1-4 , obtenidos a partir de la mezcla equimolar entre anilinas y piridinaldehídos bajo las condiciones del esquema.	99
Tabla 7	Resultados obtenidos tras ensayar la reacción de IDA mediada por varios ácidos de Lewis, entre la <i>N</i> -arilaldimina 1a (1 eq) y 2-metoxipropeno (2 eq), en MeCN como solvente	108
Tabla 8	Resultados de la reacción de IDA catalizada por triflatos derivados de los lantánidos	109
Tabla 9	Resultados de la búsqueda de la relación estequiométrica molar adecuada para la reacción de Kametani. En todos los ensayos se utilizó 1 mmol de la base de Schiff 1a	111
Tabla 10	Reacción de Kametani entre el compuesto imínico 1a (1 mmol), 2,2-DMP (4 mmol) y BF ₃ ·OEt ₂ (2 mmol) en solventes diferentes bajo atmósfera de N ₂	112
Tabla 11	Productos principales obtenidos a partir de la reacción de Kametani. T _R , tiempo de retención	115
Tabla 12	Principales características físicas y rendimientos de la reacción de Kametani entre <i>N</i> -arilaldiminas 1-4 (1 mmol), 2,2-DMP (4 mmol) y BF ₃ ·OEt ₂ (2 mmol), en CH ₂ Cl ₂ y atmósfera de N ₂ a reflujo durante 2 a 5 horas	116

Tabla 13 Bandas de absorción IR características de los 116
compuestos 4-metil-2-piridinilquinolinicos 5-8

LISTA DE ESQUEMAS

		pág.
Esquema 1	Síntesis y actividad biológica del derivado 8-hidroxiquinolínico.	35
Esquema 2	Síntesis de compuestos quinolínicos con base en las chalconas, a partir de la condensación entre 3-formilquinolinas y acetofenona.	35
Esquema 3	Retrosíntesis del anillo de quinolina.	39
Esquema 4	Sistemas heterocíclicos obtenidos a partir de la reacción de cicloadición de IDA con 2-azadienos.	41
Esquema 5	Reacción de Povarov	42
Esquema 6	Mecanismo paso a paso de la reacción de Povarov para la obtención de tetrahydroquinolinas	42
Esquema 7	Compuestos obtenidos a partir de la reacción de IDA que evidencian un mecanismo iónico.	43
Esquema 8	Visión general de las etapas principales en la investigación y desarrollo de fármacos.	44
Esquema 9	Modos básicos de interacción entre sistemas biológicos y fármacos.	45

Esquema 10.	Principales procesos presentes en la administración oral de un fármaco hasta alcanzar el torrente sanguíneo. Cada etapa corresponde a un proceso farmacodinámico.	45
Esquema 11.	Proceso general de absorción de un fármaco administrado en estado sólido	52
Esquema 12.	Pasos sintéticos centrales en la obtención de 4-metil-2-piridinilquinolinas sustituidas.	67
Esquema 13.	Clasificación general de los agentes antitumorales.	94
Esquema 14.	Formación de sistemas <i>N</i> -arilaldimínicos 1-4 , a través de la adición nucleofílica al grupo carbonílico.	97
Esquema 15.	Posible patrón de fragmentación de los compuestos 1-4a y espectro de masas del compuesto <i>N</i> -(2-piridinilmetileno)-4-(trifluorometil)-anilina (4c).	101
Esquema 16.	Metodología utilizada para la obtención de los compuestos quinolínicos 5-8 . LA: Ácido de Lewis; 2,2-DMP: 2,2-dimetoxipropano; 2-MP: 2-metoxipropano.	102
Esquema 17.	Productos formados a partir de la reacción de IDA	106

entre los precursores **1a-c** (1 eq) y 2-metoxipropeno (2 eq), en presencia de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (2 eq) y CH_2Cl_2 a temperatura de reflujo (42°C). En los espectros de masas se observa la presencia del ión molecular que corresponde a la masa molar de la fórmula condensada de los productos.

- Esquema 18.** Posible mecanismo de formación de las 4-metil-2-piridinilquinolinas y los productos colaterales formados a partir de la reacción de IDA. 107
- Esquema 19.** Formación de 2-metoxipropeno a través de reacción de eliminación de MeOH. 113
- Esquema 20.** Reacción de sustitución nucleofílica del acetal 2,2-DMP para formar 2-propanona. 113
- Esquema 21.** Mecanismo propuesto en la reacción de Kametani, generando la formación del alqueno *in situ*, junto con la corriente iónica total reconstruida de los productos de la reacción. 114
- Esquema 22.** Ruta de fragmentación propuesta para los compuestos **5-8a**, junto con el espectro de masas del compuesto 6-fluoro-4-metil-2-(4-piridinil)-quinolina (**7a**). 119

LISTA DE FIGURAS

		pág.
Figura 1	Compuestos quinolínicos que ilustran el amplio espectro de actividad biológica asociada a la presencia del núcleo de quinolina.	32
Figura 2	Alcaloides furoquinolínicos aislado de las plantas <i>Ruta chalepensis</i> L y <i>Raulinoa echinata</i> , y sus actividades antifúngica. %G porcentaje de germinación. IC ₅₀ , concentración inhibitoria	34
Figura 3	Compuestos quinolínicos análogos de la terbinafina.	36
Figura 4	Estructura química del ergosterol y colesterol.	37
Figura 5	Valores de CMI de quinolinas actuando contra dermatofitos. <i>Microsporumcanis</i> M.c., <i>Microsporumgypseum</i> M.g., <i>Trichophytonmentagrophytes</i> T.m., <i>Trichophytonrudrum</i> T.r., y <i>Epidermophytomfloccosum</i> E.f.	38
Figura 6	Principales variaciones de la reacción de IDA.	40
Figura 7	Relación entre log <i>P</i> y p <i>K</i> _a para un compuesto farmacológico con un sitio ácido, en un sistema de dos fases.	49

Figura 8.	Efecto del log P en la biodisponibilidad oral.	50
Figura 9.	Difusión pasiva de una molécula de un fármaco a través de una bicapa lipídica.	52
Figura 10.	Enlace covalente del ADN con el cisplatino, un fármaco empleado actualmente en el tratamiento contra el cáncer.	54
Figura 11.	Representación de dos formas principales de interacción no covalente fármaco-ADN. A. <i>Intercalación.</i> B. <i>Unión al surco menor.</i>	55
Figura 12.	Estructura del ADN.	55
Figura 13.	A la izquierda la relación entre log P experimental vs. log P calculado a través del método desarrollado por Molinspiration. $r^2=0.944$ (r coeficiente de correlación lineal), DS=0.428 (desviación estándar) ^a . A la derecha la relación entre PSA en 3D vs PSA topológica (TPSA) para 34810 moléculas del WDI, $r^2= 0.982$. ^b	64
Figura 14.	A la izquierda la relación entre log WS experimental vs. log WS calculado a través del método desarrollado por ChemSilico, $r^2=0.944$, EA=0.4 (error absoluto) ^a . A la derecha la relación entre el log D experimental vs log D predicho, EA=0.52. ^b	66
Figura 15.	Relación de los procesos farmacocinéticos y las	80

propiedades estructurales de los compuestos.

Figura 16.	Estructura de los compuestos utilizados como referencia.	81
Figura 17.	Numeración de los compuestos 4-metil-2-piridinilquinolínicos	83
Figura 18.	Relación entre la masa molar y Clog <i>P</i> de los compuestos <u>5-8</u> .	85
Figura 19.	a. Variación de la lipofilicidad en función del pH; b. variación de la solubilidad en función del pH, para el grupo de compuestos <u>6</u> de acuerdo con los datos registrados en las tablas 5.3 y 5.2.	89
Figura 20.	a. HIA del set de estructuras quinolínicas en estudio b. HIA en función del log $D_{7.4}$, c. HIA en función de la $WS_{7.4}$ para la serie de compuestos 4-metil-2-piridinilquinolínicos <u>5-8</u> .	91
Figura 21.	Drug Score para los compuestos 4-metil-2-piridinilquinolínicos <u>5-8</u> .	93
Figura 22.	Espectro de IR del compuesto 4-cloro- <i>N</i> -(2-piridinilmetileno)-anilina (<u>2c</u>) y la asignación de sus bandas de absorción características.	100
Figura 23.	Representación de los orbitales moleculares del dieno y del dienófilo en la reacción de IDA de	103

demanda inversa. LA: ácido de Lewis. EDG: grupo donador de e⁻.

- Figura 24.** Reacción de descomposición del BF₃ en presencia de H₂O y montaje empleado para desarrollar la reacción de Kametani bajo una atmósfera inerte de N₂, evitando la reacción del ácido de Lewis con el agua en el ambiente. 111
- Figura 25.** Entalpía de formación del complejo de solvatación entre el BF₃ y el solvente. D: Donador de e⁻. 112
- Figura 26.** Modos de vibración de tensión en la región de 1620-1550 cm⁻¹ del anillo quinolínico. 117
- Figura 27.** Espectro de IR del compuesto 6-Fluoro-4-metil-2-(3-piridinil)-quinolina (**7a**). 118
- Figura 28.** Espectro de masas con IES del compuesto 6-Fluoro-4-metil-2-(3-piridinil)-quinolina (**7b**). El pico *m/z* 239 representa aducto del ión molecular protonado. 120
- Figura 29.** Tipos de acoplamiento entre los hidrógenos 5, 6, 7 y 8 de los compuestos quinolínicos **5**. 121
- Figura 30.** Efecto de los sustituyentes halogenados en la posición 6 del núcleo quinolínico sobre el desplazamiento químico observado en los protones H5 y H7. La flecha de color verde representa el 122

efecto inductivo.

Figura 31.	Acoplamiento flúor-protón del compuesto 6-Fluoro-4-metil-2-(4-piridinil)-quinolina (7a).	122
Figura 32.	Desplazamiento químico asignado a los protones del sustituyente piridinilo de los compuestos 5 .	123
Figura 33.	Espectro de ^1H -RMN del compuesto 6-fluoro-4-metil-2-(3-piridinil)-quinolina (7b).	124
Figura 5.34.	Espectro de ^{13}C -RMN del compuesto 6-Cloro-4-metil-2-(3-piridinil)-quinolina (6b).	125
Figura 5.35.	Espectro de ^{13}C -RMN y DEPT-135 del compuesto 6-Cloro-4-metil-2-(3-piridinil)-quinolina (6b).	126
Figura 5.36.	Espectro de ^{13}C -RMN y DEPT-135 del compuesto 6-Fluoro-4-metil-2-(4-piridinil)-quinolina (7b).	127

LISTA DE ANEXOS

		pág.
Anexo A	<i>Espectros de IR de las N-arilaldiminas <u>1-4</u></i>	142
Anexo 1	Espectro de infrarrojo del compuesto <i>N</i> -(4-piridinilmetilen)-anilina (<u>1a</u>)	142
Anexo 2	Espectro de infrarrojo del compuesto 4-Cloro- <i>N</i> -(4-piridinilmetilen)-anilina (<u>2a</u>)	142
Anexo 3	Espectro de infrarrojo del compuesto 4-Fluoro- <i>N</i> -(4-piridinilmetilen)-anilina (<u>3a</u>)	143
Anexo 4	Espectro de infrarrojo del compuesto <i>N</i> -(4-piridinilmetilen)-4-(trifluorometil)-anilina (<u>4a</u>)	143
Anexo 5	Espectro de infrarrojo del compuesto <i>N</i> -(3-piridinilmetilen)-anilina (<u>1b</u>)	144
Anexo 6	Espectro de infrarrojo del compuesto 4-Cloro- <i>N</i> -(3-piridinilmetilen)-anilina (<u>2b</u>)	144
Anexo 7	Espectro de infrarrojo del compuesto 4-Fluoro- <i>N</i> -(3-piridinilmetilen)-anilina (<u>3b</u>)	145
Anexo 8	Espectro de infrarrojo del compuesto <i>N</i> -(3-	145

	piridinilmetilen)-4-(trifluorometil)-anilina (4b)	
Anexo 9	Espectro de infrarrojo del compuesto <i>N</i> -(2-piridinilmetilen)-anilina (1c)	145
Anexo 10	Espectro de infrarrojo del compuesto 4-Fluoro- <i>N</i> -(2-piridinilmetilen)-anilina (3c)	145
Anexo 11	Espectro de infrarrojo del compuesto <i>N</i> -(2-piridinilmetilen)-4-(trifluorometil)-anilina (4c)	146
Anexo B	Espectros de IR, CG-EM, EM-IES, ¹H-RMN, ¹³C-RMN Y DEPT 153 de las 4-metil-2-piridinilquinolinas seleccionadas (5-8)	146
Anexo 14	Espectro de infrarrojo del compuesto 4-Metil-2-(4-piridinil)-quinolina (5a)	147
Anexo 15	Espectro de masas con ionización por impacto de electrones del compuesto 4-Metil-2-(4-piridinil)-quinolina (5a)	147
Anexo 16	Espectro de ¹ H-RMN del compuesto 4-Metil-2-(4-piridinil)-quinolina (5a)	148
Anexo 17	Espectro de ¹³ C-RMN del compuesto 4-Metil-2-(4-piridinil)-quinolina (5a)	148
Anexo 18	Espectro de DEPT 135 del compuesto 4-Metil-2-(4-piridinil)-quinolina (5a)	149

Anexo 19	Espectro de infrarrojo del compuesto 6-Cloro-4-metil-2-(4-piridinil)-quinolina (6a)	149
Anexo 20	Espectro de masas con ionización por impacto de electrones del compuesto 6-Cloro-4-metil-2-(4-piridinil)-quinolina (6a)	150
Anexo 21	Espectro de ¹ H-RMN del compuesto 6-Cloro-4-metil-2-(4-piridinil)-quinolina (6a)	150
Anexo 22	Espectro de ¹³ C-RMN del compuesto 6-Cloro-4-metil-2-(4-piridinil)-quinolina (6a)	151
Anexo 23	Espectro de DEPT 135 del compuesto 6-Cloro-4-metil-2-(4-piridinil)-quinolina (6a)	151
Anexo 24	Espectro de infrarrojo del compuesto 6-Fluoro-4-metil-2-(4-piridinil)-quinolina (7a)	152
Anexo 25	Espectro de masas con ionización por impacto de electrones del compuesto 6-Fluoro-4-metil-2-(4-piridinil)-quinolina (7a)	152
Anexo 26	Espectro de ¹ H-RMN del compuesto 6-Fluoro-4-metil-2-(4-piridinil)-quinolina (7a)	153
Anexo 27	Espectro de ¹³ C-RMN del compuesto 6-Fluoro-4-metil-2-(4-piridinil)-quinolina (7a)	153

Anexo 28	Espectro de DEPT 135 del compuesto 6-Fluoro-4-metil-2-(4-piridinil)-quinolina (7a)	154
Anexo 29	Espectro de infrarrojo del compuesto 6-Trifluoro-4-metil-2-(4-piridinil)-quinolina (8a)	154
Anexo 30	Espectro de infrarrojo del compuesto 4-Metil-2-(3-piridinil)-quinolina (5b)	155
Anexo 31	Espectro de masas con ionización por electrospray del compuesto 4-Metil-2-(3-piridinil)-quinolina (5b)	155
Anexo 32	Espectro de ¹ H RMN del compuesto 4-Metil-2-(3-piridinil)-quinolina (5b)	156
Anexo 33	Espectro de ¹³ C RMN del compuesto 4-Metil-2-(3-piridinil)-quinolina (5b)	156
Anexo 34	Espectro de infrarrojo del compuesto 6-Cloro-4-metil-2-(3-piridinil)-quinolina (6b)	157
Anexo 35	Espectro de masas con ionización por electrospray del compuesto 6-Cloro-4-metil-2-(3-piridinil)-quinolina (6b)	157
Anexo 36	Espectro de ¹ H RMN del compuesto 6-Cloro-4-metil-2-(3-piridinil)-quinolina (6b)	158
Anexo 37	Espectro de ¹³ C RMN del compuesto 6-Cloro-4-	158

	metil-2-(3-piridinil)-quinolina (6b)	
Anexo 38	Espectro de DEPT 135 del compuesto 6-Cloro-4-metil-2-(3-piridinil)-quinolina (6b)	159
Anexo 39	Espectro de infrarrojo del compuesto 6-Fluoro-4-metil-2-(3-piridinil)-quinolina (7b)	159
Anexo 40	Espectro de masas con ionización por electrospray del compuesto 6-Fluoro-4-metil-2-(3-piridinil)-quinolina (7b)	160
Anexo 41	Espectro de ¹ H RMN del compuesto 6-Fluoro-4-metil-2-(3-piridinil)-quinolina (7b)	160
Anexo 42	Espectro de ¹³ C RMN del compuesto 6-Fluoro-4-metil-2-(3-piridinil)-quinolina (7b)	161
Anexo 43	Espectro de DEPT 135 del compuesto 6-Fluoro-4-metil-2-(3-piridinil)-quinolina (7b)	161
Anexo 44	Espectro de infrarrojo del compuesto 6-Trifluoro-4-metil-2-(3-piridinil)-quinolina (8b)	162
Anexo 45	Espectro de masas con ionización por electrospray del compuesto 6-Trifluoro-4-metil-2-(3-piridinil)-quinolina (8b)	162
Anexo 46	Espectro de ¹ H RMN del compuesto 6-Trifluoro-4-metil-2-(3-piridinil)-quinolina (8b)	163

Anexo 47	Espectro de ^{13}C RMN del compuesto 6-Trifluoro-4-metil-2-(3-piridinil)-quinolina (8b)	163
Anexo 48	Espectro de DEPT 135 del compuesto 6-Trifluoro-4-metil-2-(3-piridinil)-quinolina (8b)	164
Anexo 49	Espectro de infrarrojo del compuesto 4-Metil-2-(2-piridinil)-quinolina (5c)	164
Anexo 50	Espectro de infrarrojo del compuesto 6-Cloro-4-metil-2-(2-piridinil)-quinolina (6c)	165
Anexo 51	Espectro de masas con ionización por electrospray del compuesto 6-Cloro-4-metil-2-(2-piridinil)-quinolina (6c)	165
Anexo 52	Espectro de DEPT 135 del compuesto 6-Cloro-4-metil-2-(2-piridinil)-quinolina (6c)	166
Anexo 53	Espectro de infrarrojo del compuesto 6-Fluoro-4-metil-2-(2-piridinil)-quinolina (7c)	166
Anexo 54	Espectro de masas con ionización por electrospray del compuesto 6-fluoro-4-metil-2-(2-piridinil)-quinolina (7c)	167
Anexo 55	Espectro de ^1H RMN del compuesto 6-Fluoro-4-metil-2-(2-piridinil)-quinolina (7c)	167
Anexo 56	Espectro de ^{13}C RMN del compuesto 6-Fluoro-4-	168

metil-2-(2-piridinil)-quinolina (**7c**)

Anexo 57	Espectro de DEPT 135 del compuesto 6-Fluoro-4-metil-2-(2-piridinil)-quinolina (7c)	168
Anexo 58	Espectro de infrarrojo del compuesto 6-Trifluoro-4-metil-2-(2-piridinil)-quinolina (8c)	169
Anexo 59	Espectro de masas con ionización por electrospray del compuesto 6-Trifluoro-4-metil-2-(2-piridinil)-quinolina (8c)	169
Anexo 60	Espectro de ¹ H RMN del compuesto 6-Trifluoro-4-metil-2-(2-piridinil)-quinolina (8c)	170

RESUMEN

TÍTULO: DESARROLLO DE LA SÍNTESIS DE NUEVAS 4-METIL-2-PIRIDINILQUINOLINAS COMO MODELOS ATRACTIVOS EN BIOENSAYOS ANTIMICÓTICOS Y ANTICANCERÍGENOS*

Autor: Mayra Lizeth Robles Castellanos**

Palabras Clave: 4-Metil-2-piridinilquinolinas, antifúngicos, antitumorales, Imino Diels-Alder, Kametani, diseño molecular.

El núcleo de quinolina es un anillo heterocíclico común encontrado ampliamente en compuestos naturales que presentan actividad antimalarica, antibiótica, antifúngica y antineoplásica. De acuerdo con los estudios de relación estructura-actividad de los derivados quinolínicos, la incorporación de grupos o átomos halogenados de alta electronegatividad en ciertas posiciones de la estructura química de las quinolinas, puede contribuir en la identificación de moléculas con alta actividad antimicótica y antitumoral con una reducida actividad genotóxica y carcinogénica; asegurando así su potencial uso como compuestos líderes en estudios clínicos posteriores.

El presente proyecto propuso sintetizar una serie de compuestos 4-metil-2-piridinilquinolínicos C6-sustituídos a través del desarrollo de un método eficiente, simple, y económico. La formación de estos sistemas permite la identificación del efecto de los cambios en los sustituyentes (átomos halógenos: Cl y F y grupos CF₃) en la posición C-6 sobre la actividad biológica, que representen un mayor potencial terapéutico para cada compuesto.

El cribado y la selección de los compuestos quinolínicos se realizó empleando herramientas quimioinformáticas de libre acceso, que condujeron al análisis *in silico* de las propiedades relacionadas con la absorción, y se estimó la capacidad de interacción reversible con el ADN de las estructuras.

Empleando la reacción de cicloadición de Imino Diels-Alder bajo las condiciones propuestas por Kametani, entre N-arilaldiminas y 2,2-dimetoxipropano promovida por BF₃·OEt₂ bajo atmósfera inerte, se logró la síntesis de 12 compuestos 4-metil-2-piridinilquinolínicos con rendimientos de hasta 77%, reportados por primera vez, disminuyendo drásticamente el tiempo de reacción. Adicionalmente, se realizó un análisis comparativo variando el uso del cetil 2,2-dimetoxipropano por el alqueno 2-metoxipropeno, permitiendo establecer evidencia clave acerca del mecanismo iónico más probable a través del cual ocurre esta reacción. De esta forma, se llevó a cabo formación de nuevas entidades quinolínicas con alto potencial farmacológico.

* Proyecto de Grado.

** Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular. Director: Vladimir V. Kouznetsov, *PhD*, *DSc*. Codirector: Fernando A. Rojas, *MSc*.

ABSTRACT

TITLE: DEVELOPMENT OF THE SYNTHESIS OF NEW 4-METHYL-2-PYRIDINYLQUINOLINES AS ATTRACTIVE MODELS IN ANTIFUNGAL AND ANTICANCER BIOASSAYS[†]

Author: Mayra Lizeth Robles Castellanos**

Keywords: 4-Methyl-2-pyridinylquinolines, antifungal, antitumor, Imino Diels-Alder, Kametani, molecular design.

The quinoline nucleus is a common heterocyclic ring widely found in nature, which has antimalarial, antibiotic, antifungal and antineoplastic bioactivity. According to the structure-activity relationship studies of quinoline derivatives, the incorporation of halogen atoms or high electronegativity groups in specific positions on quinoline chemical structure may contribute to the identification of molecules with high antifungal and antitumor activity, and may reduce the genotoxicity effect; ensuring their potential as lead compounds for further clinical studies.

This project proposed to synthesize a series of C6-substituted 4-methyl-2-pyridinylquinolinic compounds through the development of an efficient, simple, and inexpensive method. Formation of these systems allows the identification of the effect of changes in substituents (halogen atoms: F and Cl and CF₃ group) at C6 position on the biological activity, representing a greater therapeutic potential for each compound.

Screening and selection of quinolinic compounds was performed using free access cheminformatics tools, leading to *in silico* analysis of properties related to the absorption and estimated the reversible interaction capacity with DNA of quinoline structures.

Using the Imino Diels-Alder cycloaddition reaction under the conditions proposed by Kametani, between *N*-arylaldehydes and 2,2-dimethoxypropane promoted by BF₃·OEt₂, under inert atmosphere, we achieved the synthesis of 12 compounds 4-methyl-2-pyridinylquinolinic with yields of up to 77%, first time reported for this reaction and the reaction time was drastically reduced. Moreover, a comparative analysis was performed varying the use of 2,2-dimethoxypropane ketal by 2-methoxypropene alkene, establishing key evidence of the most likely ionic mechanism by which this reaction occurs. In this manner, we built new quinoline entities with high pharmacological potential.

[†] Proyecto de Grado.

** Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular. Director: Vladimir V. Kouznetsov, *PhD*, *DSc*. Codirector: Fernando A. Rojas, *MSc*.

INTRODUCCIÓN

A mediados del siglo XXI, cuando enfermedades como la poliomielitis y la neumonía cobraban un gran número de víctimas, existía sólo una cantidad limitada de productos farmacéuticos altamente eficientes.¹ A través de la colaboración entre diversas áreas como biología, química y medicina ha cambiado el curso del tratamiento clínico de graves enfermedades como las mencionadas. Ahora, vacunas, antibióticos y otros productos farmacéuticos permiten prolongar o mejorar la calidad de vida de las personas que padecen estas enfermedades, y los continuos avances en la investigación realmente contribuyen a erradicar o reducir la enfermedad. Sin embargo, conscientes de los desafíos que se imponen actualmente incrementando las tasas de mortalidad,² tales como el cáncer y los múltiples tipos de infecciones causadas por bacterias y hongos patógenos en pacientes inmunocomprometidos, la presente investigación se dirigió hacia la síntesis de compuestos orgánicos heterocíclicos que puedan aportar en el desarrollo de nuevos fármacos, que respondan a la necesidad actual por compuestos heterociclos activos y selectivos.

El núcleo de quinolina es un anillo heterocíclico común encontrado ampliamente en compuestos naturales que presentan actividad antimalarica, antibiótica, antifúngica y antineoplásica.³ De acuerdo con los estudios de relación estructura-actividad de los derivados quinolínicos, la incorporación de grupos o átomos halogenados de alta electronegatividad en ciertas posiciones de la estructura química de las quinolinas, puede contribuir en la identificación de moléculas con alta actividad antimicótica y antitumoral con una reducida actividad genotóxica y carcinogénica; asegurando así su potencial uso como compuestos líderes en estudios clínicos posteriores.

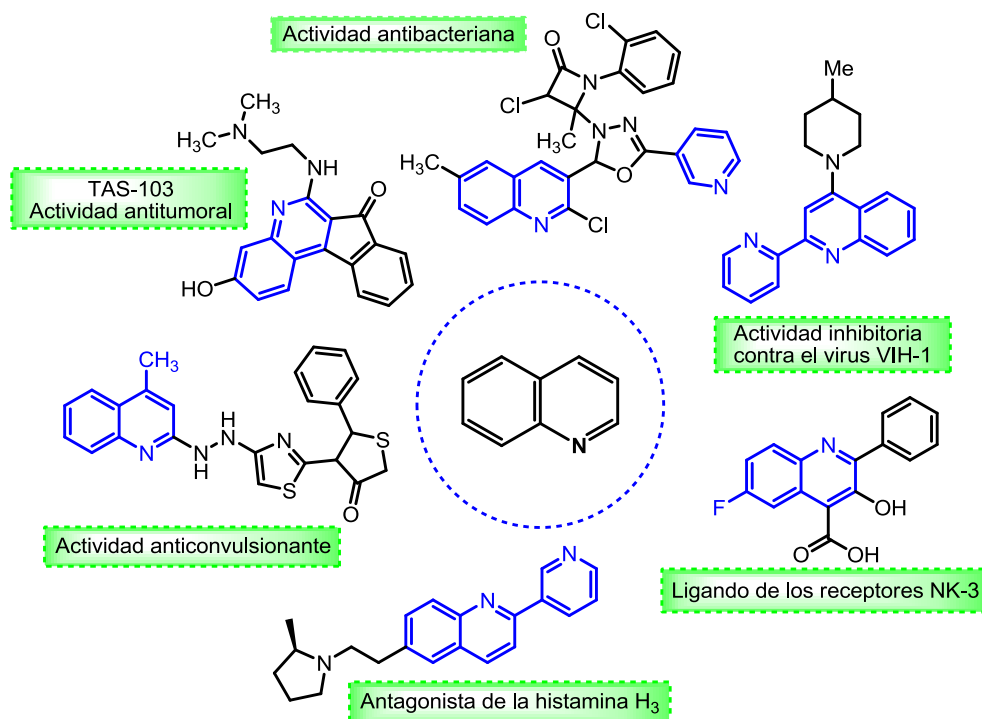
En esta dirección, el presente proyecto propuso sintetizar a través del desarrollo de un método eficiente, simple, y económico, una serie de compuestos 4-metil-2-piridinilquinolínicos C6-sustituidos, para identificar el efecto de los cambios en los sustituyentes (átomos halógenos: Cl y F y grupos CF₃) en la posición C-6, sobre la actividad genotóxica y que presenten mayor potencial terapéutico. De esta manera se busca generar conocimiento básico con miras a profundizar en las estrategias de síntesis de nuevos compuestos con actividad antifúngica o anticancerígena.

La realización de este trabajo de grado es posible gracias a la ayuda financiera de la DÍEF (proyecto 5176).

1. ESTADO DEL ARTE

Los compuestos heterocíclicos poseen un amplio rango de aplicaciones, pero son de particular interés en química medicinal. Los compuestos heterocíclicos que contienen el anillo de quinolina han sido utilizados tradicionalmente para el tratamiento de enfermedades como la malaria, a partir del alcaloide quinina, aislado como el ingrediente activo de los árboles de Cinchona.⁴ Además de su reconocida actividad antimalárica, su amplio espectro de actividad es sobresaliente, ya que se ha encontrado que los derivados quinolínicos poseen actividad antibacteriana,⁵ anti-inflamatoria,⁶ antioxidante,⁷ y como se busca en esta investigación, antitumoral⁸ y antifúngica.⁹ En la **figura 1** se muestra la estructura química de algunos compuestos prometedores reportados que poseen el anillo de quinolina.¹⁰

Figura 1. Compuestos quinolínicos que ilustran el amplio espectro de actividad biológica asociada a la presencia del núcleo de quinolina.



1.1 Derivados quinolínicos con actividad antifúngica

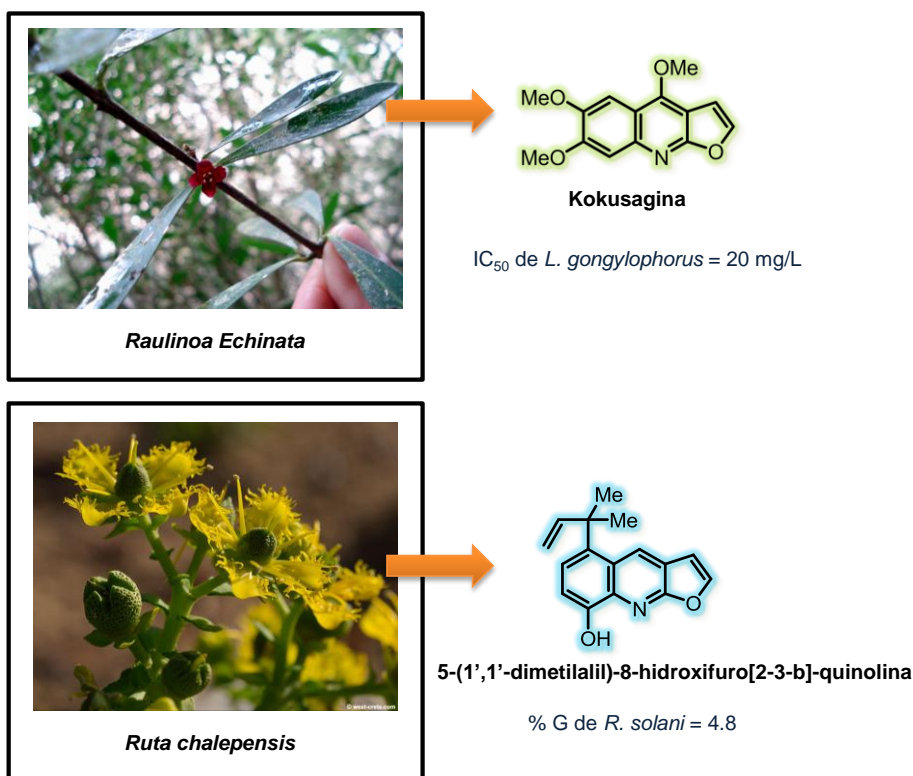
Dado que los fármacos antifúngicos actualmente disponibles poseen alta toxicidad, su uso provoca reacciones adversas y resultan inefectivos contra nuevos hongos emergentes que desarrollan resistencia rápidamente,¹¹ por tanto existe una necesidad urgente de una nueva generación de agentes antifúngicos más potentes y seguros que se establezcan como una alternativa a los fármacos existentes. Por otra parte, es importante establecer que se requieren ciertas condiciones para que un compuesto sea considerado un fármaco antifúngico potencial. Dicho compuesto debe actuar característicamente como fungicida más que como fungistático, poseer amplio espectro de actividad, mínima cantidad de cepas resistentes, un mecanismo de acción selectivo y elevada biodisponibilidad.¹²

El problema principal en la búsqueda de nuevos agentes antifúngicos radica en la naturaleza eucariota de los hongos. Este hecho genera gran interés en establecer compuestos que además de poseer actividad antimicótica presenten alta selectividad, afectando únicamente las células del hongo sin causar alteraciones en las células eucariotas del huésped.¹³ Por esta razón, compuestos nuevos que actúen selectivamente sobre las estructuras principales del hongo como la pared celular, ausente en células animales, son valiosos modelos moleculares que dirigen el diseño y la síntesis de nuevos agentes antimicóticos. El análisis de los estudios realizados con base al núcleo quinolínico y su actividad antifúngica, permitió establecer la serie de compuestos quinolínicos que se propone sintetizar.

A partir de las fuentes naturales de compuestos quinolínicos se han aislado alcaloides con actividad antifúngica. Las furoquinolinas son compuestos ampliamente distribuidos en el reino vegetal y particularmente, el estudio de las hojas de la especie *Ruta chalepensis* L. endémica de las islas Canarias, Cabo Verde, Azores y Madeira, condujo al hallazgo de una nueva molécula quinolínica que se destaca por su bioactividad antifúngica, y los resultados sugieren que dicho

compuesto es útil en la defensa de la planta frente a posibles hongos patógenos.¹⁴ Previamente a este análisis, de acuerdo al estudio realizado por Biavatti *et al*,¹⁵ se encontró también que la especie *Raulinoa echinata* endémica del sur de Brasil, considerada hoy en día en extinción, contiene alcaloides furoquinolínicos como la kokusagina que actúan contra el hongo *Leucoagaricus gongylophorus* (**figura 2**). De esta manera, se afirma el potencial antifúngico de los compuestos quinolínicos con base a fuentes naturales.

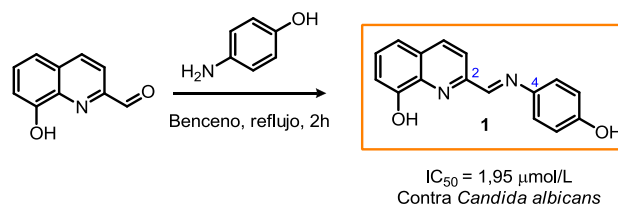
Figura 2. Alcaloides furoquinolínicos aislado de las plantas *Ruta chalepensis* L y *Raulinoa echinata*, y sus actividades antifúngica. %G, porcentaje de germinación. IC₅₀, concentración inhibitoria



Sintéticamente, los reportes en torno a la construcción de sistemas quinolínicos con las propiedades estructurales apropiadas relacionadas con la actividad contra hongos patógenos son amplios. La síntesis de una serie de compuestos derivados de la 8-hidroxiquinolina **1**, probados contra una serie de hongos patógenos en

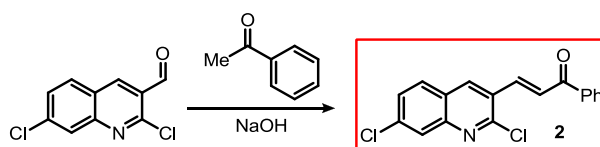
humanos como *Candida albicans* y *Aspergillus fumigatus*, condujo a concluir que la sustitución en el C4 del anillo unido a la quinolina tiene un efecto importante sobre sus propiedades antifúngicas, así como la presencia del átomo de nitrógeno en el sustituyente enlazado a la posición C2¹⁶ (ver **esquema 1**).

Esquema 1. Síntesis y actividad biológica del derivado 8-hidroxiquinolínico **1**.



La preparación de quinolinas con base a la estructura de los chalconoides **2** también condujo a la identificación de compuestos antifúngicos (**esquema 2**). Este tipo de compuestos se hallaron efectivos contra dos clases de *Aspergillus* y contra el hongo *Candida albicans*, y se demostró que la formación de nuevas estructuras conformadas por dos sistemas heterocíclicos con propiedades bioactivas conlleva a resultados favorables.¹⁷

Esquema 2. Síntesis de compuestos quinolínicos con base a las chalconas, a partir de la condensación entre 3-formilquinolinas y acetofenona.

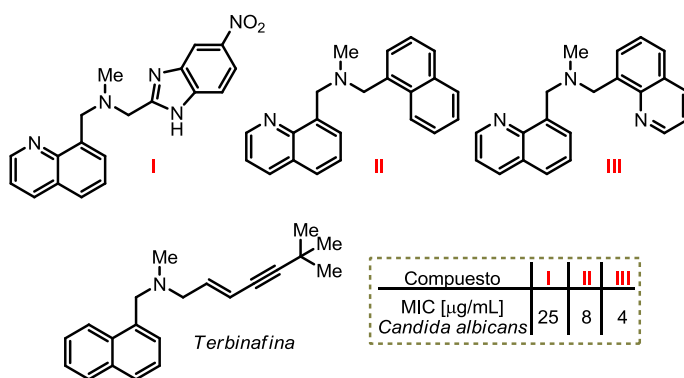


Por otra parte, considerando que la terbinafina (**figura 3**) es un compuesto que presenta actividad antimicótica con amplias aplicaciones clínicas, se desarrolló una serie de derivados quinolínicos con base a la estructura de dicho compuesto (compuestos **I**, **II** y **III**) a partir de un estudio de relación estructura-actividad. La favorable actividad antifúngica encontrada frente a la especie *Candida albicans*, se explica de acuerdo al mecanismo de acción a través del cual la terbinafina es

efectiva, es decir, actuando sobre la síntesis del ergosterol, vital para la formación de la pared celular del hongo.¹⁸

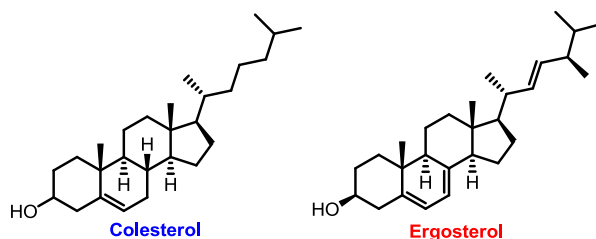
El mecanismo de acción de los fármacos antifúngicos usados en la actualidad, consiste en inhibir algunos pasos de la biosíntesis del ergosterol dentro del metabolismo del patógeno, el cual es común en la biosíntesis del colesterol y de algunas hormonas sexuales humanas¹⁹ (**figura 4**). Por lo tanto, esta vía biosintética presenta una cascada de acontecimientos importantes que se pueden bloquear para lograr la intervención terapéutica importante para la acción antifúngica.

Figura 3. Compuestos quinolínicos análogos de la terbinafina.



Debido a la naturaleza eucariótica de las células fúngicas, existe solo un restringido grupo de dianas que no coinciden con las células mamíferas.²⁰ Específicamente, las células fúngicas y no las mamíferas están encerradas por una pared celular, un caparazón rígido conformado principalmente por quitina, β -glucanos y una variedad de manoproteínas, que protege a la célula del ambiente y del estrés mecánico primordial para el funcionamiento y la viabilidad del hongo.²¹ Por esta razón, en la actualidad la pared celular se impone como la principal diana terapéutica en el diseño de fármacos antifúngicos.

Figura 4. Estructura química del ergosterol y colesterol.

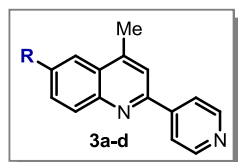


En este contexto y apuntando hacia este objetivo biológico, el LQOBio ha venido desarrollando durante varios años nuevos agentes antimicóticos con base en el núcleo quinolínic, destacándose las 2-piridinilquinolinas halogenadas, por poseer actividad contra hongos clínicamente importantes.

En el año 2000, nuestro grupo de investigación²² desarrolló una serie de homoalilaminas, tetrahydroquinolinas y quinolinas que mostraron inhibir selectivamente la síntesis de la pared celular de dermatofitos, un grupo de hongos altamente especializado que se caracteriza por infectar las áreas con queratina del cuerpo, haciéndolos muy comunes pero extremadamente difíciles de erradicar. La actividad antifúngica de estos compuestos fue similar y mayor a los fármacos evaluados como referencia, anfotericina B y ketoconazol, estableciéndose como líderes atractivos para el desarrollo de nuevos y mejorados agentes antimicóticos.

Para continuar con el cribado de nuevos y selectivos compuestos antifúngicos, en el año 2003 nuestro laboratorio²³ reportó un estudio de relación estructura y actividad de 101 compuestos entre los que se encontraban derivados quinolínicos sustituidos **3** en la posición C4 y que contenían fragmentos piridínicos (**figura 5**). Los resultados mostraron una limitada actividad antifúngica en los compuestos tetrahydroquinolínicos, que aumenta considerablemente al ser oxidados a quinolinas, y al cambiar el sustituyente fenilo por un heterociclo alternativo tal como (β -, α -) piridinilo, reflejándose en los valores de concentraciones mínimas inhibitorias reportados (CMI).

Figura 5. Valores de CMI de quinolinas actuando contra dermatofitos. *Microsporium canis* M.c., *Microsporium gypseum* M.g., *Trichophyton mentagrophytes* T.m., *Trichophyton rudrum* T.r., y *Epidermophyton floccosum* E.f.



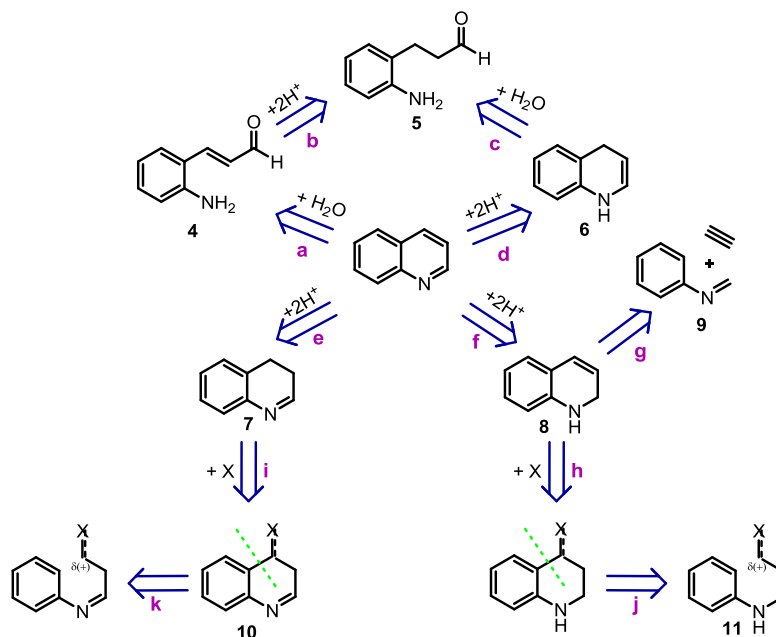
Comp.	R	CMI [$\mu\text{g/mL}$]				
		M.c.	M.g.	T.m.	T. .	E.f.
3a	H	50	25	50	50	50
3b	Br	12.5	12.	12.5	12.5	6.25
3c	Cl	50	62.5	25	25	25
3d	F	12.5	25	25	25	12.5

Teniendo en cuenta las consideraciones mencionadas, se realizó posteriormente un estudio *in vitro* de actividad antifúngica de las 2-(hetero)arilquinolinas polifuncionales **3a-d** mejorando la ruta sintética, como consecuencia del interés actual en ensamblar el sistema quinolínico a partir de precursores acíclicos con alta selectividad.²⁴ En este trabajo se concluyó que la actividad puede estar relacionada con la sustitución en las posiciones C4 y C6 del anillo de quinolina. Adicionalmente, se encontró que aquellas piridinilquinolinas sin sustituyentes en el esqueleto de la quinolina y con un metilo en la posición C4 actúan contra todos los hongos probados.

1.2 Construcción sintética de compuestos quinolínicos

Existen varios tipos de rutas sintéticas que se han establecido dirigidas a la construcción del anillo de quinolina. Las diferentes modificaciones de estas rutas conllevan a la formación de sistemas sustituidos. En el **esquema 3** se considera la formación del núcleo quinolínico por medio de un análisis retrosintético, permitiendo sugerir posibles rutas de acceso a este, a través de diversas estrategias.

Esquema 3. Retrosíntesis del anillo de quinolina



El análisis retrosintético permite sugerir posibles rutas que permitan acceder a este nucleó de diversas formas. Por una parte, la fisión del enlace imino de la estructura quinolínica conduce al aldehído *o*-aminocinámico **4**, que también puede ser obtenido después de la reducción del *o*-aminofenilpropanal **5** (operación retrosintética **a** y **b**). Estos productos se pueden utilizar como materiales de partida en un proceso de ciclo-condensación. Adicionalmente, el compuesto **5** también se puede obtener a partir de la fisión de la dihidroquinolina **6** (pasos retrosintéticos **c** y **d**).

Así mismo, las operaciones retrosintéticas **e** y **f** conducen a las dihidroquinolinas **7** y **8**. Para obtener **8**, la reacción que involucra una cicloadición [4+2] entre aldiminas y alquenos o alquinos constituye el paso fundamental. La retrosíntesis a través de los compuestos **7** y **8** (operaciones **i** y **j**) sugiere intermedios que involucran la fisión del enlace entre el átomo cabeza de puente y el carbono en la posición C4 (**j** y **k**). Los derivados anilínicos **10** y **11** emergen como compuestos de partida que poseen un centro electrofílico en la posición γ con respecto al nitrógeno.²⁵

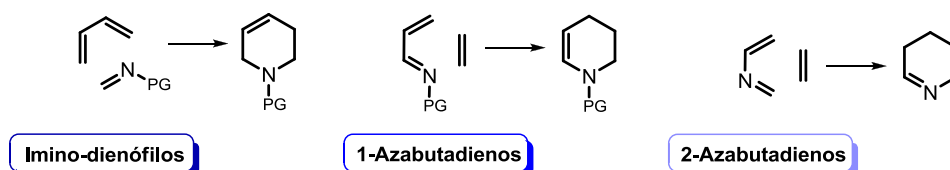
Diversas investigaciones han demostrado que las cicloadiciones [4+2] catalizadas por ácidos y el uso de precursores apropiados pueden competir con las metodologías clásicas de obtención del sistema quinolínic, por lo cual en este proyecto se aplicó la ruta retrosintética **g**. La reacción de cicloadición de imino Diels-Alder es una ruta rápida y efectiva para acceder a moléculas a las que no se puede llegar a través de los métodos tradicionales, que no permiten la diversidad y sustitución deseada sobre el sistema quinolínic.

Reacción de imino Diels-Alder (IDA)

Las reacciones de hetero Diels-Alder son un pilar fundamental en la síntesis de heterociclos y productos naturales.²⁶ Entre estas reacciones, la reacción de IDA provee un método para la construcción de anillos heterocíclicos funcionalizados con control de la regio-, diastero-, y enantioselectividad. Tal control se ha logrado en investigaciones desarrolladas en los últimos años empleando como punto clave la activación del sistema imínico hacia la cicloadición, inducida los ácidos de Lewis apropiados.²⁷ A su vez, entre las ventajas que ofrece el uso de la reacción de IDA se encuentra la formación versátil de heterociclos con mayor economía atómica de la que se puede lograr con el empleo de otras rutas sintéticas.

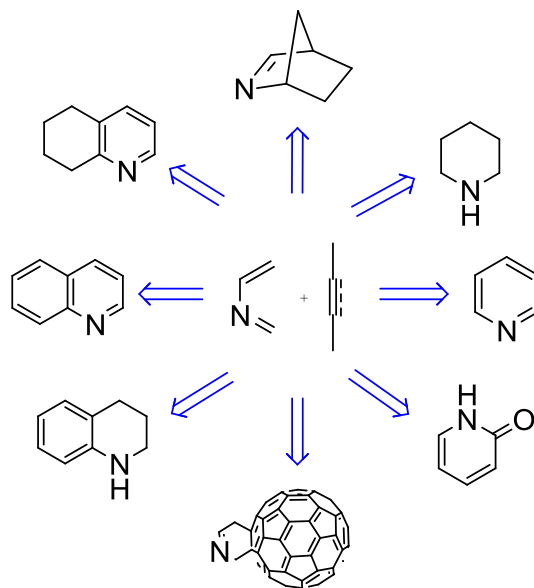
Existen tres tipos de variaciones básicas de la reacción de IDA. El primer tipo incluye la función imina en el dienófilo. En la segunda y tercera variación las iminas se encuentran presentes en el dieno, en estructuras del tipo 1-aza o 2-azadiénicas (**figura 6**).

Figura 6. Principales variaciones de la reacción de IDA.



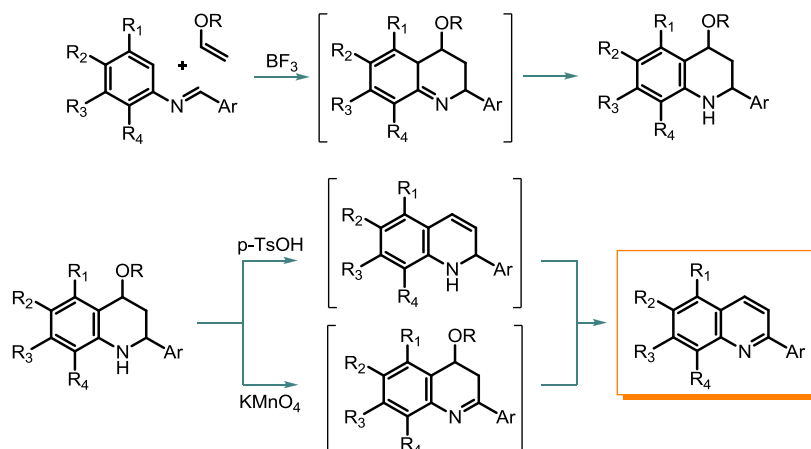
Los 2-azadienos son sustratos que se obtienen a través de la condensación entre aldehídos y aminas, con una amplia variedad de sustituyentes que le dan a esta reacción una mayor diversidad sintética como se muestra en el **esquema 4**.

Esquema 4. Sistemas heterocíclicos obtenidos a partir de la reacción de cicloadición de IDA de 2-azadienos.



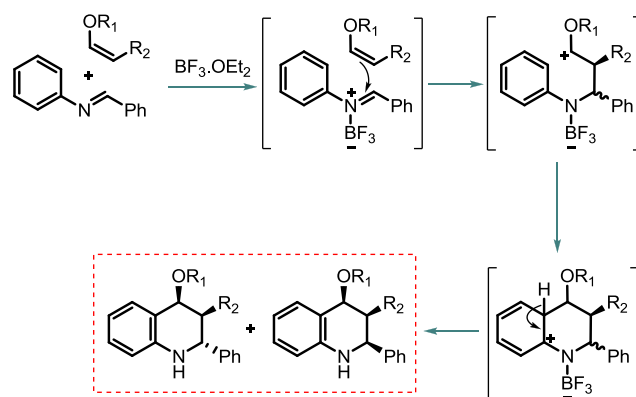
Povarov y Grigos demostraron por primera vez a mediados de los años 60, que las N-ariliminas pueden ser utilizadas como componentes 2-azadiénicos en las reacciones de cicloadición.²⁸ La activación de esos azadienos se realiza con el complejo de dieterato de trifluoruro de boro como ácido de Lewis, que al coordinar con el átomo de nitrógeno azometínico aumenta las propiedades electrofílicas del dieno (**esquema 5**). Tal activación es necesaria debido a que esta reacción es considerada de demanda inversa, debido a las características electrodeficientes de la imina y a que el alqueno empleado es rico en electrones (la explicación según la teoría del orbital molecular se realiza en la **sección 5** de discusión de resultados).

Esquema 5. Reacción de Povarov.



De acuerdo a los primeros aportes hechos por Povarov *et al.* se asumía que esta reacción transcurría a través de una cicloadición concertada. Sin embargo, numerosos estudios experimentales más recientes han aportado evidencia a favor de un mecanismo “paso a paso” entre las bases de Schiff aromáticas activadas por ácidos de Lewis y los alquenos²⁹ (**esquema 6**).

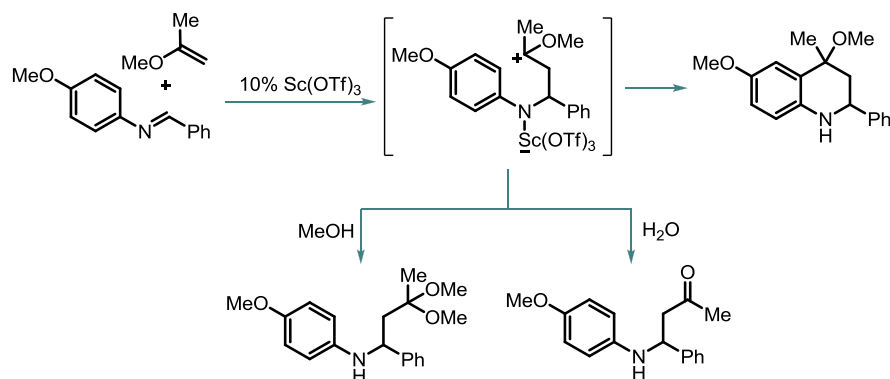
Esquema 6. Mecanismo paso a paso de la reacción de Povarov para la obtención de tetrahidroquinolinas



Algunos de los productos intermedios en esta ruta iónica fueron “capturados” por nucleófilos como metanol, introducido en el medio de reacción. Estos intermedios

se lograron aislar y su estructura fue elucidada por Kobayashi *et al.*³⁰ (**esquema 7**).

Esquema 7. Compuestos obtenidos a partir de la reacción de IDA que evidencian un mecanismo iónico.



Luego de analizar los principales requerimientos estructurales de los compuestos quinolínicos que afectan la actividad antimicótica y las diferentes rutas sintéticas, es necesario considerar los parámetros farmacocinéticos, es decir, la absorción, distribución, metabolismo y excreción, además de la toxicidad, para establecer si estos compuestos pueden ser suministrados por vía oral.

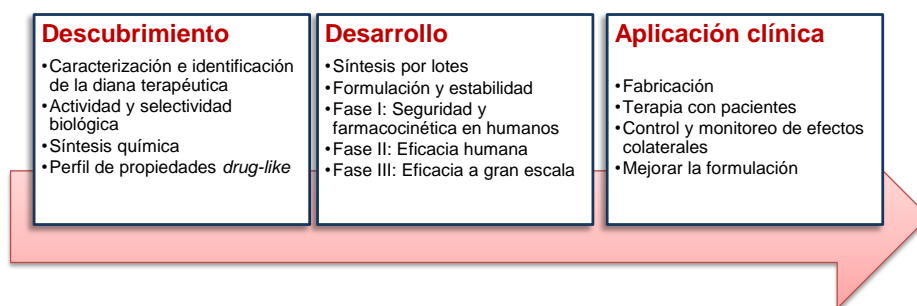
1.3. Diseño racional de fármacos con base en las propiedades

Existen varias etapas durante el proceso de descubrimiento y diseño de fármacos. Los nuevos candidatos a fármacos son identificados durante la etapa de descubrimiento (**esquema 8**), y a continuación, entran en el desarrollo clínico y, de ser aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA), se convierten en productos farmacéuticos que se utilizan en la terapia de pacientes. Durante esta investigación se realizaron esfuerzos por avanzar en la etapa de descubrimiento, de acuerdo con el **esquema 8**. Las etapas posteriores imponen estrictos requisitos sobre los candidatos a fármacos. Por lo tanto, es necesario anticiparse a estas

necesidades durante el descubrimiento de fármacos y promover el desarrollo de aquellos compuestos que tienen las mayores probabilidades de éxito.³¹

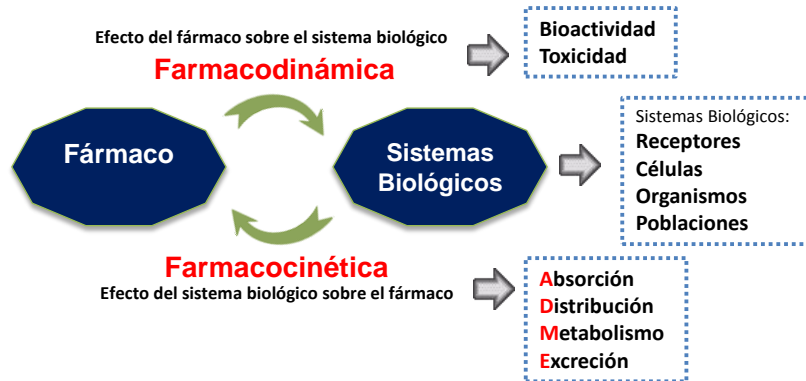
Hay dos formas básicas de interacción entre compuestos bioactivos y sistemas biológicos (**esquema 9**). Un fármaco que actúa sobre un sistema biológico puede provocar una respuesta farmacológica y/o tóxica, es decir, un efecto farmacodinámico. De manera similar, cuando un sistema biológico actúa sobre un compuesto bioactivo mediante la absorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME), se genera una respuesta de tipo farmacocinético.³²

Esquema 8. Visión general de las etapas principales en la investigación y desarrollo de fármacos.



La farmacocinética es el estudio de la evolución en el tiempo de un fármaco en el cuerpo e incorpora procesos ADME. En general, los parámetros farmacocinéticos se derivan de la medición de concentraciones del fármaco en el plasma sanguíneo.³³ Los obstáculos que un fármaco debe superar hasta alcanzar su diana terapéutica conforman eventos farmacocinéticos, tales como fenómenos de penetración de membranas, que dependen principalmente del tamaño y la forma del compuesto bioactivo y de la lipofilicidad, que involucra a su vez interacciones hidrofóbicas relacionadas con la capacidad de formación de puentes de H y fuerzas de Van der Waals.³⁴

Esquema 9. Modos básicos de interacción entre sistemas biológicos y fármacos.



Fuente: Testa, B.; Krämer, S. D., The Biochemistry of Drug Metabolism – An Introduction. *Chemistry & Biodiversity* 2006, 3 (10), 1053-1101.

Cuando un fármaco es administrado por vía oral, entre las principales barreras a superar por el compuesto se encuentran la liberación de su forma farmacéutica, la disolución en el fluido gastrointestinal (GI), la absorción por la pared intestinal a través de la permeación pasiva o activa, escapar de ser metabolizado en las paredes del intestino, evitar ser excretado en el lumen del intestino por el transporte de eflujo, ser transportado al hígado a través de la vena porta, llegar al torrente sanguíneo y finalmente alcanzar su objetivo biológico (**esquema 10**). El porcentaje de la dosis suministrada que alcanza circulación se denomina **biodisponibilidad**.³⁵

Esquema 10. Principales procesos presentes en la administración oral de un fármaco hasta alcanzar el torrente sanguíneo. Cada etapa corresponde a un proceso farmacodinámico.



En la primera etapa del descubrimiento de fármacos, las propiedades “*drug-like*” (semejanza con el fármaco) pueden ser evaluadas a través del diseño computacional o *in silico*. Dichas propiedades *drug-like* son características estructurales y propiedades fisicoquímicas que complementan a un farmacóforo dado con el potencial para desarrollar un comportamiento farmacocinético adecuado.³⁵

En la química computacional moderna, el término **farmacóforo** se emplea para definir las características esenciales de una o más moléculas con la misma actividad biológica. Las características típicas de un farmacóforo son las propiedades por medio de las cuales una molécula es hidrofóbica, aromática, aceptor de enlaces de H, donador de enlaces de H, un catión o anión.³⁶

Con el fin de establecer las bases que permitan definir las características estructurales que conduzcan al desarrollo de compuestos con gran potencial farmacológico, a continuación se definirán las propiedades fisicoquímicas y los procesos que ocurren a través de las etapas por las que atraviesa un fármaco, útiles en el desarrollo de un análisis *in silico*.

1.3.1 Propiedades Fisicoquímicas Drug-like

Las propiedades fisicoquímicas *drug-like* tienen una gran influencia en la capacidad de desarrollar un buen perfil farmacocinético y en el destino metabólico de un fármaco en el cuerpo, particularmente en los suministrados de forma oral.³⁷ Por esta razón, una farmacocinética pobre es una de las principales causas de desgaste económico y experimental en el proceso de desarrollo de fármacos.

A partir del análisis de las propiedades clave de los compuestos registrados en el *World Drug Index* (WDI, Índice mundial de fármacos)³⁸ se derivó la “regla de los 5”

propuesta por Lipinski *et al.*³⁹ El estudio permitió concluir que los compuestos reportados son más propensos a presentar baja absorción cuando la masa molar es mayor a 500 g/mol, el coeficiente de partición octanol/agua calculado (Clog P) es mayor que 5, el número de enlaces donadores de H es mayor a 5 (HbD) y el número de enlaces capaces de aceptar H (HbA) menor a 10. Esta regla es una predicción cualitativa de la permeabilidad y la absorción, y no una predicción cuantitativa.⁴⁰ El cálculo de las propiedades consideradas en esta regla se puede evaluar a través de software de libre acceso disponibles en línea, como se realizó en esta investigación.

Lipofilicidad. De acuerdo con la definición IUPAC, la lipofilicidad representa la afinidad por un ambiente lipofílico, y la *hidrofobicidad* a pesar de ser frecuentemente utilizada como un sinónimo, se define como la asociación de grupos o moléculas no polares en un ambiente acuoso, que surge de la tendencia del agua para excluir moléculas no polares.⁴¹

Con el fin de realizar un análisis predictivo desde las primeras etapas del diseño racional de fármacos, el interior hidrófobo de la membrana celular se puede modelar de forma aproximada mediante el uso de un solvente orgánico. De manera similar, una solución buffer acuosa puede ser utilizada para simular el medio acuoso extracelular. Si el solvente orgánico no es soluble en agua, se obtendrá un sistema de dos fases que se puede emplear para estudiar la preferencia de un compuesto por la fase acuosa (hidrofilicidad) o por la fase orgánica.⁴²

Para un compuesto orgánico, la lipofilicidad se describe en términos del coeficiente de partición ($\log P$), que se define como la relación de concentraciones del compuesto entre las fases orgánica y acuosa:

Ecuación 1. Coeficiente de partición

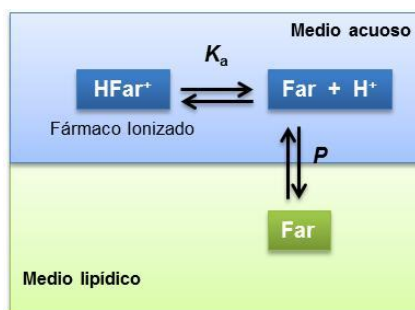
$$P = \frac{[\text{Fármaco}]_{f.\text{orgánica}}}{[\text{Fármaco}]_{f.\text{acuosa}}}$$

El log P representa la lipofilidad intrínseca del conjunto de grupos funcionales y esqueleto carbonado que conforman la estructura del compuesto, en ausencia de disociación o ionización.⁴²

La partición del compuesto entre la fase orgánica y acuosa genera un equilibrio (ver **figura 7**). Adicionalmente, el compuesto se ioniza parcialmente en la fase acuosa formando otro equilibrio, asumiendo que sólo una parte del compuesto se ioniza debido a que en condiciones normales sólo fármacos en forma desionizada podrían penetrar la fase orgánica. Sin embargo, la naturaleza de los sustituyentes alrededor del átomo cargado en la molécula, así como el grado de deslocalización de la carga pueden contribuir a la estabilización de la especie ionizada, y evitar la partición en la fase orgánica o en la membrana.⁴³

La concentración del fármaco en su forma ionizada en la fase acuosa es importante, ya que esta influye en la concentración del compuesto en la forma no ionizada debido a la dependencia entre los equilibrios formados en la **figura 7**. Dicha especie iónica depende a su vez del pH de la fase acuosa o extracelular y de la acidez o basicidad (pK_a) de la misma. La relación global del fármaco ionizado y desionizado entre las dos fases se define como el coeficiente de distribución (log D). Este término es de gran utilidad en la estimación de la absorción de un compuesto determinado, pues define la lipofilidad teniendo en cuenta su valor intrínseco y su grado de ionización (ver **ecuación 2**).

Figura 7. Relación entre $\log P$ y pK_a para un compuesto farmacológico con un sitio ácido, en un sistema de dos fases.



Ecuación 2. Coeficiente de distribución $\log D$.

$$\log D = \log \left(\frac{[\text{Far}]_{f.\text{orgánica}}}{[\text{HFar}^+]_{f.\text{acuosa}} + [\text{Far}]_{f.\text{acuosa}}} \right)$$

El grado de ionización de un compuesto en medio acuoso se define a través de su constante de disociación (K_a) de acuerdo a la **ecuación 3**.

Ecuación 3. Constante de disociación.

$$K_a = \frac{[\text{H}^+][\text{Far}]}{[\text{HFar}^+]}$$

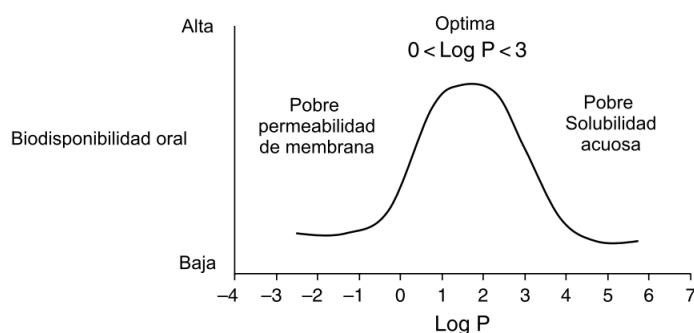
A partir de las definiciones en las tres ecuaciones enunciadas, es posible establecer una relación general del sistema, es decir la lipofilicidad efectiva de un compuesto ácido o básico a valores de pH extracelulares o fisiológicos, para fines de diseño de compuestos biológicamente activos. La lipofilicidad efectiva para determinado sistema se define mediante la **ecuación 4**. Es importante notar que para compuestos multifuncionales con varios grupos ionizables éste cálculo se torna más complejo, y es necesario utilizar software de predicción.

Ecuación 4. Coeficiente de distribución en función del pH, del valor del $\log P$ y del pK_a .

$$\log D = \log P - \log(1 + 10^{\text{pH} - \text{p}K_a})$$

Una guía general para la óptima absorción intestinal por permeabilidad de membrana a través de difusión pasiva tras la administración oral, es un valor de $\log P$ en el intervalo de 0 a 3 como se ilustra en la **figura 8**.⁴⁴ En este rango se mantiene un equilibrio entre lipofilicidad y solubilidad. Los compuestos con valores menores de $\log P$ son muy polares y presentan baja afinidad por ambientes lipofílicos como el interior de la membrana, lo que conlleva a baja permeabilidad. Los compuestos cuyo valor de $\log P$ es mayor son característicamente apolares y tiene baja solubilidad acuosa.

Figura 8. Efecto del $\log P$ en la biodisponibilidad oral.



Adicional al rango de $\log P$ óptimo en la buena biodisponibilidad oral, es necesario considerar el efecto de $\log D_{7.4}$.⁴⁵

- ✘ $\log D_{7.4} < 1$: Los compuestos cuyo valor de $\log D_{7.4}$ es muy bajo presentan buena solubilidad pero baja absorción debido a la baja permeabilidad por difusión pasiva.
- ✘ $1 < \log D_{7.4} < 3$: Este rango corresponde a los valores ideales. Los compuestos ubicados en este intervalo generalmente tienen buena absorción intestinal, debido al balance entre solubilidad y permeabilidad por difusión pasiva.
- ✘ $3 < \log D_{7.4} < 5$: Los compuestos que se encuentran en este intervalo tienen alta permeabilidad pero baja absorción, a causa de su baja solubilidad. Son

mayormente metabolizados debido al aumento de la afinidad por la unión con enzimas metabólicas a través de puentes de hidrógeno.

- ✘ $\text{Log } D_{7.4} > 5$: Los compuestos dentro de este rango tienden a mostrar baja absorción debido a la baja solubilidad.

Capacidad de formación de puentes de Hidrógeno. El papel de los puentes de hidrógeno en la permeabilidad de un fármaco es fundamental, ya que para que un compuesto pueda atravesar una membrana necesita romper los puentes de hidrógeno formados con el ambiente acuoso. Una mayor cantidad de potenciales puentes de hidrógeno en una estructura determinada requieren, un mayor costo energético para romper dichos enlaces, disminuyendo la capacidad de penetración de membrana. La alta capacidad de un compuesto para formar este tipo de enlaces se relaciona directamente con una baja permeabilidad y por lo tanto, baja absorción.¹¹

Inicialmente, la diferencia entre el coeficiente de partición octanol/agua y alcanos/agua ($\Delta \log P$) se utilizaba para medir la capacidad de formación de puentes de hidrógeno.⁴⁶ Actualmente, una medida sencilla de la capacidad de formación de puentes de hidrógeno es el área polar superficial (PSA, *polar surface area*) que agrupa las contribuciones fraccionales de los átomos de nitrógeno y oxígeno en la superficie. Físicamente, es posible comprender esta aproximación debido a que los grupos polares están implicados en el proceso de desolvatación necesario para pasar de un entorno extracelular acuoso al interior lipofílico de las membranas.⁴⁷ El PSA representa la energía implicada en el proceso de transporte de membrana, dependiente de la conformación estructural del compuesto.

Solubilidad. El primer paso del proceso de absorción oral consiste en la disolución del principio activo contenido en una tableta o capsula, en el medio acuoso presente en el tracto gastrointestinal, para posteriormente atravesar las barreras que le permitan llegar hasta el torrente sanguíneo (**esquema 11**). Sólo un

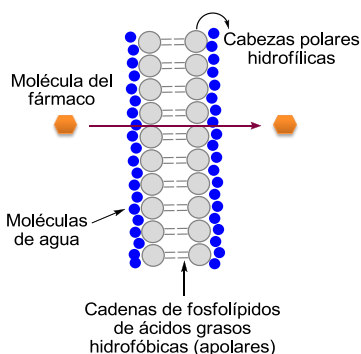
compuesto en solución puede atravesar la membrana gastrointestinal, lo que hace de la solubilidad una de las principales propiedades a considerar desde las primeras etapas del diseño de fármacos.⁴⁸

Esquema 11. Proceso general de absorción de un fármaco administrado en estado sólido.



La barrera del tracto gastrointestinal es similar a cualquier otra barrera que involucre el transporte intermembrana. Esta comprende una bicapa lipídica, que resulta de la orientación de los lípidos en el medio acuoso. A través de la membrana existen estrechos canales conformados por proteínas, que dependen del tipo de célula o tejido. Los compuestos pueden atravesar las membranas biológicas principalmente por dos mecanismos de transporte pasivo (por difusión), transmembranal (a través de la membrana) o paracelular (a través de los poros) (ver **figura 9**). La mayoría de los compuestos pueden ser absorbidos por la ruta paracelular pero este tipo de procesos es más lento y dependiente del tamaño de la célula. Los fármacos con masa molar superior a 300 kDa no se absorben completamente.⁴² Para que un compuesto se absorba con facilidad, debe tener características que le permitan disolverse en el medio acuoso, pero al mismo tiempo, tener alta lipofilidad para atravesar la membrana.

Figura 9. Difusión pasiva de una molécula de un fármaco a través de una bicapa lipídica.



La lipofilicidad excesiva es una causa común de mala solubilidad y puede conducir a la baja e incompleta absorción tras la administración oral. Las estimaciones de solubilidad adecuada para la absorción oral dependen de la permeabilidad del compuesto y de la dosis suministrada. La incorporación de un centro ionizable, tal como una función amina o similar, genera algunas ventajas incluyendo el incremento de la solubilidad en agua.⁴⁷

Toxicidad. El término toxicidad se refiere a cualquier efecto adverso que se llegue a encontrar durante una serie compleja de pruebas *in vitro*, de ensayos con animales y en la exposición con humanos. La toxicidad es la responsable de que un importante número de compuestos altamente bioactivos no alcance el mercado una vez han sido aprobados. Se estima que entre 20 y 40% de los compuestos candidatos en la investigación y desarrollo de fármacos fallan debido a su toxicidad.⁴⁹

Las herramientas *in silico* disponibles para predecir potenciales problemas de toxicidad se pueden clasificar en dos grupos. El primero se enfoca en modelos que se basan en la codificación del conocimiento adquirido por expertos y el segundo se basa en la generación de descriptores o parámetros relacionados con la estructura química y análisis estadísticos que relacionan estos descriptores con la respuesta toxicológica. Cada uno de estos métodos requiere datos de calidad, siendo este el principal obstáculo en esta clase de estudios debido a la limitada disponibilidad de datos toxicológicos de dominio público.⁴⁵

1.3.2 Interacciones fármaco-ADN

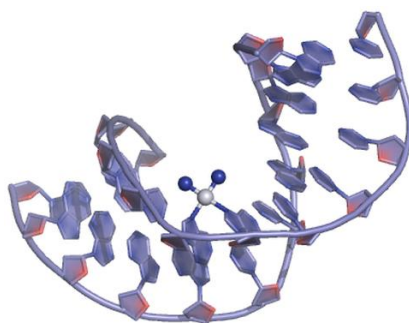
Las moléculas orgánicas pequeñas son frecuentemente utilizadas como agentes quimioterapéuticos para el tratamiento del cáncer.⁵⁰ Teniendo en mente el amplio rango de actividad biológica de los compuestos quinolínicos y su potencial uso como agentes antitumorales,^{16, 51} así como la necesidad de mejores

compuestos anticancerígenos, se extendió el estudio *in silico* de los compuestos sintetizados hacia el análisis de la posible interacción de estas estructuras con el ADN, a través de los parámetros fisicoquímicos calculados como el log *P*, y el área polar superficial.

Cuando un fármaco interactúa con el ADN tiene la posibilidad de afectar la mayoría de los procesos celulares más importantes como la replicación, transcripción y traducción. El ADN inicia su replicación o transcripción sólo cuando recibe una señal proveniente de una proteína reguladora que se une a una región particular del ADN. Si la especificidad de unión y la fuerza de esta proteína reguladora, es imitada por una molécula orgánica pequeña, la función del ADN puede ser modulada artificialmente, inhibida o activada a través de la unión de esta molécula en lugar de la proteína.⁵²

La unión de un fármaco al ADN puede ser de forma covalente o no covalente. Cuando la unión es de tipo covalente es irreversible y conduce a la completa inhibición de los procesos que el ADN debe llevar a cabo y posteriormente la muerte celular⁵³ (**figura 10**).

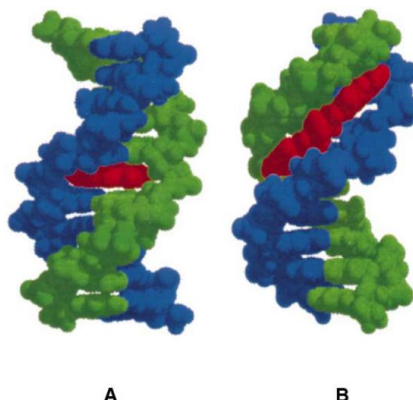
Figura 10. Enlace covalente del ADN con el cisplatino, un fármaco empleado actualmente en el tratamiento contra el cáncer.



Fuente: <http://www.atdbio.com/content/16/Nucleic-acid-drug-interactions#Alkylators>

Los compuestos de unión no covalente se pueden clasificar en las siguientes categorías (**figura 11**):

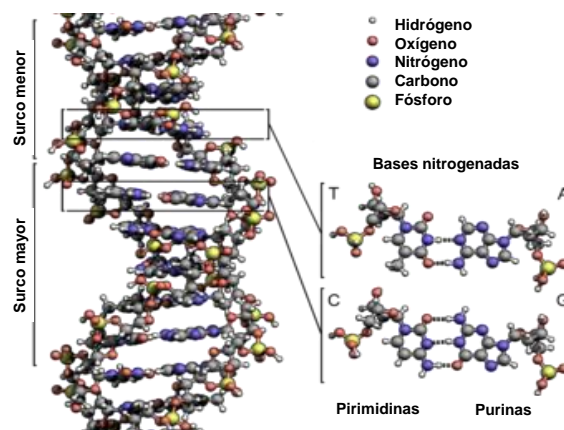
Figura 11. Representación de dos formas principales de interacción no covalente fármaco-ADN. **A.** *Intercalación.* **B.** *Unión al surco menor.*



Fuente: Haq, I., Thermodynamics of drug–DNA interactions. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 2002, 403 (1), 1-15.

✗ **Enlazantes al surco menor.** Como resultado de la asimetría de cada par de nucleótidos que conforman la estructura del ADN, se generan surcos de tamaño diferente (**figura 12**). Estos surcos corresponden a las zonas donde las bases nitrogenadas son accesibles desde el exterior y se alternan de tal forma se presenta un surco mayor y uno menor.⁵⁴

Figura 12. Estructura del ADN.



La unión de moléculas de baja masa molar (<1000 g/mol) generalmente ocurre a través interacciones de Van der Waals y puentes de hidrógeno complementando el surco. La mayoría de los fármacos que se enlazan al surco menor se unen a secuencias ricas en pares de adenina y timina.⁵⁵

✘ **Intercaladores.** Este tipo de fármacos generalmente son compuesto heterocíclicos planos que se intercala con el ADN, apilándose entre pares de bases adyacentes. El complejo fármaco-ADN se estabiliza a través de interacciones π - π causando perturbaciones estructurales.⁵⁶

La unión no covalente es reversible y normalmente se prefiere sobre la formación del aducto covalente, para evitar posibles efectos secundarios tóxicos. Sin embargo, actualmente lograr la misma afinidad y especificidad que tienen las proteínas enzimáticas sobre el ADN es un reto en el diseño de fármacos con propiedades antitumorales.⁵⁷

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

La síntesis orgánica contribuye al descubrimiento de moléculas bioactivas de varias formas. Al generar sistemas pequeños estructuralmente diversos con las características adecuadas para lograr la unión con macromoléculas biológicas, ofrece puntos de partida para la identificación de nuevos fármacos. La síntesis estratégica de análogos estructurales conlleva a la posibilidad de establecer la relación entre la estructura y la actividad, fundamental para la identificación de variantes en los sustituyentes, que optimizan a la vez las características de los compuestos de partida utilizados.

El mejoramiento en los métodos y las estrategias utilizadas en síntesis orgánica actualmente es guiado por los avances en la ciencia computacional, que ha permitido acelerar el descubrimiento de moléculas orgánicas con actividades biológicas novedosas.⁵⁸ De esta manera, los métodos computacionales ofrecen información previa a la síntesis a través de los análisis *in silico*, y concede una visión aproximada de las propiedades de los compuestos a generar, incrementando la probabilidad de introducir posibles compuestos exitosos en el proceso de desarrollo de fármacos. En esta investigación, se hace uso de herramientas en línea que permiten desarrollar un acercamiento al perfil farmacocinético y toxicológico de los compuestos quinolínicos seleccionados, obteniendo un soporte sólido para llevar a cabo su síntesis química.

Los sistemas heterocíclicos con el núcleo de quinolina son compuestos ampliamente utilizados en la química medicinal y su estructura se asocia a productos naturales biológicamente activos en un amplio rango de dianas terapéuticas. Los derivados quinolínicos son interesantes modelos para estudios farmacológicos, incluyendo el cáncer⁵⁹ y las enfermedades asociadas a hongos.⁶⁰ Por esta razón, el eje central de este proyecto gira en torno a la construcción del

sistema quinolínico a través de estrategias de síntesis efectivas, rápidas y económicas, para aportar de esta manera al desarrollo de entidades bioactivas capaces de actuar contra el cáncer y las enfermedades fúngicas debido a la necesidad actual de nuevos compuestos para el tratamiento de estas.

El interés de esta investigación por aportar conocimiento en el desarrollo de compuestos con actividad antifúngica se debe a que los fármacos antifúngicos actualmente disponibles poseen alta toxicidad provocando reacciones adversas, y son inefectivos contra nuevos hongos emergentes que desarrollan resistencia rápidamente.⁶¹ Por esta razón, existe una necesidad urgente de una nueva generación de más potentes y seguros agentes antifúngicos que se establezcan como una alternativa a los fármacos existentes.

A su vez, las características estructurales de los compuestos quinolínicos propuestos los postulan como posibles candidatos óptimos para realizar ensayos de actividad antitumoral, debido a que su estructura aromática y plana puede favorecer su interacción reversiblemente con el ADN por intercalación, evitando su replicación y de esta manera actuar contra las células responsables de la formación de tumores. Así, es posible contribuir hacia el avance de identificación de nuevas estructuras con actividad antitumoral, respondiendo a las estimaciones hechas por la Organización Mundial de la Salud que expresan un aumento de 7.6 millones de muertes en el 2005 a 84 millones en 2015.⁶² Adicionalmente, de los 12.6 millones de nuevos casos de cáncer que se registran anualmente, 64% de las muertes ocurren en países en vía de desarrollo como Colombia.

3. OBJETIVOS

3.1 *Objetivo general*

Establecer las condiciones óptimas de la reacción imino Diels-Alder y su versión sintética, la reacción de Kametani, para la síntesis efectiva de 4-metil-2-piridilquinolinas halogenadas con alto potencial terapéutico como agentes antifúngicos y antitumorales que presenten una reducida actividad genotóxica, de acuerdo a la naturaleza y posición de los sustituyentes.

3.2 *Objetivos específicos*

3.2.1 Diseñar una serie de compuestos quinolínicos con fragmentos piridinílicos y sustituyentes halogenados a partir de diferentes reportes previos de actividad biológica a través del análisis de sus perfiles farmacocinéticos.

3.2.2 Preparar N-(piridinilmetil)anilinas a través de la reacción de condensación entre aminas aromáticas sustituidas y piridilcarboxialdehídos, como precursores valiosos en la obtención de nuevos modelos moleculares con potencial actividad antifúngica.

3.2.3 Obtener una nueva serie de 4-metil-2-piridinilquinolinas sustituidas vía reacción de Kametani, estableciendo condiciones óptimas de reacción.

3.2.4 Profundizar en la síntesis de la misma serie de 4-metil-2-piridinilquinolinas vía reacción imino Diels-Alder, comparando los resultados de ambas reacciones.

3.2.5 Caracterizar los compuestos obtenidos a través de métodos fisicoquímicos.

3.2.6 Preparar muestras representativas para la evaluación de la actividad antimicótica de los compuestos quinolínicos sintetizados frente al hongo *Candida albicans*, y la actividad genotóxica.

4. SECCIÓN EXPERIMENTAL

4.1 Materiales y métodos

4.1.1 Reactivos. Los reactivos empleados en las diferentes reacciones fueron de grado para síntesis de las marcas Merck y Aldrich. Los solventes utilizados en las reacciones se secaron previamente a su uso. El metanol se calentó sobre magnesio en polvo usando yodo como indicador y se destiló a presión atmosférica, recogién dose sobre tamiz molecular activado de 4 Å. El acetonitrilo se calentó sobre tamiz molecular activado de 4 Å durante 4 horas y se destiló a presión atmosférica. El diclorometano se secó sobre cloruro de calcio y se destiló inmediatamente antes de usar.

4.1.2 Seguimiento de las reacciones y purificación de los compuestos. El avance de las reacciones se controló mediante cromatografía de capa fina sobre cromatofolios AL TLC de gel de sílice 60 F254 (Merck), revelados en una cámara SPECTROLINE MODEL ENF-260C a las longitudes de onda 366 y 254 nm, o en una cámara de yodo. La separación y purificación de todos los productos sintetizados se realizó mediante cromatografía en columna, empleando gel de sílice (70-230 Mesh) como fase estacionaria y eluyendo con mezclas de hexano-acetato de etilo, con aumento gradual del gradiente de la polaridad. Para concentrar las fracciones recolectadas de los productos aislados, se usó un rotaevaporador marca BÜCHI R-114.

4.1.3 Propiedades físicas y caracterización estructural de los compuestos. Los puntos de fusión de las sustancias sólidas obtenidas se determinaron en un fusiómetro marca FISHER-JOHNS; los valores reportados no fueron corregidos.

Los espectros de infrarrojo se recolectaron usando un espectrómetro Lumex Infracum FT-02 en discos de KBr. Para la asignación de las señales en los espectros de infrarrojo se utilizaron subíndices que corresponden a los enlaces específicos en las estructuras de los compuestos que generan la señal, de la siguiente manera: py, estructura piridínica; ar, fragmento arílico; st, vibración de estiramiento; δ , vibración de flexión; sym, simétrico; antisym, antisimétrico.

Para la identificación por espectrometría de masas se empleó un cromatógrafo de gases Hewlett Packard 5890A Serie II con una columna capilar de 60 m recubierta con HP-5 [5%-fenil-poli(dimetil-siloxano)], acoplado a un detector selectivo de masas HP 5972 con ionización por impacto de electrones (IE) a 70 eV, en el Laboratorio de Cromatografía de la UIS. Adicionalmente, se empleó un equipo Bruker amaZon X para el análisis por espectrometría de masas con ionización por electrospray (ES-IES) con trampa de iones. Los espectros de resonancia magnética nuclear (^1H -RMN, ^{13}C -RMN y DEPT-135) se registraron en un espectrómetro Bruker Biospin GmbH 400 MHz, utilizando cloroformo (CDCl_3) como solvente, en el laboratorio de RMN de la UIS.

4.2 Diseño molecular

A través del uso de diversas herramientas quimioinformáticas de libre acceso se realizó el cribado y la optimización de las estructuras moleculares propuestas a sintetizar, teniendo como base la estructura del núcleo quinolínico y diversos sustituyentes que llevaran a aumentar el potencial farmacológico de cada compuesto. De esta manera, se llevó a cabo la predicción de propiedades moleculares relacionadas con el perfil ADMET (absorción, distribución, metabolismo y toxicidad) y la estimación de la fuerza de unión al DNA de forma reversible.

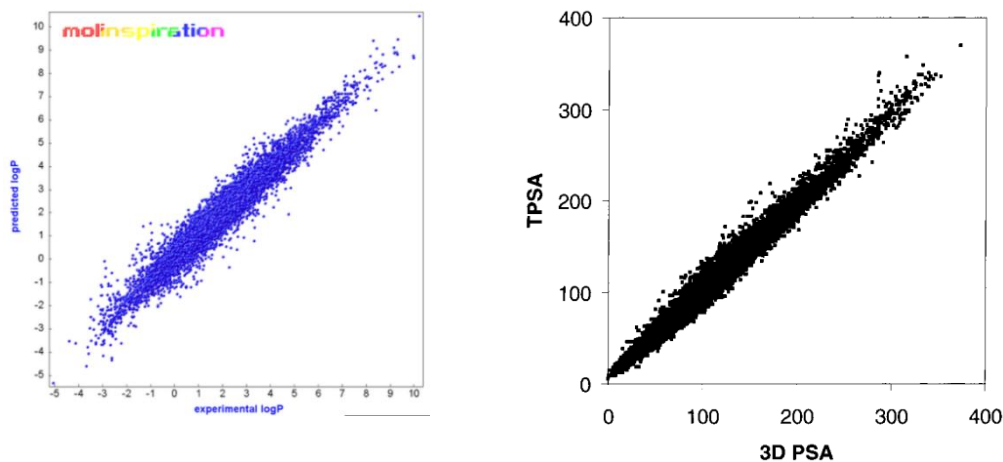
4.2.1 Parámetros determinados empleando Molinspiration

Los parámetros físico-químicos establecidos por la regla de los cinco de Lipinski se calcularon empleando la plataforma virtual disponible en internet de Molinspiration (<http://www.molinspiration.com/services/>), que permitió realizar un cribado estructural con base en la suma de las contribuciones de fragmentos base identificados en la molécula de interés y factores de corrección. Es un método robusto y capaz de procesar un amplio rango de moléculas orgánicas.⁶³

El coeficiente de partición octanol/agua es un parámetro clave en el diseño racional como una medida de la lipofilicidad. El método desarrollado por Molinspiration ajusta el valor del log P calculado (Clog P) con el log P experimental para más de doce mil moléculas, la mayoría de ellas fármacos (**figura 13**). A través de este método, el 96.5% de las moléculas cuyo valor de log P fue predicho tienen un error menor al 1%, lo que lista a este programa como uno de los mejores métodos para la predicción de log P .³⁴

El área polar superficial (PSA) es un parámetro de gran utilidad en la predicción de las propiedades relacionadas con el transporte de fármacos. Molinspiration permite realizar la predicción de la PSA topológica, es decir, sin considerar la conformación 3D de la PSA, pero disminuyendo el tiempo de análisis, 2 a 3 órdenes de magnitud más rápido. El procedimiento se basa en la suma de las contribuciones de átomos y de fragmentos polares, considerando el ambiente en que se encuentran estructuralmente. Tales contribuciones se determinaron por mínimos cuadrados que se ajustan a la PSA en 3D para 34810 fármacos registrados en el Índice Mundial de fármacos (WDI)⁶⁴ como se muestra en la **figura 13**.

Figura 13. A la izquierda la relación entre $\log P$ experimental vs. $\log P$ calculado a través del método desarrollado por Molinspiration. $r^2=0.944$ (r coeficiente de correlación lineal), $DS=0.428$ (desviación estándar)^a. A la derecha la relación entre PSA en 3D vs PSA topológica (TPSA) para 34810 moléculas del WDI, $r^2= 0.982$.^b



Fuente: ^a <http://www.molinspiration.com/services/logp.html>. ^b Ertl, P.; Rohde, B.; Selzer, P., Fast Calculation of Molecular Polar Surface Area as a Sum of Fragment-Based Contributions and Its Application to the Prediction of Drug Transport Properties. *Journal of Medicinal Chemistry* **2000**, 43 (20), 3714-3717.

4.2.2 Parámetros determinados empleando ChemSilico

Una estimación más profunda de la absorción de los compuestos quinolínicos propuestos con base en la predicción de la lipofilicidad y solubilidad a diferentes valores de pH fisiológicos, la absorción intestinal humana y la constante de disociación ácida se realizó a través del software comercialmente disponible en línea ChemSilico[‡].

ChemSilico utiliza predictores construidos con la selección avanzada de datos y técnicas neuronales de red que manejan cientos de descriptores topológicos. Más de 35.000 compuestos fueron utilizados para desarrollar estos nuevos métodos de predicción validados.

[‡] <http://www.chemsilico.com/index.html>

El coeficiente de distribución calculado en ChemSilico se basa estrictamente en el uso de las expresiones derivadas para determinar el log D teórico (ver estado del arte, **ecuaciones 1, 2, 3 y 4**). De forma similar a otras plataformas en línea, los valores calculados se ajustan a los valores experimentales para un amplio número de compuestos.

La solubilidad acuosa intrínseca (WS_o) es la medida de la solubilidad del compuesto en su forma neutra en un ambiente acuoso. El perfil de solubilidad a diferentes valores de pH determina la solubilidad dependiente del medio, reflejando cómo se ve afectada esta propiedad en función de la ionización. Los cálculos realizados en ChemSilico permiten obtener el perfil de solubilidad con base en el valor de pK_a predicho previamente, de acuerdo a las ecuaciones expuestas y al ajuste entre la solubilidad experimental y calculada (**figura 14**).

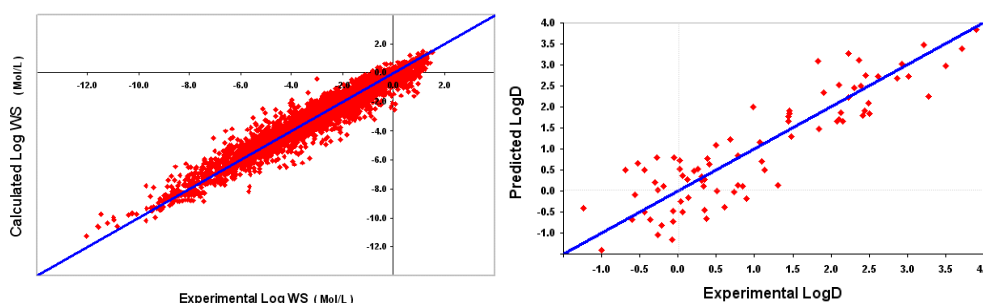
Adicionalmente, a través ChemSilico fue posible realizar una estimación de la absorción intestinal en humanos (HIA), que se define como el porcentaje de la dosis administrada por vía oral que llega a la vena porta hepática. Este predictor se basa en descriptores topológicos, el log P calculado, la PSA y la capacidad del compuesto para donar o aceptar enlaces con hidrógeno.

4.2.3 Parámetros determinados empleando Osiris

La evaluación del perfil toxicológico de las moléculas propuestas se efectuó empleando el programa OSIRIS disponible libre de cargos en <http://www.organic-chemistry.org/prog/peo>. El predictor de propiedades OSIRIS hace parte integral del sistema de sustancias registradas por compañías farmacéuticas. En esta plataforma, cada uno de los resultados de predicción es relacionado con un código de color y con un determinado valor numérico. Las propiedades con un elevado

riesgo de causar efectos adversos, como mutagenicidad o baja absorción intestinal, son mostradas en rojo. Las propiedades mostradas en color verde indican una conformación con potencial comportamiento farmacológico.

Figura 14. A la izquierda la relación entre log *WS* experimental vs. log *WS* calculado a través del método desarrollado por ChemSilico, $r^2=0.944$, EA=0.4 (error absoluto)^a. A la derecha la relación entre el log *D* experimental vs log *D* predicho, EA=0.52.^b



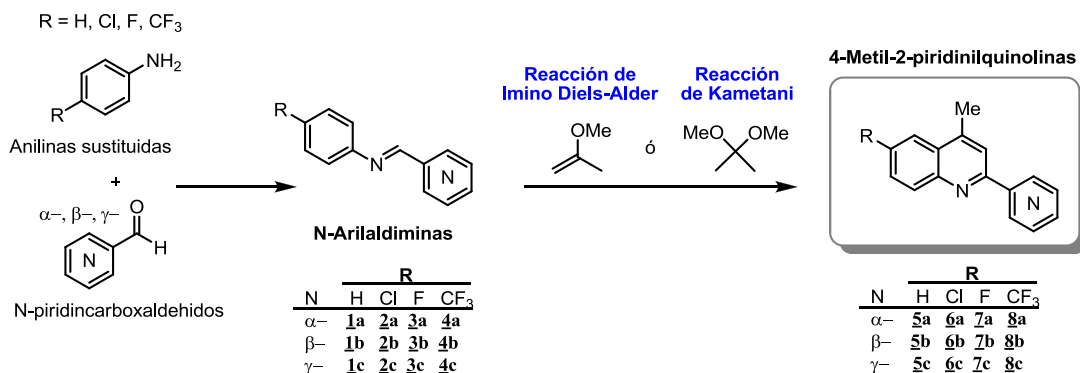
Fuente:^a http://www.chemsilico.com/CS_prWS/WSexp.html.

^b http://www.chemsilico.com/CS_prLogD/LDexp.html

4.3 Síntesis

En el proceso de obtención de los compuestos 4-metil-2-piridinilquinolinas sustituidas **1-4**, elegidas con base a reportes previos de actividad biológica y al desarrollo de un análisis molecular *in silico*, se establecieron los pasos sintéticos principales que permitieran acceder a dichos sistemas quinolínicos, como se muestra en el **esquema 12**.

Esquema 12. Pasos sintéticos centrales en la obtención de 4-metil-2-piridinilquinolinas sustituidas.



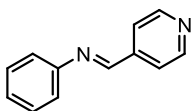
La metodología empleada consistió en la preparación de los precursores imínicos **1a-4c** a partir de la reacción de condensación entre anilinas sustituidas y N-piridincarboxaldehídos. Posterior a su obtención, se llevó a cabo la reacción de cicloadición para generar las quinolinas **5a-8c**, a través de la reacción de imino Diels-Alder con 2-metoxipropeno (2-MP), o a través de la reacción de Kametani con 2,2-dimetoxipropano (2,2-DMP).

4.3.1 Obtención de los precursores N-arylaldimínicos **1a-4c**

Metodología general

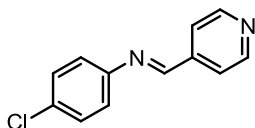
A una solución equimolar de anilina o sus derivados (10 mmoles) y el correspondiente N-piridincarboxaldehído (10 mmoles) en 15 mL de CH₂Cl₂ anhidro se adicionó Na₂SO₄ (20 mmoles) como agente desecante y se agitó a temperatura ambiente durante 2-6 horas. Cuando finalizó la reacción, la mezcla resultante se filtró y el filtrado se concentró al vacío. Al obtener el crudo de la reacción en forma líquida se retiró la totalidad del solvente reduciendo la presión, y si la imina formada se obtenía en estado sólido se procedió a su caracterización y utilización en la siguiente etapa de síntesis sin purificación previa.

***N*-(4-Piridinilmetilen)-anilina (**1a**)**



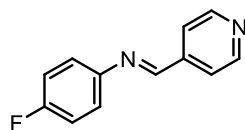
A partir de 2.55 g (27.4 mmoles) de anilina y 2.94 g (27.4 mmoles) de 4-piridincarboxaldehído en agitación durante 2 horas, se obtuvieron 5 g del compuesto **1a** (27.13 mmoles, 99%) como un sólido de color beige, C₁₂H₁₀N₂ (182.22 g/mol); **pf.** 72-73°C. **IR** (KBr) 3054_(C-H st), 2885_(C-C st), 1619_(C=N Iminico), 1589_(C=N py), 763_(C-H ar), 694_(C-H ar) cm⁻¹.

***N*-(4-Piridinilmetilen)-4-cloroanilina (**2a**)**



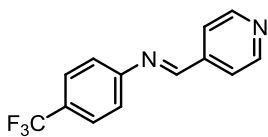
A partir de 2.98 g (23.15 mmoles) de 4-cloroanilina y 2.47 g (23.15 mmoles) de 4-piridincarboxaldehído en agitación durante 3 horas, se obtuvieron 5.0 g del compuesto **2a** (22.92 mmoles, 99%) como un sólido de color amarillo claro, C₁₂H₉ClN₂ (216.67 g/mol); **pf.** 85-86°C. **IR** (KBr) 1619_(C=N Iminico), 1596_(C=N py), 1488_(py st), 1087_(C-Cl ar), 887_(C-Cl st), 833_(C-H ar) cm⁻¹.

***N*-(4-Piridinilmetilen)-4-fluoroanilina (**3a**)**



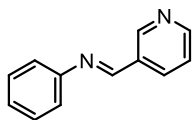
A partir de 2.77 g (25 mmoles) de 4-fluoroanilina y 2.67 g (25 mmoles) de 4-piridincarboxaldehído en agitación durante 3 horas, se obtuvieron 4.25 g (21.25 mmoles, 80%) del compuesto **3a** como un sólido de color amarillo, C₁₂H₉FN₂ (200.21 g/mol); **pf.** 89°C. **IR** (KBr) 1635_(C=N Iminico), 1589_(C=N py), 1496_(py st), 1218_(C-F ar), 833_(C-H ar), 771_(C-H ar) cm⁻¹.

***N*-(4-Piridinilmetilen)-4-(trifluorometil)-anilina (4a)**



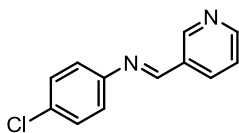
A partir de 3.22 g (20 mmoles) de 4-trifluorometilanilina y 2.14 g (20 mmoles) de 4-piridincarboxaldehído en agitación durante 5 horas, se obtuvieron 4.50 g (18 mmoles, 90%) del compuesto **4a** como un aceite de color rojo, $C_{13}H_9F_3N_2$ (250.22 g/mol). **IR** (KBr) 1604_(C=N Iminico), 1527_(C=N py), 1434_(py st), 1326_(CF3 st sym), 1172_(CF3 st antisym), 1110_(CF3 st antisym), 833_(C-H ar) cm^{-1} .

***N*-(3-Piridinilmetilen)-anilina (1b)**



A partir de 2.55 g (27.4 mmoles) de anilina y 2.94 g (27.4 mmoles) de 3-piridincarboxaldehído en agitación durante 2 horas, se obtuvo el compuesto **1b** (3.75 g, 20.6 mmoles) como un sólido de color amarillo, $C_{12}H_{10}N_2$ (182.22 g/mol, 75%). **pf.** 74°C. **IR** (KBr) 3023_(C-H ar st), 1604_(C=N Iminico), 1511_(C=N py), 817_(C-H py), 755_(C-H δ ar), 709_(C=C ar) cm^{-1} .

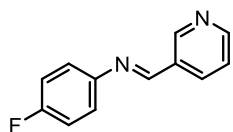
4-Cloro-*N*-(3-piridinilmetilen)-anilina (2b)



A partir de 2.98 g (23.15 mmoles) de 4-cloroanilina y 2.47 g (23.15 mmoles) de 3-piridincarboxaldehído en agitación durante 4 horas, se obtuvieron 5.0 g del compuesto **2b** (22.92 mmoles, 99%) como un sólido de color amarillo, $C_{12}H_9ClN_2$ (216.67 g/mol); **pf.** 68°C. **IR** (KBr) 1619_(C=N Iminico), 1558_(C=N py st), 1481_(δ py), 1079_(C-Cl ar), 879_(C-Cl st), 817_(C-H ar), 694_(δ py) cm^{-1} .

4-Fluoro-*N*-(3-piridinilmetilen)-anilina (3b)

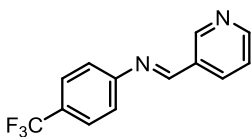
A partir de 2.77 g (25 mmoles) de 4-fluoroanilina y 2.67 g (25 mmoles) de 3-piridincarboxaldehído en agitación durante 4 horas, se obtuvieron 5.0 g el



cm⁻¹.

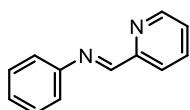
compuesto **3b** como un sólido de color amarillo (25 mmoles, 99%), C₁₂H₉FN₂ (200.21 g/mol); **pf.** 70°C. **IR** (KBr) 1619_(C=N Iminico), 1589_(C=N py), 1496_(py st), 1203_(C-F ar), 848_(C-H ar), 771_(C-H δ ar)

N-(3-Piridinilmetilen)-4-(trifluorometil)-anilina (4b)



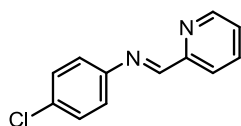
A partir de 3.22 g (20 mmoles) de 4-trifluorometilanilina y 2.14 g (20 mmoles) de 3-piridincarboxaldehído en agitación durante 5 horas, se obtuvieron 4.25 g (17 mmoles, 85%) del compuesto **4b** como un sólido de color amarillo, C₁₃H₉F₃N₂ (250.22 g/mol), **pf.** 55 °C. **IR** (KBr) 3039_(C-H py st), 1604_(C=N Iminico), 1573_(C=N py), 1527_(δ py), 1311_(CF3 st sym), 1172_(CF3 st antisym), 1110_(CF3 st antisym), 833_(C-H ar) cm⁻¹.

N-(2-piridinilmetilen)-anilina (1c)



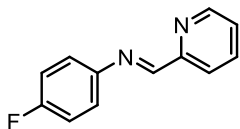
A partir de 2.55 g (27.4 mmoles) de anilina y 2.94 g (27.4 mmoles) de 2-piridincarboxaldehído en agitación durante 2 horas, se obtuvieron 3.5 g del compuesto **1c** (19.23 mmoles, 70%) como un aceite de color rojo, C₁₂H₁₀N₂ (182.22 g/mol). **IR** (KBr) 3054_(C-H py st), 1635_(C=N Iminico), 1589_(C=N py), 1481_(C=N δ py), 740_(C-C δ ar), 694_(C-H δ ar) cm⁻¹.

4-Cloro-N-(2-piridinilmetilen)-anilina (2c)



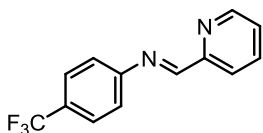
A partir de 2.98 g (23.15 mmoles) de 4-cloroanilina y 2.47 g (23.15 mmoles) de 2-piridincarboxaldehído en agitación durante 4 horas, se obtuvieron 5.0 g del compuesto **2c** (22.92 mmoles, 99%) como un sólido de color amarillo, C₁₂H₉ClN₂ (216.67 g/mol); **pf.** 67°C. **IR** (KBr) 1623_(C=N Iminico), 1581_(C=N py st), 1481_(δ Py), 1090_(C-Cl δ ar), 833_(C-H δ ar), 736_(C-Cl st) cm⁻¹.

4-Fluoro-*N*-(2-piridinilmetilen)-anilina (**3c**)



A partir de 2.77 g (25 mmoles) de 4-fluoroanilina y 2.67 g (25 mmoles) de 2-piridincarboxaldehído en agitación durante 5 horas, se obtuvieron 4.7 g del compuesto **3c** (23.5 mmoles, 94%), como un sólido de color amarillo, $C_{12}H_9FN_2$ (200.21 g/mol); **pf.** 60°C. **IR** (KBr) 3055_(C-H ar st), 1626_(C=N Iminico), 1583_(C=N py), 1500_(py st), 1218_(C-F ar), 837_(C-H ar st) cm^{-1} .

N-(2-piridinilmetilen)-4-(trifluorometil)-anilina (**4c**)



A partir de 3.22 g (20 mmoles) de 4-trifluorometilanilina y 2.14 g (20 mmoles) de 2-piridincarboxaldehído en agitación durante 6 horas, se obtuvieron 3.45 g del compuesto **4c** (13.8 mmoles, 69%) como un sólido de color amarillo, $C_{13}H_9F_3N_2$ (250.22 g/mol); **pf.** 55°C. **IR** (KBr) 3059_(C-H st ar), 1610_(C=N Iminico), 1573_(C=N py), 1326_(CF3 st sym), 1108_(CF3 st antisym), 833_(C-H δ ar) cm^{-1} .

4.3.2 Síntesis de los compuestos 4-metil-2-piridinilquinolólicos **5a-8c**

En la etapa de obtención de la serie de compuestos quinolólicos se realizó una comparación entre la reacción de imino Diels-Alder a partir de las bases de Schiff sintetizadas empleando 2-metoxipropeno en presencia de diversos ácidos de Lewis, y la reacción de Kametani, una versión sintética de la reacción de imino Diels-Alder, reemplazando el alqueno por el acetal 2,2-dimetoxipropano.

Metodología General

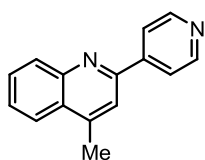
- a. Reacción de Imino Diels-Alder.** A una solución en agitación de *N*-arilaldimina **1a-4c** (10 mmoles) en 5 mL de CH₂Cl₂ bajo atmósfera de nitrógeno a -8°C, se adicionó gota a gota dieterato trifluoruro de boro (BF₃·OEt₂, 20 mmoles), durante 20 minutos. Transcurrido el tiempo de agitación, se agregó lentamente el 2-metoxipropeno (20 mmoles) disuelto en 2 mL de CH₂Cl₂, conservando la atmósfera inerte y el enfriamiento. Al finalizar la adición, se aumentó la temperatura hasta alcanzar el reflujo y se mantuvo durante 3 a 7 horas.

Una vez concluida la reacción según el control realizado por cromatografía de capa fina, la masa de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se trató con una solución saturada de NaHCO₃ hasta alcanzar pH 8. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 20 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se retiró el solvente con destilación a presión reducida. El producto de interés fue aislado del extracto orgánico por cromatografía en columna sobre gel de sílice, utilizando como solvente de elución mezclas de hexanos y acetato de etilo. Posterior a la purificación, se procedió a la caracterización estructural de cada producto.

- b. Reacción de Kametani.** A una solución en agitación de *N*-arilaldimina **1a-4c** (10 mmoles) en 5 mL de CH₂Cl₂ bajo atmósfera de nitrógeno a -8°C, se adicionó gota a gota eterato trifluoruro de boro (BF₃·OEt₂, 20 mmoles), durante 20 minutos. Transcurrido el tiempo de agitación, se agregó muy lentamente el 2,2-dimetoxipropano (40 mmoles) disuelto en 4 mL de CH₂Cl₂, conservando la atmósfera inerte y el enfriamiento. Al finalizar la adición, se retiró el baño frío y se aumentó la temperatura hasta alcanzar el reflujo y se mantuvo durante 2 a 5 horas.

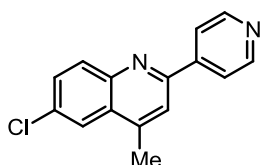
Al concluir la reacción de acuerdo al control realizado por cromatografía de capa fina, la masa de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se trató con una solución saturada de NaHCO₃ hasta alcanzar pH neutro. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 20 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se retiró el solvente a través de destilación a presión reducida. El producto de interés se aisló del extracto orgánico por cromatografía en columna sobre gel de sílice, utilizando como solvente de elución mezclas de hexanos y acetato de etilo. Posterior a la etapa de purificación, se procedió a la caracterización estructural de cada producto.

4-Metil-2-(4-piridinil)-quinolina (**5a**)



A partir de 4.00 g (22 mmoles) de la *N*-arilaldimina **1a**, 6.25 g (44 mmoles) de BF₃·OEt₂ y 9.16 g (88 mmoles) de 2,2-dimetoxipropano en agitación durante 3 horas a temperatura de reflujo, se obtuvieron 3.33 g (15.18 mmoles, 69%) del compuesto **5a** como un sólido de color blanco. C₁₅H₁₂N₂ (220.27 g/mol), **pf.** 72-73°C. **IR** (KBr) 3029_(CH₃ st sym) 1597_(C=N quinolínico), 1541_(C=N py), 833_(C-H ar) cm⁻¹. **¹H RMN** (CDCl₃) δ 8.76 (dd, *J* = 4.5, 1.6 Hz, 2H), 8.19 (ddd, *J* = 8.5, 1.2, 0.5 Hz, 1H), 8.04 (dd, *J* = 4.5, 1.7 Hz, 2H), 8.03 (m, 1H), 7.75 (ddd, *J* = 8.4, 6.9, 1.4 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.60 (ddd, *J* = 8.2, 6.9, 1.3 Hz, 1H), 2.78 (d, *J* = 0.9 Hz, 3H). **¹³C RMN** (CDCl₃) δ 154.2, 150.5, 148.1, 146.9, 145.7, 130.6, 129.9, 127.9, 127.1, 123.8, 121.7, 119.3, 19.2 ppm. **EM** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 220 (M⁺, 100), 205 (63), 192 (23).

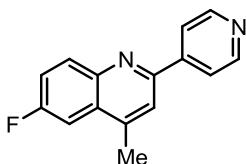
6-Cloro-4-metil-2-(4-piridinil)-quinolina (**6a**)



A partir de 4.00 g (18.54 mmoles) de la *N*-arilaldimina **2a**, 5.35 g (37.09 mmoles) de BF₃·OEt₂ y 7.72 g (74.18 mmoles) de 2,2-dimetoxipropano en agitación durante 2 horas a

temperatura de reflujo, se obtuvieron 3.63 g (14.27 mmol, 77%) del compuesto **6a** como un sólido de color blanco, C₁₅H₁₁ClN₂ (254.71 g/mol); **pf.** 130°C. **IR** (KBr) 3040_(CH₃ st sym) 1596_(C=N quinolínico), 1539_(C=N py), 784_(C-Cl st) cm⁻¹. **¹H RMN** (CDCl₃) δ 8.78 (dd, *J* = 4.5, 1.6 Hz, 2H), 8.12 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.04 (dd, *J* = 4.5, 1.6 Hz, 2H), 7.99 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.69 (dd, *J* = 9.0, 2.3 Hz, 1H), 2.76 (d, *J* = 0.7 Hz, 3H) ppm. **¹³C RMN** (CDCl₃) δ 154.5, 150.6, 146.6, 146.5, 144.9, 132.9, 132.2, 130.8, 128.7, 123.0, 121.7, 120.1, 19.18 ppm. **EM** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 254 (M⁺, 100), 239 (25), 191 (20).

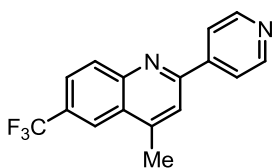
6-Fluoro-4-metil-2-(4-piridinil)-quinolina (**7a**)



A partir de 4.0 g (20 mmoles) de la *N*-arilaldimina **3a**, 5.77 g (40 mmoles) de BF₃·OEt₂ y 8.33 g (80 mmoles) de 2,2-dimetoxipropano en agitación durante 3 horas a temperatura de reflujo, se obtuvieron 2.47 g (10.4 mmoles, 52%) del compuesto **7a** como un sólido de color amarillo claro, C₁₅H₁₁FN₂ (238.26 g/mol); **pf.** 104°C. **IR** (KBr) 3054_(CH₃ st sym) 1625_(C=N quinolínico), 1543_(C=N py), 1186_(C-F st) cm⁻¹. **¹H RMN** (CDCl₃) δ 8.76 (dd, *J* = 4.5, 1.6 Hz, 2H), 8.16 (dd, *J* = 9.2, 5.6 Hz, 1H), 8.02 (dd, *J* = 4.5, 1.6 Hz, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.58 (dd, *J* = 9.7, 2.8 Hz, 1H), 7.51 (ddd, *J* = 9.2, 8.1, 2.8 Hz, 1H), 2.72 (d, *J* = 0.6 Hz, 3H) ppm. **¹³C RMN** (CDCl₃) δ 162.1, 159.6, 153.5, 150.5, 146.5, 145.2, 145.1, 145.0, 133.1, 133.0, 128.8, 128.7, 121.5, 119.9, 119.8, 107.6, 107.3, 19.2 ppm. **EM** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 238 (M⁺, 100), 223 (25), 210 (27).

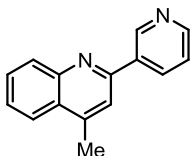
6-Trifluoro-4-metil-2-(4-piridinil)-quinolina (**8a**)

A partir de 4.0 g (16 mmoles) de la *N*-arilaldimina **4a**, 4.62 g (32 mmoles) de BF₃·OEt₂ y 6.66 g (64 mmoles) de 2,2-dimetoxipropano en agitación durante 4 horas a temperatura de reflujo, se obtuvieron 1.89 g (6.56 mmoles, 41%) del



compuesto **8a** como un aceite de color amarillo claro, $C_{16}H_{11}F_3N_2$ (288.27 g/mol). **IR** (KBr) 3029_(CH3 st sym) 1617_(C=N quinolínico), 1549_(C=N py), 1110_(CF3 st sym) cm^{-1} . **¹H RMN** (CDCl₃) δ 8.57 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 8.48 (dd, $J = 15.8, 5.5$ Hz, 1H), 7.81 – 7.49 (m, 1H), 7.31 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 7.18 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 2.33 (s, 3H) ppm. **¹³C RMN** (CDCl₃) δ 150.5, 150.5, 150.4, 150.3, 150.1, 150.0, 149.9, 149.7, 148.2, 141.9, 141.8, 140.2, 130.7, 126.7, 126.7, 126.7, 126.3, 126.3, 126.2, 126.2, 122.1, 121.9, 121.9, 121.5, 121.4, 120.3, 120.2, 114.1, 112.0, 27.9 ppm.

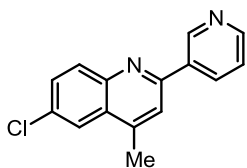
4-Metil-2-(3-piridinil)-quinolina (**5b**)



A partir de 4.0 g (22 mmoles) de la *N*-arilaldimina **1b**, 6.25 g (44 mmoles) de BF₃·OEt₂ y 9.16 g (88 mmoles) de 2,2-dimetoxipropano en agitación durante 3 horas a temperatura de reflujo, se obtuvieron 3.29 g (14.96 mmoles, 68%) del compuesto **5b** como un sólido de color amarillo claro, $C_{15}H_{12}N_2$ (220.27 g/mol); **pf.** 67°C. **IR** (KBr) 3039_(CH3 st sym) 1601_(C=N quinolínico), 1512_(C=N py), 756_(C-H ar), 709_(C-C ar) cm^{-1} . **¹H RMN** (CDCl₃) δ 9.33 (dd, $J = 2.3, 0.7$ Hz, 1H), 8.69 (dd, $J = 4.8, 1.7$ Hz, 1H), 8.48 (ddd, $J = 8.0, 2.2, 1.8$ Hz, 1H), 8.17 (dd, $J = 8.4, 0.6$ Hz, 1H), 8.01 (dd, $J = 8.4, 0.9$ Hz, 1H), 7.74 (ddd, $J = 8.4, 6.9, 1.4$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 7.57 (ddd, $J = 8.2, 6.9, 1.2$ Hz, 1H), 7.44 (ddd, $J = 7.9, 4.8, 0.8$ Hz, 1H), 2.78 (d, $J = 0.9$ Hz, 3H) ppm. **¹³C RMN** (CDCl₃) δ 154.4, 150.2, 148.9, 148.2, 145.5, 135.3, 135.0, 130.3, 129.8, 129.4, 127.5, 126.6, 123.8, 123.8, 19.2 ppm. **EM** (ESI) m/z 221 [M+H]⁺.

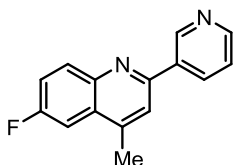
6-Cloro-4-metil-2-(3-piridinil)-quinolina (**6b**)

A partir de 4.00 g (18.54 mmoles) de la *N*-arilaldimina **2b**, 5.35 g (37.09 mmoles) de BF₃·OEt₂ y 7.72 g (74.18 mmoles) de 2,2-dimetoxipropano en agitación durante 2 horas a temperatura de reflujo, se obtuvieron 3.54 g (13.90 mmoles, 75%) del



compuesto **6b** como un sólido de color blanco, $C_{15}H_{11}ClN_2$ (254.71 g/mol); **pf.** 128°C. **IR** (KBr) 3032_(CH₃ st sym) 1597_(C=N quinolínico), 1545_(C=N py), 783_(C-Cl st) cm^{-1} . **¹H RMN** (CDCl₃) δ 9.32 (dd, $J = 2.2, 0.6$ Hz, 1H), 8.70 (dd, $J = 4.8, 1.6$ Hz, 1H), 8.46 (ddd, $J = 8.0, 2.2, 1.8$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 0.5$ Hz, 1H), 7.66 (dd, $J = 9.0, 2.3$ Hz, 1H), 7.45 (ddd, $J = 8.0, 4.8, 0.8$ Hz, 1H), 2.73 (d, $J = 0.8$ Hz, 3H) ppm. **¹³C RMN** (CDCl₃) δ 154.6, 150.4, 148.8, 146.6, 144.7, 134.9, 134.9, 132.4, 131.9, 130.6, 128.2, 123.8, 122.9, 120.0, 19.1 ppm. **EM** (ESI) m/z 255 [M+H]⁺.

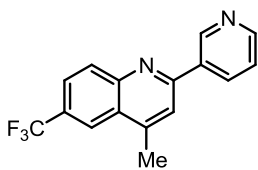
6-Fluoro-4-metil-2-(3-piridinil)-quinolina (**7b**)



A partir de 4.00 g (20 mmoles) de la *N*-arilaldimina **3b**, 5.77 g (40 mmoles) de BF₃·OEt₂ y 8.33 g (80 mmoles) de 2,2-dimetoxipropano en agitación durante 3 horas a temperatura de reflujo, se obtuvieron 2.99 g (12.6 mmoles, 63%) del compuesto **7b** como un sólido de color amarillo, $C_{15}H_{11}FN_2$ (238.26 g/mol); **pf.** 102°C. **IR** (KBr) 3038_(CH₃ st sym) 1622_(C=N quinolínico), 1550_(C=N py), 1173_(C-F st) cm^{-1} . **¹H RMN** (CDCl₃) δ 9.32 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.70 (dd, $J = 4.8, 1.6$ Hz, 1H), 8.50 – 8.44 (m, 1H), 8.16 (dd, $J = 9.2, 5.5$ Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.60 (dd, $J = 9.7, 2.8$ Hz, 1H), 7.51 (ddd, $J = 9.2, 8.2, 2.8$ Hz, 1H), 7.45 (ddd, $J = 8.0, 4.8, 0.6$ Hz, 1H), 2.74 (s, 3H) ppm. **¹³C RMN** (CDCl₃) δ 161.9, 159.4, 153.8, 153.8, 150.3, 148.8, 145.3, 145.0, 144.9, 135.1, 134.9, 132.9, 132.8, 128.3, 128.3, 123.8, 120.0, 119.9, 119.8, 107.6, 107.37, 19.2 ppm. **EM** (ESI) m/z 239 [M+H]⁺.

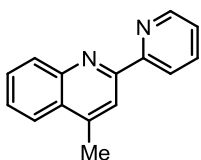
6-Trifluoro-4-metil-2-(3-piridinil)-quinolina (**8b**)

A partir de 4.00 g (16 mmoles) de la *N*-arilaldimina **4b**, 4.62 g (32 mmoles) de BF₃·OEt₂ y 6.66 g (64 mmoles) de 2,2-dimetoxipropano en agitación durante 4 horas a temperatura de reflujo, se obtuvieron 1.84 g (6.40 mmoles, 40%) del



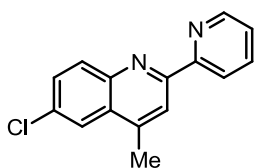
compuesto **8b** como un sólido de color blanco, $C_{16}H_{11}F_3N_2$ (288.27 g/mol); **p.f.** 125°C. **IR** (KBr) 3051_(CH3 st sym) 1628_(C=N quinolínico), 1603_(C=N py), 1118_(CF3 st sym) cm^{-1} . **¹H RMN** (CDCl₃) δ 9.32 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.70 (dd, $J = 4.8, 1.6$ Hz, 1H), 8.50 – 8.44 (m, 1H), 8.16 (dd, $J = 9.2, 5.5$ Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.60 (dd, $J = 9.7, 2.8$ Hz, 1H), 7.51 (ddd, $J = 9.2, 8.2, 2.8$ Hz, 1H), 7.45 (ddd, $J = 8.0, 4.8, 0.6$ Hz, 1H), 2.74 (s, 3H) ppm. **¹³C RMN** (CDCl₃) δ 156.4, 150.7, 149.3, 148.9, 146.6, 135.2, 134.7, 131.5, 126.6, 125.6, 125.5, 125.5, 125.5, 125.4, 123.8, 121.9, 121.9, 121.9, 121.8, 120.4, 19.2 ppm. **EM** (ESI) m/z 289 [M+H]⁺.

4-Metil-2-(2-piridinil)-quinolina (**5c**)



A partir de 4.00 g (22 mmoles) de la *N*-arilaldimina **1c**, 6.25 g (44 mmoles) de BF₃·OEt₂ y 9.16 g (88 mmoles) de 2,2-dimetoxipropano en agitación durante 4 horas a temperatura de reflujo, se obtuvieron 1.93 g (8.8 mmoles, 35%) del compuesto **5c** como un aceite de color rojo, $C_{15}H_{12}N_2$ (220.27 g/mol). **IR** (KBr) 3053_(CH3 st sym) 1608_(C=N quinolínico), 1594_(C=N py), 827_(C-H ar), 748_(C-C ar) cm^{-1} . **¹H RMN** (CDCl₃) δ 8.45 (d, $J = 77.8$ Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.16 (s, 3H), 7.00 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 2.12 (s, 3H) ppm. **¹³C RMN** (CDCl₃) δ 161.5, 149.1, 136.8, 129.3, 127.6, 126.6, 123.8, 121.9, 117.9, 115.5, 114.3, 113.9, 113.0, 112.1, 22.7 ppm.

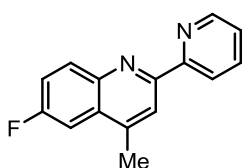
6-Cloro-4-metil-2-(2-piridinil)-quinolina (**6c**)



A partir de 4.00 g (18.54 mmoles) de la *N*-arilaldimina **2c**, 5.35 g (37.09 mmoles) de BF₃·OEt₂ y 7.72 g (74.18 mmoles) de 2,2-dimetoxipropano en agitación durante 3 horas a temperatura de reflujo, se obtuvieron 2.11 g (8.34 mmoles, 45%) del compuesto **6c** como un sólido de color blanco, $C_{15}H_{11}ClN_2$ (254.71 g/mol); **pf.** 110°C. **IR** (KBr) 3020_(CH3 st sym) 1598_(C=N quinolínico), 1520_(C=N py), 753_(C-Cl st) cm^{-1} . **¹H**

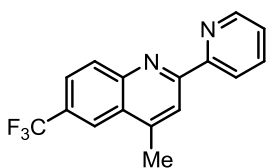
RMN (CDCl₃) δ 8.55 (ddd, *J* = 4.8, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 7.62 (td, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.17 (ddd, *J* = 7.5, 4.9, 1.1 Hz, 1H), 7.07 (m, 2H), 6.54 (m, 2H), 2.13 (s, 3H) ppm. **¹³C RMN** (CDCl₃) δ 160.7, 149.5, 146.6, 145.4, 136.9, 132.4, 131.9, 130.6, 129.2, 123.8, 122.7, 122.6, 121.9, 115.00, 20.9 ppm. **EM** (ESI) *m/z* 275 [M+Na]⁺.

6-Fluoro-4-metil-2-(2-piridinil)-quinolina (**7c**)



A partir de 4.00 g (20 mmoles) de la *N*-arilaldimina **3c**, 5.77 g (40 mmoles) de BF₃·OEt₂ y 8.33 g (80 mmoles) de 2,2-dimetoxipropano en agitación durante 5 horas a temperatura de reflujo, se obtuvieron 1.6 g (7 mmoles, 35%) del compuesto **7c** como un sólido de color amarillo, C₁₅H₁₁FN₂ (238.26 g/mol); **pf.** 89°C. **IR** (KBr) 3039_(CH₃ st sym) 1531_(C=N quinolínico), 1506_(C=N py), 1210_(C-F st) cm⁻¹. **¹H RMN** (CDCl₃) δ 8.56 (ddd, *J* = 4.9, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 7.62 (td, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.17 (ddd, *J* = 7.5, 4.9, 1.1 Hz, 1H), 6.88 – 6.80 (m, 2H), 6.60 – 6.53 (m, 2H), 2.14 (s, 3H) ppm. **¹³C RMN** (CDCl₃) δ 160.9, 159.4, 157.3, 153.8, 153.7, 154.9, 149.39, 143.0, 136.9, 128.34, 128.25, 122.5, 121.9, 120.0, 119.75, 115.9, 115.7, 114.9, 114.9, 107.6, 107.4, 20.8 ppm. **EM** (ESI) *m/z* 259 [M+Na]⁺.

6-Trifluoro-4-metil-2-(2-piridinil)-quinolina (**8c**)



A partir de 4.00 g (16 mmoles) de la *N*-arilaldimina **4c**, 4.62 g (32 mmoles) de BF₃·OEt₂ y 6.66 g (64 mmoles) de 2,2-dimetoxipropano en agitación durante 5 horas a temperatura de reflujo, se obtuvo 2.01 g (4.8 mmoles, 30%) del compuesto **8c** como un sólido de color blanco, C₁₆H₁₁F₃N₂ (288.27 g/mol); **pf.** 118°C. **IR** (KBr) 3037_(CH₃ st sym) 1613_(C=N quinolínico), 1541_(C=N py), 1110_(CF₃ st sym) cm⁻¹. **¹H RMN** (CDCl₃) δ 8.57 (ddd, *J* = 4.9, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 7.63 (td, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.39 – 7.34 (m, 3H), 7.19 (ddd, *J* = 7.5, 4.9, 1.1 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 2.13 (s, 3H) ppm.

¹³C RMN (CDCl₃) δ 160.3, 156.44, 150.74, 149.6, 149.3, 137.1, 131.5, 128.7, 128.4, 128.3, 128.0, 126.8, 126.8, 126.3, 125.5, 125.45, 125.48, 125.42, 123.6, 122.7, 121.9, 120.4, 119.6, 119.3, 112.8, 20.9 ppm. **EM** (ESI) *m/z* 289 [M+H]⁺.

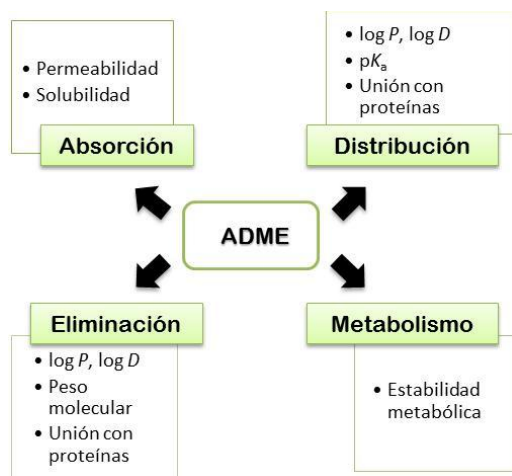
5. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Actualmente, la síntesis orgánica se ha encaminado hacia la búsqueda de nuevas condiciones de reacción (disolvente, catalizadores, reactantes) que lleven al desarrollo de una ruta rápida y efectiva para acceder a moléculas a las que no es posible llegar a través de los métodos tradicionales. Considerando esta tendencia, esta investigación profundiza en la obtención de compuestos quinolínicos a través de la síntesis guiada por parámetros de selección *in silico* con base en las propiedades de las estructuras propuestas.

5.1 Diseño molecular

El descubrimiento y desarrollo de nuevos compuestos farmacológicos es un proceso costoso y lento.⁶³ De acuerdo a la evolución de este proceso, desde finales de los años 90 se ha dado gran importancia a estudios que permitan adquirir un conocimiento previo acerca de la farmacocinética y la toxicidad de los compuestos que presenten alta actividad biológica, desde la fase inicial de diseño del fármaco. Tal interés se debe a que la baja absorción, distribución,

Figura 15. Relación de los procesos farmacocinéticos y las propiedades estructurales de los compuestos.⁶⁵



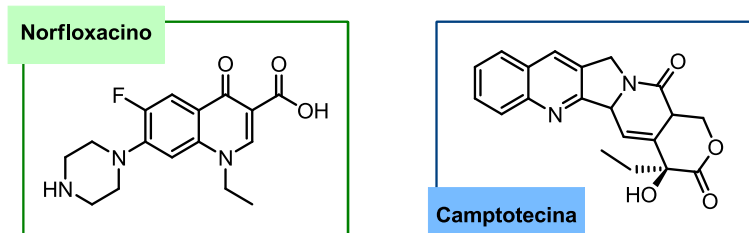
metabolismo, eliminación (ADME) de un nuevo compuesto (**figura 15**), así como los efectos adversos asociados a su uso, han sido los principales causantes de costosos fracasos en las últimas etapas del proceso.⁶⁶

En la actualidad, los estudios *in vitro* utilizados ampliamente para investigar las propiedades ADMET de nuevos compuestos son dirigidos por el modelaje computacional previo (*in silico*).⁶⁷ De esta forma, los análisis *in silico* son una herramienta que optimiza la selección de los candidatos más apropiados para el desarrollo de fármacos potenciales (**figura 15**).

5.1.1 Análisis del perfil farmacocinético y toxicológico de las estructuras 5-8.

En la búsqueda de compuestos líderes de alto potencial farmacológico, en esta investigación se realizó el estudio del perfil ADMET y de las propiedades fisicoquímicas que llevó a la selección de 12 compuestos quinolínicos, para estudiar posteriormente su actividad antifúngica y anticancerígena *in vitro*. En la **tabla 1**, se muestran los resultados de la evaluación de los parámetros de Lipinski de los compuestos propuestos, los cuales permiten identificar varias propiedades críticas a considerar, para que la administración del compuesto por vía oral sea efectiva.⁶⁷ Ninguna de las estructuras propuestas presentó alguna violación a la regla de Lipinski, lo cual representa una alta biodisponibilidad y da una estimación favorable de la administración oral. En todos los cálculos realizados se utilizó como referencia la estructura de la camptotecina (**figura 16**), un alcaloide quinolínico reportado ampliamente como un potente agente anticancerígeno,⁶⁸ y la estructura del norfloxacin, un agente antibacteriano con diversos reportes de actividad antifúngica.⁶⁹

Figura 16. Estructura de los compuestos utilizados como referencia.



La lipofilicidad, expresada frecuentemente como el coeficiente de distribución octanol/agua ($\log P$, **tabla 1**) es un parámetro fisicoquímico importante que ejerce gran influencia en procesos como la absorción oral y varias propiedades farmacocinéticas. Incrementos en el valor del $\log P$ generan incrementos en la permeabilidad y en el volumen de distribución, debido a que refleja la afinidad de los compuestos por ambientes lipofílicos, como la penetración de membranas celulares y la unión con proteínas.⁷⁰

De acuerdo a los datos registrados en la **tabla 1**, los valores más altos de $\text{Clog } P$ ($\log P$ calculado) se encuentran en los compuestos **8a**, **8b** y **8c**. Cada una de estas estructuras coinciden en su masa molar y en el sustituyente **R** de la posición 6 de la estructura quinolínica, pero difieren en la sustitución del anillo piridínico. El aumento en el valor del $\text{Clog } P$ se ve favorecido por la proximidad de los átomos de N piridínico y quinolínico, de acuerdo a la sustitución en C-2' (**figura 17**). No obstante, los compuestos **7a**, **7b** y **7c** presentan los datos más bajos de $\text{Clog } P$, pero se encuentran dentro del rango óptimo (ver **figura 32**, sección 1.3.1), junto con las demás estructuras y poseen un mejor perfil de absorción respecto a los fármacos de referencia.

Figura 17. Numeración de los compuestos 4-metil-2-piridinilquinolínicos.

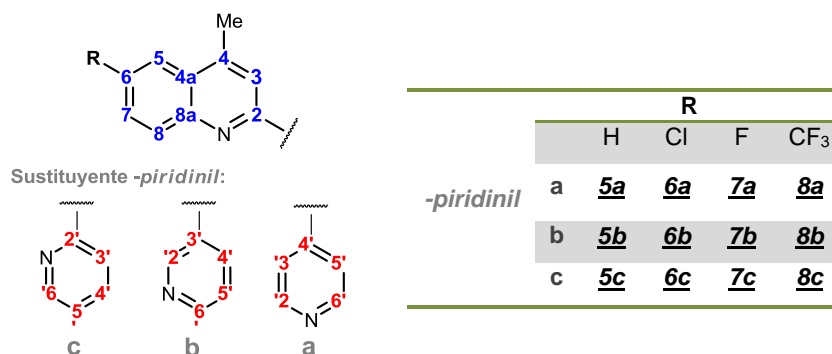


Tabla 1. Parámetros de Lipinski, PSA y NRB medidos a través de Molinspiration[§] para los compuestos 4-metil-2-piridinilquinolínicos **5-8**.

Compuesto ^a	Parámetros de Lipinski				PSA ^e (Å ²)	NRB ^f	Violaciones	log K _{eq} ^g
	PM (g/mol)	Clog P ^b	HbD ^c	HbA ^d				
	<u>5a</u>	220	3.22	0	2	25.78	1	5.70
	<u>6a</u>	254	3.88	0	2	25.78	1	5.54
	<u>7a</u>	238	2.39	0	2	25.78	1	5.92
	<u>8a</u>	288	4.09	0	2	25.78	2	5.48
	<u>5b</u>	220	3.36	0	2	25.78	1	5.67
	<u>6b</u>	254	4.02	0	2	25.78	1	5.50
	<u>7b</u>	238	2.53	0	2	25.78	1	5.88
	<u>8b</u>	288	4.23	0	2	25.78	2	5.45
	<u>5c</u>	220	3.44	0	2	25.78	1	5.65
	<u>6c</u>	254	4.09	0	2	25.78	1	5.48
	<u>7c</u>	238	2.61	0	2	25.78	1	5.86
	<u>8c</u>	288	4.31	0	2	25.78	2	5.43
Camptotecina	348	2.03	1	6	81.43	1		5.84
Norfloxacino	319	-0.69	0	6	74.56	3		6.55
Regla	<500	<5	<5	<10	<140	<10		

^a 1 R=H, 2 R=Cl, 3 R=F, 4 R=CF₃. ^b Coeficiente de partición octanol/agua. ^c Número de donadores de enlaces de hidrógeno. ^d Número de aceptores de enlaces de hidrógeno. ^e Área polar superficial. ^f Número de enlaces rotables. ^g Constante logarítmica de equilibrio de unión para el complejo "Compuesto-ADN" (M¹).

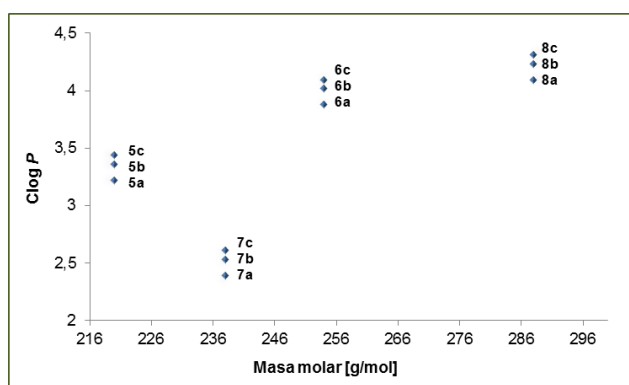
[§] <http://www.molinspiration.com/cgi-bin/properties> Enero 24 de 2012.

El tamaño molecular es un factor limitante para la absorción oral. Dentro de los parámetros establecidos en la regla de los 5 de Lipinski se considera el límite aceptable de la masa molar es hasta 500 g/mol, para que un compuesto se absorba por vía oral. Estructuras de baja masa molar dan como resultado una mejor absorción por difusión y menor excreción biliar.⁴¹ El grupo de estructuras quinolónicas consideradas dentro de este análisis se encuentra dentro del rango permitido. Sin embargo, una combinación entre la lipofilicidad, la masa molar y otras propiedades se deben considerar para dar un estimado de la absorción ya que los parámetros establecidos en la regla de los 5 no son independientes.

Existen 4 grupos de estructuras quinolónicas entre los compuestos **5-8** que coinciden en su masa molar, debido a la semejanza en sus sustituyentes. La gráfica que relaciona la lipofilicidad y la masa molar (**figura 18**) facilita diferenciar tales grupos.

En esta gráfica se evidencia que en cada conjunto de compuestos con la misma masa molar y sustituyente (**R**) en posición C6 del núcleo quinolónico, hay un aumento de la lipofilicidad en función de la posición del nitrógeno presente en el sustituyente piridinílico en la posición C2. Este incremento apoya la aseveración de que los compuestos 4-metil-2-piridinilquinolónicos (**5c**, **6c**, **7c** y **8c**) pueden presentar una mejor penetración en las membranas del tracto gastrointestinal. No obstante, de acuerdo a la gráfica se observa que el incremento en la masa molar no mantiene una relación directa de incremento con la lipofilicidad, debido a la disminución del $Clog P$ del grupo de estructuras **7**. Por el contrario se ve afectado directamente con la naturaleza del sustituyente en la posición C6.

Figura 18. Relación entre la masa molar y Clog P de los compuestos 5-8.



Adicionalmente, en la **tabla 1** se lista el área polar superficial topológica calculada (PSA) de cada compuesto quinolínicos con el mismo valor correspondiente a 25.78 \AA^2 . Este valor corresponde a la suma de las áreas de los átomos de nitrógeno, oxígeno e hidrógeno que conforman la superficie molecular, capaces de formar interacciones de van de Waals.⁷¹ El conjunto de moléculas evaluadas posee el mismo número de átomos de hidrógeno y nitrógeno hábiles de formar este tipo de interacciones, generando como resultado la misma PSA. Por otra parte, es notorio que los 12 compuestos 4-metil-2-pirinilquinolínicos tienen una baja capacidad de formación de puentes de hidrógeno, debido a que sólo en los dos nitrógenos presentes en la estructura es posible aceptar enlaces con hidrógeno, y no hay ningún átomo de hidrógeno unido a un átomo electronegativo como oxígeno. Estas características favorecen la capacidad de permear membranas biológicas pero afectan la solubilidad acuosa.

Comercialmente, los fármacos con actividad sobre el sistema nervioso central (CNS) se caracterizan por presentar un perfil fisicoquímico con un número bajo de enlaces donantes de hidrógeno, alto $\log P$, baja PSA y pocos enlaces rotables, en comparación con aquellos fármacos que no afectan el CNS. Este perfil facilita la penetración de la barrera hematoencefálica, causando un efecto

sobre el CNS.⁷² Todas estas propiedades (PSA 25.78 Å², 1 o 2 NRB, 0 HbD, 2.39 < log *P* < 4.31, **tabla 1**) son notorias en el conjunto de compuestos en estudio, lo que permite postular este tipo de estructuras como posibles candidatos con potencial actividad sobre el CNS.

Por otra parte, cuando un compuesto es administrado por vía oral se encuentra con un amplio rango de pH, desde que ingresa al organismo hasta que alcanza su blanco de acción. Los compuestos se ven expuestos a un pH de 1 a 2 en el estómago. A lo largo del tracto gastrointestinal el pH varía de 1 a 8 y en el intestino delgado el pH es de 5.5, donde sucede la absorción. Finalmente en el torrente sanguíneo es de 7.4.⁷³ Estos valores de pH son fundamentales en el análisis del perfil farmacocinético de los compuestos que se consideran en el proceso de desarrollo de fármacos, y conlleva a una mejor aproximación de la biodisponibilidad oral.

A pesar de que la regla de los 5 establece que log *P* es un parámetro clave en la predicción de la biodisponibilidad oral, no tiene en cuenta la variación de la lipofilidad de un fármaco con respecto a los estados iónicos presentes en los diferentes ambientes de pH biológico. En este contexto, el coeficiente de distribución (log *D*) da una mejor aproximación de la lipofilidad, pues aporta resultados fisiológicamente más relevantes, y reduce el número de posibles falsos negativos eliminados incorrectamente durante el cribado molecular.⁷⁴ En la **Tabla 2** se presenta el coeficiente de distribución calculado (log *D*_{pH}) a diferentes valores de pH fisiológicos junto con la constante de disociación ácida (p*K*_a). Adicionalmente, en la **Tabla 3** se registraron los datos correspondientes a la predicción de la solubilidad a diferentes valores de pH (WS), así como el porcentaje de absorción intestinal en humanos (HIA).

Los datos calculados de log *D*_{7.4} en la **Tabla 2**, se encuentran ligeramente por fuera del rango ideal (ver estado del arte), es decir, son mayores que 3. Sin

embargo, a valores de pH cercanos a los del intestino delgado la lipofilidad disminuye levemente dando lugar a un balance entre la permeabilidad y la absorción.

Tabla 2. Coeficientes de distribución a diferentes valores fisiológicos de pH ($\log D_{\text{pH}}$) y cálculo de la constante de disociación ácida ($\text{p}K_{\text{a}}$) determinados a través de ChemSilico** para los compuestos quinolónicos **5-8**.

Compuesto	$\log D_2$	$\log D_5$	$\log D_{7.4}$	$\text{p}K_{\text{a}}$
5a	1.35	3.11	3.14	3.836
6a	1.53	3.60	3.66	4.166
7a	0.81	2.95	3.04	4.319
8a	0.66	3.22	3.48	4.924
5b	1.35	3.09	3.12	3.810
6b	1.53	3.58	3.64	4.144
7b	0.80	2.93	3.01	4.308
8b	1.56	3.10	3.12	3.582
5c	1.99	3.60	3.62	3.627
6c	1.99	3.60	3.62	3.627
7c	1.43	3.10	3.12	3.706
8c	1.61	3.59	3.63	4.026
Camptotecina	1.19	1.90	1.50	2.680
Norfloxacino	-2.13	-1.95	-1.00	0.165

De acuerdo a los datos registrados en la **tabla 1**, los valores más altos de $\text{Clog } P$ ($\log P$ calculado) se encuentran en los compuestos **8a**, **8b** y **8c**. Cada una de estas estructuras coinciden en su masa molar y en el sustituyente **R** de la posición 6 de la estructura quinolónica, pero difieren en la sustitución del anillo piridínico. El aumento en el valor del $\text{Clog } P$ entre estos compuestos permite inferir que la lipofilidad se ve favorecida con la sustitución en el carbono piridínico **2'** (ver **figura 17**) del anillo piridínico y con la cercanía entre los dos nitrógenos presentes en este grupo de estructuras, pero la absorción se ve afectada de forma inversa. No obstante, los compuestos **7a**, **7b** y **7c** presentan los datos más bajos de $\text{Clog } P$.

** <https://secure.chemsilico.com/pages/menu.php> Abril 23 de 2012.

P, pero se encuentran dentro del rango óptimo (ver **figura 8**), junto con las demás estructuras y poseen una mayor predicción en este valor que los fármacos de referencia.

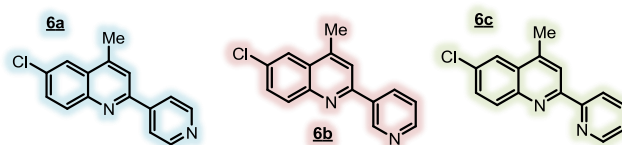
Tabla 3. Solubilidad en agua (Water Solubility, WS_{pH}) a diferentes valores de pH fisiológicos (WS_{pH}) y el porcentaje de absorción intestinal en humanos (Human Intestinal Absorption, HIA) determinado a través de ChemSilico para los compuestos quinolónicos **5-8**.

Compuesto	log $WS_{7.4}$	WS_2 [mg/mL]	WS_5 [mg/mL]	$WS_{7.4}$ [mg/mL]	HIA (%)
5a	-3.33	3.24	0.110	0.103	84.1
6a	-4.08	1.69	0.0244	0.0213	82.0
7a	-4.85	0.707	0.00408	0.00338	87.0
8a	-5.25	0.596	0.00298	0.00162	88.4
5b	-3.35	3.18	0.106	0.0995	84.2
6b	-4.09	1.67	0.0236	0.0207	82.1
7b	-4.82	0.729	0.00430	0.00358	87.1
8b	-3.57	2.32	0.0614	0.0591	84.3
5c	-4.24	0.631	0.0151	0.0145	82.2
6c	-4.24	0.631	0.0151	0.0145	82.2
7c	-5.19	0.0793	0.00161	0.00153	86.7
8c	-5.51	0.0954	0.000985	0.000891	88.1
Camptotecina	-4.30	0.0999	0.0176	0.0838	81.7
Norfloxacino	-3.16	5.68	4.14	0.256	77.0

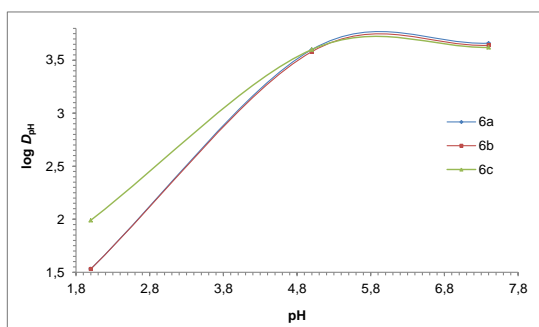
La ionización de las moléculas debido a los cambios de pH en el ambiente biológico inmediato disminuye la lipofilidad con respecto al compuesto en su estado neutro, pero da lugar a un aumento en la solubilidad acuosa. El análisis de los datos registrados en las **tabla 1, 2 y 3** refleja la disminución de la lipofilidad y el aumento en la solubilidad a pH 2. A este pH y de acuerdo con el valor de la constante de disociación predicho para los compuestos **5-8**, el nitrógeno de la estructura quinolínica y del sustituyente piridínico se encuentran en su forma protonada, incrementando la concentración del compuesto en la fase acuosa, es

decir la solubilidad. La gráfica de los datos calculados de solubilidad en función del pH ilustra claramente este comportamiento, en ambientes acuosos ácidos alrededor de pH 2 se favorece la solubilidad acuosa, y el aumento en el pH entre 5 y 7.4 favorece la afinidad de los compuestos propuestos por ambientes lipofílicos (figura 19).

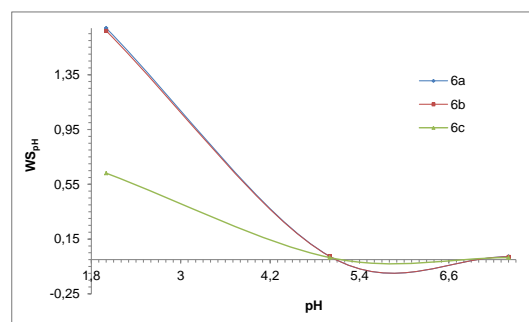
Figura 19. a. Variación de la lipofilicidad en función del pH; b. variación de la solubilidad en función del pH, para el grupo de compuestos **6** de acuerdo con los datos registrados en las tablas 5.3 y 5.2.



a. pH vs. lipofilicidad



b. pH vs. solubilidad



La predicción de la absorción intestinal humana (HIA) es un objetivo importante en el diseño, optimización y selección de candidatos para el desarrollo de fármacos administrados por vía oral. Como se ha explicado a lo largo de este trabajo, actualmente el descubrimiento de fármacos no sólo se enfoca en la actividad biológica, sino en la búsqueda de absorción favorable en el torrente sanguíneo, en la distribución y unión a los tejidos, así como la velocidad y el grado de metabolismo y excreción de los compuestos en estudio.⁷⁵ Esto implica que adicional a la bioactividad intrínseca, los nuevos fármacos potenciales son capaces de alcanzar su objetivo biológico sin producir efectos tóxicos colaterales.

En esta investigación, se realizó el cálculo *in silico* de la HIA a través de ChemSilico y los datos se registran en la **tabla 3**. Además, la estimación de los posibles efectos tóxicos que puedan presentar los compuestos quinolínicos **5-8** se presenta en la **tabla 4**, calculados a través de Osiris.

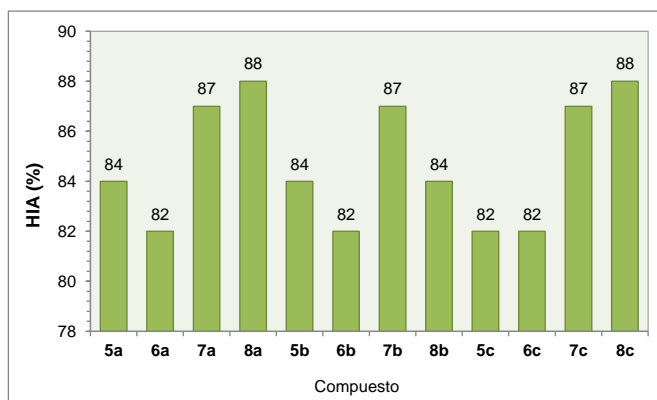
El método utilizado para estimar el porcentaje de HIA arrojó como resultado altos valores de absorción, considerando que se basa en los parámetros de la regla de Lipinski como descriptores y los compuestos evaluados muestran valores permitidos en cada uno de estos parámetros. El rango de HIA encontrando varía entre 80 y 89 %, proporcionando una predicción favorable de absorción bajo las condiciones del tracto gastrointestinal, aumentando el potencial de los compuestos **5-8** como fármacos (**figura 20a**). Sin embargo, a pesar del buen pronóstico de absorción, es necesario considerar que un análisis preciso a través de modelos estadísticos es difícil, debido a que la HIA no depende únicamente de las propiedades fisicoquímicas de los compuestos, sino que se ve afectada por factores adicionales como la dosis, el tiempo de vaciado gástrico, la motilidad intestinal y el flujo sanguíneo.⁷⁶

Según la **figura 20b** y **c** se pueden clasificar las familias de compuestos **6**, **7** y **8** de acuerdo a la relación entre sus propiedades fisicoquímicas y el valor de HIA predichos en las tablas anteriores. Los compuestos **8a** y **8c** presentan el mayor porcentaje de HIA calculado, y característicamente se encuentran entre las moléculas con mayor lipofilicidad y menor solubilidad a pH 7.4. Aunque el compuesto **8b** presentó una absorción 4% más baja que sus análogos, se puede concluir que el sustituyente $-CF_3$ en la posición 6 del anillo quinolínico favorece la absorción intestinal. El grupo de compuestos de la familia **6** se relaciona con los datos más bajos de HIA, permitiendo sugerir que el sustituyente $-Cl$ contribuye negativamente con la absorción en la posición C6 de la quinolina.

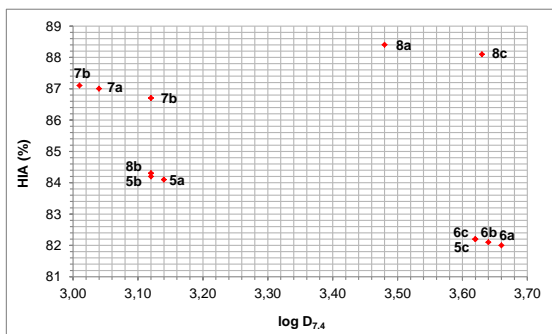
La familia de compuestos **7** muestra altos valores de absorción intestinal y los valores de $\log D_{7.4}$ más cercanos al rango óptimo ($1 < \log D_{7.4} < 3$), así como solubilidad acuosa moderada. Este grupo de estructuras presenta un balance mejor entre la lipofilidad y la solubilidad, y se puede considerar que presenta el mejor perfil farmacocinético para una biodisponibilidad favorable dentro de las estructuras en estudio.

Figura 20. a. HIA del set de estructuras quinolónicas en estudio b. HIA en función del $\log D_{7.4}$, c. HIA en función de la $WS_{7.4}$ para la serie de compuestos 4-metil-2-piridinilquinolónicos **5-8**.

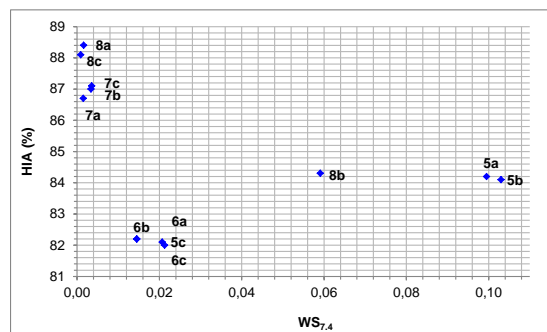
a. Relación de HIA para cada compuesto quinolónico



b. Dependencia de la HIA calculada del coeficiente de distribución octanol/H₂O predicho a pH 7.4



c. Dependencia de la HIA calculada del valor predicho de solubilidad acuosa a pH 7.4



El análisis del perfil toxicológico de los compuestos 4-metil-2-piridinilquinolínicos **5-8**, permitió encontrar que ninguna de las estructuras presenta fragmentos capaces de generar efectos adversos actuando sobre la información genética (mutágeno), generando la formación de tumores, o causando efectos irritantes y reproductivos. Este resultado complementa el diseño racional de fármacos con potencial actividad biológica, procurando minimizar los posibles efectos secundarios.

Tabla 4. Cálculos de toxicidad hechos a través de Osiris^{††} para los compuestos quinolínicos **5-8**.

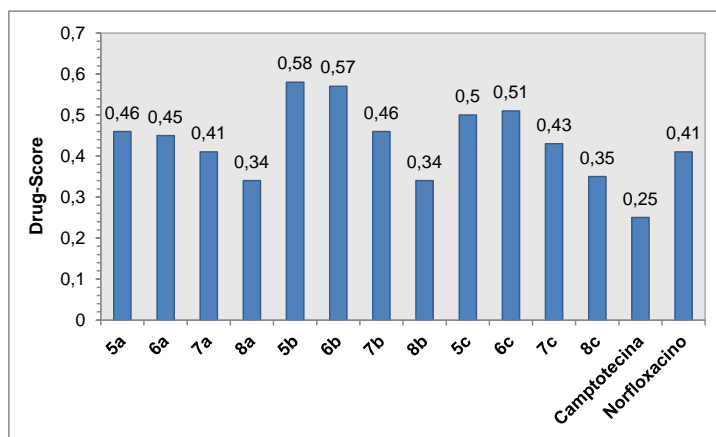
Compuesto	Toxicidad				Drug-Score
	Mutágeno	Tumorigénico	Irritante	Efectos reproductivos	
5a	◆	◆	◆	◆	0.46
6a	◆	◆	◆	◆	0.45
7a	◆	◆	◆	◆	0.41
8a	◆	◆	◆	◆	0.34
5b	◆	◆	◆	◆	0.58
6b	◆	◆	◆	◆	0.57
7b	◆	◆	◆	◆	0.46
8b	◆	◆	◆	◆	0.34
5c	◆	◆	◆	◆	0.5
6c	◆	◆	◆	◆	0.51
7c	◆	◆	◆	◆	0.43
8c	◆	◆	◆	◆	0.35
Camptotecina	◆	◆	◆	◆	0.25
Norfloxacino	◆	◆	◆	◆	0.41

Adicionalmente, a través de la plataforma de Osiris se calculó el *drug-score* para los compuestos **5-8**. Este parámetro combina la semejanza estructural del compuesto con fármacos disponibles comercialmente, Clog *P*, log *WS*, la masa

^{††} <http://www.organic-chemistry.org/prog/peo/> Abril 15 de 2012.

molar y los riesgos de toxicidad en un valor que da una visión global de la potencial calidad del compuesto como fármaco (**figura 21**).

Figura 21. Drug Score para los compuestos 4-metil-2-piridinilquinolónicos 5-8.



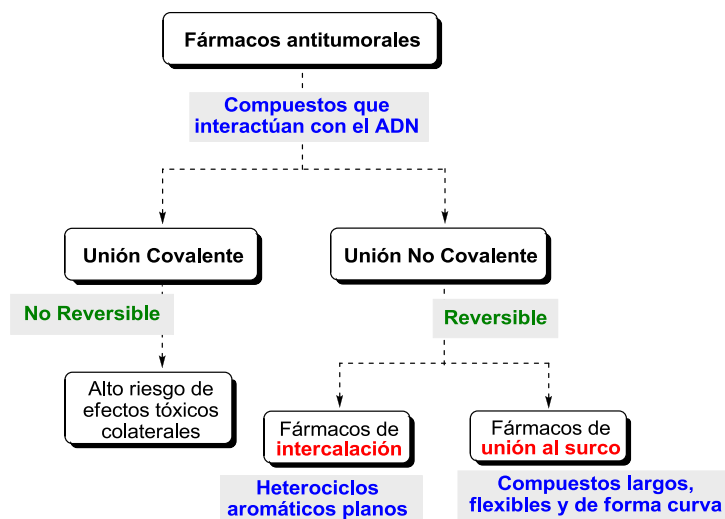
5.1.2 Determinación y análisis de la constante de equilibrio de unión al ADN

El ADN celular es el principal objetivo biológico de la mayoría de fármacos antitumorales. Dependiendo del modo de acción, estos fármacos se pueden clasificar como intercaladores, de unión al surco o de unión covalente (**esquema 13**). Éstos actúan distorsionando la estructura de la doble hélice de ADN, alquilando o enlazándose a la cadena inhibiendo la replicación y la transcripción, condiciones fundamentales para que ocurra la división celular. La naturaleza de la interacción fármaco-ADN ha sido investigada ampliamente a través de las propiedades fisicoquímicas y bioquímicas, aportando información clave para la comprensión del mecanismo de acción del compuesto y para el diseño de nuevos fármacos más eficientes y con menos efectos secundarios.⁷⁷

De acuerdo al proceso de diseño de compuestos quinolónicos con actividad antitumoral desarrollada por el LQOBio,⁷⁸ se realizó la estimación de la fuerza de

unión reversible al ADN a través de la constante de equilibrio ($\log K_{eq}$), entre el complejo fármaco-ADN para el conjunto de compuestos **5-8**.

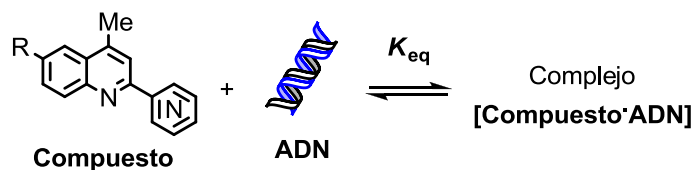
Esquema 13. Clasificación general de los agentes antitumorales.



La contribución de varias propiedades fisicoquímicas tales como $\log P$, HbA o HbD, en la afinidad de unión al ADN fue determinada por Portugal.⁷⁹ En este trabajo se establecieron ecuaciones de predicción para $\log K_{eq}$ obtenidas por regresión múltiple y rigurosos procedimientos estadísticos, que sirvieron como base en el desarrollo del diseño de los compuestos en estudio. Los resultados obtenidos para los compuestos 4-metil-2-piridinilquinolíneos **5-8** se calcularon utilizando la ecuación expuesta a continuación y los datos se registraron en la **tabla 1**.

Los valores más altos de $\log K_{eq}$ obtenidos representan una mayor concentración del complejo compuesto-ADN en relación a las especies aisladas, y por consiguiente una mayor afinidad de unión. Los compuestos del tipo **7** (**R** = F) registran la mejor predicción de interacción con el ADN, debido a que al mismo tiempo tiene menor lipofilidad, y el parámetro Clog *P* tiene un efecto negativo en la constante de equilibrio según la **ecuación 5**.

Ecuación 5. Ecuación predictiva del valor de $\log K_{eq}$ para el complejo compuesto-ADN, en función del Clog P y la PSA.⁵⁴



$$\log K_{eq} = -0.255 * \text{Clog } P - 0.003 * \text{PSA} + 6.603$$

Es importante resaltar que los 12 compuestos quinolínicos evaluados son heterociclos planos, con pares de electrones disponibles para realizar enlaces de coordinación con los dos nitrógenos presentes en sus estructuras. De esta manera se puede inferir que su modo de acción como agentes antitumorales podría ocurrir por intercalación entre las pares de bases que conforman la estructura del ADN. Adicionalmente, en la investigación desarrollada por Atwell y colaboradores,⁸⁰ se describió la capacidad de intercalación de una serie de compuestos 2-fenilquinolínicos, donde se determinó que la presencia de un heterociclo en la posición C2 del anillo quinolínicoplano es esencial en la unión con el ADN.

A lo largo de la discusión del diseño molecular *in silico* con base en las propiedades de las estructuras quinolínicas seleccionadas, se comprobó que presentan un perfil farmacocinético favorable para ser absorbidas por vía oral, así como una baja toxicidad, y se cuantificó la interacción con el ADN como potenciales agentes antitumorales, aportando a la investigación un soporte sólido para continuar con la ejecución de la etapa de síntesis.

5.2 Síntesis

Esta sección comprende la discusión de los resultados de la síntesis de los compuestos del tipo 4-metil-2-piridinilquinolínicos **5-8**. Doce N-arilaldiminas **1-4**, preparadas a partir de la reacción de condensación entre piridincarboxaldehídos y aminas primarias, fueron convertidas en las quinolinas correspondientes a través de la reacción de cicloadición de imino Diels-Alder. Se explora además, en la formación de estos sistemas mediante la reacción de Kametani reemplazando el dienófilo por un acetal capaz de formar el alqueno *in situ*.

La reacción de imino Diels-Alder es una de las reacciones más básicas y versátiles en la síntesis de compuestos heterocíclicos que contienen nitrógeno.⁸¹ Los productos finales obtenidos por medio de esta metodología reflejan la suma de todas las piezas estructurales que intervienen en la reacción, proporcionando un proceso eficiente y con economía atómica.

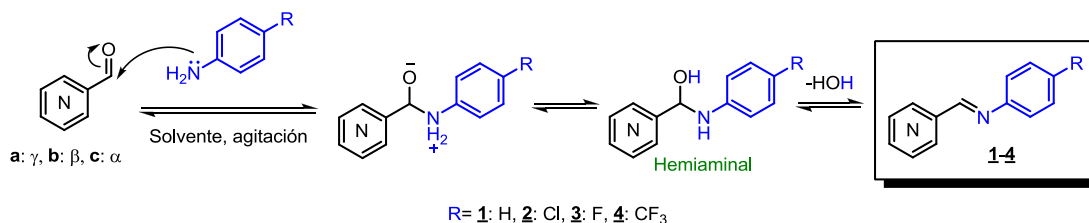
5.2.1 Síntesis de los precursores N-arilaldimínicos **1-4** a través de la reacción de condensación

Las N-arilaldiminas son sustratos esenciales en la síntesis de derivados piridínicos y quinolínicos.⁸² Las ciclaciones intermoleculares vía imino Diels-Alder se llevan a cabo aprovechando la naturaleza electro-deficiente de esta clase de iminas, los 2-azadienos coordinados con ácidos de Lewis, para realizar la cicloadición con alquenos ricos en electrones tales como los viniléteres.

Los precursores imínicos se obtuvieron mediante la adición nucleofílica reversible del grupo amino de las anilinas sustituidas al grupo carbonilo de los α -, β -, γ -piridincarboxaldehídos, vía intermedio hemiaminal y la posterior eliminación de agua⁸³ (**esquema 14**). La posición del equilibrio en esta reacción de condensación

depende de los sustituyentes de la amina y del carbono carbonílico, y se desplaza hacia la formación de la imina cuando ocurre la remoción de agua.

Esquema 14. Formación de sistemas N-arilaldimínicos **1-4**, a través de la adición nucleofílica al grupo carbonílico.



Inicialmente, se realizó un análisis preliminar llevando a cabo la reacción utilizando una relación equimolar de amina y aldehído en EtOH con agitación constante durante un intervalo de 3 a 5 horas a temperatura ambiente. El rendimiento obtenido en la reacción de cada una de las anilinas junto con 4-piridincarboxaldehído se registra en la **tabla 5** a continuación.

Tabla 5. Resultados encontrados en la síntesis de N-arilaldiminas a partir de 4-piridincarboxaldehído y cada una de las anilinas sustituidas empleando EtOH, temperatura ambiente y agitación constante.

Compuesto	R	Tiempo de reacción [horas]	Rendimiento (%)	
	1a	H	3	88
	2a	Cl	4	75
	3a	F	5	47
	4a	CF ₃	5	30

De acuerdo a los porcentajes de rendimiento encontrados, la cantidad de imina producida disminuye considerablemente con el carácter electronegativo del sustituyente en la anilina. Tal disminución se debe a que al retirar densidad electrónica el intermedio iónico se desestabiliza por efectos inductivos, aumentando la barrera en la energía de activación y por lo tanto disminuye la

reactividad.⁸⁴ Por esta razón, se examinó el uso de diferentes condiciones de modo que la reacción transcurra con un buen rendimiento para todo el grupo de N-arilaldiminas a sintetizar, con base en reportes de literatura previos.⁸⁵

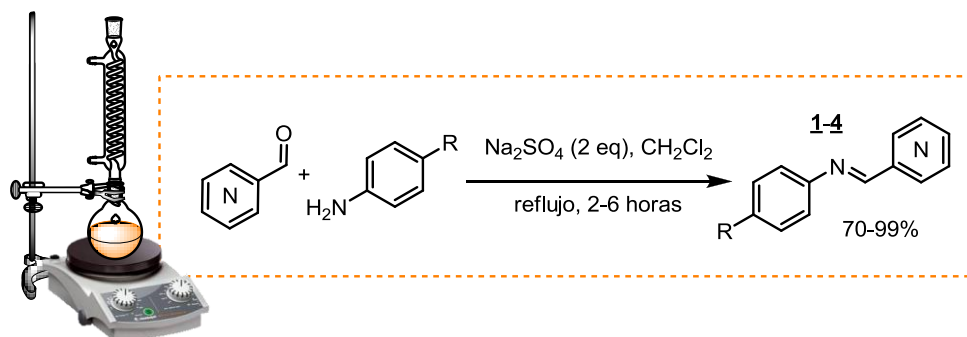
El uso de CH_2Cl_2 como solvente a temperatura de reflujo, y la adición de Na_2SO_4 anhidro en exceso (2 equivalentes), como agente desecante capaz de atrapar el agua formada, en la mezcla equimolar de anilina y piridincarboxaldehído condujo a la obtención más eficiente de los compuestos **1-4**, la mayoría como sólidos de color amarillo y en algunos casos aceites rojizos. Los porcentajes de rendimiento se reportan en la **tabla 6**, junto con algunas propiedades físicas y las principales bandas de absorción IR características de cada compuesto.

El análisis de infrarrojo demostró la coherencia entre los grupos funcionales presentes en las N-arilaldiminas sintetizadas y las bandas de absorción observadas. Las principales características estructurales que se buscó identificar en los espectros reportados en el **anexo A**, fueron la presencia de una banda producida por el grupo C=N imínico, las bandas de absorción características del anillo piridínico mono-sustituido, junto con las bandas formadas por la mono-, o *para*-di-sustitución en el anillo fenilo.

Generalmente el enlace C=N presenta una banda de intensidad media o fuerte alrededor de 1630 cm^{-1} , generada por la vibración de tensión.⁸⁶ Para las bases de Schiff sintetizadas **1-4** se observaron bandas en la región comprendida entre $1610\text{-}1635\text{ cm}^{-1}$ de intensidad media en la mayoría de los casos, debido a la absorción del enlace C=N imínico. Con respecto a la presencia de la piridina en la estructura, los anillos piridínicos presentan dos bandas en la región de $1400\text{-}1600\text{ cm}^{-1}$ correspondientes a las interacciones C=C y C=N.⁸⁷ La banda de absorción asignada al enlace C=N piridínico mono-sustituido absorbe cerca de 1500 cm^{-1} , y en los compuestos N-arilaldimínicos **1-4** se encontró una banda de intensidad media o fuerte entre $1511\text{-}1596\text{ cm}^{-1}$. Adicionalmente, las bandas resultantes de la

sustitución del anillo fenilo aparecen comúnmente en la región por debajo de 910 cm^{-1} .⁸⁸

Tabla 6. Caracterización de los precursores imínicos **1-4**, obtenidos a partir de la mezcla equimolar entre anilinas y piridinaldehídos bajo las condiciones del esquema.



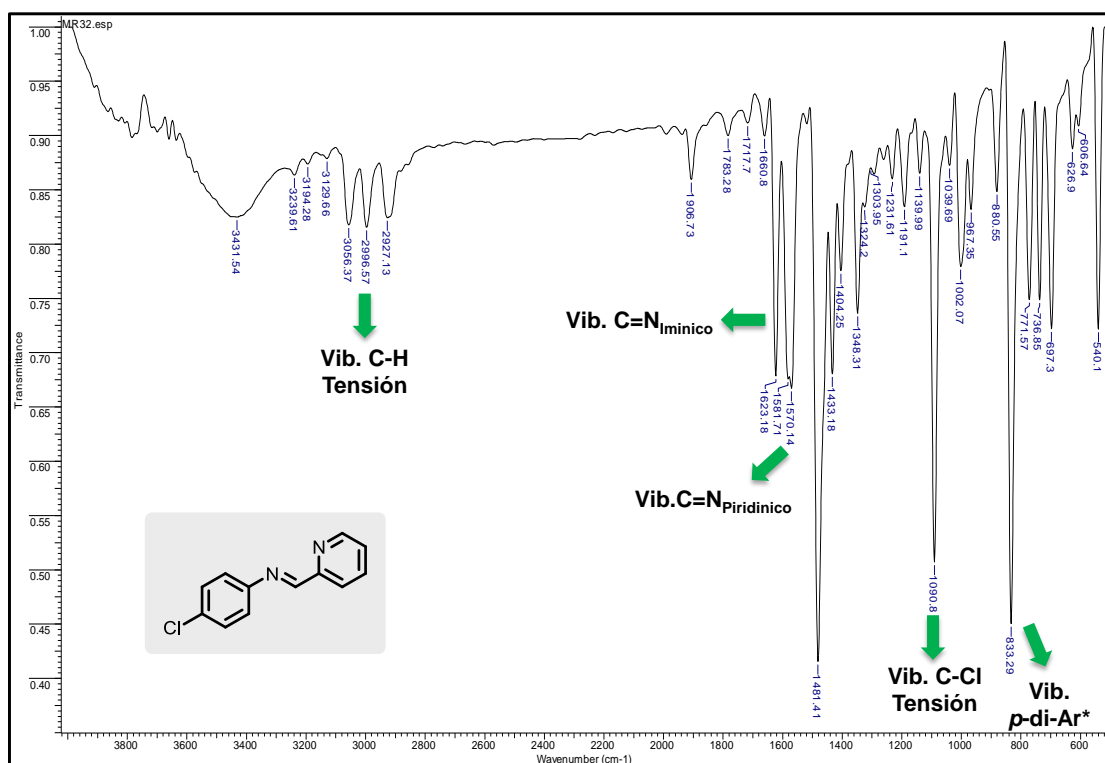
Compuesto	Rendimiento (%)	Estado físico	Punto de fusión [°C]	IR (KBr), cm^{-1}		
				C=N Iminico	C=N Piridínico	CH δ oop, ar C-C*
1a	99	Sólido	72-73	1619	1589	763, 694
2a	99	Sólido	85-86	1619	1596	833
3a	80	Sólido	89	1635	1589	833
4a	90	Líquido	--	1604	1527	833
1b	75	Sólido	74	1604	1511	755, 709
2b	99	Sólido	68	1619	1558	817
3b	99	Sólido	70	1619	1589	848
4b	85	Sólido	55	1604	1573	833
1c	70	Líquido	--	1635	1589	771, 694
2c	99	Sólido	67	1623	1581	833
3c	94	Sólido	60	1626	1583	837
4c	69	Sólido	55	1610	1573	836

* Esta vibración corresponde al esqueleto del anillo aromático *para-di*-sustituido, o mono-sustituido en el caso de los compuestos **1**. δ : Vibración de flexión, oop: fuera del plano.

El anillo aromático *para-di*-sustituido de la iminas sintetizadas **2-4** muestran una banda de intensidad fuerte cerca de 833 cm^{-1} , y en los compuestos del tipo **1** se observa el par de bandas correspondientes a los anillos aromáticos mono-sustituidos en 700 y 600 cm^{-1} . Además, la sustitución con los grupos halógenos

utilizados se reconoció para cada compuesto, permitiendo completar el análisis de infrarrojo de acuerdo a los principales enlaces propios de los compuestos **1-4**. En la **figura 22** se ilustra la asignación de las bandas de absorción del compuesto **2c** en el espectro de IR.

Figura 22. Espectro de IR del compuesto 4-cloro-N-(2-piridinilmetilen)-anilina (**2c**) y la asignación de sus bandas de absorción características.

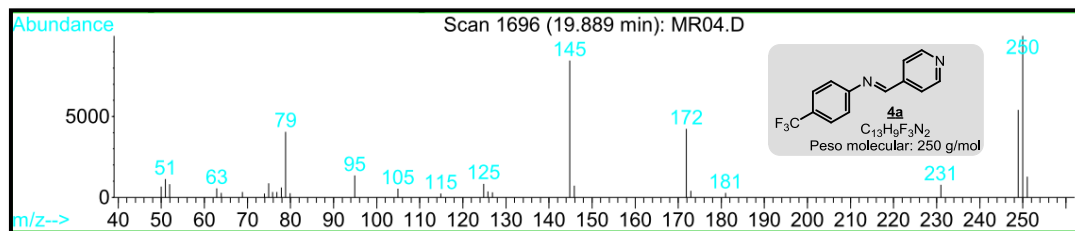
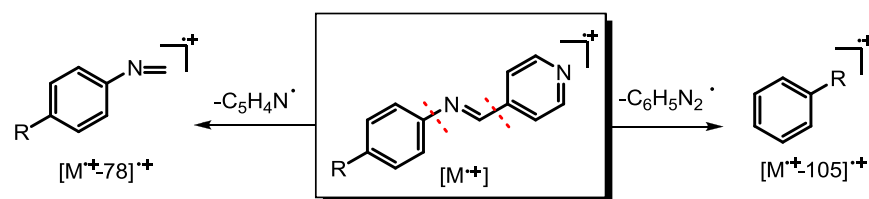


Los espectros de masas obtenidos para algunas bases de Schiff sintetizadas registran picos de alta intensidad (82-100%) de los iones moleculares, que corresponden a las fórmulas moleculares condensadas de los compuestos. La principal fragmentación que experimentan los iones moleculares involucra la ruptura del enlace σ C-N, que genera la pérdida de 105 unidades del radical $C_6H_5N_2^{\cdot}$. Así mismo, se observó la ruptura del enlace C-C en la posición α al grupo imino, formando el radical piridinio que se identifica con la pérdida de 78 unidades.

En el **esquema 15** se propone el patrón de fragmentación posible de los iones moleculares de las N-arilaldiminas **1a-4a**, junto con el espectro de masas del compuesto **4a**.

Luego de confirmar la identidad estructural de todas las N-arilaldiminas **1-4** obtenidas a partir de la reacción de condensación entre las anilinas y aldehídos de partida, necesarias para formar el anillo quinolínico, se procedió a la reacción de cicloadición de imino Diels-Alder (IDA).

Esquema 15. Posible patrón de fragmentación de los compuestos **1-4a** y espectro de masas del compuesto N-(2-piridinilmetil)-4-(trifluorometil)-anilina (**4c**).

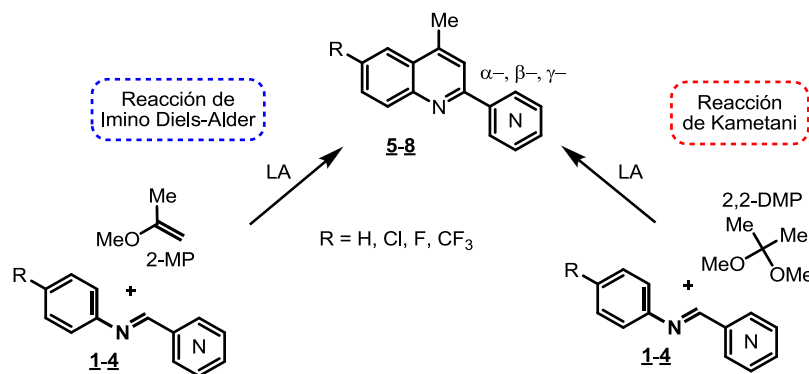


5.2.2 Síntesis de los derivados 4-metil-2-piridinilquinolínicos **5-8**

La reacción de cicloadición [4+2] de N-arilimininas (bases de Schiff) con olefinas nucleofílicas, catalizada por ácidos de Lewis es uno de los métodos más convenientes para la preparación de compuestos quinolínicos.^{83b} A pesar de haber sido propuesta por Povarov en 1963,⁸⁹ cumple en gran medida con los requisitos

de un método sintético moderno, mostrando una excelente regioselectividad así como alta eficiencia atómica en la formación de enlaces,⁹⁰ permitiendo la síntesis de derivados quinolínicos complejos desde materiales de partida simples. De esta manera, durante la etapa de formación del sistema quinolínico se aplicaron dos reacciones que condujeron a la formación de los compuestos finales. La reacción de imino Diels-Alder (reacción de Povarov) y la reacción de Kametani, siendo la última una versión sintética de la reacción de IDA debido a que en lugar de emplear el alqueno listo para actuar como dienófilo, se utilizó un alcano que al coordinar con el ácido de Lewis conduce a la formación del alqueno *in situ* y lleva a cabo la cicloadición (**esquema 16**).

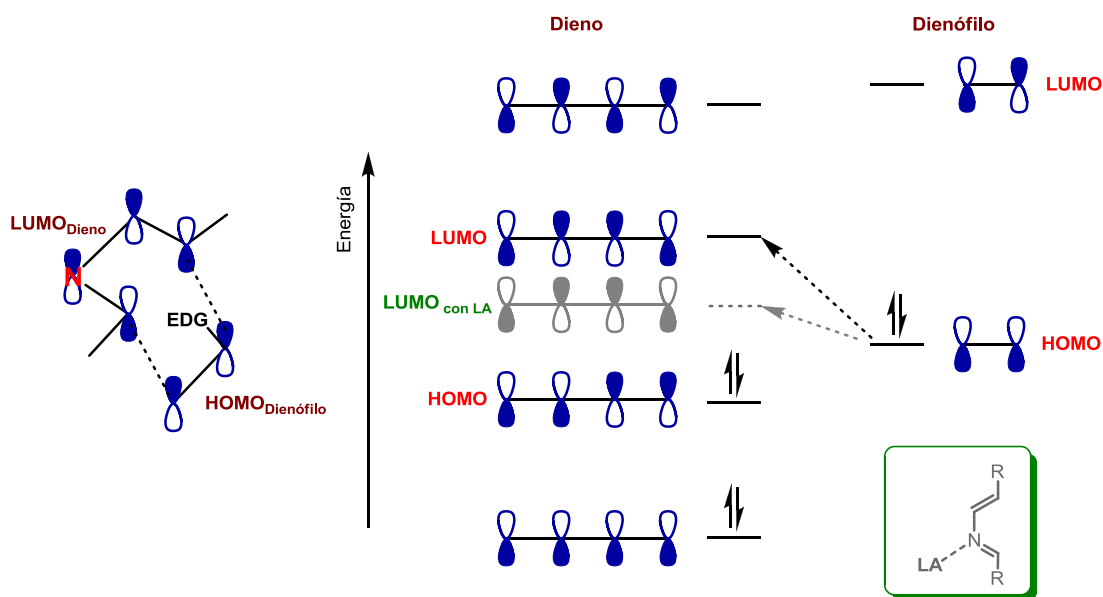
Esquema 16. Metodología utilizada para la obtención de los compuestos quinolínicos **5-8**. LA: Ácido de Lewis; 2,2-DMP: 2,2-dimetoxipropano; 2-MP: 2-metoxipropano.



La reacción de Povarov es considerada una reacción de cicloadición [4+2] de aza Diels-Alder debido a que involucra 4 e⁻ π del sistema imínico y 2 e⁻ π del sistema olefínico, que se reorganizan para dar lugar a 2 enlaces σ y uno π nuevos, formando un heterociclo. El compuesto imínico utilizado es del tipo “2-azadieno”, y a causa de su naturaleza intrínseca deficiente en electrones favorece la reacción de Diels-Alder de demanda inversa controlada por el LUMO (*Lowest Unoccupied Molecular Orbital*, orbital molecular más bajo no ocupado) del dieno, de acuerdo con la teoría de los orbitales de frontera.⁹¹ La activación de los 2-azadienos a

través de la coordinación con ácidos de Lewis juega un papel importante en la reacción, ya que reduce la diferencia energética entre los orbitales de frontera al disminuir la energía del LUMO del dieno, lo que conlleva a un aumentando en la reactividad (**figura 23**).

Figura 23. Representación de los orbitales moleculares del dieno y del dienófilo en la reacción de IDA de demanda inversa. LA: ácido de Lewis. EDG: grupo donador de e⁻.



Teóricamente, se necesita un solapamiento efectivo entre los orbitales moleculares del complejo imina-LA con los orbitales del alqueno, para que ocurra la reacción.⁹² Tal consideración implica que tanto el dieno, el ácido de Lewis, como el dienófilo requieren ciertas características estructurales claves que permitan llevar a cabo la cicloadición. Para poder determinar si los precursores seleccionados pueden conducir realmente a los derivados quinolínicos buscados se requiere:

- ✘ Las N-arilaldiminas sintetizadas **1-4** poseen estabilidad concedida por los sustituyentes arilos y alta capacidad de coordinación que permite formar el

complejo con el LA y de esta manera disminuir su carácter deficiente en electrones.

- ✘ El dienófilo 2-metoxipropeno es un vinil éter rico en electrones apropiado para la reacción, como se ha demostrado por su amplio uso en este tipo de reacciones.⁷⁷
- ✘ El ácido de Lewis requiere alta capacidad para recibir los electrones provenientes del compuesto imínico y así poder coordinar fácilmente.

Luego de realizar el análisis relacionado con el papel de los sustratos en la reacción que da paso a la ejecución de la síntesis, se inició la investigación con la búsqueda de las condiciones de reacción de cicloadición entre las bases de Schiff **1-4** y el 2-metoxipropeno en presencia de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, de acuerdo con los reportes previos y la experiencia adquirida por el LQOBio.^{23, 83b}

*a. Obtención de derivados 4-metil-2-piridinilquinolínicos **5-8** a través de la reacción de IDA*

Las N-arilaldiminas **1-4** sintetizadas en la etapa previa, disueltas en CH_2Cl_2 en un baño frío, entraron en contacto con el ácido de Lewis $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ con el fin de formar el complejo de activación [imina-LA] necesario para la cicloadición. Luego de transcurridos alrededor de 15 minutos se adicionó muy lentamente una solución de 2-metoxipropeno en CH_2Cl_2 . Al finalizar la adición, se retiró el baño frío y se inició el calentamiento a reflujo durante 3-7 horas, hasta observar la desaparición completa de los precursores **1-4** por medio de cromatografía de capa fina. Los productos obtenidos de la reacción se trataron con una solución acuosa de NaHCO_3 a pH 8, posteriormente fueron extraídos con CH_2Cl_2 y aislados empleando cromatografía en columna de sílice.

Los productos 4-metil-2-piridinilquinolínicos inicialmente se obtuvieron con rendimientos bajos, debido a que los sustratos de partida reaccionaron

paralelamente a la cicloadición, formando un sistema amínico producto de la reducción de la imina correspondiente, junto con un tercer producto colateral que se identificó como una β -amino cetona (**esquema 17**).

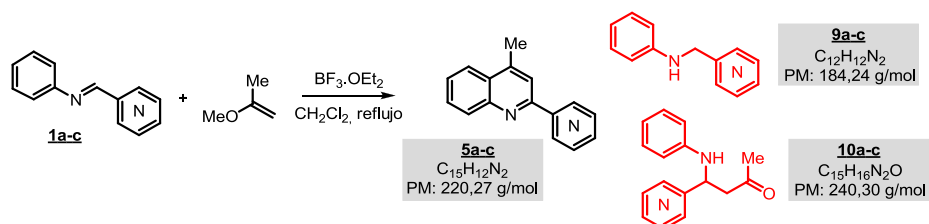
En el **esquema 18** se ilustra el posible mecanismo de formación de los productos obtenidos a partir de esta reacción. Los compuestos colaterales formados sugieren que la reacción transcurre a través de un mecanismo por pasos con un intermedio zwitterionico, en lugar de ocurrir por medio de un mecanismo concertado.⁹³ El primer paso consiste en la formación del complejo de activación entre la imina y el ácido de Lewis. Este complejo entra en presencia del alqueno dando lugar al especie **A**. Posteriormente, ocurre una sustitución electrofílica intramolecular para generar la tetrahydroquinolina **B**. La oxidación del cicloaducto **B** da como resultado los compuestos quinolínicos objetivo **5**. Dicha oxidación sucede en el medio de reacción a través de la eliminación de MeOH y la transferencia de hidrógeno del compuesto **C** hacia una molécula de imina sin reaccionar, formando la amina **9**. La reducción de los precursores imínicos sin reaccionar causa una disminución en el rendimiento de las quinolinas pero permite su obtención en un solo procedimiento, sin necesidad de subsiguientes reacciones adicionales.

Paralelo a la formación de los derivados quinolínicos **5** y la imina reducida **9**, se encontró el producto **10** caracterizado como una β -amino cetona según su espectro de masas y reportes previos.^{94a} Los bajos porcentajes de rendimiento de los compuestos **10**, sugieren que probablemente este compuesto sea resultado del agua residual presente en el solvente, que luego de originar la hidrólisis de la especie **A**, genera la eliminación de MeOH permitiendo formar el producto **10**.

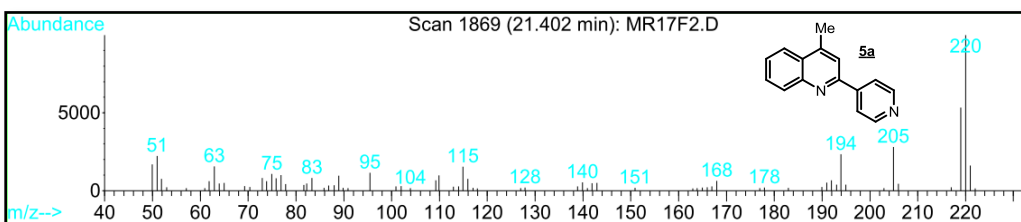
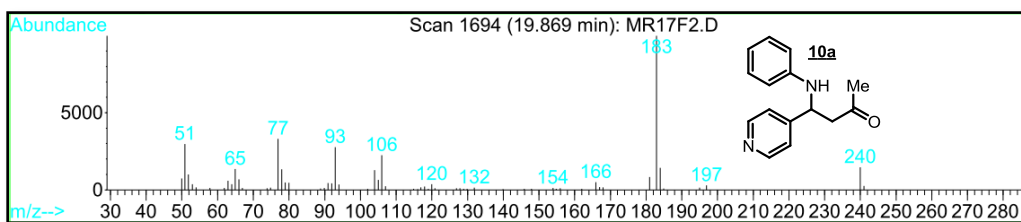
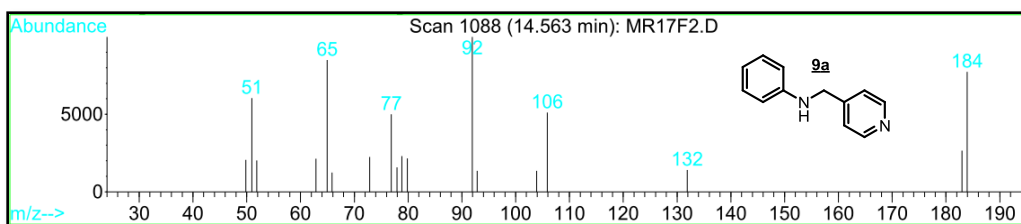
No obstante, el método sintético empleado condujo a la formación de los compuestos quinolínicos deseados, los bajos porcentajes de obtención condujeron

el avance de la investigación hacia el estudio de la influencia en el rendimiento y la selectividad de ácidos de Lewis como promotor de la reacción.

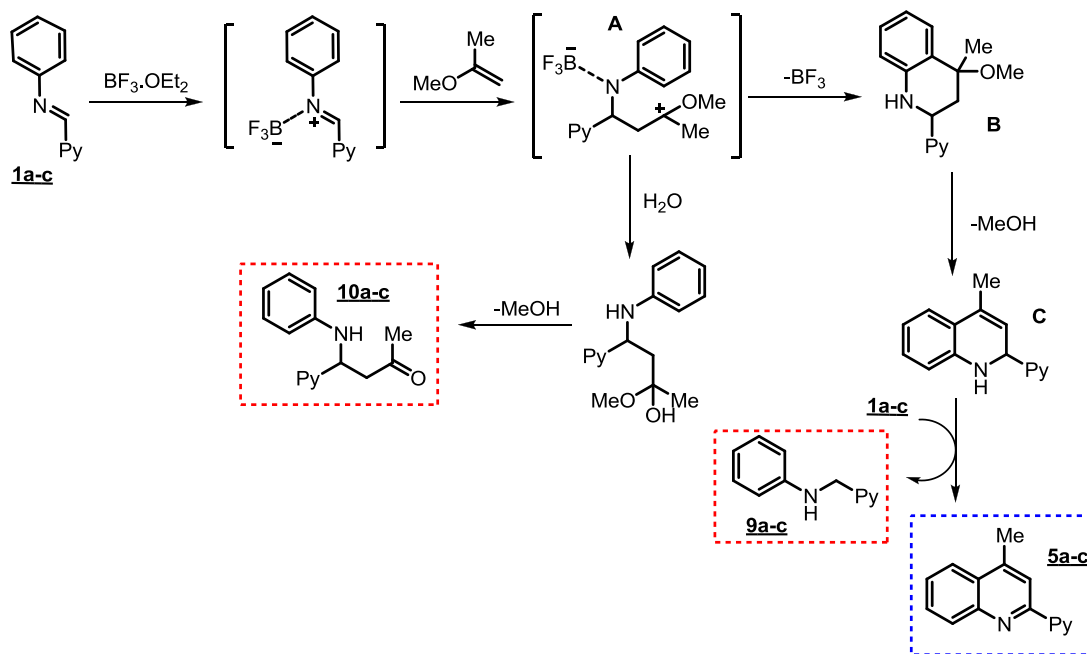
Esquema 17. Productos formados a partir de la reacción de IDA entre los precursores **1a-c** (1 eq) y 2-metoxipropeno (2 eq), en presencia de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (2 eq) y CH_2Cl_2 a temperatura de reflujo (42°C). En los espectros de masas se observa la presencia del ión molecular que corresponde a la masa molar de la fórmula condensada de los productos.



Posición de N	Producto	Tiempo de reacción [horas]	Rendimiento (%)		
			5	9	10
α	a	5	35	20	23
β	b	7	47	19	29
γ	c	3	59	15	20



Esquema 18. Posible mecanismo de formación de las 4-metil-2-piridinilquinolinas y los productos colaterales formados a partir de la reacción de IDA.

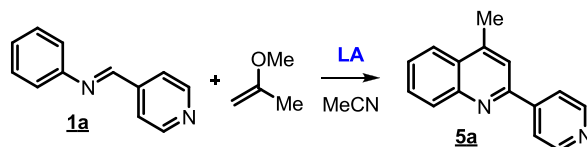


El éxito de las cicloadiciones mediadas por ácidos de Lewis depende de la identificación del ácido, que por formación de complejos con el grupo funcional adecuado, active el dieno y ocurra la reacción.⁹² De esta forma, se evaluó la capacidad de un grupo de diversos ácidos de Lewis para reaccionar específicamente con la bases de Schiff **1a** y promover la cicloadición que lleve al derivado quinolínico **5a** con mayor quimioselectividad. Cada uno de los ácidos de Lewis seleccionados se encuentran reportados como promotores efectivos en este tipo de reacciones. Los resultados se registran en la **tabla 7** y **8**.

La **tabla 7** presentan los datos del primer conjunto de promotores entre los que se encuentra el BiCl_3 y dos diferentes ácidos de Brönsted. En ninguno de los ensayos se obtuvo un resultado favorable que condujera a la formación de los derivados quinolínicos, lo que permite concluir que esta reacción no procede efectivamente

bajo la catálisis de ácidos de Lewis con una menor capacidad de coordinación, o mediada a través de ácidos de Brönsted.

Tabla 7. Resultados obtenidos tras ensayar la reacción de IDA mediada por varios ácidos de Lewis, entre la N-arilaldimina **1a** (1 eq) y 2-metoxipropeno (2 eq), en MeCN como solvente.



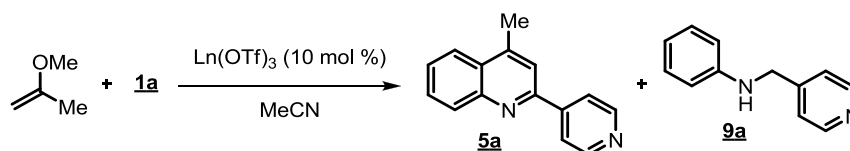
Ácido de Lewis (LA)	Cantidad del LA [eq]	Temperatura [°C]	Tiempo [h]	Rendimiento del compuesto 5a [%]
MgCl ₂	0.5-1	t.a.	5	-
BiCl ₃	0.25-2	t.a.	5	-
CH ₃ COOH	0.1-0.3	Reflujo	10	-
CF ₃ SO ₃ H	0.5-1	t.a./ N ₂	10	-

El siguiente paso consistió en estudiar esta cicloadición bajo la influencia de triflatos de lantánidos. Este tipo de ácidos de Lewis no se desactiva en presencia de agua, y pequeñas cantidades de estos ácidos pueden catalizar efectivamente reacciones de imino Diels-Alder como se ha reportado previamente.^{94a} Adicionalmente, los triflatos de lantánidos pueden ser recuperados luego de la reacción y reutilizados. Para explorar el uso de este tipo de ácido de Lewis, se inició aplicando la metodología desarrollada por Kobayashi *et al* y Makioka *et al.*,³⁰ que consistió en adicionar a una mezcla de la N-arilaldimina (0,4 mmol) y 2-metoxipropeno (1 mmol) en MeCN (1 mL) una solución de Yb(OTf)₃ en MeCN (1 mL). Los resultados obtenidos se registraron en la **tabla 8**.

Los rendimientos reportados en la **tabla 8** corresponden al valor obtenido por cromatografía de gases. Cada uno de los triflatos derivados de los lantánidos empleados en la catálisis de la reacción de IDA llevó a la obtención del producto quinolínic **5a**. Sin embargo, sólo el triflato de yterbio aumentó el rendimiento de la

reacción considerablemente. El uso de este tipo de catalizadores otorga beneficios debido a su estabilidad, pero su alto costo impide su uso al reproducir la reacción bajo las mismas condiciones para obtener todo el grupo de compuestos propuestos. De acuerdo a la estrategia sintética establecida se continuó la investigación con el estudio de la aplicación de la reacción de Kametani.

Tabla 8. Resultados de la reacción de IDA catalizada por triflatos derivados de los lantánidos.



$\text{Ln}(\text{OTf})_3$	Tiempo de reacción [h]	Compuesto	Rendimiento [%]
Yb(OTf) ₃	2	<u>5a</u>	65
		<u>9a</u>	15
Eu(OTf) ₃	2.5	<u>5a</u>	22
		<u>9a</u>	5
Gd(OTf) ₃	2.5	<u>5a</u>	20
		<u>9a</u>	3

b. Obtención de derivados 4-metil-2-piridinilquinolínicos 5-8 a través de la reacción de Kametani

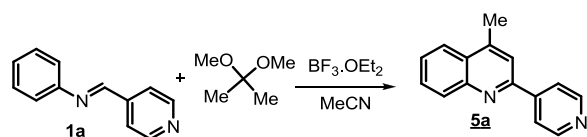
Actualmente, la reacción de IDA bajo las condiciones propuestas por Kametani *et al.*,⁹⁴ es poco utilizada en la preparación de derivados quinolínicos, tal vez debido a su baja eficiencia reportada. Sin embargo, se conoce que esta reacción puede emplearse como una ruta sencilla para acceder a los sistemas 4-metilquinolínicos sustituidos si se realiza promovida por los catalizadores ácidos adecuados, que lleven a una eficiencia y selectividad mayor. Teniendo en cuenta que los acetales son más estables que los éteres de vinilo y que los dos sustituyentes geminales en la estructura del 2,2-dimetoxipropano aumentan su nucleofilicidad,^{83b} se llevó a cabo la síntesis de los compuestos 2-piridinilquinolínicos, C6 halógeno sustituidos, necesarios en el desarrollo de nuestra búsqueda de potenciales agentes antifúngicos y antitumorales.

Para llevar a cabo la reacción de Kametani se inició un estudio que permitió determinar la relación estequiométrica molar tanto de los precursores como del promotor de la reacción. A una solución de la N-arilaldimina **1a** en MeCN a 0°C se adicionó lentamente el ácido de Lewis $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ y se mantuvo en agitación durante 15 minutos. Posteriormente, se adicionó gota a gota el acetal 2,2-dimetoxipropano (2,2-DMP) y se aumentó la temperatura gradualmente hasta 50°C, considerando el punto de ebullición del acetal. Al desaparecer la evidencia de la imina en el medio, se consideró terminada la reacción y se trató la masa de reacción con solución acuosa de Na_2CO_3 hasta pH 8. El producto de la reacción se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos fueron secados sobre Na_2SO_4 . Finalmente, se aisló la quinolina de interés empleando cromatografía en columna de sílice.

La **tabla 9** registra los resultados encontrados al realizar la reacción bajo diferentes cantidades estequiométricas de cada uno de los reactivos. A partir de los ensayos 1 a 4 se concluye que en ausencia del ácido de Lewis no ocurre reacción durante 1 día, incluso al aumentar la cantidad de 2,2-DMP y la temperatura desde 25 hasta 50°C. Se realizaron ensayos aumentando progresivamente la cantidad de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (ensayo 5 a 10) a fin de establecer la relación que permitiera llegar a un mayor rendimiento.

La mayor conversión al producto de interés se obtuvo aumentando la cantidad del ácido de Lewis hasta 2 mmoles por cada mmol de imina en la reacción. Se entiende la necesidad de este exceso debido a la presencia de un centro de coordinación adicional generado por el par de electrones libres del nitrógeno presente en el sustituyente piridínico en la posición C2 del núcleo quinolínico. Además, el ácido de Lewis tiene un rol adicional durante esta reacción, ya que interviene en la formación del alqueno *in situ*, como se explica posteriormente.

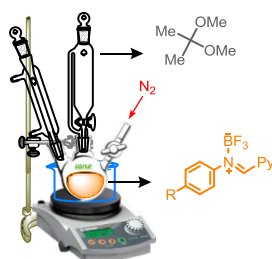
Tabla 9. Resultados de la búsqueda de la relación estequiométrica molar adecuada para la reacción de Kametani. En todos los ensayos se utilizó 1 mmol de la base de Schiff **1a**.



Ensayo	Relación molar [mmol]		Tiempo de reacción [h]	Temperatura [°C]	Rendimiento [%]
	2,2-DMP	BF ₃ ·OEt ₂			
1	2	0	24	t.a	0
2	2	0	12	50	0
3	3	0	6	t.a	0
4	3	0	6	50	0
5	2	0.5	6	50	10
6	2	1	3	50	15
7	2	2	3	50	30
8	3	2	4	50	45
9	4	2	2	50	50
10	4	2	3	t.a	40

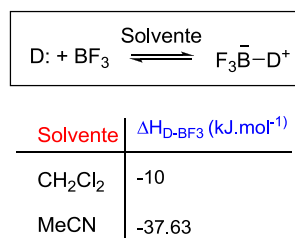
Teniendo en cuenta que el BF₃·OEt₂ es un promotor efectivo en la reacción, además de su alta capacidad de coordinación y su reactividad con el agua presente en el ambiente se procedió efectuar la reacción bajo atmósfera de N₂, evitando que sucediera la reacción de descomposición de este ácido⁹⁵ y favoreciendo la activación de la imina, así como la cantidad de quinolina formada (**figura 24**).

Figura 24. Reacción de descomposición del BF₃ en presencia de H₂O y montaje empleado para desarrollar la reacción de Kametani bajo una atmósfera inerte de N₂, evitando la reacción del ácido de Lewis con el agua en el ambiente.



El BF₃ en solución tiene la capacidad de formar complejos de diferente estabilidad de acuerdo con el solvente en que se encuentre. Al disolver BF₃ en MeCN se forma un complejo de solvatación cuyo correspondiente valor de entalpía molar de formación es -37.63 kJ·mol⁻¹.⁹⁶ Dicho valor permite cuantificar la energía de enlace y la estabilidad termodinámica del BF₃ en este medio. Al variar la polaridad del solvente, la estabilidad del complejo de solvatación del BF₃ cambia. A medida que aumenta el valor de entalpía se favorece la estabilidad de la especie BF₃⁻ en solución, necesaria en la formación del complejo de coordinación Imina⁺/BF₃⁻. De acuerdo con los reportes encontrados en literatura,⁹⁷ la entalpía molar de formación de una solución de BF₃ en CH₂Cl₂ es -10 kJ·mol⁻¹, un valor mayor al reportado para el MeCN. (Ver **figura 25**)

Figura 25. Entalpía de formación del complejo de solvatación entre el BF₃ y el solvente. D: Donador de e⁻.



Teniendo en cuenta los parámetros termodinámicos expuestos, se procedió a realizar la reacción de Kametani en CH₂Cl₂, conservando la relación molar de los sustratos establecida previamente junto con atmósfera de N₂.

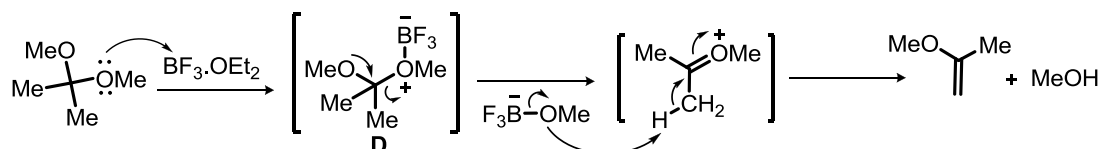
Tabla 10. Reacción de Kametani entre el compuesto imínico **1a** (1 mmol), 2,2-DMP (4 mmol) y BF₃·OEt₂ (2 mmol) en solventes diferentes bajo atmósfera de N₂.

Ensayo	Solvente	Tiempo de reacción [horas]	Temperatura [°C]	Rendimiento [%]
1	MeCN	2	t.a	40
2	MeCN	3	50	57
3	CH ₂ Cl ₂	2	t.a	55
4	CH ₂ Cl ₂	2.5	42	69

Los resultados se resumen en la **tabla 10**. La formación de la quinolina deseada se favoreció con el cambio de solvente por CH_2Cl_2 y con el aumento de temperatura hasta reflujo, como se observa en los ensayos 3 y 4 de la **tabla 10**.

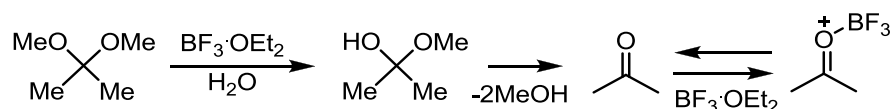
De acuerdo con el mecanismo propuesto por el LQOBio,⁹⁷ en presencia del ácido de Lewis el acetal 2,2-DMP reacciona *in situ* produciendo el alqueno 2-metoxipropeno, necesario para la cicloadición. Dicha formación posiblemente sucede a través de una reacción de eliminación E1 de una molécula de MeOH ⁹⁸ (**esquema 19**), que se favorece al aumentar la temperatura, permitiendo explicar el incremento del rendimiento cuando se realiza la reacción a 42°C en comparación con la realizada a temperatura ambiente. La reacción de eliminación consiste en la formación del carbocatión **D** promovida por la coordinación con el ácido de Lewis, y la posterior deprotonación generando una molécula de metanol.

Esquema 19. Formación de 2-metoxipropeno a través de reacción de eliminación de MeOH .



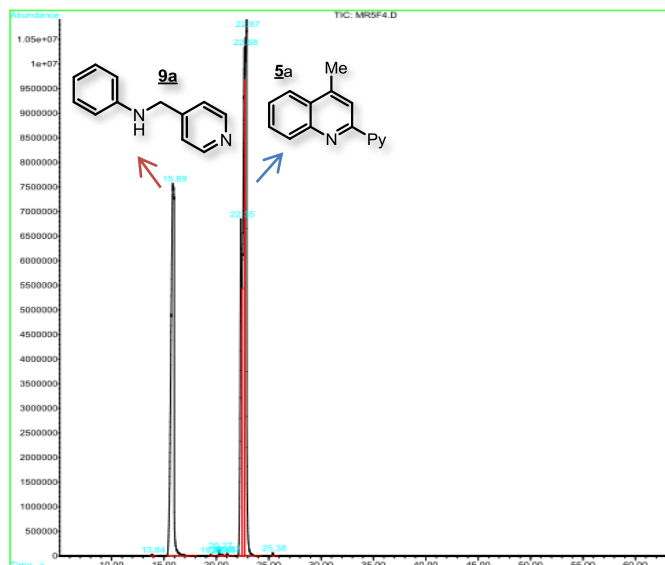
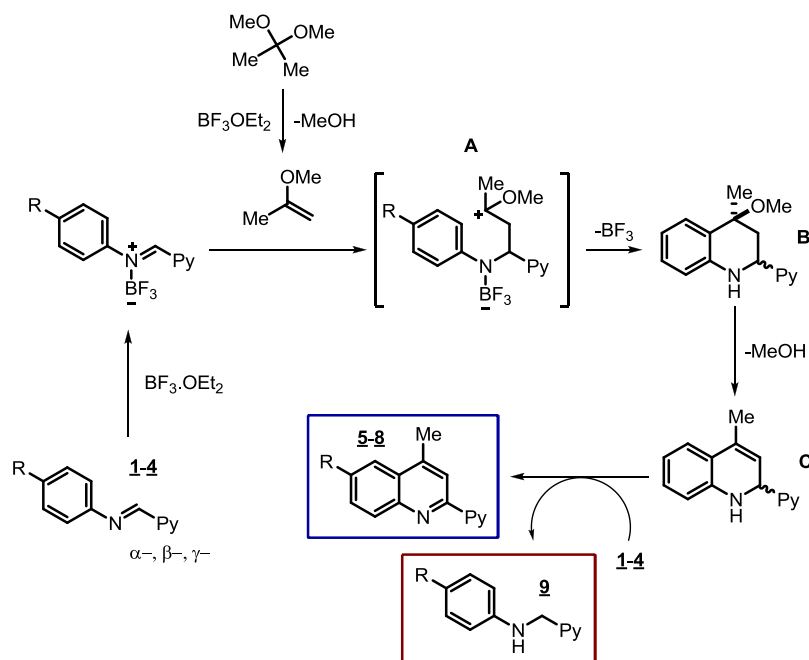
Al mismo tiempo, la reacción de eliminación puede entrar en competencia con la reacción de sustitución nucleofílica $\text{S}_{\text{N}}1$, generando moléculas de 2-propanona, a partir de una molécula del acetal y moléculas de agua residual en el solvente, que a la vez es capaz de coordina con el ácido de Lewis y formar un ión oxonio responsable de la formación de productos colaterales. Por esta razón, se prestó especial atención al proceso de secado del solvente (**esquema 20**).

Esquema 20. Reacción de sustitución nucleofílica del acetal 2,2-DMP para formar 2-propanona.



El mecanismo general a través del cual sucede la reacción de cicloadición de IDA bajo las condiciones propuestas por Kametani, se postula en el **esquema 21**. Adicional a la formación de los productos **5-8**, se observó la formación de subproductos.

Esquema 21. Mecanismo propuesto en la reacción de Kametani, generando la formación del alqueno *in situ*, junto con la corriente iónica total reconstruida de los productos de reacción.



El principal producto colateral corresponde a la amina **9** generada por la aromatización oxidativa del cicloaducto para dar la quinolina correspondiente, que consiste en la transferencia de hidrogeno proveniente del cicloaducto **C** a la imina **1-4** (esquema 21).

Tabla 11. Productos principales obtenidos a partir de la reacción de Kametani. T_R, tiempo de retención.

Producto	T _R [min]	M ⁺	Rendimiento [%]
5a	21.38	220	66
9a	15.87	184	23

Luego de haber analizado la cantidad de cada reactivo en la reacción, estudiado la influencia del solvente y determinado un marco general tanto de condiciones como de consideraciones mecanísticas de la reacción. Se estableció una metodología de acceso fácil y rápido de los derivados quinolínicos propuestos, fundamentales en esta investigación para el desarrollo de agentes farmacológicos con potencial actividad biológica. La mayoría de compuestos se obtuvieron en estado sólido con rendimientos entre 30-77%. En la **tabla 12** se resumen las características físicas y el porcentaje de rendimiento de la reacción de cada compuesto.

Los derivados **5-8** obtenidos se analizaron mediante espectroscopia IR, identificando las bandas de absorción características de los grupos funcionales presentes en las estructuras, como una primera aproximación hacia la completa elucidación estructural de los productos sintetizados. (**Tabla 13, anexo B**)

La asignación de las principales señales en los espectros de vibración de los productos obtenidos se realizó en la tabla anterior. Existen 4 grupos de señales fundamentales en este análisis, dos de ellas conciernen a la funcionalidad creada en la reacción, es decir, la presencia del grupo -CH₃ en la posición C4 y la formación del anillo piridínico fusionado al benceno sustituido, que conforman el núcleo quinolínic. Los dos grupos restantes corresponden al enlace con el

sustituyente en la posición C8 y la presencia de las bandas característica del sustituyente piridinilo.

Tabla 12. Principales características físicas y rendimientos de la reacción de Kametani entre N-arilaldiminas **1-4** (1 mmol), 2,2-DMP (4 mmol) y BF₃.OEt₂ (2 mmol), en CH₂Cl₂ y atmósfera de N₂ a reflujo durante 2 a 5 horas.

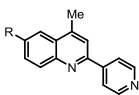
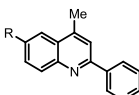
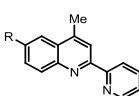
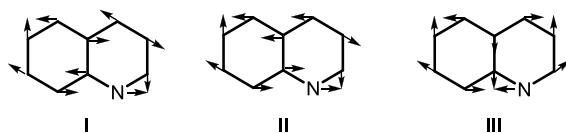
Estructura	Compuesto	R	Estado Físico	Color	Punto de fusión [°C]	Rendimiento (%)
	5a	H	Sólido	Blanco	72-73	69
	6a	Cl	Sólido	Blanco	130	77
	7a	F	Sólido	Amarillo	104	52
	8a	CF ₃	Aceite	Rojo	--	41
	5b	H	Sólido	Amarillo	67	68
	6b	Cl	Sólido	Blanco	128	75
	7b	F	Sólido	Amarillo	102	63
	8b	CF ₃	Sólido	Blanco	125	40
	5c	H	Aceite	Rojo	--	35
	6c	Cl	Sólido	Blanco	110	45
	7c	F	Sólido	Amarillo	89	35
	8c	CF ₃	Sólido	Blanco	118	30

Tabla 13. Bandas de absorción IR características de los compuestos 4-metil-2-piridinilquinolinicos **5-8**.

Compuesto	R	IR (KBr) [cm ⁻¹]			
		C=N _{Quin}	C=N _{Py}	CH ₃ st	-C-R
5a	H	1597	1541	3029	833
6a	Cl	1596	1539	3040	1089
7a	F	1625	1543	3054	1186
8a	F ₃	1617	1549	3029	1110
5b	H	1601	1512	3039	756
6b	Cl	1597	1545	3032	1091
7b	F	1622	1550	3038	1173
8b	F ₃	1628	1630	3051	1118
5c	H	1608	1594	3053	827
6c	Cl	1598	1520	3020	1087
7c	F	1531	1506	3039	1210
8c	F ₃	1631	1541	3037	1110

Las vibraciones de tensión generadas por el anillo quinolínico de mayor intensidad se encuentran en la región de 1560 a 1620 cm^{-1} , originadas por los modos de vibración que se muestran en la **figura 26**.⁹⁹ Los productos **5-8** registraron la aparición de estas bandas en la región del espectro comprendida entre 1530 a 1630 cm^{-1} , ausentes en los espectros de las iminas correspondientes, como se esperaba. Particularmente, la banda generada por la vibración de tensión del enlace C=N presente en los precursores imínicos, es desplazada en la mayoría de los casos hacia longitudes de onda mayores, es decir, a menor número de onda.

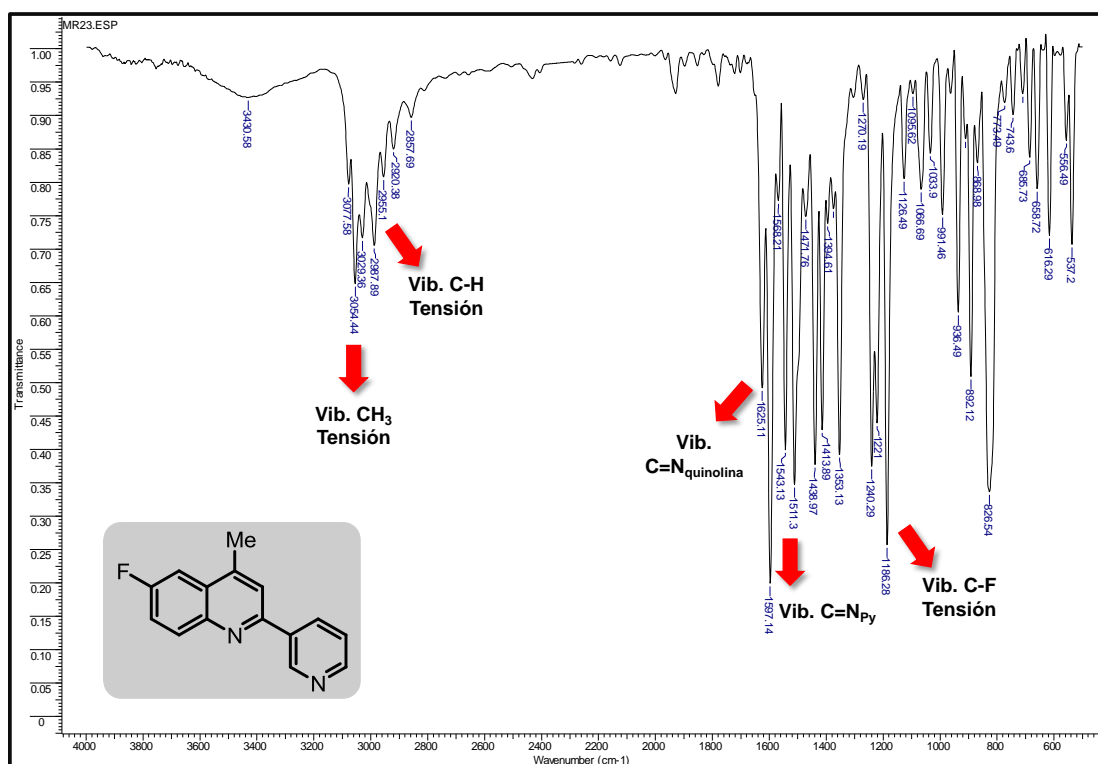
Figura 26. Modos de vibración de tensión en la región de 1620 - 1550 cm^{-1} del anillo quinolínico.¹⁰⁰



El grupo metilo en la posición C4 de los compuestos **5-8** registró bandas de absorción alrededor de 3020 - 3050 cm^{-1} , de acuerdo con los valores que se reportan para este grupo.¹⁰⁰ Las señales provenientes del sustituyente piridinilo se observaron de la misma forma que se reportó en los compuestos N-arilaldimínicos, aunque la presencia del nuevo núcleo quinolínico generó corrimientos en algunas señales, manteniendo su intensidad. Finalmente, el enlace C-Cl en los compuestos **6a-c** se identificó con la presencia de una banda en la región de 1020 a 1110 cm^{-1} , causada por la vibración de tensión. Los enlaces C-F en los compuestos **7a-c** se evidencian con la presencia de una banda intensa entre 1100 y 1200 cm^{-1} . Los compuestos **8a-c** presentan en su estructura el grupo $-\text{CF}_3$ que posee 6 modos vibracionales,¹⁰¹ cuyas señales se registran en la región entre 1150 a 1350 cm^{-1} . En la **figura 27** se ilustra la asignación de las bandas de absorción con el espectro del compuesto **7b**.

Los resultados obtenidos por CG-EM y espectrometría de masas con ionización por electrospray (EM-IES) permitieron dar un paso más hacia la elucidación estructural de los derivados **5-8**. Sólo los compuestos del tipo **a** fueron caracterizados por IE (espectrometría de masas con ionización por impacto de electrones) y los compuestos tipo **b** y **c** con IES. Los espectros se presentan adjuntos en el **anexo 2**.

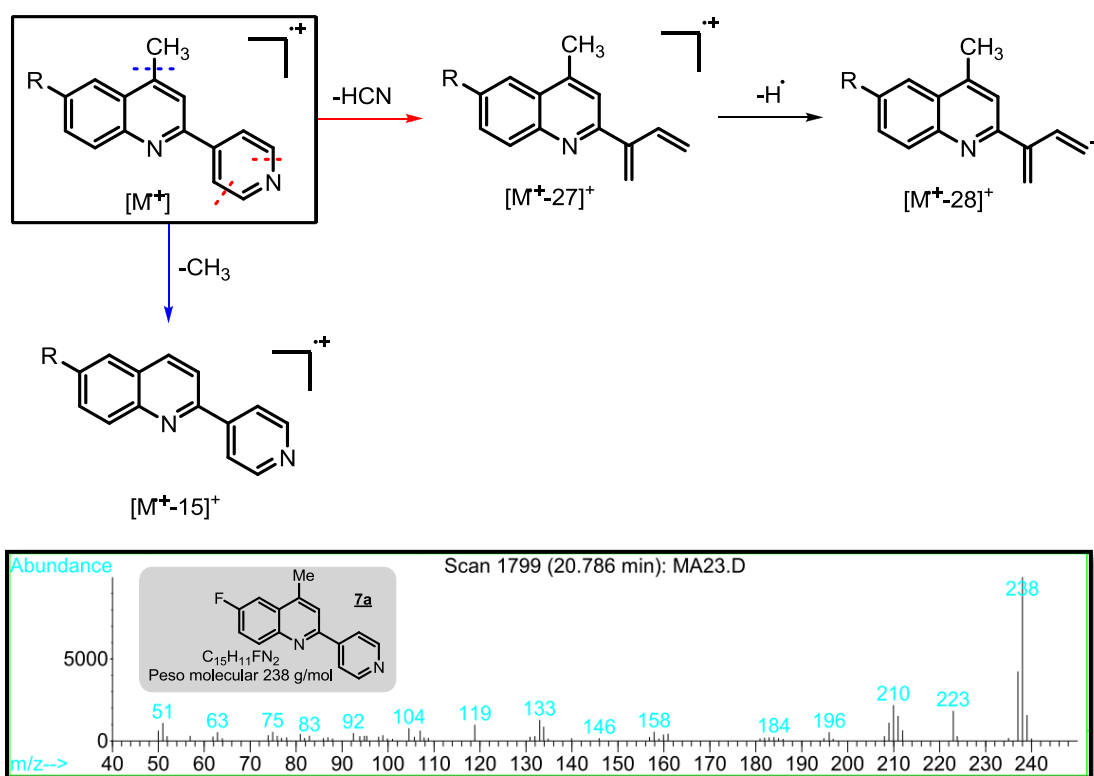
Figura 27. Espectro de IR del compuesto 6-Fluoro-4-metil-2-(3-piridinil)-quinolina (**7a**)



Los espectros de masas obtenidos con IE de las quinolinas **5-8a** hicieron posible identificar la masa molar de los compuestos con la presencia del ión molecular. En la mayoría de los casos con intensidad del 100%, que corresponde a la masa nominal de sus fórmulas moleculares condensadas. Los patrones de fragmentación presentan un alto grado de similitud con la estructura propuesta, registrando pérdidas de 15 unidades a partir del ión molecular que corresponde a la especie $-\text{CH}_3$, y de 28 unidades asociadas a la especie $-\text{HCN}$ con la posterior

pérdida de $-H\cdot$. La baja intensidad de las demás señales registradas en relación al ión molecular, sugiere la alta estabilidad de los compuestos en estado ionizado, debido a que la carga generada puede ser estabilizada por la nube de electrones π presente en el anillo quinolínico y piridínico, que a su vez les confiere aromaticidad. En el **esquema 22** se propone una ruta de fragmentación para los derivados analizados a través de EM-EI.

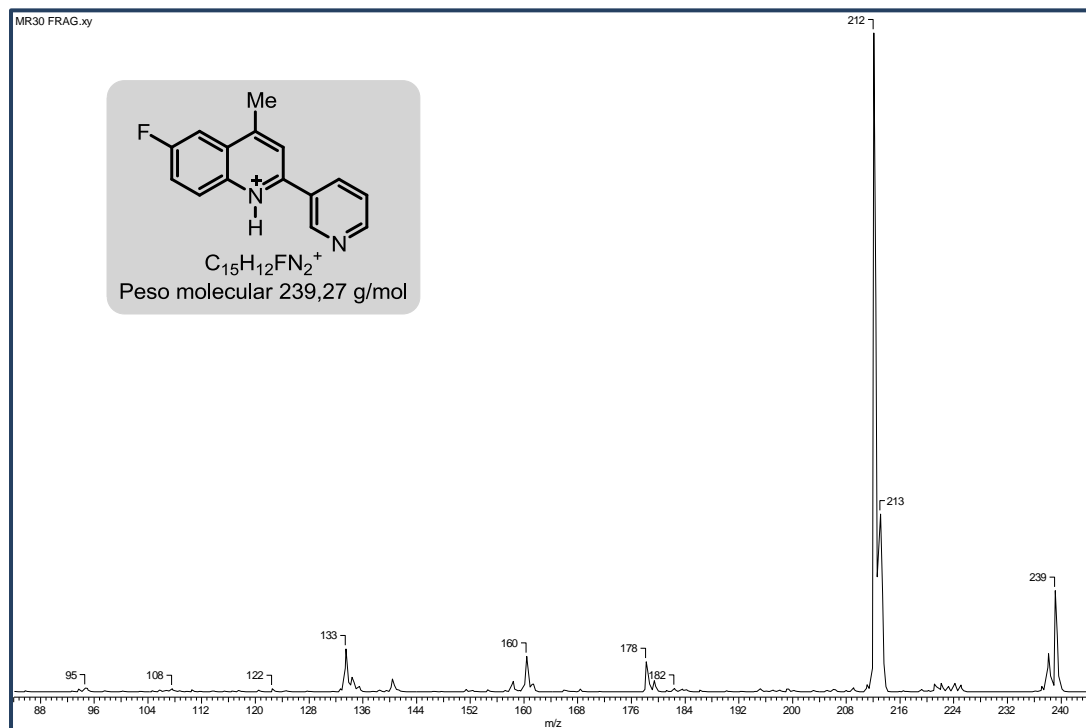
Esquema 22. Ruta de fragmentación propuesta para los compuestos **5-8a**, junto con el espectro de masas del compuesto 6-Fluoro-4-metil-2-(4-piridinil)-quinolina (**7a**).



En el caso de las quinolinas tipo **b** y **c**, el análisis por EM-IES hizo posible verificar la masa molar del ión $[M+H]^+$ de los compuestos sustituidos en la posición C2 -3-piridinil- (**b**) y se encontró que la fragmentación que libera una molécula de HCN es característica en este tipo de moléculas. En los compuestos **5-8c** se detectó el

aducto $[M+Na]^+$ que corresponde a la masa molar del compuesto más 23 unidades (**figura 28**).

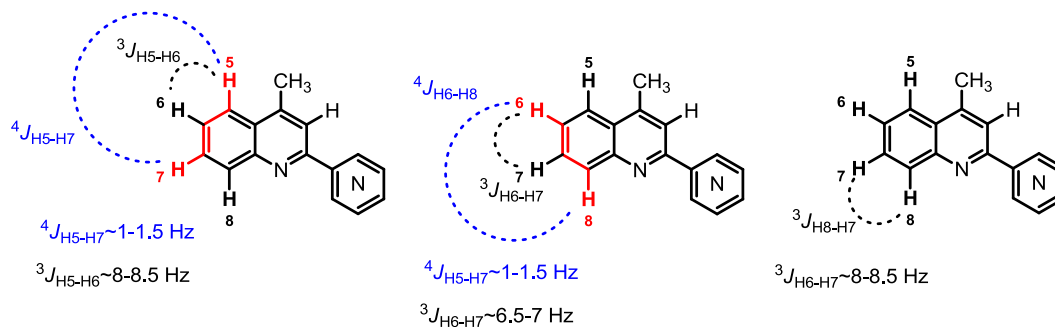
Figura 28. Espectro de masas con IES del compuesto 6-Fluoro-4-metil-2-(3-piridinil)-quinolina (**7b**). El pico m/z 239 representa aducto del ión molecular protonado.



La estructura de las moléculas quinolínicas sintetizadas fue confirmada a través de 1H -RMN, ^{13}C -RMN y DEPT-135, y los espectros obtenidos se reportan en el **anexo B**. La estructura de los compuestos 4-metil-2-piridinilquinolínicos **5-8** posee dos tipos de hidrógenos que se diferencian claramente en los espectros de 1H -RMN, protones aromáticos y alifáticos. Los protones aromáticos se encuentran en el núcleo quinolínic y en el sustituyente piridínico en la posición C2, registrando señales en la región de campo bajo del espectro con desplazamientos entre 7 a 9 ppm. Los protones alifáticos que corresponden al grupo metilo en la posición C4 de la quinolina, se reconocieron en este análisis por la señal que registran entre 2.5 a 3 ppm y la integración de dicha señal representa los 3 protones químicamente idénticos presentes en este sustituyente.

Los protones enlazados al anillo quinolínico en los compuestos **5a**, **5b** y **5c** se asignaron de acuerdo a los valores de desplazamiento químico y acoplamiento encontrados. En estos casos, se halló un acoplamiento a 4 enlaces entre los protones 5-H y 7-H, 6-H y 8-H (**figura 29**). Adicionalmente, en el caso de los protones presentes en el sustituyente $-\text{CH}_3$, en la mayoría de los compuestos quinolínicos sintetizados se observó un desdoblamiento de la señal proveniente de este grupo, a causa de un acoplamiento bencílico de larga distancia con el hidrógeno en la posición C3 de 0.7 Hz aproximadamente. En los casos en que no se detectó, probablemente se debe al procesamiento de la señal adquirida del equipo.

Figura 29. Tipos de acoplamiento entre los hidrógenos 5-H, 6-H, 7-H y 8-H de los compuestos quinolínicos **5**.

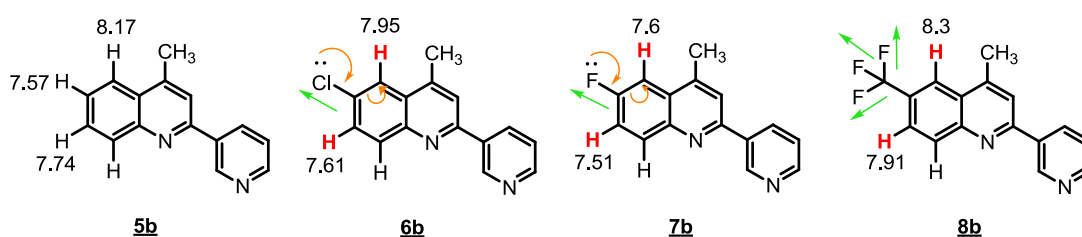


La presencia de los sustituyente en la posición C6 se confirmó con la ausencia de la señal proveniente del protón 6-H y de los acoplamientos que el mismo generaba. Sin embargo, el acoplamiento de largo alcance entre los protones 5-H y 7-H se conserva.

El efecto del sustituyente halógeno sobre los hidrógenos 5-H y 7-H se observó con las variaciones en el desplazamiento químico observadas con relación a los datos obtenidos en las quinolinas sin sustituyente en la posición C6 tipo **5**. La diferencia en el desplazamiento producida por el flúor en las quinolinas **7** es mayor que el efecto producido por el cloro en los compuestos **6**, causando que la señal generada por los protones 5-H y 7-H en las quinolinas 6-fluoro-sustituidas se

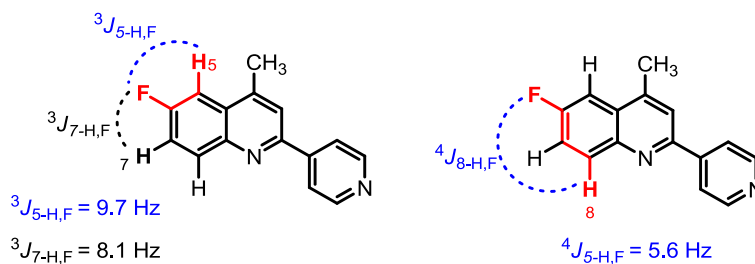
desplace hacia campos más altos (ver **figura 30**). Tal resultado se debe a que el orbital encargado de ceder los electrones para causar un efecto apantallante sobre estos hidrógenos es más grande en el cloro, es decir, el orbital $3p$ del cloro es de mayor tamaño que el orbital $2p$ del flúor, y a pesar de que el efecto inductivo es hacia el flúor este es un mejor donador que el cloro.¹⁰² Por otra parte, el sustituyente CF_3 es un grupo que combina la fuerza de tres átomos de flúor actuando como un grupo que retira los electrones y afecta los hidrógenos 5-H y 7-H al desplazar su señal hacia campo más bajo.

Figura 30. Efecto de los sustituyentes halogenados en la posición 6 del núcleo quinolinico sobre el desplazamiento químico observado en los protones 5-H y 7-H. La flecha de color verde representa el efecto inductivo.



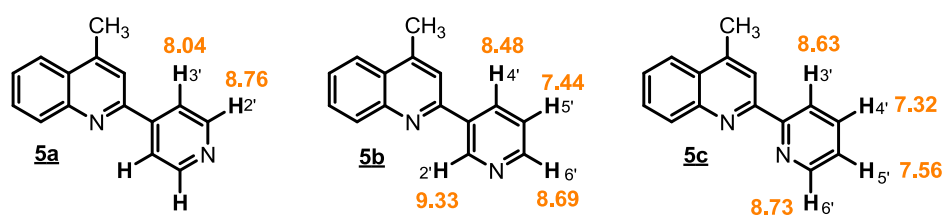
La presencia del flúor en las quinolinas **7** y **8** se confirmó adicionalmente, con el acoplamiento registrado sobre los hidrógenos vecinales y a larga distancia, causada por la abundancia isotópica del 100% del ^{19}F y su núcleo con número cuántico de espín 1/2. En la **figura 31** se registran los valores de J del compuesto **7a** entre el átomo de flúor y los hidrógenos vecinales y a 4 enlaces, a manera de ejemplo.

Figura 31. Acoplamientos flúor-protón del compuesto 6-Fluoro-4-metil-2-(4-piridinil)-quinolina (**7a**)



La identificación de los protones presentes en el anillo piridínico se realizó de acuerdo a los valores de desplazamiento químico y acoplamientos registrados, y se encontró que los valores asignados son característicos para cada una de las series de compuestos **a**, **b** y **c**. En la **figura 32** se muestra el desplazamiento generado por los protones aromáticos del anillo de piridina enlazados al núcleo quinolínico en α -, β - y γ -.

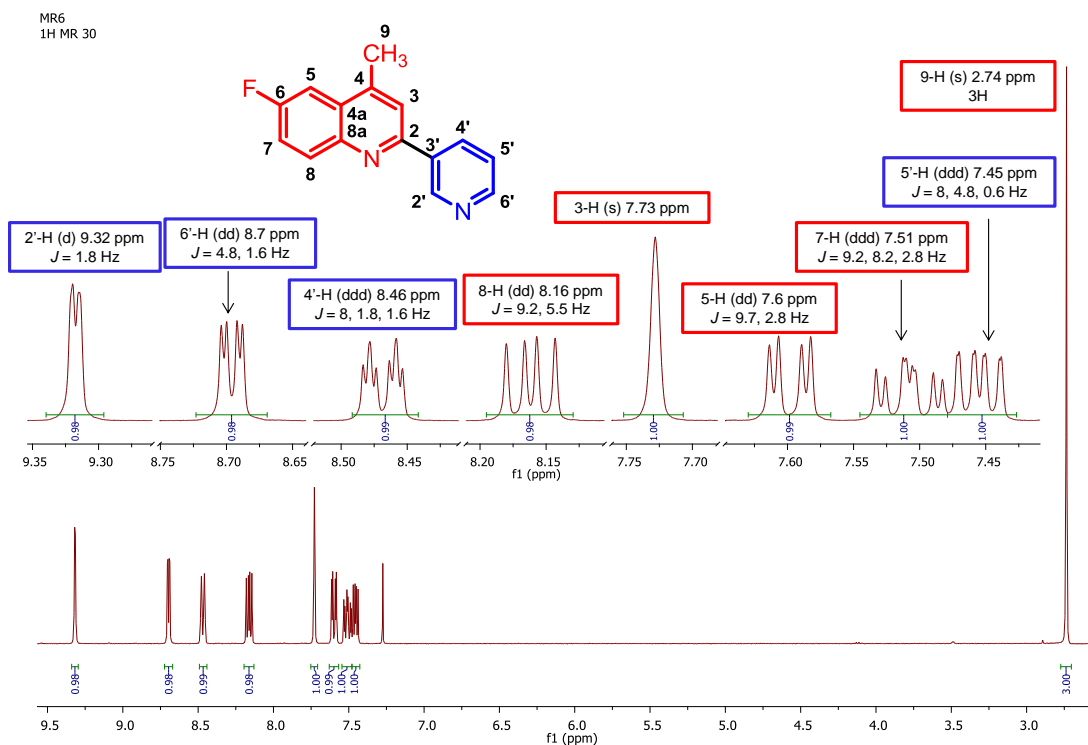
Figura 32. Desplazamiento químico asignado a los protones del sustituyente piridinilo de los compuestos **5**.



A continuación se ilustra la asignación completa de las señales obtenidas en el espectro de ¹H-RMN del compuesto 6-Cloro-4-metil-2-(3-piridinil)-quinolina (**6b**) en la **figura 33**. La señal ubicada en 9.32 ppm corresponde al protón 2'-H (d, $J = 1.8$ Hz) del anillo piridínico, en forma de doblete debido a la interacción a larga distancia con el protón 4'-H ubicado en 8.46 ppm (ddd, $J = 8, 1.8, 1.6$ Hz). El protón 4'-H acopla a su vez con los protones 5'-H (7.45 ppm, d, $J = 8, 4.8, 0.6$ Hz) a 3 enlaces y con 6'-H (8.7 ppm, dd, $J = 4.8, 1.6$ Hz) a 4 enlaces. La interacción del protón 5'-H y 6'-H se registra con una constante de 4.8 Hz. La señal que se encuentra en 7.73 ppm (s) corresponde al protón 3-H. El hidrógeno 5-H se ubica a un valor de desplazamiento de 7.6 ppm (dd, $J = 9.7, 2.8$ Hz) en forma de doblete debido al acoplamiento con el sustituyente fluoruro ($J = 9.7$ Hz), y con el protón 7-H (7.51 ppm, ddd, $J = 9.2, 8.2, 2.8$ Hz). La señal propia del protón 8-H se halló en 8.16 ppm (dd, $J = 9.2, 5.5$ Hz) acoplado vecinalmente con 7-H y a larga distancia con el flúor. Por último, se asignó la señal en forma de singlete que pertenece a los tres hidrógenos magnéticamente equivalentes, presentes en el sustituyente metilo.

Luego de establecer la estructura de los compuestos sintetizados asignando las señales provenientes de los hidrógenos presentes en los espectros de ^1H -RMN, se realizó la identificación de los carbonos de los derivados quinolínicos a través del análisis de los espectros obtenidos a partir de ^{13}C -RMN y DEPT-135. En el **anexo B** se presentan los espectros de RMN de los derivados **5-8**.

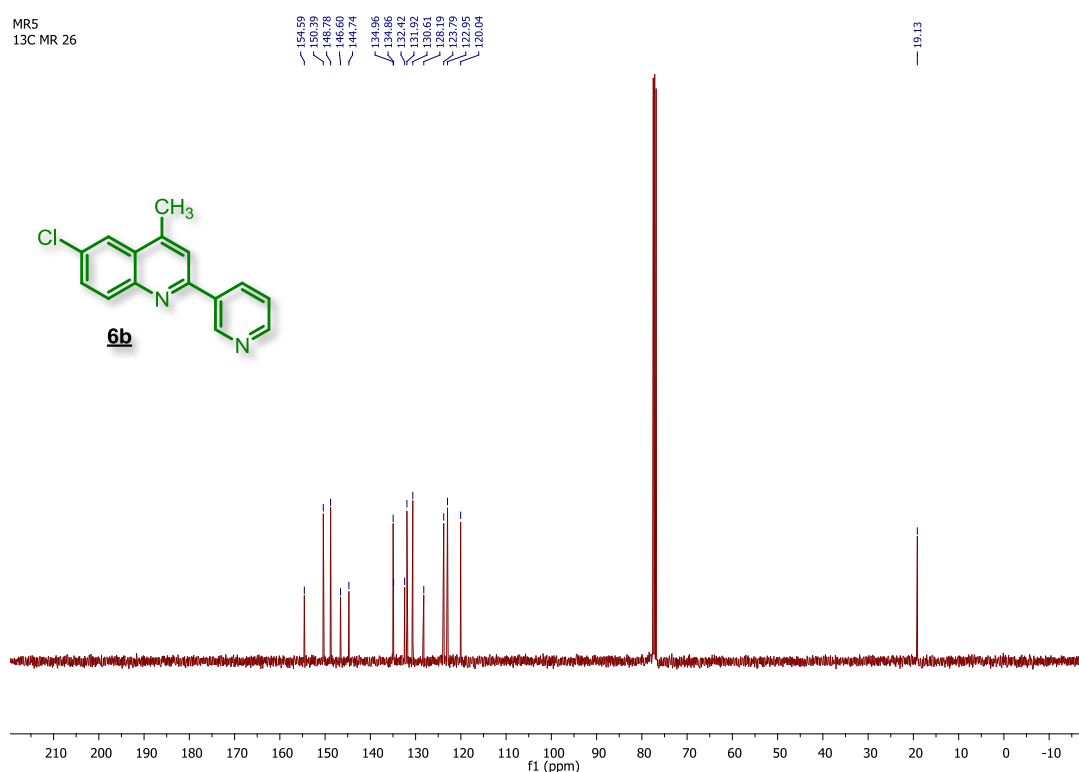
Figura 33. Espectro de ^1H -RMN del compuesto 6-fluoro-4-metil-2-(3-piridinil)-quinolina (**7b**)



Los espectros de ^{13}C -RMN permitieron comprobar el número de carbonos presentes en la estructura de los compuestos de acuerdo a sus ambientes magnéticos a través del número de señales registradas. La asignación de cada señal se llevó a cabo comparando los datos adquiridos con los datos espectroscópicos en moléculas reportadas previamente y con los valores de literatura, verificando así la presencia de las señales características de las entidades moleculares que conforman la estructura de las quinolinas sintetizadas.

De forma similar al perfil observado en el análisis de ^1H -RMN, existen dos tipos de carbonos que se identifican claramente en el espectro de acuerdo al desplazamiento químico. El primer grupo corresponde a los carbonos que conforman la estructura aromática de la quinolina y el anillo piridínico que se ubican en la región del espectro comprendida entre 110 a 160 ppm. Por otra parte, se encuentra el grupo de los carbonos saturados, en el que sólo se observa la señal proveniente del sustituyente $-\text{CH}_3$ entre 10 a 30 ppm. En la **figura 34** se presenta el espectro del compuesto **6b**, donde se observan claramente los dos tipos de carbonos presentes en esta molécula y el número de señales corresponde al número de carbonos que conforman la estructura.

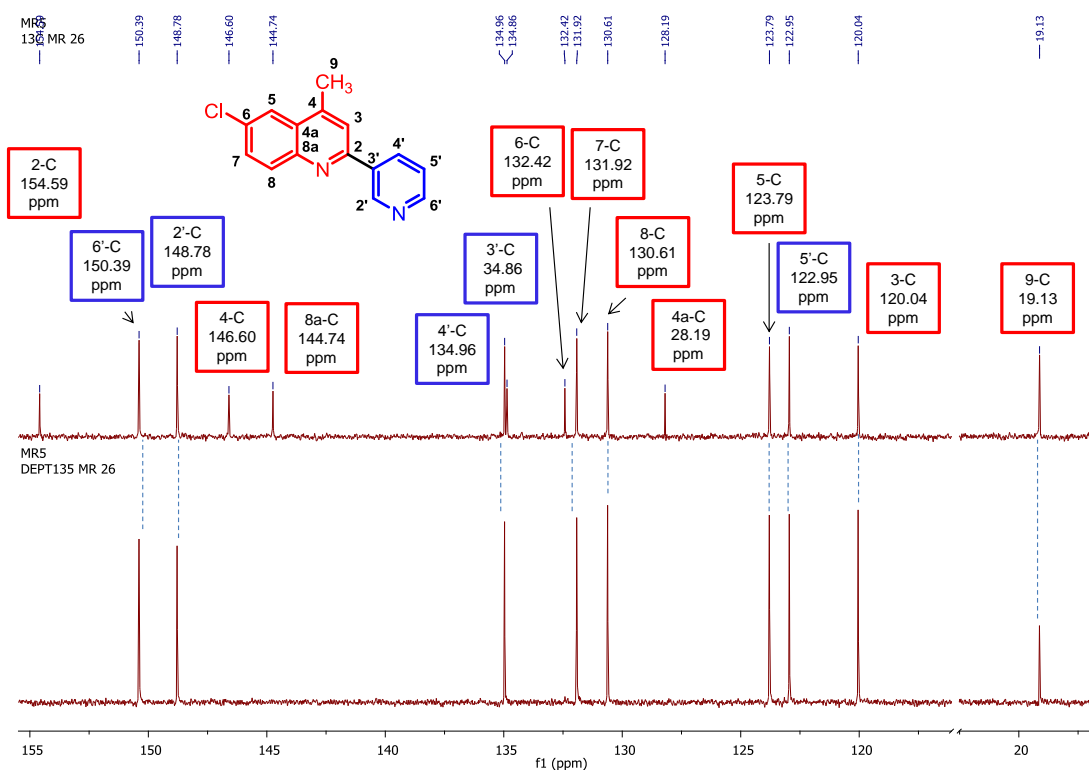
Figura 34. Espectro de ^{13}C -RMN del compuesto 6-Cloro-4-metil-2-(3-piridinil)-quinolina (**6b**)



El análisis realizado utilizando DEPT-135 condujo a la identificación de las señales generadas por los carbonos cuaternarios, es decir **C2**, **C4**, **C4a**, **C8a** y **C4'**, y en

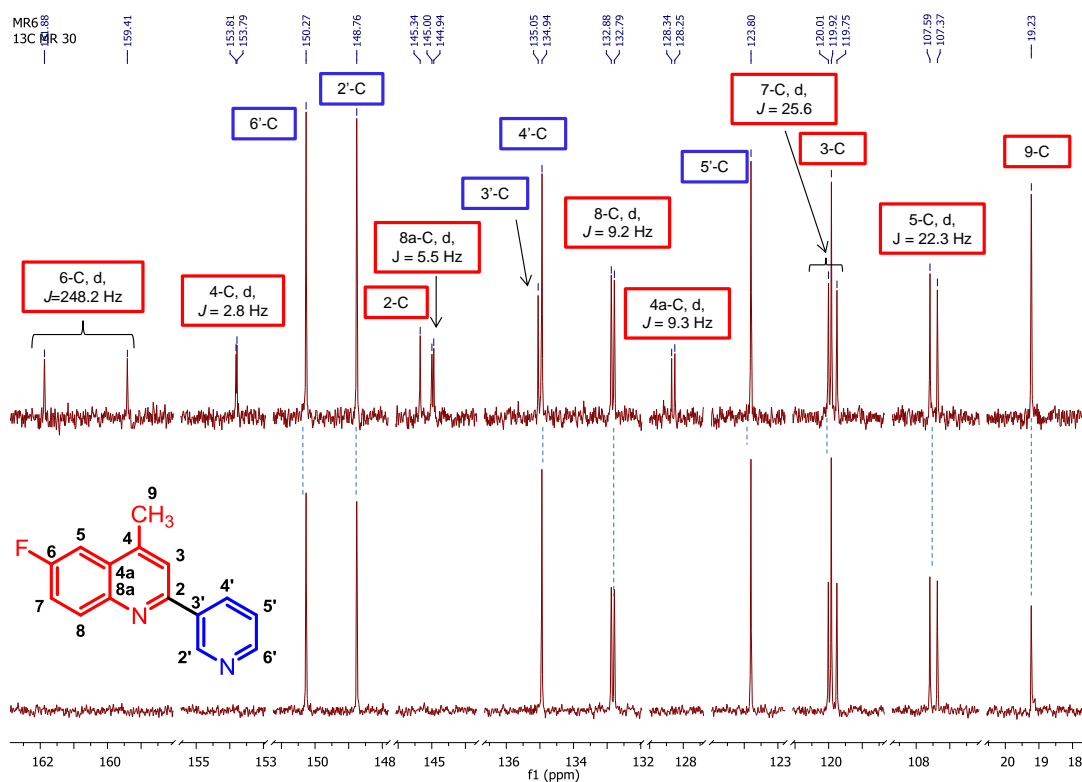
los compuestos sustituidos en la posición **C6** se reconoció este pico, comparando con los espectros de ^{13}C -RMN debido a que con DEPT-135 la señal de este tipo de carbonos desaparece. Asimismo, esta técnica permite diferenciar entre CH, CH_2 y CH_3 , ya que la señal del CH_2 se detecta en la fase opuesta a los grupos CH y CH_3 . La ausencia de picos de fase opuesta en los espectros colectados comprueba que los compuestos sintetizados no presentan ningún carbono CH_2 y las señales de los grupos CH y CH_3 corresponden a las esperadas. En la **figura 35** se realiza un paralelo entre los espectros de ^{13}C -RMN y DEPT-135 del compuesto **6b** como ejemplo, asignando cada una de las señales a los carbonos correspondientes, y se puede observar con claridad la desaparición de las señales provenientes de los carbonos cuaternarios.

Figura 35. Espectro de ^{13}C -RMN y DEPT-135 del compuesto 6-Cloro-4-metil-2-(3-piridinil)-quinolina (**6b**)



En cuanto a los compuestos flúor-sustituídos **7** y triflúor-sustituídos **8** la señal de los carbonos ubicados desde 1 hasta 4 enlaces sufrieron desdoblamiento debido al fuerte acoplamiento entre el núcleo de mono-isotopo ^{19}F y el ^{13}C . En la **figura 36** se realiza la asignación de las señales el compuesto **7b** donde se analizan los acoplamientos debidos a la sustitución con flúor. Particularmente, los picos generados por los carbonos **4a**, **5**, **6**, **7**, **8** y **8a** en las quinolininas **7** sufrieron desdoblamiento de diversos valores en las constantes de acoplamiento, siendo de mayor valor en los carbonos que están a menos enlaces de distancia.

Figura 36. Espectro de ^{13}C -RMN y DEPT-135 del compuesto 6-Fluoro-4-metil-2-(4-piridinil)-quinolina (**7b**)



Luego de finalizar el análisis por RMN, se confirmó la identidad estructural de las 12 moléculas 4-metil-2-piridinilquinolininas 6-sustituídas **5-8** sintetizadas y se logró

alcanzar los objetivos trazados proporcionando muestras listas para realizar los ensayos de actividad biológica.

6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Teniendo en cuenta los objetivos trazados para el presente trabajo de grado se concluye que:

Se realizó el diseño molecular de 12 derivados quinolínicos que incorporan en su estructura el anillo piridínico como sustituyente y grupos halogenuros, considerando estudios de actividad biológica reportados y el uso de herramientas computacionales para estudios *in silico*, que ofrecieron un conocimiento previo de las propiedades farmacocinéticas relacionadas con la absorción. Convirtiéndolas en compuestos atractivos para su desarrollo sintético.

Adicional a la construcción de compuestos heterocíclicos con propiedades ADMET favorables, se aplicó un modelo desarrollado con base a las propiedades fisicoquímicas que permitió cuantificar la interacción reversible con el ADN, encontrando que las estructuras diseñadas presentan un alto potencial como compuestos de acción antitumoral.

La metodología desarrollada empleando la reacción de cicloadición [4+2] de imino Diels-Alder bajo las condiciones de Kametani condujo a la síntesis de 12 compuestos 4-metil-2-(piridinil)quinolinas 6-sustituidos a partir de N-arilaldiminas sintetizadas en el paso anterior, con rendimientos hasta de 77% reportados por primera vez para esta reacción, disminuyendo además el tiempo de reacción considerablemente.

El análisis comparativo entre la reacción de imino Diels-Alder y su versión sintética, la reacción de Kametani, conllevó a la identificación de evidencia acerca del mecanismo iónico a través del cual ocurre esta reacción, así como al reconocimiento de los elementos clave que conducen a que esta síntesis ocurra efectivamente.

Con el propósito de extender esta investigación y aumentar el potencial de los resultados alcanzados, se recomienda:

Realizar los ensayos de actividad antitumoral y antifúngica para realizar la correlación con el análisis *in silico*, que permitió la selección de los compuestos sintetizados. Además, los resultados obtenidos a partir de tales ensayos dan lugar a la determinación de la relación entre la estructura y actividad de acuerdo a la naturaleza y posición de los sustituyentes.

Por otra parte, se recomienda extender la caracterización estructural de la serie de compuestos 4-metil-2-piridiniquinolínicos sintetizados a través de técnicas de resonancia magnética bidimensional.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Armstrong, C.; Dixon, J. P.; Chadwick, W. L., Poliomyelitis and Atmospheric Humidity in an Elevated Semiarid Region, Denver, Colorado, 1950 and 1951. *American Journal of Public Health and the Nations Health* **1952**, *42* (10), 1246-1252.
2. Piñeros, M.; Hernández, G.; Bray, F., Increasing mortality rates of common malignancies in Colombia. *Cancer* **2004**, *101* (10), 2285-2292.
3. Madapa, S.; Tusi, Z.; Batra, S. Advances in the Syntheses of Quinoline and Quinoline-Annulated Ring Systems. *ChemInform* **2009**, *40* (15), 1116-1183.
4. Kouznetsov, V. V.; Gómez-Barrio, A., Recent developments in the design and synthesis of hybrid molecules based on aminoquinoline ring and their antiplasmodial evaluation. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2009**, *44* (8), 3091-3113.
5. Metwally, K. A.; Abdel-Aziz, L. M.; Lashine, E.-S. M.; Husseiny, M. I.; Badawy, R. H., Hydrazones of 2-aryl-quinoline-4-carboxylic acid hydrazides: Synthesis and preliminary evaluation as antimicrobial agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2006**, *14* (24), 8675-8682.
6. Chen, Y.-L.; Zhao, Y.-L.; Lu, C.-M.; Tzeng, C.-C.; Wang, J.-P., Synthesis, cytotoxicity, and anti-inflammatory evaluation of 2-(furan-2-yl)-4-(phenoxy)quinoline derivatives. Part 4. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2006**, *14* (13), 4373-4378.
7. (a) Dorey, G.; Lockhart, B.; Lestage, P.; Casara, P., New quinolinic derivatives as centrally active antioxidants. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2000**, *10* (9), 935-939. (b) Sankaran, M.; Kumarasamy, C.; Chokkalingam, U.; Mohan, P. S., Synthesis, antioxidant and toxicological study of novel pyrimido quinoline derivatives from 4-hydroxy-3-acyl quinolin-2-one. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2010**, *20* (23), 7147-7151.
8. (a) Jasinski, P.; Welsh, B.; Galvez, J.; Land, D.; Zwolak, P.; Ghandi, L.; Terai, K.; Dudek, A., A novel quinoline, MT477: suppresses cell signaling through Ras molecular pathway, inhibits PKC activity, and demonstrates in vivo anti-tumor activity against human carcinoma cell lines. *Investigational New Drugs* **2008**, *26* (3), 223-232. (b) Muñoz, A.; Sojo, F.; Arenas, D. R. M.;

- Kouznetsov, V. V.; Arvelo, F., Cytotoxic effects of new trans-2,4-diaryl-r-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolines and their interaction with antitumoral drugs gemcitabine and paclitaxel on cellular lines of human breast cancer. *Chemico-Biological Interactions* **2011**, *189* (3), 215-221.
9. Nakamoto, K.; Tsukada, I.; Tanaka, K.; Matsukura, M.; Haneda, T.; Inoue, S.; Murai, N.; Abe, S.; Ueda, N.; Miyazaki, M.; Watanabe, N.; Asada, M.; Yoshimatsu, K.; Hata, K., Synthesis and evaluation of novel antifungal agents-quinoline and pyridine amide derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2010**, *20* (15), 4624-4626.
10. (a) Bennacef, I.; Tymciu, S.; Dhilly, M.; Lasne, M.-C.; Debruyne, D.; Perrio, C.; Barré, L., Synthesis and biological evaluation of novel fluoro and iodo quinoline carboxamides as potential ligands of NK-3 receptors for in vivo imaging studies. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2004**, *12* (16), 4533-4541. (b) Garg, N., Synthesis and anticonvulsant activity of substituted quinoline derivatives. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* **2010**, *2* (2), 88-92. (c) Desai, N. C.; Dodiya, A. M., Synthesis, characterization and in vitro antimicrobial screening of quinoline nucleus containing 1,3,4-oxadiazole and 2-azetidinone derivatives. *Journal of Saudi Chemical Society* **2011** (article in press). (d) Utsugi, T.; Aoyagi, K.; Asao, T.; Okazaki, S.; Aoyagi, Y.; Sano, M.; Wierzba, K.; Yamada, Y., Antitumor Activity of a Novel Quinoline Derivative, TAS-103, with Inhibitory Effects on Topoisomerases I and II. *Cancer Science* **1997**, *88* (10), 992-1002. (e) Strekowski, L.; Mokrosz, J. L.; Honkan, V. A.; Czarny, A.; Cegla, M. T.; Wydra, R. L.; Patterson, S. E.; Schinazi, R. F., Synthesis and quantitative structure-activity relationship analysis of 2-(aryl or heteroaryl)quinolin-4-amines, a new class of anti-HIV-1 agents. *Journal of Medicinal Chemistry* **1991**, *34* (5), 1739-1746.
11. Rey, S.; Caron, G.; Ermondi, G.; Gaillard, P.; Pagliara, A.; Carrupt, P.-A.; Testa, B., Development of molecular hydrogen-bonding potentials (MHBP) and their application to structure-permeation relations. *Journal of Molecular Graphics and Modelling* **2001**, *19* (6), 521-535.
12. Ablordeppey, S. Y.; Fan, P.; Ablordeppey, J. H.; Mardenborough, L. Systemic Antifungal Agents Against AIDS-Related Opportunistic Infections: Current Status and Emerging Drugs in Development. *Current medicinal chemistry* **2000**, *6* (12), 1151-1195.
13. Obón, C.; Rivera, D., Plant-Derived Antimycotics. Current Trends and Future Prospects. *Economic Botany* **2004**, *58* (2), 328-328.

14. Emam A; Eweis M; M, E., A new furoquinoline alkaloid with antifungal activity from the leaves of *Ruta chalepensis* L. *Drug Discovery Therapeutics* **2010**, 4 (6), 399-404.
15. Biavatti, M. W.; Vieira, P. C.; Silva, M. F. d. G. F. d.; Fernandes, J. B.; Victor, S. R.; Pagnocca, F. C.; Albuquerque, S.; Caracelli, I.; Zukerman-Schpector, J., Biological Activity of Quinoline Alkaloids from *Raulinoa echinata* and X-ray Structure of Flindersiamine. *Journal of the Brazilian Chemical Society* **2002**, 13, 66-70.
16. Utsugi, T.; Aoyagi, K.; Asao, T.; Okazaki, S.; Aoyagi, Y.; Sano, M.; Wierzba, K.; Yamada, Y., Antitumor Activity of a Novel Quinoline Derivative, TAS-103, with Inhibitory Effects on Topoisomerases I and II. *Cancer Science* **1997**, 88 (10), 992-1002.
17. Azad, M.; Munawar, M. A.; Siddiqui, H. L., Antimicrobial Activity and Synthesis of Quinoline-Based Chalcones. *Journal of Applied Science* **2007**, 7 (17), 2485-2489.
18. Kharkar, P.; Deodhar, M.; Kulkarni, V., Design, synthesis, antifungal activity, and ADME prediction of functional analogues of terbinafine. *Medicinal Chemistry Research* **2009**, 18 (6), 421-432.
19. Loeffler, J.; Stevens, D. A., Antifungal Drug Resistance. *Clinical Infectious Diseases* **2003**, 36 (Supplement 1), S31-S41.
20. Espinel-Ingroff, A., Novel antifungal agents, targets or therapeutic strategies for the treatment of invasive fungal diseases: a review of the literature (2005-2009). *Revista Iberoamericana de Micología* **2009**, 26 (1), 15-22.
21. Pérez, P.; Ribas, J. C., Cell wall analysis. *Methods* **2004**, 33 (3), 245-251.
22. Urbina, J. M.; Cortés, J. C. G.; Palma, A.; López, S. N.; Zacchino, S. A.; Enriz, R. D.; Ribas, J. C.; Kouznetsov, V. V., Inhibitors of the fungal cell wall. Synthesis of 4-aryl-4-N-arylamine-1-butenes and related compounds with inhibitory activities on $\beta(1-3)$ glucan and chitin synthases. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2000**, 8 (4), 691-698.
23. Vargas M, L. Y.; Castelli, M. a. V.; Kouznetsov, V. V.; Urbina G, J. M.; López, S. N.; Sortino, M.; Enriz, R. D.; Ribas, J. C.; Zacchino, S., In vitro antifungal activity of new series of

- homoallylamines and related compounds with inhibitory properties of the synthesis of fungal cell wall polymers. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2003**, *11* (7), 1531-1550.
24. Meléndez Gómez, C. M.; Kouznetsov, V. V.; Sortino, M. A.; Álvarez, S. L.; Zacchino, S. A., In vitro antifungal activity of polyfunctionalized 2-(hetero)arylquinolines prepared through imino Diels–Alder reactions. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2008**, *16* (17), 7908-7920.
25. Eicher, T.; Hauptmann, S.; Speicher, A., Six-Membered Heterocycles: Sections 6.10–6.14. In *The Chemistry of Heterocycles*, Wiley-VCH: 2004; pp 257-310.
26. Schmidt, R. R., Hetero-Diels-Alder reaction in highly functionalized natural product synthesis. *Accounts of Chemical Research* **1986**, *19* (8), 250-259.
27. (a) Danieli, B.; Lesma, G.; Passarella, D.; Piacenti, P.; Sacchetti, A.; Silvani, A.; Viridis, A., Synthesis of enantiopure diamine ligands related to sparteine, via scandium triflate-catalyzed imino Diels–Alder reactions. *Tetrahedron Letters* **2002**, *43* (40), 7155-7158. (b) Barluenga, J.; Aznar, F.; Ribas, C.; Valdés, C.; Fernández, M.; Cabal, M.-P.; Trujillo, J., Enantioselective Synthesis of Highly Functionalized 4-Piperidones by the Asymmetric Imino-Diels–Alder Reaction of Chiral 2-Amino-1,3-Butadienes. *Chemistry – A European Journal* **1996**, *2* (7), 805-811. (c) Andreassen, T.; Lorentzen, M.; Hansen, L.-K.; Gautun, O. R., The use of two optically active N-sulfinyl α -imino esters in the stereoselective aza-Diels–Alder reaction. *Tetrahedron* **2009**, *65* (14), 2806-2817.
28. (a) Grigos, V. I.; Povarov, L. S.; Mikhailov, B. M., Reactions of Schiff bases with alkyl vinyl ethers. *Russian Chemical Bulletin* **1965**, *14* (12), 2129-2135. (b) Povarov, L. S.; Grigos, V. I.; Shostakovskii, S. M.; Mikhailov, B. M., Reaction of anils with vinyl butyl sulfide. *Russian Chemical Bulletin* **1965**, *14* (10), 1858-1860.
29. Glushkov, V. A.; Tolstikov, A. G., Synthesis of substituted 1,2,3,4-tetrahydroquinones by the Povarov reaction. New potentials of the classical reaction. *Russian Chemical Reviews* **2008**, *77* (2), 137.
30. (a) Kobayashi, S.; Ishitani, H.; Nagayama, S. Ln(OTf)₃- or Sc(OTf)₃-Catalyzed Three Components Coupling Reactions Between Aldehydes, Amines, and Dienes or Alkenes. Efficient Syntheses of Pyridine and Quinoline Derivatives. *Synthesis* **1995**, *26* (45), 1195-1202. (b)

- Kobayashi, S.; Sugiura, M.; Kitagawa, H.; Lam, W. W. L., Rare-Earth Metal Triflates in Organic Synthesis. *Chemical Reviews* **2002**, *102* (6), 2227-2302. (c) Makioka, Y., Shindo, T., Taniguchi, Y., Fujiwara, Y. Ytterbium(III) Triflate Catalyzed Synthesis of Quinoline Derivatives from N-Arylaldimine and Vinyl Ethers. *Synthesis*. **1995**, 801-804.
31. Eddershaw, P. J.; Beresford, A. P.; Bayliss, M. K., ADME/PK as part of a rational approach to drug discovery. *Drug Discovery Today* **2000**, *5* (9), 409-414.
32. Testa, B.; Krämer, S. D., The Biochemistry of Drug Metabolism – An Introduction. *Chemistry & Biodiversity* **2006**, *3* (10), 1053-1101.
33. Lin, J. H.; Lu, A. Y. H., Role of Pharmacokinetics and Metabolism in Drug Discovery and Development. *Pharmacological Reviews* **1997**, *49* (4), 403-449.
34. Vistoli, G.; Pedretti, A.; Testa, B., Assessing drug-likeness – what are we missing? *Drug Discovery Today* **2008**, *13* (7–8), 285-294.
35. (a) Cochran, A., Drug Bioavailability. Edited by Han van de Waterbeemd and Bernard Testa. *Chem Med Chem* **2009**, *4* (6), 1020-1021. (b) Kerns, E. H.; Di, L., Chapter 1 - Introduction. In *Drug-like Properties: Concepts, Structure Design and Methods*, Academic Press: San Diego, 2008; pp 3-5.
36. Jarrahpour, A.; Fathi, J.; Mimouni, M.; Hadda, T.; Sheikh, J.; Chohan, Z.; Parvez, A., Petra, Osiris and Molinspiration (POM) together as a successful support in drug design: antibacterial activity and biopharmaceutical characterization of some azo Schiff bases. *Medicinal Chemistry Research* **2012**, *21*, 1984–1990.
37. Lipinski, C. A., Chapter 11 Filtering in Drug Discovery. In *Annual Reports in Computational Chemistry*, David, C. S., Ed. Elsevier: **2005**; Vol. 1, 155-168.
38. El WDI se encuentra disponible en Daylight Chemical Information Systems <http://www.daylight.com/>
39. Lipinski, C. A.; Lombardo, F.; Dominy, B. W.; Feeney, P. J., Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews* **2001**, *46* (1–3), 3-26.

40. Pagliara, A.; Reist, M.; Geinoz, S.; Carrupt, P.-A.; Testa, B., Evaluation and Prediction of Drug Permeation. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* **1999**, 51 (12), 1339-1357.
41. Van de Waterbeemd, H.; Carter, R.E.; Grassy, G.; Kubinyi, H.; Martin, Y.C.; Tute, M.S.; Willett, P. Glossary of terms used in computational drug design. *Pure Appl. Chem* **1997**, 69 (6), 1137-1152
42. Smith, D. A.; van de Waterbeemd, H.; Walker, D. K., Physicochemistry. In *Pharmacokinetics and Metabolism in Drug Design*, Wiley-VCH: 2006; pp 1-18.
43. Kulagowski, J. J.; Baker, R.; Curtis, N. R.; Mawer, I. M.; Moseley, A. M.; Ridgill, M. P.; Rowley, M.; Stansfield, I.; Leeson, P. D., 3'-(Arylmethyl)- and 3'-(Aryloxy)-3-phenyl-4-hydroxyquinolin-2(1H)-ones: Orally Active Antagonists of the Glycine Site on the NMDA Receptor. *Journal of Medicinal Chemistry* **1994**, 37 (10), 1402-1405.
44. Kerns, E. H.; Di, L., Chapter 5 - Lipophilicity. In *Drug-like Properties: Concepts, Structure Design and Methods*, Academic Press: San Diego, 2008; pp 43-47.
45. Comer, J. E. A., High-Throughput Measurement of log D and pKa. In *Drug Bioavailability*, Wiley-VCH: 2004; pp 21-45.
46. Van de Waterbeemd, H.; Gifford, E., ADMET in silico modelling: towards prediction paradise? *Nat Rev Drug Discov* **2003**, 2 (3), 192-204.
47. Raevsky, O. A.; Schaper, K.-J., Quantitative estimation of hydrogen bond contribution to permeability and absorption processes of some chemicals and drugs. *European Journal of Medicinal Chemistry* **1998**, 33 (10), 799-807.
48. Lipinski, C. A., Drug-like properties and the causes of poor solubility and poor permeability. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods* **2000**, 44 (1), 235-249.
49. Kennedy, T., Managing the drug discovery/development interface. *Drug Discovery Today* **1997**, 2 (10), 436-444.

50. Chen, Z., Small-molecule delivery by nanoparticles for anticancer therapy. *Trends in molecular medicine* **2010**, *16* (12), 594-602
51. Liu, B.; You, Q. D.; Li, Z. Y., Design, synthesis and antitumor activity of 6,7-disubstituted-4-(heteroarylamino)quinoline-3-carbonitrile derivatives. *Chinese Chemical Letters* **2010**, *21* (5), 554-557.
52. Mehrotra, Ranjana, Tyagi, Gunjan, Jangir, Deepak. DNA-Drug Interaction. *SciTopics*. Mayo 25, **2012**, http://www.scitopics.com/DNA_Drug_Interaction.html
53. Cummings, J.; Bartoszek, A.; Smyth, J. F., Determination of covalent binding to intact DNA, RNA, and oligonucleotides by intercalating anticancer drugs using high-performance liquid chromatography. Studies with doxorubicin and NADPH cytochrome P-450 reductase. *Analytical Biochemistry* **1991**, *194* (1), 146-155.
54. Nakamoto, K.; Tsuboi, M.; Strahan, G. D., Groove-Binding Drugs. En *Drug–DNA Interactions*, John Wiley & Sons, Inc.: **2008**; pp 209-244
55. Reddy, B. S. P.; Sondhi, S. M.; Lown, J. W., Synthetic DNA minor groove-binding drugs. *Pharmacology & Therapeutics* **1999**, *84* (1), 1-111.
56. Nakamoto, K.; Tsuboi, M.; Strahan, G. D., Intercalating Drugs. En *Drug–DNA Interactions*, John Wiley & Sons, Inc.: **2008**; pp 119-208.
57. Gibson, D., Drug-DNA interactions and novel drug design. *Pharmacogenomics J* **2002**, *2* (5), 275-276.
58. Schreiber, S. L., Organic synthesis toward small-molecule probes and drugs. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **2011**.
59. V. Kouznetsov, V.; A. Rojas Ruiz, F.; Y. Vargas Mendez, L.; P. Gupta, M., Simple C-2-Substituted Quinolines and their Anticancer Activity. *Letters in Drug Design and Discovery* **2012**, *9* (7), 680-686.
60. (a) Musiol, R.; Jampilek, J.; Buchta, V.; Silva, L.; Niedbala, H.; Podeszwa, B.; Palka, A.; Majerz-Maniecka, K.; Oleksyn, B.; Polanski, J., Antifungal properties of new series of quinoline

- derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2006**, *14* (10), 3592-3598. (b) Marella, A.; Tanwar, O. P.; Saha, R.; Ali, M. R.; Srivastava, S.; Akhter, M.; Shaquiquzzaman, M.; Alam, M. M., Quinoline: A versatile heterocyclic. *Saudi Pharmaceutical Journal* (article in press). (c) Khalid Mohammed Khan, R. S., Nida Ambreen, Najma Sultana, Saima Tauseef, Aqeel Ahmad; Perveen, S., Synthesis, antibacterial and antifungal evaluation of norfloxacin derivatives. *Journal of pharmacy research* **2012**, *5* (1), 666-671.
61. Catalán, M.; Montejo, J.M. Antifúngicos sistémicos. Farmacodinamia y farmacocinética. *Revista Iberoamericana de Micología* **2006**, *23*, 39-49.
62. International Network for cancer treatment and research, <http://www.inctr.org/about-inctr/cancer-in-developing-countries/>. Accesado en 11/06/12.
63. van de Waterbeemd, H.; Gifford, E., ADMET in silico modelling: towards prediction paradise? *Nat Rev Drug Discov* **2003**, *2* (3), 192-204.
64. Ertl, P.; Rohde, B.; Selzer, P., Fast Calculation of Molecular Polar Surface Area as a Sum of Fragment-Based Contributions and Its Application to the Prediction of Drug Transport Properties. *Journal of Medicinal Chemistry* **2000**, *43* (20), 3714-3717.
65. Burton, P. S.; Poggesi, I.; Germani, M.; Goodwin, J. T., Computational Models Supporting Lead Optimization in Drug Discovery Optimizing the "Drug-Like" Properties of Leads in Drug Discovery. Borchardt, R. T.; Kerns, E. H.; Hageman, M. J.; Thakker, D. R.; Stevens, J. L., Eds. Springer New York: 2006; Vol. I, pp 195-219.
66. Smith, P. A.; Sorich, M. J.; Low, L. S. C.; McKinnon, R. A.; Miners, J. O., Towards integrated ADME prediction: past, present and future directions for modelling metabolism by UDP-glucuronosyltransferases. *Journal of Molecular Graphics and Modelling* **2004**, *22* (6), 507-517.
67. Ekins, S.; Mestres, J.; Testa, B., In silico pharmacology for drug discovery: methods for virtual ligand screening and profiling. *British Journal of Pharmacology* **2007**, *152* (1), 9-20.
68. (a) Chung, M.-K.; Han, S.-S.; Kim, J.-C., Evaluation of the toxic potentials of a new camptothecin anticancer agent CKD-602 on fertility and early embryonic development in rats. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* **2006**, *45* (3), 273-281. (b) Adams, D.; Wahl, M.; Flowers, J.; Sen, B.; Colvin, M.; Dewhirst, M.; Manikumar, G.; Wani, M., Camptothecin analogs

- with enhanced activity against human breast cancer cells. II. Impact of the tumor pH gradient. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* **2006**, 57 (2), 145-154.
69. (a) Khalid Mohammed Khan, R. S., Nida Ambreen, Najma Sultana, Saima Tauseef, Aqeel Ahmad, Perveen, S., *Synthesis, antibacterial and antifungal evaluation of norfloxacin derivatives*. **2012**. (b) Pandeya, S. N.; Sriram, D.; Nath, G.; De Clercq, E., Synthesis, antibacterial, antifungal and anti-HIV activities of norfloxacin Mannich bases. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2000**, 35 (2), 249-255.
70. van de Waterbeemd, H.; Smith, D. A.; Jones, B. C., Lipophilicity in PK design: methyl, ethyl, futile. *Journal of Computer-Aided Molecular Design* **2001**, 15 (3), 273-286.
71. Fu, X.-C.; Wang, G.-P.; Shan, H.-L.; Liang, W.-Q.; Gao, J.-Q., Predicting blood–brain barrier penetration from molecular weight and number of polar atoms. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **2008**, 70 (2), 462-466.
72. Crivori, P.; Cruciani, G.; Carrupt, P.-A.; Testa, B., Predicting Blood–Brain Barrier Permeation from Three-Dimensional Molecular Structure. *Journal of Medicinal Chemistry* **2000**, 43 (11), 2204-2216.
73. Kerns, E. H.; Di, L., Chapter 3 - Barriers to Drug Exposure in Living Systems. In *Drug-like Properties: Concepts, Structure Design and Methods*, Academic Press: San Diego, 2008; pp 17-1.
74. Bhal, S. K.; Kassam, K.; Peirson, I. G.; Pearl, G. M., The Rule of Five Revisited: Applying Log D in Place of Log P in Drug-Likeness Filters. *Molecular Pharmaceutics* **2007**, 4 (4), 556-560.
75. Klopman, G.; Stefan, L. R.; Saiakhov, R. D., ADME evaluation: 2. A computer model for the prediction of intestinal absorption in humans. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* **2002**, 17 (4–5), 253-263.
76. Wessel, M. D.; Jurs, P. C.; Tolan, J. W.; Muskal, S. M., Prediction of Human Intestinal Absorption of Drug Compounds from Molecular Structure. *Journal of Chemical Information and Computer Sciences* **1998**, 38 (4), 726-735.

77. Nakamoto, K.; Tsuboi, M.; Strahan, G. D., DNA Structures and Spectra. En *Drug–DNA Interactions*, John Wiley & Sons, Inc.: **2008**; pp 1-118.
78. (a) Muñoz A., Sojo F., Merchan Arenas, D., Kouznetsov, V.V., Arvelo, F. Cytotoxic effects of new trans 2,4-diaryl-r-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolines and their interaction with antitumoral drugs gemcitabine and paclitaxel on cellular lines of human breast cancer. *Chemico-Biological Interactions* **2011**, 189 (3), 215-221. (b) Kouznetsov, V.V., Merchan Arenas, D.R., Arvelo, F., Bello Forero, J.S., Sojo F. Muñoz A. 4-Hydroxy-3-metoxyphenyl substituted 3-methyl-tetrahydroquinoline derivatives obtained through imino Diels-Alder reactions as potential antitumoral agents. *Letters in Drug Design & Discovery* **2010**, 7 (9), 632-639.
79. Portugal, J. Evaluation of molecular descriptors for antitumor drugs with respect to noncovalent binding to DNA and antiproliferative activity. *BMC Pharmacology* **2009**, 9, 11-26.
80. Atwell, G. J.; Bos, C. D.; Baguley, B. C.; Denny, W. A., Potential antitumor agents. 56. Minimal DNA-intercalating ligands as antitumor drugs: phenylquinoline-8-carboxamides. *Journal of Medicinal Chemistry* **1988**, 31 (5), 1048-1052.
81. Ishitani, H.; Kobayashi, S., Catalytic asymmetric aza Diels-Alder reactions using a chiral lanthanide Lewis acid. Enantioselective synthesis of tetrahydroquinoline derivatives using a catalytic amount of a chiral source. *Tetrahedron Letters* **1996**, 37 (41), 7357-7360.
82. (a) Katritzky, A. R.; Rachwal, S.; Rachwal, B., Recent progress in the synthesis of 1,2,3,4,-tetrahydroquinolines. *Tetrahedron* **1996**, 52 (48), 15031-15070. (b) Kouznetsov, V. V., Recent synthetic developments in a powerful imino Diels–Alder reaction (Povarov reaction): application to the synthesis of N-polyheterocycles and related alkaloids. *Tetrahedron* **2009**, 65 (14), 2721-2750.
83. Grossman, R., Polar Reactions under Basic Conditions The Art of Writing Reasonable Organic Reaction Mechanisms. Springer New York: **2003**; pp 50-104.
84. Carey, F. A.; Sundberg, R. J., Addition, Condensation and Substitution Reactions of Carbonyl Compounds Advanced Organic Chemistry. Springer US: **2007**; pp 629-711.
85. Boyer, N.; Gloanec, P.; De Nanteuil, G.; Jubault, P.; Quirion, J.-C., Chemoselective and stereoselective synthesis of gem-difluoro- β -aminoesters or gem-difluoro- β -lactams from

- ethylbromodifluoroacetate and imines during Reformatsky reaction. *Tetrahedron* **2007**, 63 (50), 12352-12366.
86. Qiu, C.-J.; Zhang, Y.-C.; Gao, Y.; Zhao, J.-Q., Novel Schiff-base complexes of methyltrioxorhenium (VII) and their performances in epoxidation of cyclohexene. *Journal of Organometallic Chemistry* **2009**, 694 (21), 3418-3424.
87. Cook, G. L.; Church, F. M., Correlations of the Infrared Spectra of Some Pyridines. *The Journal of Physical Chemistry* **1957**, 61 (4), 458-462.
88. Ning, Y.-C., Interpretation of Infrared Spectra. In *Interpretation of Organic Spectra*, John Wiley & Sons (Asia) Pte Ltd: **2011**; pp 129-146.
89. (a) Povarov, L. S.; Grigos, V. I.; Mikhailov, B. M., Reaction of benzylideneaniline with some unsaturated compounds. *Russian Chemical Bulletin* **1963**, 12 (11), 1878-1880. (b) Grigos, V. I.; Povarov, L. S.; Mikhailov, B. M., Reactions of Schiff bases with alkyl vinyl ethers. *Russian Chemical Bulletin* **1965**, 14 (12), 2129-2135.
90. Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G., The Diels–Alder Reaction in Total Synthesis. *Angewandte Chemie International Edition* **2002**, 41 (10), 1668-1698.
91. Buonora, P.; Olsen, J.-C.; Oh, T., Recent developments in imino Diels–Alder reactions. *Tetrahedron* **2001**, 57 (29), 6099-6138.
92. Hoffmann, R.; Woodward, R. B., Conservation of orbital symmetry. *Accounts of Chemical Research* **1968**, 1 (1), 17-22.
93. (a) Kobayashi, S.; Ishitani, H.; Nagayama, S., Lanthanide Triflate Catalyzed Imino Diels-Alder Reactions; Convenient Syntheses of Pyridine and Quinoline Derivatives. *Synthesis* **1995**, 1995 (09), 1195-1202. (b) Hermitage, S.; Jay, D. A.; Whiting, A., Evidence for the Non-Concerted [4 + 2]-Cycloaddition of N-Aryl Imines when Acting as Both Dienophiles and Dienes under Lewis Acid Catalyzed Conditions. *ChemInform* **2003**, 34 (12), 9633–9636.
94. Kametani, H., Takeda, H., Suzuki, Y., Kai, S., Honda, T. *Heterocycles* **1986**, 3385-2295.

95. Wamser, C. A., Equilibria in the System Boron Trifluoride—Water at 25°. *Journal of the American Chemical Society* **1951**, 73 (1), 409-416.
96. Reichardt, C. Welton, T. Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry. *Wiley-VCH*. **2001**, pp 28.
97. Kouznetsov, V. V.; Meléndez Gómez, C. M.; Urbina González, J. M.; Stashenko, E. E.; Bahsas, A.; Amaro-Luis, J., Synthesis and spectral data of quinoline products obtained by reaction of N-(4-pyridinylidene)anilines and N-benzylideneaniline with 2,2-dimethoxypropane (kametani reaction). *Journal of Heterocyclic Chemistry* **2007**, 44 (3), 551-555.
98. Marsi, M.; Gladysz, J. A., Organic transformations via metal silane reagents: syntheses of vinyl ethers from dimethyl ketals and $(\text{CO})_5\text{MnSi}(\text{CH}_3)_3$. *Tetrahedron Letters* **1982**, 23 (6), 631-634.
99. Katritzky, A. R.; Jones, R. A., 594. The infrared spectra of polycyclic heteroaromatic compounds. Part I. Monosubstituted quinolines. *Journal of the Chemical Society (Resumed)* **1960**, 2942-2947.
100. Pretsch, E.; Bühlmann, P.; Badertscher, M., IR Spectroscopy Structure Determination of Organic Compounds. Springer Berlin Heidelberg: 2009; pp 1-67
101. Yadav, R. A.; Singh, I. S., Vibrational studies of trifluoromethyl benzene derivatives—III. p-trifluoromethyl aniline. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular Spectroscopy* **1985**, 41 (1–2), 191-197.
102. Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P. Organic Chemistry (1st ed.) 2010. Oxford University Press; pp 253.

BIBLIOGRAFÍA

- Ablordeppey, S. Y.; Fan, P.; Ablordeppey, J. H.; Mardenborough, L. Systemic Antifungal Agents Against AIDS-Related Opportunistic Infections: Current Status and Emerging Drugs in Development. *Current medicinal chemistry* **2000**, 6 (12), 1151-1195
- Adams, D.; Wahl, M.; Flowers, J.; Sen, B.; Colvin, M.; Dewhirst, M.; Manikumar, G.; Wani, M., Camptothecin analogs with enhanced activity against human breast cancer cells. II. Impact of the tumor pH gradient. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* **2006**, 57 (2), 145-154.
- Andreassen, T.; Lorentzen, M.; Hansen, L.-K.; Gautun, O. R., The use of two optically active N-sulfinyl α -imino esters in the stereoselective aza-Diels–Alder reaction. *Tetrahedron* **2009**, 65 (14), 2806-2817.
- Armstrong, C.; Dixon, J. P.; Chadwick, W. L., Poliomyelitis and Atmospheric Humidity in an Elevated Semiarid Region, Denver, Colorado, 1950 and 1951. *American Journal of Public Health and the Nations Health* **1952**, 42 (10), 1246-1252.
- Atwell, G. J.; Bos, C. D.; Baguley, B. C.; Denny, W. A., Potential antitumor agents. 56. Minimal DNA-intercalating ligands as antitumor drugs: phenylquinoline-8-carboxamides. *Journal of Medicinal Chemistry* **1988**, 31 (5), 1048-1052.
- Azad, M.; Munawar, M. A.; Siddiqui, H. L., Antimicrobial Activity and Synthesis of Quinoline-Based Chalcones. *Journal of Applied Science* **2007**, 7 (17), 2485-2489.
- Barluenga, J.; Aznar, F.; Ribas, C.; Valdés, C.; Fernández, M.; Cabal, M.-P.; Trujillo, J., Enantioselective Synthesis of Highly Functionalized 4-Piperidones by the Asymmetric Imino-Diels–Alder Reaction of Chiral 2-Amino-1,3-Butadienes. *Chemistry – A European Journal* **1996**, 2 (7), 805-811.
- Bennacef, I.; Tymciu, S.; Dhilly, M.; Lasne, M.-C.; Debruyne, D.; Perrio, C.; Barré, L., Synthesis and biological evaluation of novel fluoro and iodo quinoline

- carboxamides as potential ligands of NK-3 receptors for in vivo imaging studies. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2004**, *12* (16), 4533-4541.
- Bhal, S. K.; Kassam, K.; Peirson, I. G.; Pearl, G. M., The Rule of Five Revisited: Applying Log D in Place of Log P in Drug-Likeness Filters. *Molecular Pharmaceutics* **2007**, *4* (4), 556-560.
 - Biavatti, M. W.; Vieira, P. C.; Silva, M. F. d. G. F. d.; Fernandes, J. B.; Victor, S. R.; Pagnocca, F. C.; Albuquerque, S.; Caracelli, I.; Zukerman-Schpector, J., Biological Activity of Quinoline Alkaloids from *Raulinoa echinata* and X-ray Structure of Flindersiamine. *Journal of the Brazilian Chemical Society* **2002**, *13*, 66-70.
 - Boyer, N.; Gloanec, P.; De Nanteuil, G.; Jubault, P.; Quirion, J.-C., Chemoselective and stereoselective synthesis of gem-difluoro- β -aminoesters or gem-difluoro- β -lactams from ethylbromodifluoroacetate and imines during Reformatsky reaction. *Tetrahedron* **2007**, *63* (50), 12352-12366.
 - Buonora, P.; Olsen, J.-C.; Oh, T., Recent developments in imino Diels–Alder reactions. *Tetrahedron* **2001**, *57* (29), 6099-6138.
 - Burton, P. S.; Poggesi, I.; Germani, M.; Goodwin, J. T., Computational Models Supporting Lead Optimization in Drug Discovery Optimizing the “Drug-Like” Properties of Leads in Drug Discovery. Borchardt, R. T.; Kerns, E. H.; Hageman, M. J.; Thakker, D. R.; Stevens, J. L., Eds. Springer New York: 2006; Vol. I, pp 195-219.
 - Carey, F. A.; Sundberg, R. J., Addition, Condensation and Substitution Reactions of Carbonyl Compounds Advanced Organic Chemistry. Springer US: **2007**; pp 629-711.
 - Catalán, M.; Montejo, J.M. Antifúngicos sistémicos. Farmacodinamia y farmacocinética. *Revista Iberoamericana de Micología* **2006**, *23*, 39-49.
 - Chen, Y.-L.; Zhao, Y.-L.; Lu, C.-M.; Tzeng, C.-C.; Wang, J.-P., Synthesis, cytotoxicity, and anti-inflammatory evaluation of 2-(furan-2-yl)-4-(phenoxy)quinoline derivatives. Part 4. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2006**, *14* (13), 4373-4378.

- Chen, Z., Small-molecule delivery by nanoparticles for anticancer therapy. *Trends in molecular medicine* **2010**, *16* (12), 594-602
- Chung, M.K.; Han, S.S.; Kim, J.C., Evaluation of the toxic potentials of a new camptothecin anticancer agent CKD-602 on fertility and early embryonic development in rats. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* **2006**, *45* (3), 273-281.
- Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P. Organic Chemistry (1st ed.) 2010. Oxford University Press; pp 253.
- Cochran, A., Drug Bioavailability. Edited by Han van de Waterbeemd and Bernard Testa. *Chem Med Chem* **2009**, *4* (6), 1020-1021.
- Comer, J. E. A., High-Throughput Measurement of log D and pKa. In *Drug Bioavailability*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: 2004; pp 21-45.
- Cook, G. L.; Church, F. M., Correlations of the Infrared Spectra of Some Pyridines. *The Journal of Physical Chemistry* **1957**, *61* (4), 458-462.
- Crivori, P.; Cruciani, G.; Carrupt, P.-A.; Testa, B., Predicting Blood–Brain Barrier Permeation from Three-Dimensional Molecular Structure. *Journal of Medicinal Chemistry* **2000**, *43* (11), 2204-2216.
- Cummings, J.; Bartoszek, A.; Smyth, J. F., Determination of covalent binding to intact DNA, RNA, and oligonucleotides by intercalating anticancer drugs using high-performance liquid chromatography. Studies with doxorubicin and NADPH cytochrome P-450 reductase. *Analytical Biochemistry* **1991**, *194* (1), 146-155.
- Danieli, B.; Lesma, G.; Passarella, D.; Piacenti, P.; Sacchetti, A.; Silvani, A.; Viridis, A., Synthesis of enantiopure diamine ligands related to sparteine, via scandium triflate-catalyzed imino Diels–Alder reactions. *Tetrahedron Letters* **2002**, *43* (40), 7155-7158.
- Desai, N. C.; Dodiya, A. M., Synthesis, characterization and in vitro antimicrobial screening of quinoline nucleus containing 1,3,4-oxadiazole and 2-azetidinone derivatives. *Journal of Saudi Chemical Society* **2011** (article in press).

- Dorey, G.; Lockhart, B.; Lestage, P.; Casara, P., New quinolinic derivatives as centrally active antioxidants. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2000**, *10* (9), 935-939.
- Eddershaw, P. J.; Beresford, A. P.; Bayliss, M. K., ADME/PK as part of a rational approach to drug discovery. *Drug Discovery Today* **2000**, *5* (9), 409-414.
- Eicher, T.; Hauptmann, S.; Speicher, A., Six-Membered Heterocycles: Sections 6.10–6.14. In *The Chemistry of Heterocycles*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: 2004; pp 257-310.
- Ekins, S.; Mestres, J.; Testa, B., In silico pharmacology for drug discovery: methods for virtual ligand screening and profiling. *British Journal of Pharmacology* **2007**, *152* (1), 9-20.
- Ekins, S.; Mestres, J.; Testa, B., In silico pharmacology for drug discovery: methods for virtual ligand screening and profiling. *British Journal of Pharmacology* **2007**, *152* (1), 9-20.
- Emam A; Eweis M; M, E., A new furoquinoline alkaloid with antifungal activity from the leaves of *Ruta chalepensis* L. *Drug Discovery Therapeutics* **2010**, *4* (6), 399-404.
- Ertl, P.; Rohde, B.; Selzer, P., Fast Calculation of Molecular Polar Surface Area as a Sum of Fragment-Based Contributions and Its Application to the Prediction of Drug Transport Properties. *Journal of Medicinal Chemistry* **2000**, *43* (20), 3714-3717.
- Espinel-Ingroff, A., Novel antifungal agents, targets or therapeutic strategies for the treatment of invasive fungal diseases: a review of the literature (2005-2009). *Revista Iberoamericana de Micología* **2009**, *26* (1), 15-22.
- Fu, X.-C.; Wang, G.-P.; Shan, H.-L.; Liang, W.-Q.; Gao, J.-Q., Predicting blood–brain barrier penetration from molecular weight and number of polar atoms. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **2008**, *70* (2), 462-466.

- Garg, N., Synthesis and anticonvulsant activity of substituted quinoline derivatives. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* **2010**, 2 (2), 88-92.
- Gibson, D., Drug-DNA interactions and novel drug design. *Pharmacogenomics J* **2002**, 2 (5), 275-276.
- Glushkov, V. A.; Tolstikov, A. G., Synthesis of substituted 1,2,3,4-tetrahydroquinones by the Povarov reaction. New potentials of the classical reaction. *Russian Chemical Reviews* **2008**, 77 (2), 137.
- Grigos, V. I.; Povarov, L. S.; Mikhailov, B. M., Reactions of Schiff bases with alkyl vinyl ethers. *Russian Chemical Bulletin* **1965**, 14 (12), 2129-2135.
- Grigos, V. I.; Povarov, L. S.; Mikhailov, B. M., Reactions of Schiff bases with alkyl vinyl ethers. *Russian Chemical Bulletin* **1965**, 14 (12), 2129-2135.
- Grossman, R., Polar Reactions under Basic Conditions The Art of Writing Reasonable Organic Reaction Mechanisms. Springer New York: **2003**; pp 50-104.
- Hermitage, S.; Jay, D. A.; Whiting, A., Evidence for the Non-Concerted [4 + 2]-Cycloaddition of N-Aryl Imines when Acting as Both Dienophiles and Dienes under Lewis Acid Catalyzed Conditions. *ChemInform* **2003**, 34 (12), 9633–9636.
- Hoffmann, R.; Woodward, R. B., Conservation of orbital symmetry. *Accounts of Chemical Research* **1968**, 1 (1), 17-22.
- International Network for cancer treatment and research, <http://www.inctr.org/about-inctr/cancer-in-developing-countries/>. Accesado en 11/06/12.
- Ishitani, H.; Kobayashi, S., Catalytic asymmetric aza Diels-Alder reactions using a chiral lanthanide Lewis acid. Enantioselective synthesis of tetrahydroquinoline derivatives using a catalytic amount of a chiral source. *Tetrahedron Letters* **1996**, 37 (41), 7357-7360.
- Jarrahpour, A.; Fathi, J.; Mimouni, M.; Hadda, T.; Sheikh, J.; Chohan, Z.; Parvez, A., Petra, Osiris and Molinspiration (POM) together as a successful

- support in drug design: antibacterial activity and biopharmaceutical characterization of some azo Schiff bases. *Medicinal Chemistry Research*, 1-7
- Jasinski, P.; Welsh, B.; Galvez, J.; Land, D.; Zwolak, P.; Ghandi, L.; Terai, K.; Dudek, A., A novel quinoline, MT477: suppresses cell signaling through Ras molecular pathway, inhibits PKC activity, and demonstrates in vivo anti-tumor activity against human carcinoma cell lines. *Investigational New Drugs* **2008**, *26* (3), 223-232.
 - Kametani, H., Takeda, H., Suzuki, Y., Kai, S., Honda, T. *Heterocycles* **1986**, 3385-2295.
 - Katritzky, A. R.; Jones, R. A., 594. The infrared spectra of polycyclic heteroaromatic compounds. Part I. Monosubstituted quinolines. *Journal of the Chemical Society (Resumed)* **1960**, 2942-2947.
 - Katritzky, A. R.; Rachwal, S.; Rachwal, B., Recent progress in the synthesis of 1,2,3,4,-tetrahydroquinolines. *Tetrahedron* **1996**, *52* (48), 15031-15070.
 - Kennedy, T., Managing the drug discovery/development interface. *Drug Discovery Today* **1997**, *2* (10), 436-444.
 - Kerns, E. H.; Di, L., Chapter 1 - Introduction. In *Drug-like Properties: Concepts, Structure Design and Methods*, Academic Press: San Diego, 2008; pp 3-5.
 - Kerns, E. H.; Di, L., Chapter 3 - Barriers to Drug Exposure in Living Systems. In *Drug-like Properties: Concepts, Structure Design and Methods*, Academic Press: San Diego, 2008; pp 17-1.
 - Kerns, E. H.; Di, L., Chapter 5 - Lipophilicity. In *Drug-like Properties: Concepts, Structure Design and Methods*, Academic Press: San Diego, 2008; pp 43-47.
 - Khalid Mohammed Khan, R. S., Nida Ambreen, Najma Sultana, Saima Tauseef, Aqeel Ahmad; Perveen, S., *Synthesis, antibacterial and antifungal evaluation of norfloxacin derivatives*. **2012**.
 - Khalid Mohammed Khan, R. S., Nida Ambreen, Najma Sultana, Saima Tauseef, Aqeel Ahmad, Perveen, S., *Synthesis, antibacterial and antifungal evaluation of norfloxacin derivatives*. **2012**.

- Kharkar, P.; Deodhar, M.; Kulkarni, V., Design, synthesis, antifungal activity, and ADME prediction of functional analogues of terbinafine. *Medicinal Chemistry Research* **2009**, *18* (6), 421-432.
- Klopman, G.; Stefan, L. R.; Saiakhov, R. D., ADME evaluation: 2. A computer model for the prediction of intestinal absorption in humans. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* **2002**, *17* (4–5), 253-263.
- Kobayashi, S.; Ishitani, H.; Nagayama, S. Ln(OTf)₃- or Sc(OTf)₃-Catalyzed Three Components Coupling Reactions Between Aldehydes, Amines, and Dienes or Alkenes. Efficient Syntheses of Pyridine and Quinoline Derivatives. *Synthesis* **1995**, *26* (45), 1195-1202.
- Kobayashi, S.; Ishitani, H.; Nagayama, S., Lanthanide Triflate Catalyzed Imino Diels-Alder Reactions; Convenient Syntheses of Pyridine and Quinoline Derivatives. *Synthesis* **1995**, *1995* (09), 1195-1202.
- Kobayashi, S.; Sugiura, M.; Kitagawa, H.; Lam, W. W. L., Rare-Earth Metal Triflates in Organic Synthesis. *Chemical Reviews* **2002**, *102* (6), 2227-2302.
- Kouznetsov, V. V., Recent synthetic developments in a powerful imino Diels–Alder reaction (Povarov reaction): application to the synthesis of N-polyheterocycles and related alkaloids. *Tetrahedron* **2009**, *65* (14), 2721-2750.
- Kouznetsov, V. V.; Gómez-Barrio, A., Recent developments in the design and synthesis of hybrid molecules based on aminoquinoline ring and their antiparasitic evaluation. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2009**, *44* (8), 3091-3113.
- Kouznetsov, V. V.; Meléndez Gómez, C. M.; Urbina González, J. M.; Stashenko, E. E.; Bahsas, A.; Amaro-Luis, J., Synthesis and spectral data of quinoline products obtained by reaction of N-(4-pyridinylidene)anilines and N-benzylideneaniline with 2,2-dimethoxypropane (kametani reaction). *Journal of Heterocyclic Chemistry* **2007**, *44* (3), 551-555.
- Kouznetsov, V.V., Merchan Arenas, D.R., Arvelo, F., Bello Forero, J.S., Sojo F. Muñoz A. 4-Hydroxy-3-methoxyphenyl substituted 3-methyl-tetrahydroquinoline

derivatives obtained through imino Diels-Alder reactions as potential antitumoral agents. *Letters in Drug Design & Discovery* **2010**, 7 (9), 632-639.

- Kulagowski, J. J.; Baker, R.; Curtis, N. R.; Mawer, I. M.; Moseley, A. M.; Ridgill, M. P.; Rowley, M.; Stansfield, I.; Leeson, P. D., 3'-(Arylmethyl)- and 3'-(Aryloxy)-3-phenyl-4-hydroxyquinolin- 2(1H)-ones: Orally Active Antagonists of the Glycine Site on the NMDA Receptor. *Journal of Medicinal Chemistry* **1994**, 37 (10), 1402-1405.
- Lin, J. H.; Lu, A. Y. H., Role of Pharmacokinetics and Metabolism in Drug Discovery and Development. *Pharmacological Reviews* **1997**, 49 (4), 403-449.
- Lipinski, C. A., Chapter 11 Filtering in Drug Discovery. In *Annual Reports in Computational Chemistry*, David, C. S., Ed. Elsevier: **2005**; Vol. Volume 1, 155-168.
- Lipinski, C. A., Drug-like properties and the causes of poor solubility and poor permeability. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods* **2000**, 44 (1), 235-249.
- Lipinski, C. A.; Lombardo, F.; Dominy, B. W.; Feeney, P. J., Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews* **2001**, 46 (1–3), 3-26.
- Liu, B.; You, Q. D.; Li, Z. Y., Design, synthesis and antitumor activity of 6,7-disubstituted-4-(heteroaryl amino)quinoline-3-carbonitrile derivatives. *Chinese Chemical Letters* **2010**, 21 (5), 554-557.
- Loeffler, J.; Stevens, D. A., Antifungal Drug Resistance. *Clinical Infectious Diseases* **2003**, 36 (Supplement 1), S31-S41.
- Madapa, S.; Tusi, Z.; Batra, S. Advances in the Syntheses of Quinoline and Quinoline-Annulated Ring Systems. *ChemInform* **2009**, 40 (15), 1116-1183.
- Makioka, Y., Shindo, T., Taniguchi, Y., Fujiwara, Y. Ytterbium(III) Triflate Catalyzed Synthesis of Quinoline Derivatives from N-Arylaldimine and Vinyl Ethers. *Synthesis*. **1995**, 801-804.

- Marella, A.; Tanwar, O. P.; Saha, R.; Ali, M. R.; Srivastava, S.; Akhter, M.; Shaquiquzzaman, M.; Alam, M. M., Quinoline: A versatile heterocyclic. *Saudi Pharmaceutical Journal* (0).
- Marsi, M.; Gladysz, J. A., Organic transformations via metal silane reagents: syntheses of vinyl ethers from dimethyl ketals and $(\text{CO})_5\text{MnSi}(\text{CH}_3)_3$. *Tetrahedron Letters* **1982**, 23 (6), 631-634.
- Mehrotra, Ranjana, Tyagi, Gunjan, Jangir, Deepak. DNA-Drug Interaction. *SciTopics*. Mayo 25, **2012**, de http://www.scitopics.com/DNA_Drug_Interaction.html
- Meléndez Gómez, C. M.; Kouznetsov, V. V.; Sortino, M. A.; Álvarez, S. L.; Zacchino, S. A., In vitro antifungal activity of polyfunctionalized 2-(hetero)arylquinolines prepared through imino Diels–Alder reactions. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2008**, 16 (17), 7908-7920.
- Metwally, K. A.; Abdel-Aziz, L. M.; Lashine, E.-S. M.; Husseiny, M. I.; Badawy, R. H., Hydrazones of 2-aryl-quinoline-4-carboxylic acid hydrazides: Synthesis and preliminary evaluation as antimicrobial agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2006**, 14 (24), 8675-8682.
- Muñoz A., Sojo F., Merchan Arenas, D., Kouznetsov, V.V., Arvelo, F. Cytotoxic effects of new trans 2,4-diaryl-r-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolines and their interaction with antitumoral drugs gemcitabine and paclitaxel on cellular lines of human breast cancer. *Chemico-Biological Interactions* **2011**, 189 (3), 215-221.
- Muñoz, A.; Sojo, F.; Arenas, D. R. M.; Kouznetsov, V. V.; Arvelo, F., Cytotoxic effects of new trans-2,4-diaryl-r-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolines and their interaction with antitumoral drugs gemcitabine and paclitaxel on cellular lines of human breast cancer. *Chemico-Biological Interactions* **2011**, 189 (3), 215-221.
- Musiol, R.; Jampilek, J.; Buchta, V.; Silva, L.; Niedbala, H.; Podeszwa, B.; Palka, A.; Majerz-Maniecka, K.; Oleksyn, B.; Polanski, J., Antifungal properties of new series of quinoline derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2006**, 14 (10), 3592-3598.

- Nakamoto, K.; Tsuboi, M.; Strahan, G. D., DNA Structures and Spectra. En *Drug–DNA Interactions, John Wiley & Sons, Inc.*: **2008**; pp 1-118.
- Nakamoto, K.; Tsuboi, M.; Strahan, G. D., Groove-Binding Drugs. En *Drug–DNA Interactions, John Wiley & Sons, Inc.*: **2008**; pp 209-244
- Nakamoto, K.; Tsuboi, M.; Strahan, G. D., Intercalating Drugs. En *Drug–DNA Interactions, John Wiley & Sons, Inc.*: **2008**; pp 119-208.
- Nakamoto, K.; Tsukada, I.; Tanaka, K.; Matsukura, M.; Haneda, T.; Inoue, S.; Murai, N.; Abe, S.; Ueda, N.; Miyazaki, M.; Watanabe, N.; Asada, M.; Yoshimatsu, K.; Hata, K., Synthesis and evaluation of novel antifungal agents-quinoline and pyridine amide derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2010**, *20* (15), 4624-4626.
- Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G., The Diels–Alder Reaction in Total Synthesis. *Angewandte Chemie International Edition* **2002**, *41* (10), 1668-1698.
- Ning, Y.-C., Interpretation of Infrared Spectra. In Interpretation of Organic Spectra, John Wiley & Sons (Asia) Pte Ltd: **2011**; pp 129-146.
- Pagliara, A.; Reist, M.; Geinoz, S.; Carrupt, P.-A.; Testa, B., Evaluation and Prediction of Drug Permeation. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* **1999**, *51* (12), 1339-1357.
- Pandeya, S. N.; Sriram, D.; Nath, G.; De Clercq, E., Synthesis, antibacterial, antifungal and anti-HIV activities of norfloxacin Mannich bases. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2000**, *35* (2), 249-255.
- Pérez, P.; Ribas, J. C., Cell wall analysis. *Methods* **2004**, *33* (3), 245-251.
- Piñeros, M.; Hernández, G.; Bray, F., Increasing mortality rates of common malignancies in Colombia. *Cancer* **2004**, *101* (10), 2285-2292.
- Portugal, J. Evaluation of molecular descriptors for antitumor drugs with respect to noncovalent binding to DNA and antiproliferative activity. *BMC Pharmacology* **2009**, *9*, 11-26.

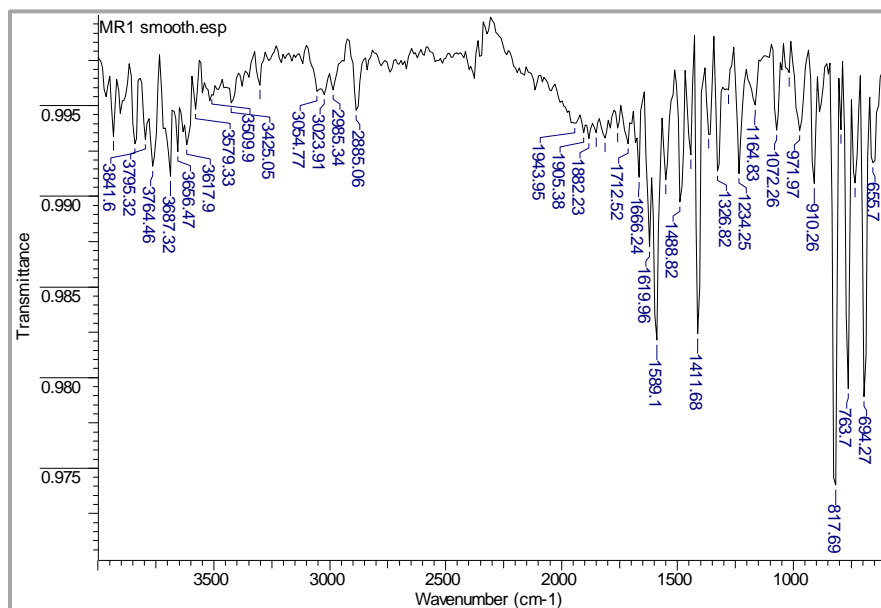
- Povarov, L. S.; Grigos, V. I.; Mikhailov, B. M., Reaction of benzylideneaniline with some unsaturated compounds. *Russian Chemical Bulletin* **1963**, 12 (11), 1878-1880.
- Povarov, L. S.; Grigos, V. I.; Shostakovskii, S. M.; Mikhailov, B. M., Reaction of anils with vinyl butyl sulfide. *Russian Chemical Bulletin* **1965**, 14 (10), 1858-1860.
- Pretsch, E.; Bühlmann, P.; Badertscher, M., IR Spectroscopy Structure Determination of Organic Compounds. Springer Berlin Heidelberg: 2009; pp 1-67
- Qiu, C.-J.; Zhang, Y.-C.; Gao, Y.; Zhao, J.-Q., Novel Schiff-base complexes of methyltrioxorhenium (VII) and their performances in epoxidation of cyclohexene. *Journal of Organometallic Chemistry* **2009**, 694 (21), 3418-3424.
- Raevsky, O. A.; Schaper, K.-J., Quantitative estimation of hydrogen bond contribution to permeability and absorption processes of some chemicals and drugs. *European Journal of Medicinal Chemistry* **1998**, 33 (10), 799-807.
- Rai, M.; Mares, D., Plant-derived antimycotics: current trends and future prospects. Food Products Press: 2003.
- Reddy, B. S. P.; Sondhi, S. M.; Lown, J. W., Synthetic DNA minor groove-binding drugs. *Pharmacology & Therapeutics* **1999**, 84 (1), 1-111.
- Reichardt, C. Welton, T. Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry. *Wiley-VCH*. **2001**, 28.
- Rey, S.; Caron, G.; Ermondi, G.; Gaillard, P.; Pagliara, A.; Carrupt, P.-A.; Testa, B., Development of molecular hydrogen-bonding potentials (MHBPs) and their application to structure–permeation relations. *Journal of Molecular Graphics and Modelling* **2001**, 19 (6), 521-535.
- Sankaran, M.; Kumarasamy, C.; Chokkalingam, U.; Mohan, P. S., Synthesis, antioxidant and toxicological study of novel pyrimido quinoline derivatives from 4-hydroxy-3-acyl quinolin-2-one. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2010**, 20 (23), 7147-7151.

- Schmidt, R. R., Hetero-Diels-Alder reaction in highly functionalized natural product synthesis. *Accounts of Chemical Research* **1986**, *19* (8), 250-259.
- Schreiber, S. L., Organic synthesis toward small-molecule probes and drugs. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **2011**.
- Smith, D. A.; van de Waterbeemd, H.; Walker, D. K., Physicochemistry. In *Pharmacokinetics and Metabolism in Drug Design*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: 2006; pp 1-18.
- Smith, P. A.; Sorich, M. J.; Low, L. S. C.; McKinnon, R. A.; Miners, J. O., Towards integrated ADME prediction: past, present and future directions for modelling metabolism by UDP-glucuronosyltransferases. *Journal of Molecular Graphics and Modelling* **2004**, *22* (6), 507-517.
- Streckowski, L.; Mokrosz, J. L.; Honkan, V. A.; Czarny, A.; Cegla, M. T.; Wydra, R. L.; Patterson, S. E.; Schinazi, R. F., Synthesis and quantitative structure-activity relationship analysis of 2-(aryl or heteroaryl)quinolin-4-amines, a new class of anti-HIV-1 agents. *Journal of Medicinal Chemistry* **1991**, *34* (5), 1739-1746.
- Testa, B.; Krämer, S. D., The Biochemistry of Drug Metabolism – An Introduction. *Chemistry & Biodiversity* **2006**, *3* (10), 1053-1101.
- Urbina, J. M.; Cortés, J. C. G.; Palma, A.; López, S. N.; Zacchino, S. A.; Enriz, R. D.; Ribas, J. C.; Kouznetzov, V. V., Inhibitors of the fungal cell wall. Synthesis of 4-aryl-4-N-arylamine-1-butenes and related compounds with inhibitory activities on $\beta(1-3)$ glucan and chitin synthases. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2000**, *8* (4), 691-698.
- Utsugi, T.; Aoyagi, K.; Asao, T.; Okazaki, S.; Aoyagi, Y.; Sano, M.; Wierzba, K.; Yamada, Y., Antitumor Activity of a Novel Quinoline Derivative, TAS-103, with Inhibitory Effects on Topoisomerases I and II. *Cancer Science* **1997**, *88* (10), 992-1002.
- Utsugi, T.; Aoyagi, K.; Asao, T.; Okazaki, S.; Aoyagi, Y.; Sano, M.; Wierzba, K.; Yamada, Y., Antitumor Activity of a Novel Quinoline Derivative, TAS-103, with

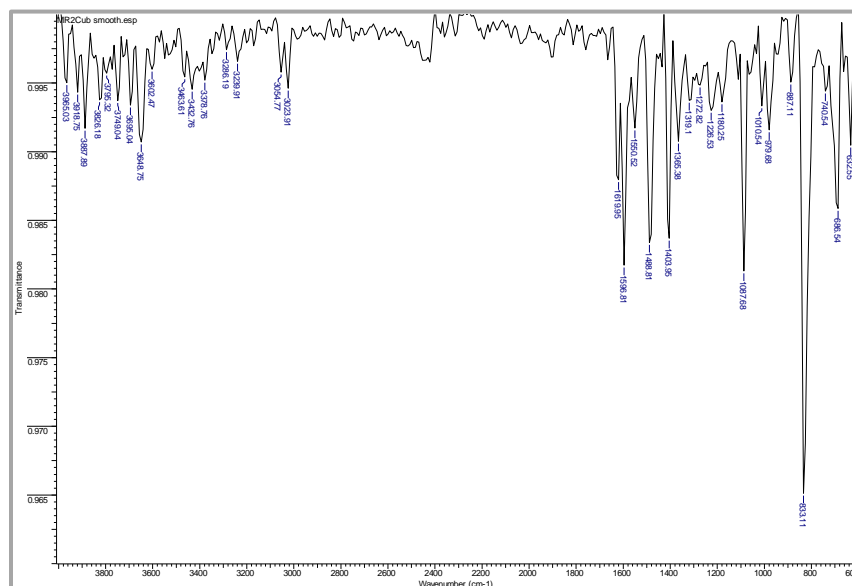
- Inhibitory Effects on Topoisomerases I and II. *Cancer Science* **1997**, *88* (10), 992-1002.
- V. Kouznetsov, V.; A. Rojas Ruiz, F.; Y. Vargas Mendez, L.; P. Gupta, M., Simple C-2-Substituted Quinolines and their Anticancer Activity. *Letters in Drug Design and Discovery* **2012**, *9* (7), 680-686.
 - Van de Waterbeemd, H.; Carter, R.E.; Grassy, G.; Kubinyi, H.; Martin, Y.C.; Tute, M.S.; Willett, P. Glossary of terms used in computational drug design. *Pure Appl. Chem* **1997**, *69* (6), 1137-1152
 - Van de Waterbeemd, H.; Gifford, E., ADMET in silico modelling: towards prediction paradise? *Nat Rev Drug Discov* **2003**, *2* (3), 192-204.
 - van de Waterbeemd, H.; Gifford, E., ADMET in silico modelling: towards prediction paradise? *Nat Rev Drug Discov* **2003**, *2* (3), 192-204.
 - van de Waterbeemd, H.; Smith, D. A.; Jones, B. C., Lipophilicity in PK design: methyl, ethyl, futile. *Journal of Computer-Aided Molecular Design* **2001**, *15* (3), 273-286.
 - Vargas M, L. Y.; Castelli, M. a. V.; Kouznetsov, V. V.; Urbina G, J. M.; López, S. N.; Sortino, M.; Enriz, R. D.; Ribas, J. C.; Zacchino, S., In vitro antifungal activity of new series of homoallylamines and related compounds with inhibitory properties of the synthesis of fungal cell wall polymers. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2003**, *11* (7), 1531-1550.
 - Vistoli, G.; Pedretti, A.; Testa, B., Assessing drug-likeness – what are we missing? *Drug Discovery Today* **2008**, *13* (7–8), 285-294.
 - Wamser, C. A., Equilibria in the System Boron Trifluoride—Water at 25°. *Journal of the American Chemical Society* **1951**, *73* (1), 409-416.
 - Wessel, M. D.; Jurs, P. C.; Tolan, J. W.; Muskal, S. M., Prediction of Human Intestinal Absorption of Drug Compounds from Molecular Structure. *Journal of Chemical Information and Computer Sciences* **1998**, *38* (4), 726-735.
 - Yadav, R. A.; Singh, I. S., Vibrational studies of trifluoromethyl benzene derivatives—III. p-trifluoromethyl aniline. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular Spectroscopy* **1985**, *41* (1–2), 191-197.

ANEXO A. Espectros de IR de las *N*-arilaldiminas 1a-4c

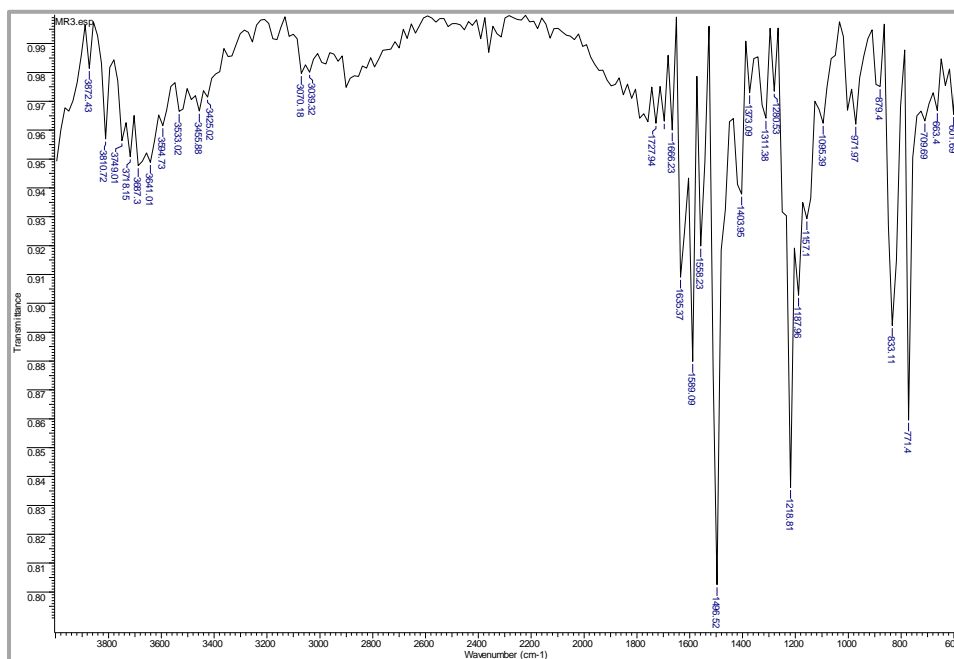
Anexo 1. Espectro de infrarrojo del compuesto *N*-(4-piridinilmetileno)-anilina (1a)



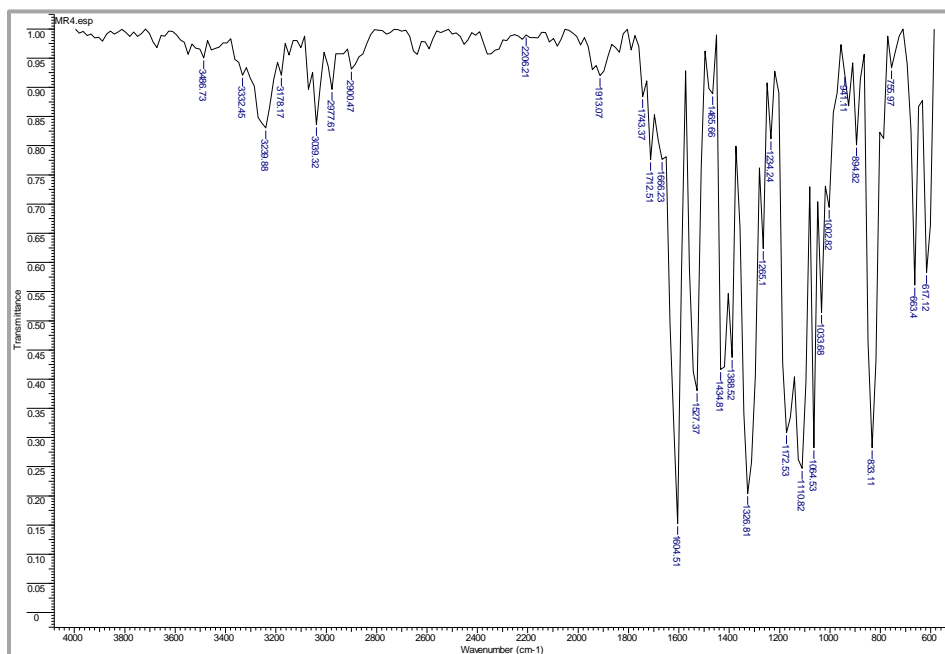
Anexo 2. Espectro de infrarrojo del compuesto 4-cloro-*N*-(4-piridinilmetileno)-anilina (2a)



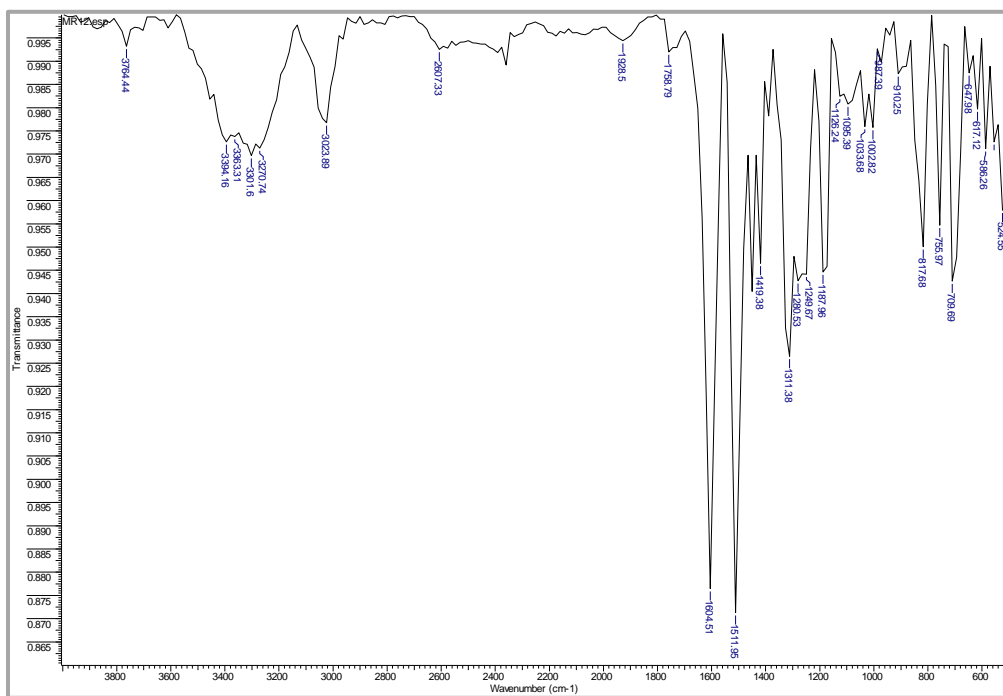
Anexo 3. Espectro de infrarrojo del compuesto 4-fluoro-*N*-(4-piridinilmetileno)-anilina (3a)



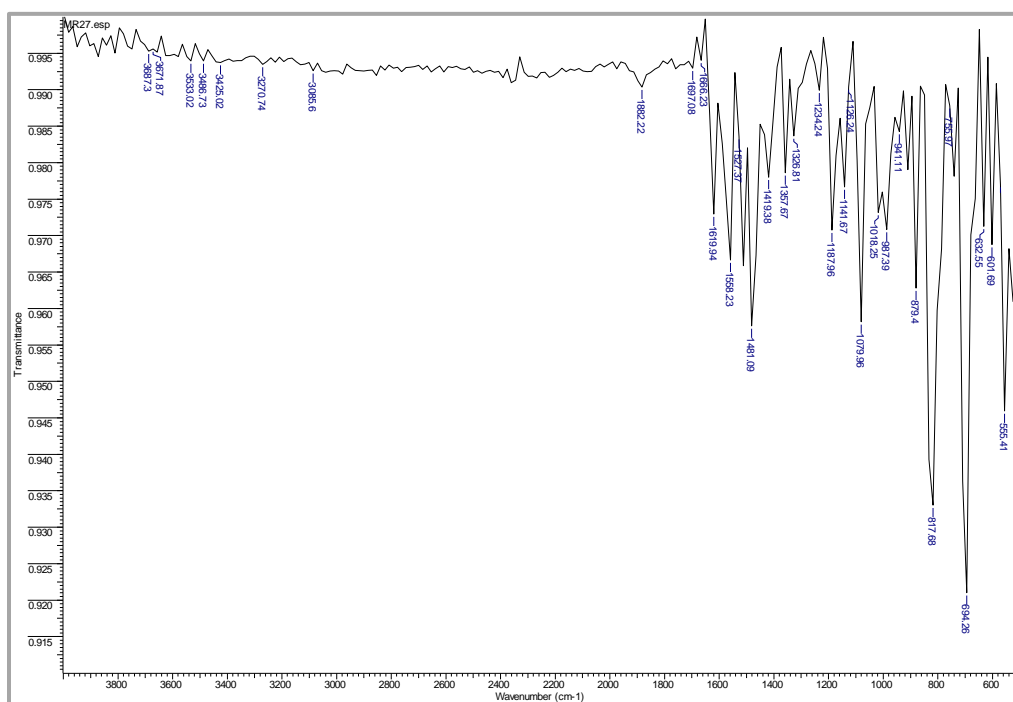
Anexo 4. Espectro de infrarrojo del compuesto N-(4-piridinilmetil)-4-(trifluorometil)-anilina (**4a**)



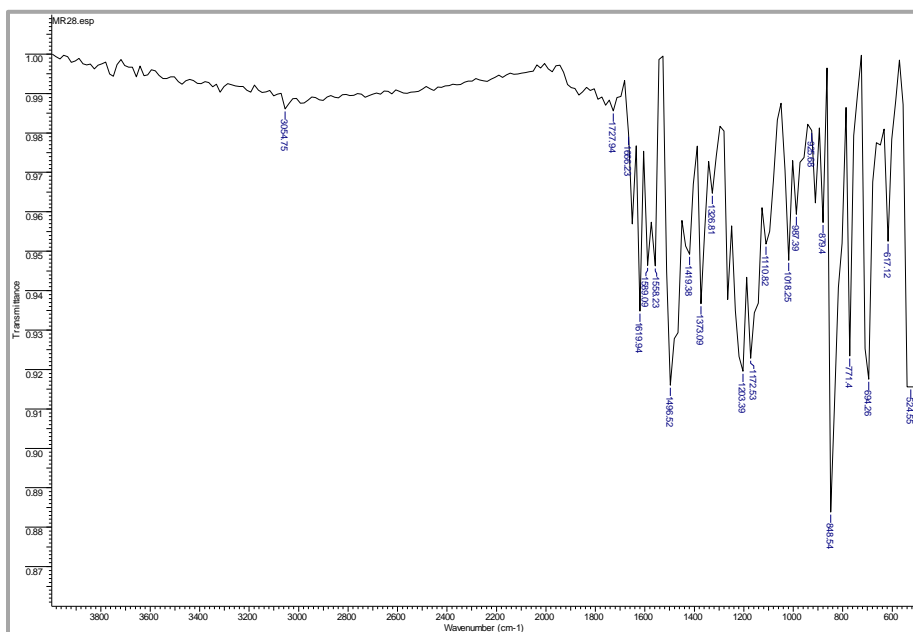
Anexo 5. Espectro de infrarrojo del compuesto N-(3-piridinilmetil)-anilina (**1b**)



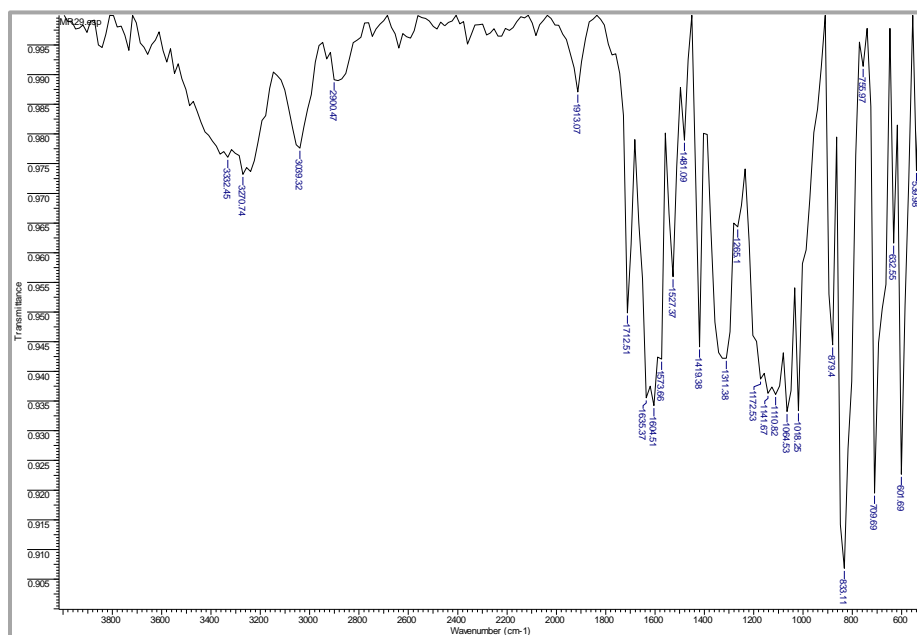
Anexo 6. Espectro de infrarrojo del compuesto 4-cloro-N-(3-piridinilmetilen)-anilina (**2b**)



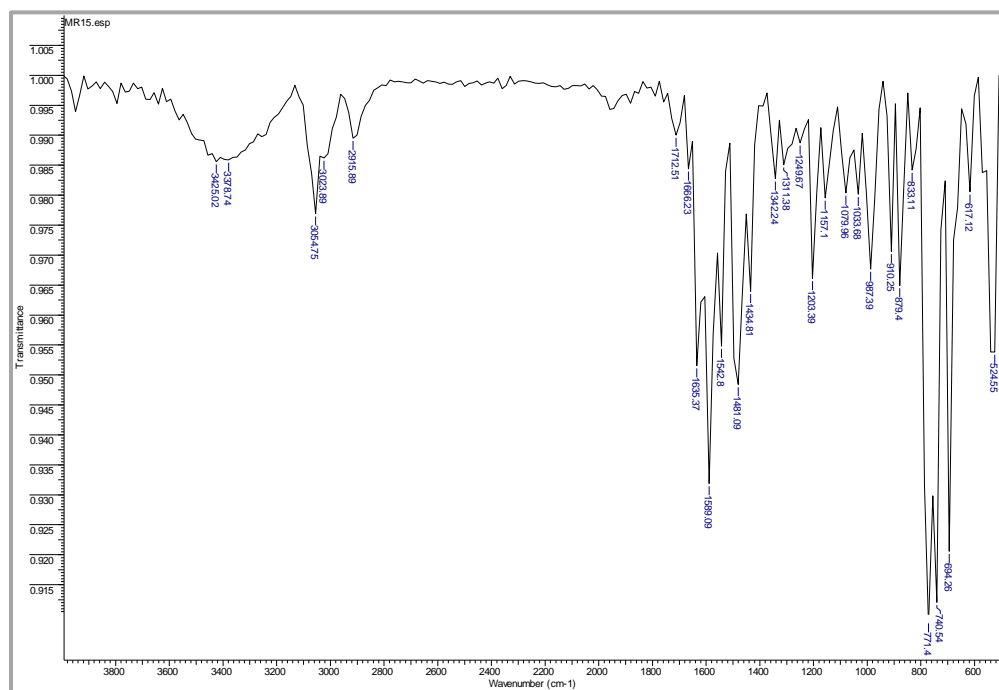
Anexo 7. Espectro de infrarrojo del compuesto 4-fluoro-N-(3-piridinilmetilen)-anilina (**3b**)



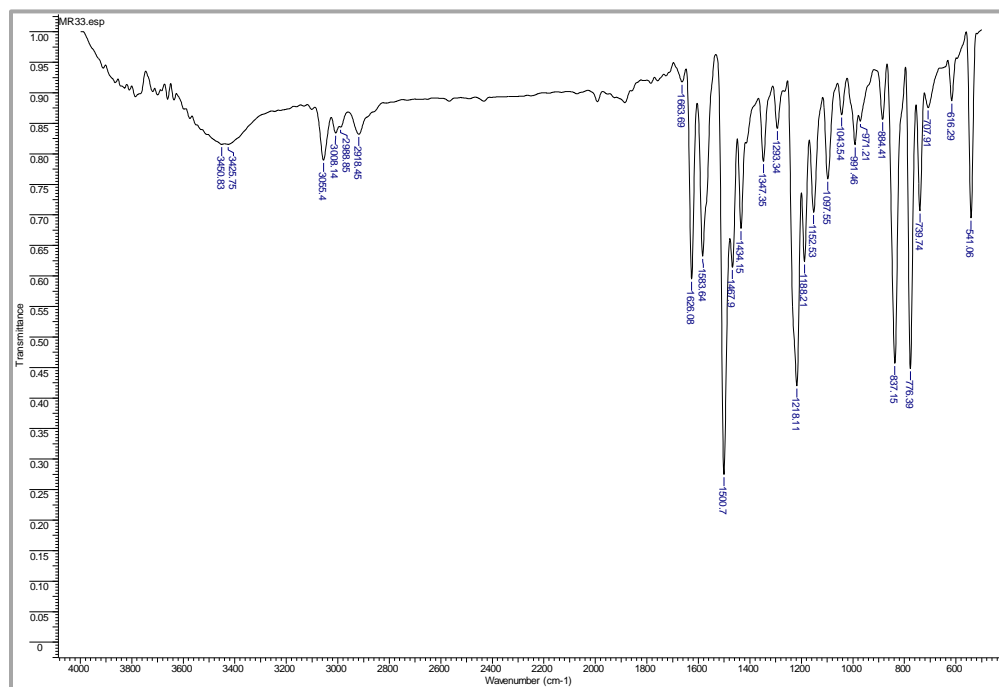
Anexo 8. Espectro de infrarrojo del compuesto N-(3-piridinilmetileno)-4-(trifluorometil)-anilina (**4b**)



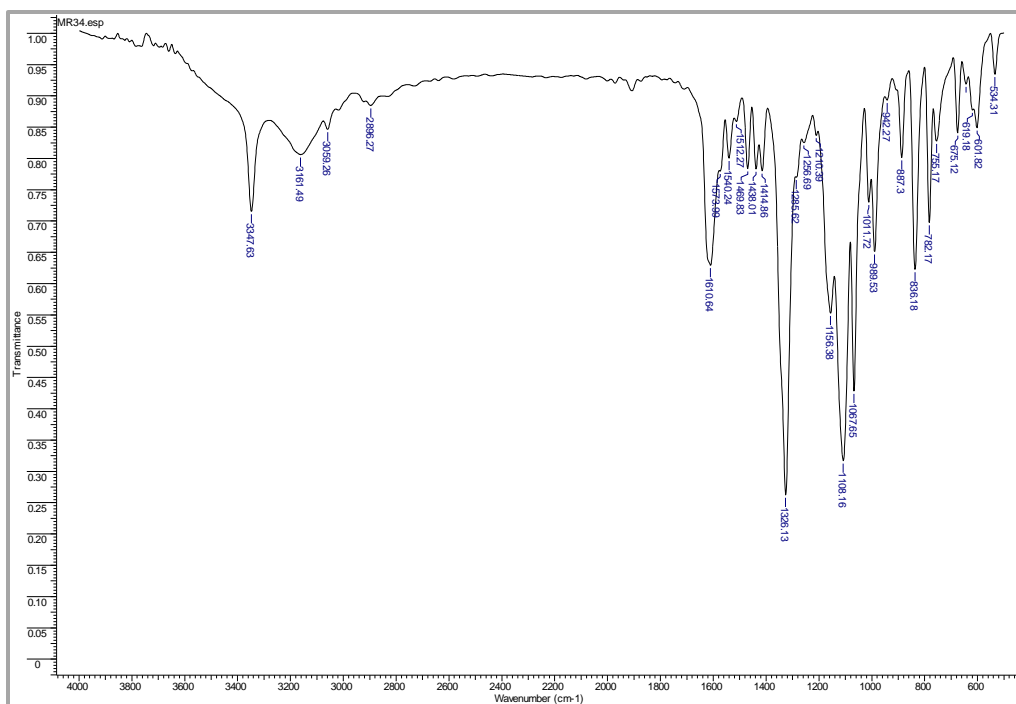
Anexo 9. Espectro de infrarrojo del compuesto N-(2-piridinilmetileno)-anilina (1c**)**



Anexo 10. Espectro de infrarrojo del compuesto 4-fluoro-N-(2-piridinilmetileno)-anilina (3c**)**

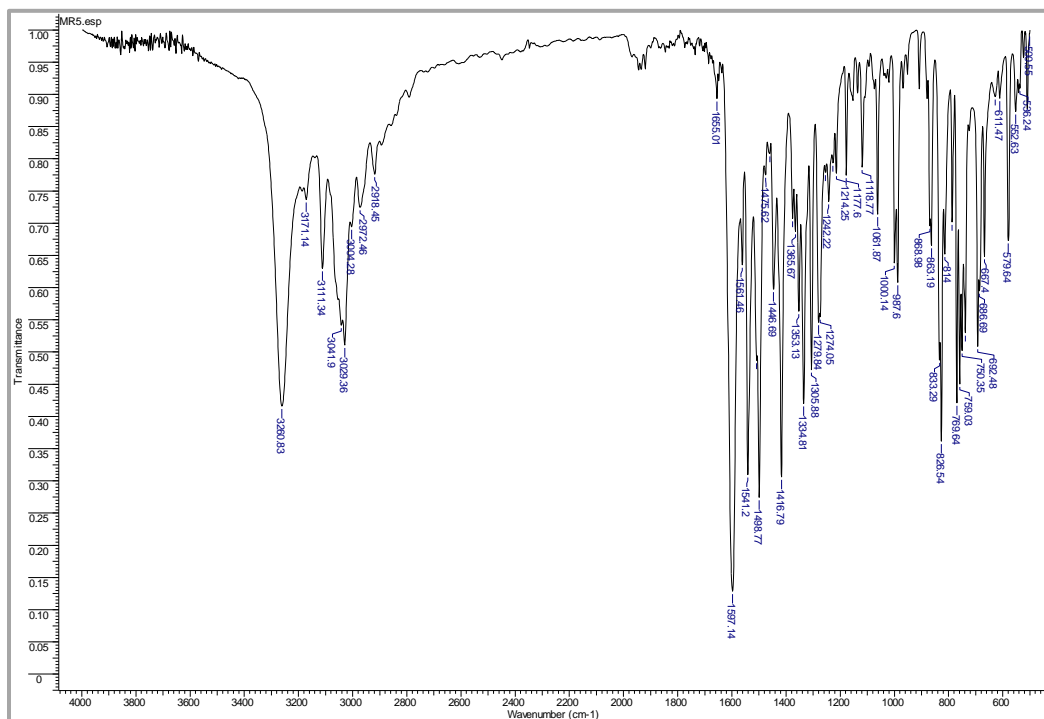


Anexo 11. Espectro de infrarrojo del compuesto N-(2-piridinilmetileno)-4-(trifluorometil)-anilina (**4c**)

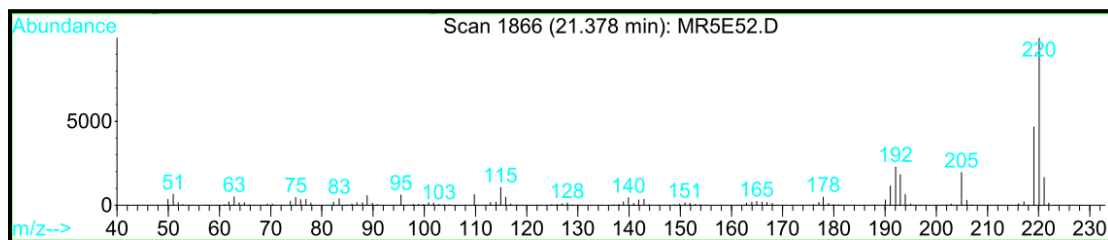


ANEXO B. Espectros de IR, CG-EM, EM-IES, ¹H-RMN, ¹³C-RMN y DEPT 153 de las 4-metil-2-piridinilquinolinas seleccionadas (5-8)

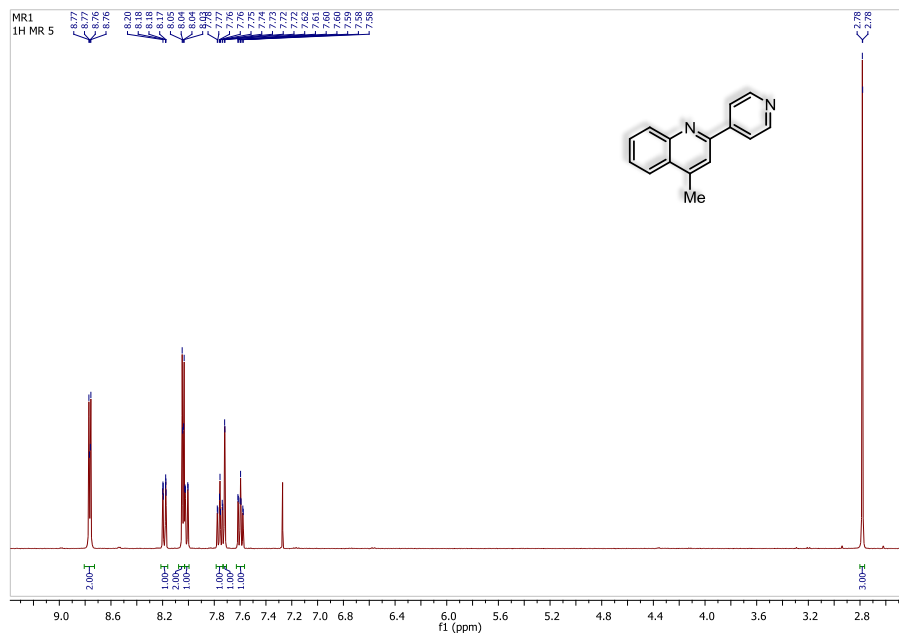
Anexo 2.1 Espectro de infrarrojo del compuesto 4-metil-2-(4-piridinil)-quinolina (5a)



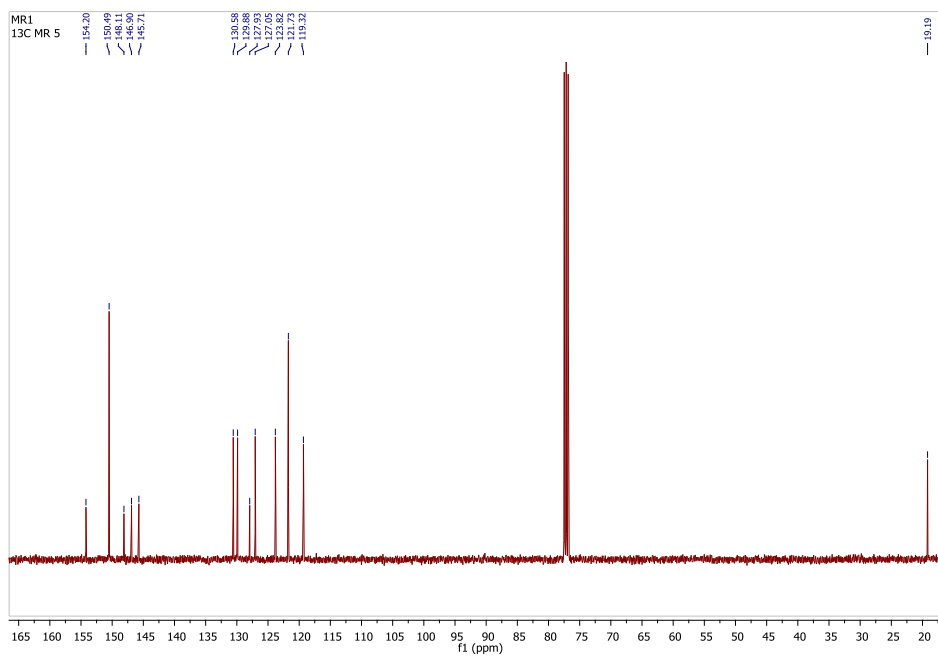
Anexo 2.2 Espectro de masas con ionización por impacto de electrones del compuesto 4-metil-2-(4-piridinil)-quinolina (5a)



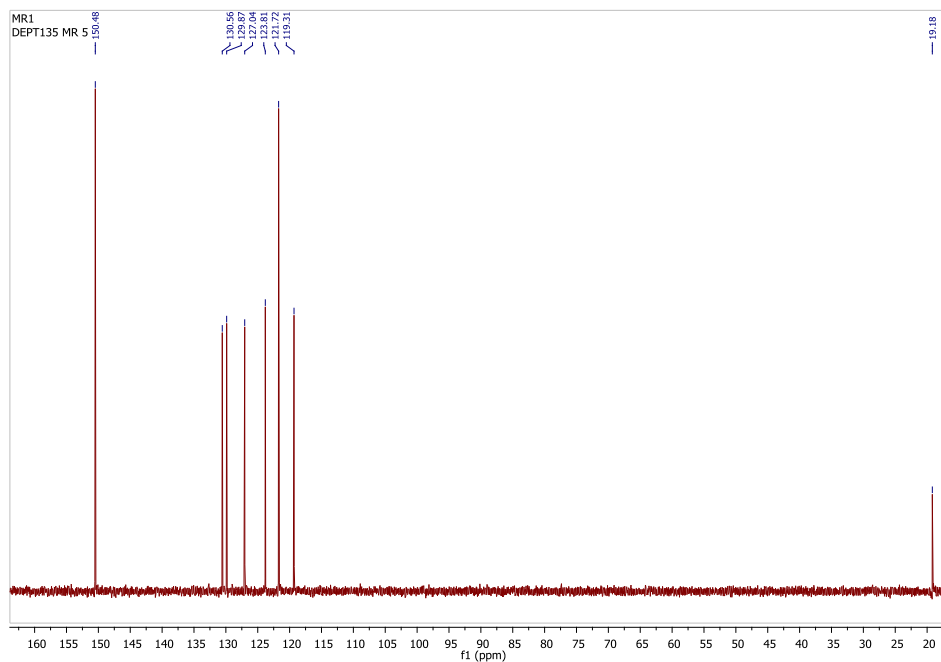
Anexo 2.3 Espectro de ^1H -RMN del compuesto 4-metil-2-(4-piridinil)-quinolina (**5a**)



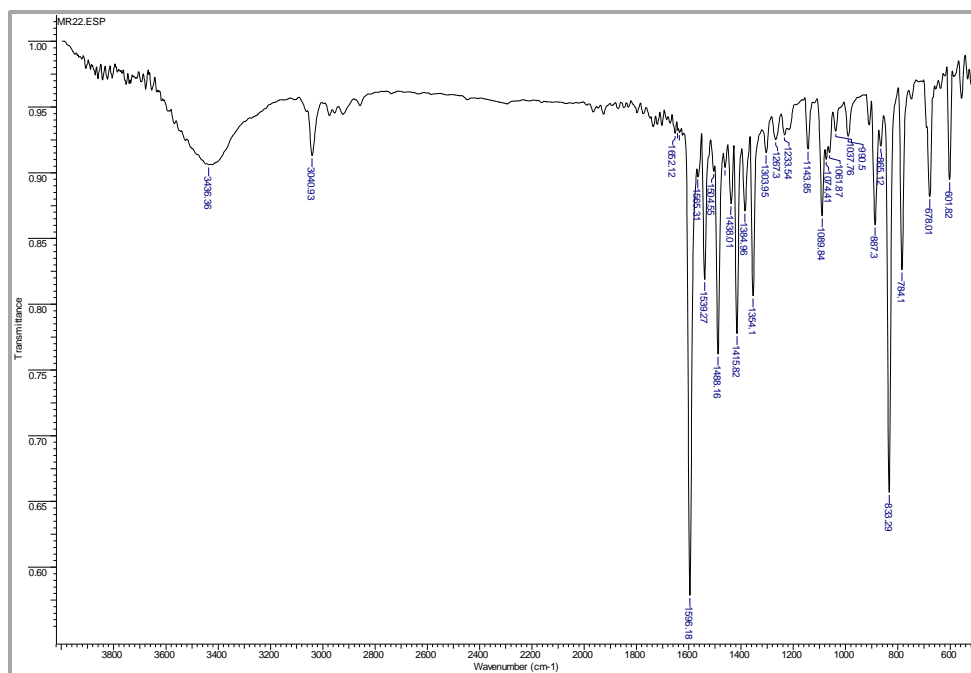
Anexo 2.4 Espectro de ^{13}C -RMN del compuesto 4-metil-2-(4-piridinil)-quinolina (**5a**)



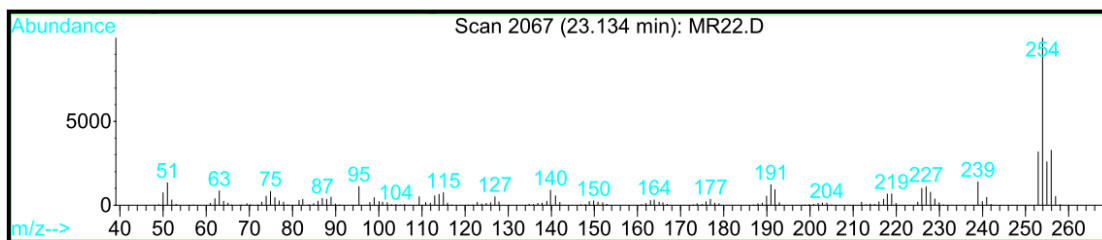
Anexo 2.5 Espectro de DEPT 135 del compuesto 4-metil-2-(4-piridinil)-quinolina (**5a**)



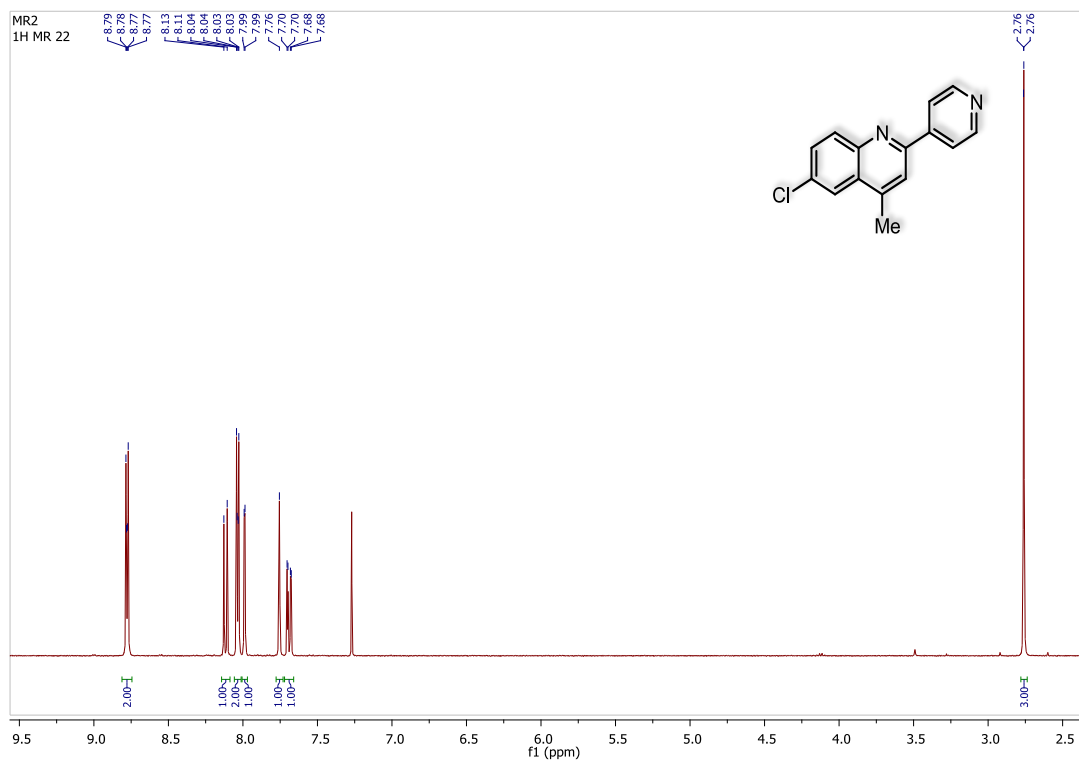
Anexo 2.6 Espectro de infrarrojo del compuesto 6-cloro-4-metil-2-(4-piridinil)-quinolina (**6a**)



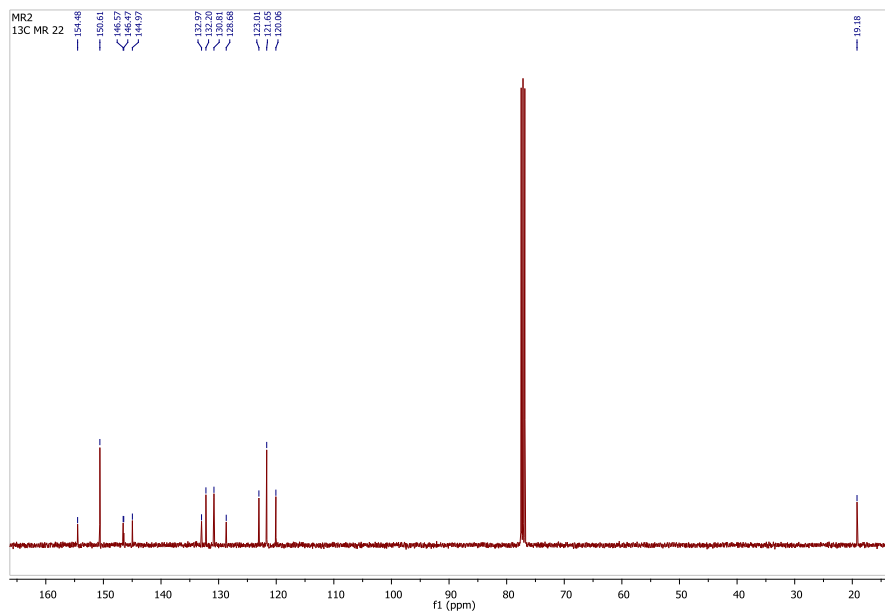
Anexo 2.7 Espectro de masas con ionización por impacto de electrones del compuesto 6-cloro-4-metil-2-(4-piridinil)-quinolina (**6a**)



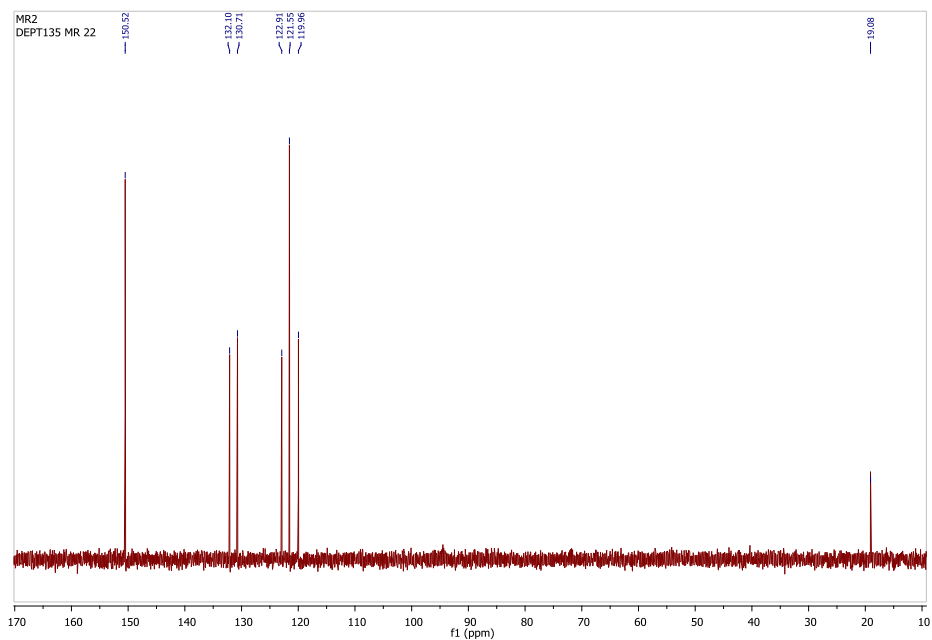
Anexo 2.8 Espectro de ^1H -RMN del compuesto 6-cloro-4-metil-2-(4-piridinil)-quinolina (**6a**)



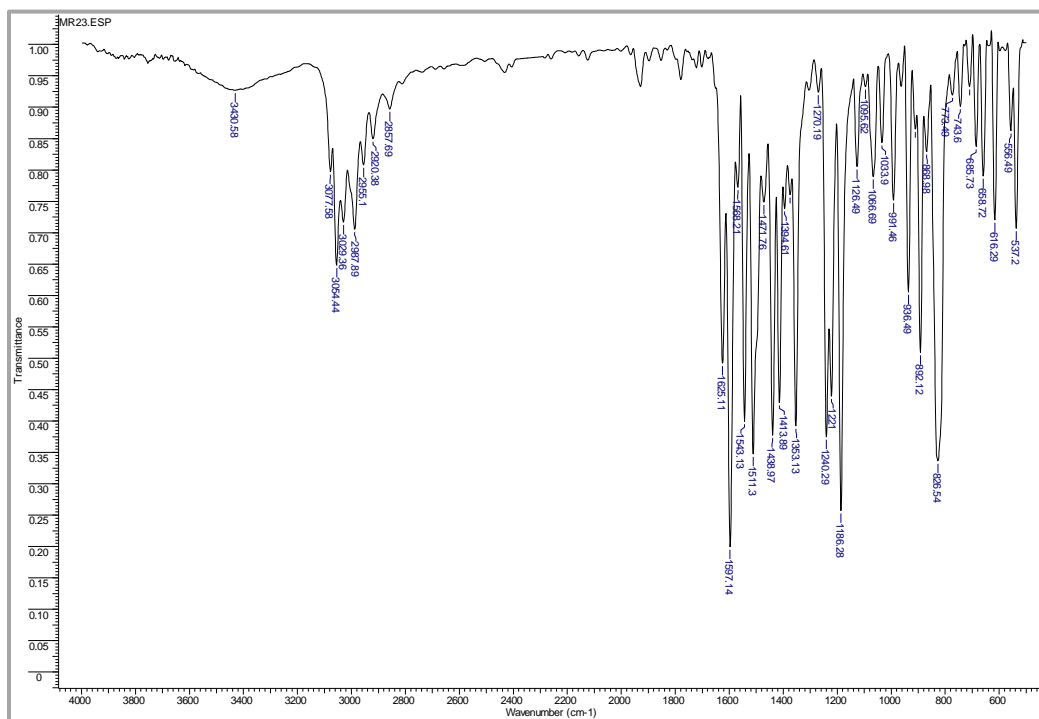
Anexo 2.9 Espectro de ^{13}C -RMN del compuesto 6-cloro-4-metil-2-(4-piridinil)-quinolina **(6a)**



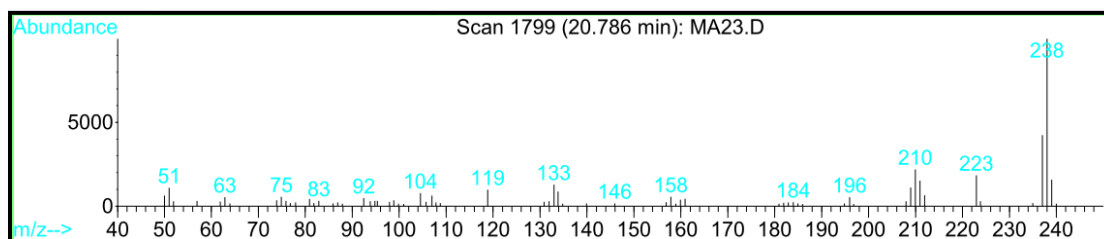
Anexo 2.10 Espectro de DEPT 135 del compuesto 6-cloro-4-metil-2-(4-piridinil)-quinolina **(6a)**



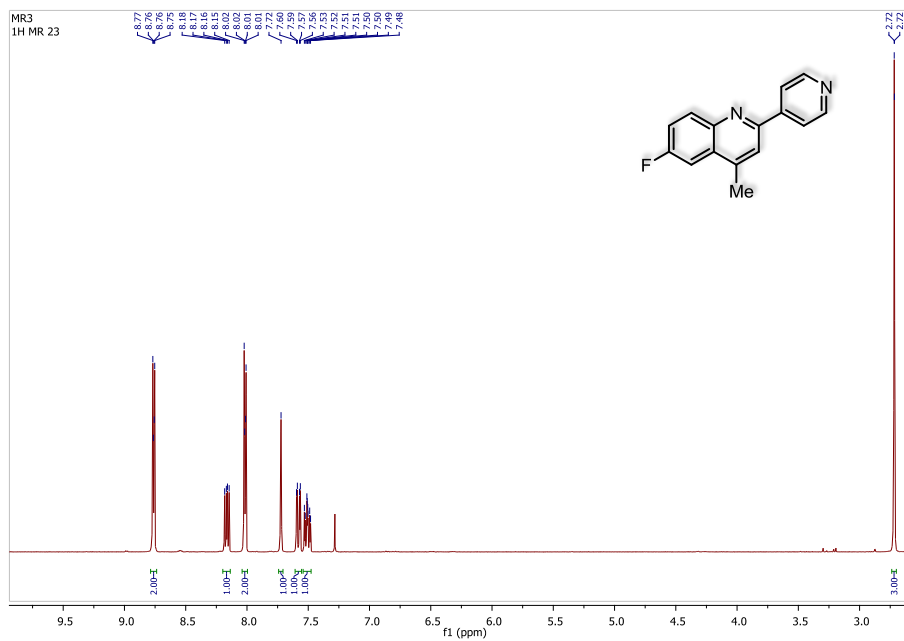
Anexo 2.11 Espectro de infrarrojo del compuesto 6-fluoro-4-metil-2-(4-piridinil)-quinolina (**7a**)



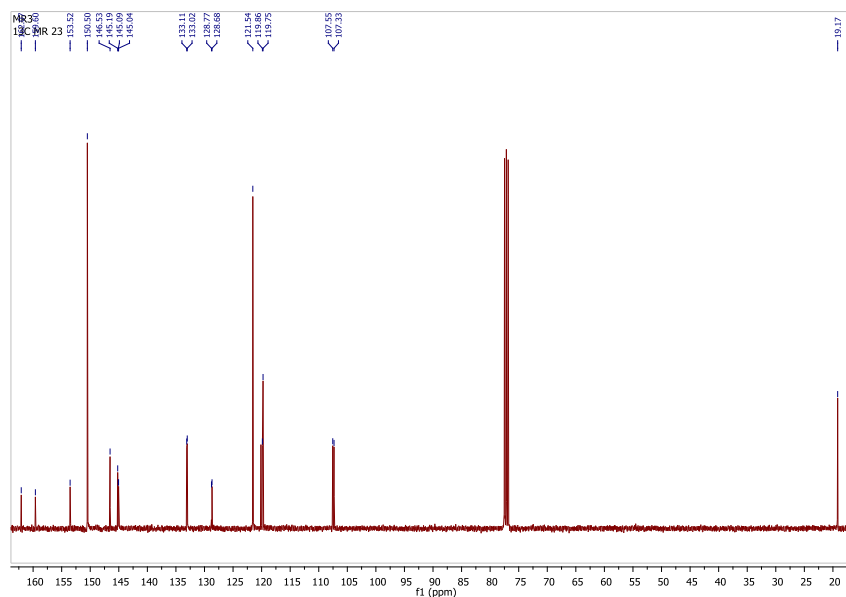
Anexo 2.12 Espectro de masas con ionización por impacto de electrones del compuesto 6-fluoro-4-metil-2-(4-piridinil)-quinolina (**7a**)



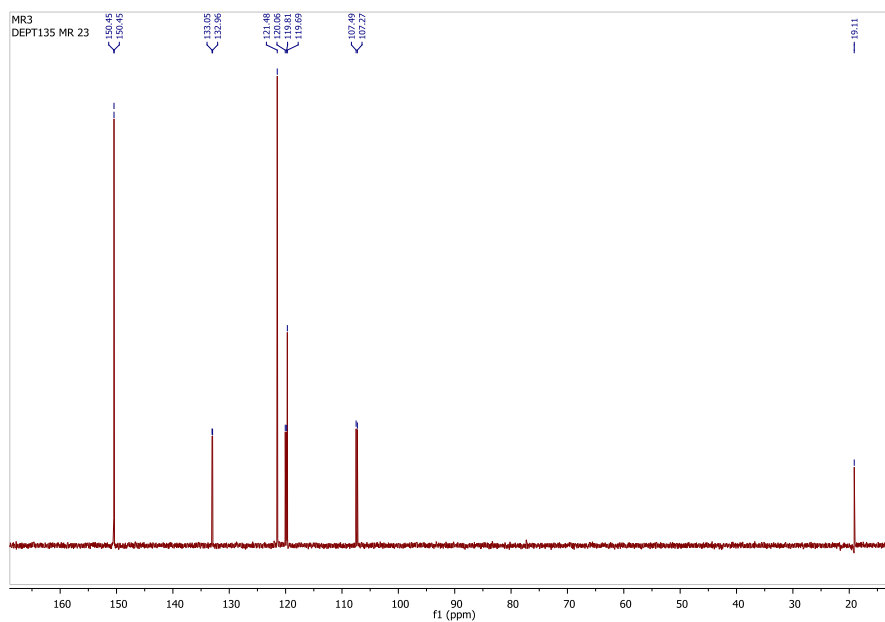
Anexo 2.13 Espectro de ^1H -RMN del compuesto 6-fluoro-4-metil-2-(4-piridinil)-quinolina (**7a**)



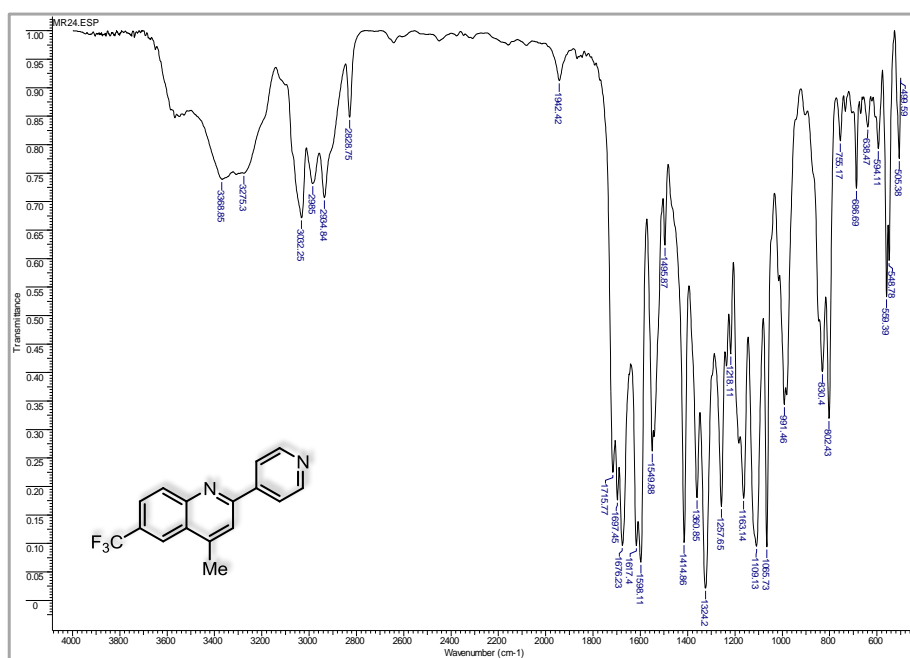
Anexo 2.14 Espectro de ^{13}C -RMN del compuesto 6-fluoro-4-metil-2-(4-piridinil)-quinolina (**7a**)



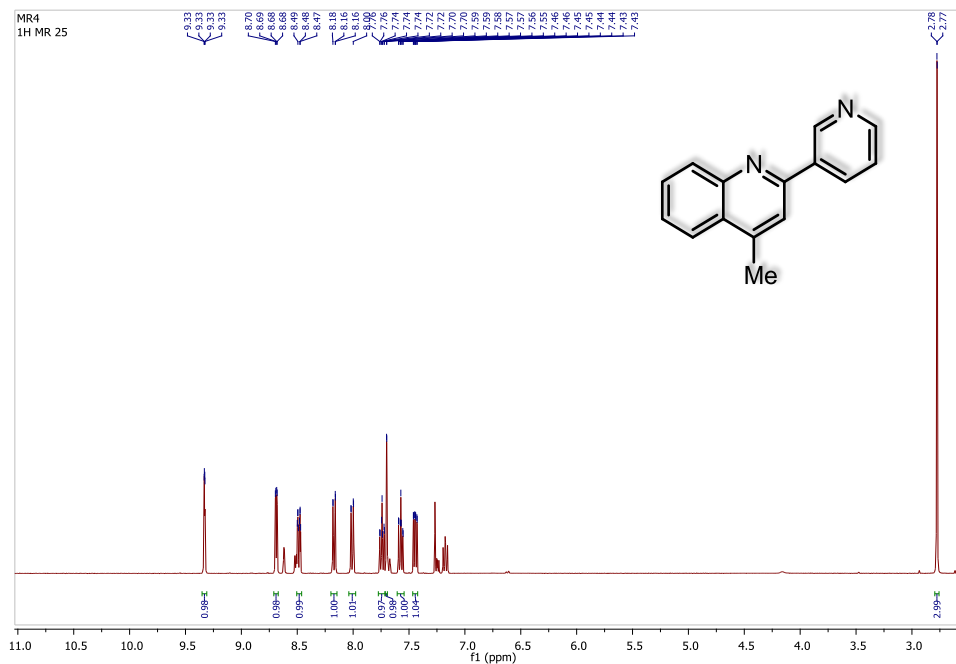
Anexo 2.15 Espectro de DEPT 135 del compuesto 6-fluoro-4-metil-2-(4-piridinil)-quinolina (**7a**)



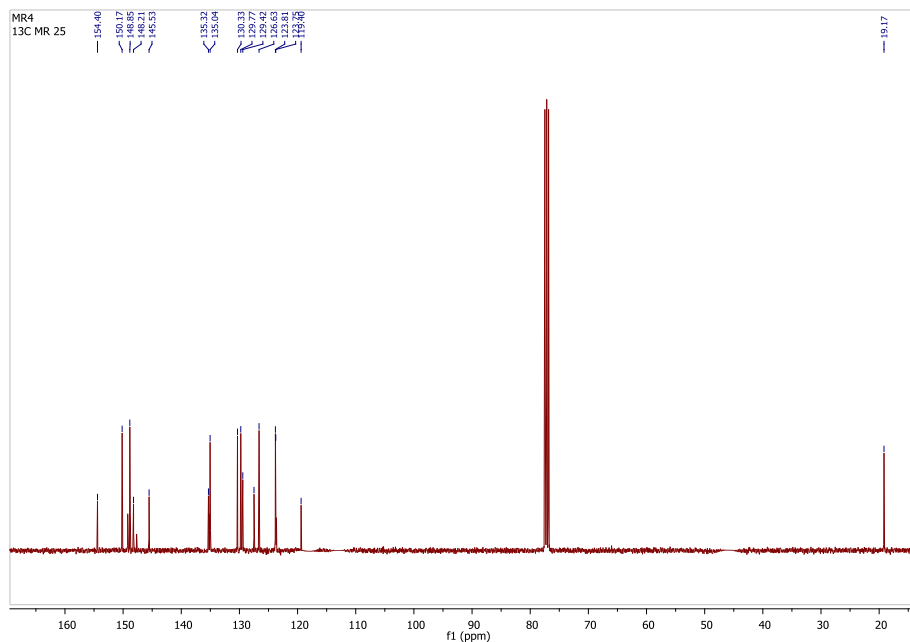
Anexo 2.16 Espectro de infrarrojo del compuesto 6-trifluoro-4-metil-2-(4-piridinil)-quinolina (**8a**)



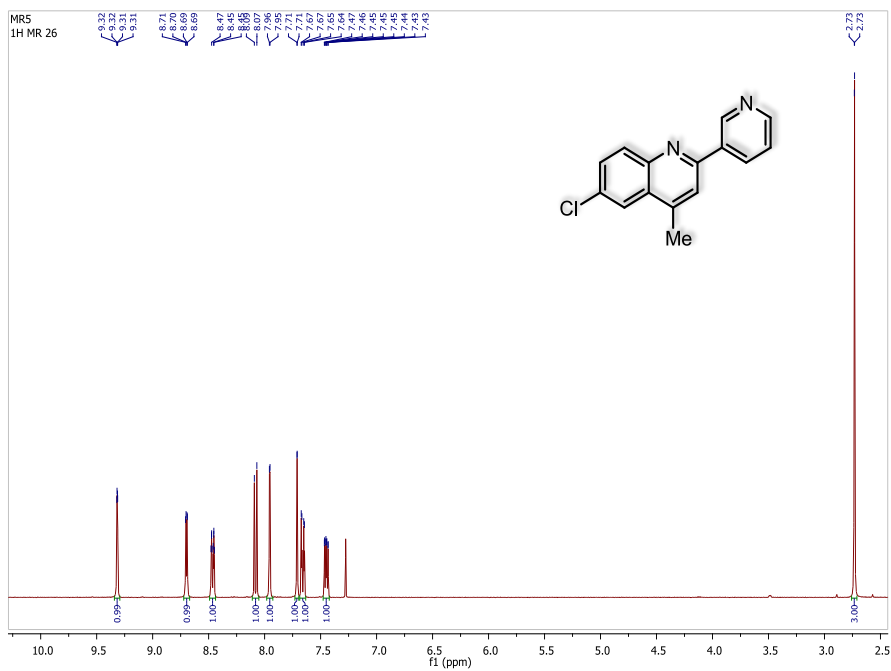
Anexo 2.19 Espectro de ^1H RMN del compuesto 4-metil-2-(3-piridinil)-quinolina (**5b**)



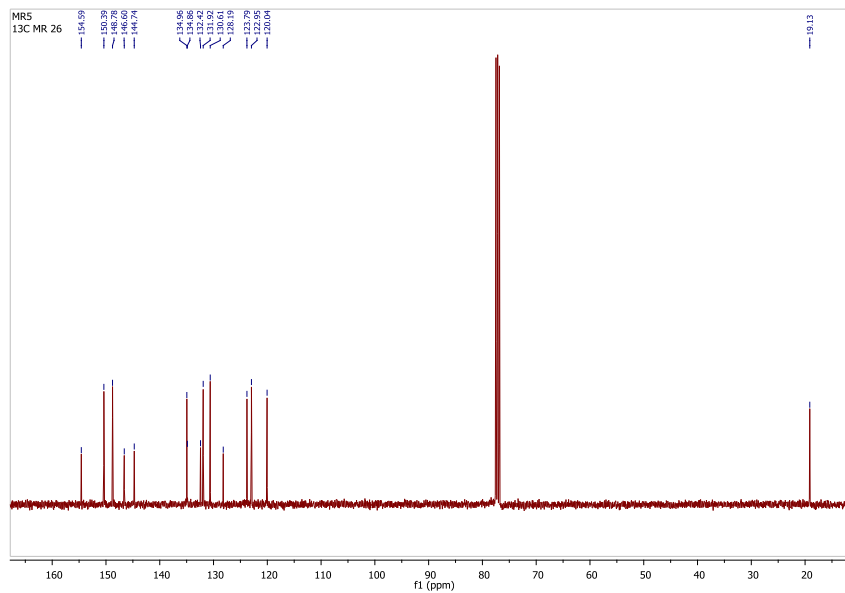
Anexo 2.20 Espectro de ^{13}C RMN del compuesto 4-metil-2-(3-piridinil)-quinolina (**5b**)



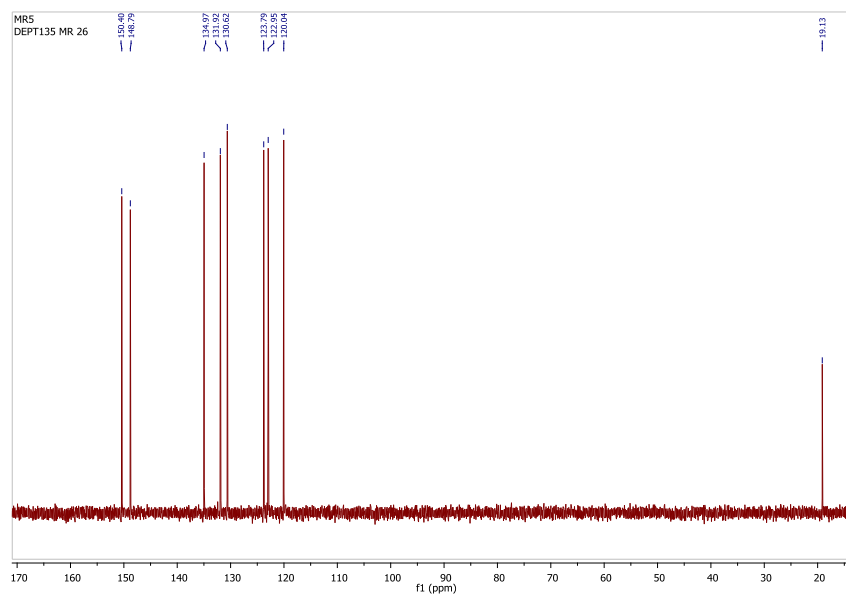
Anexo 2.23 Espectro de ^1H RMN del compuesto 6-cloro-4-metil-2-(3-piridinil)-quinolina (6b)



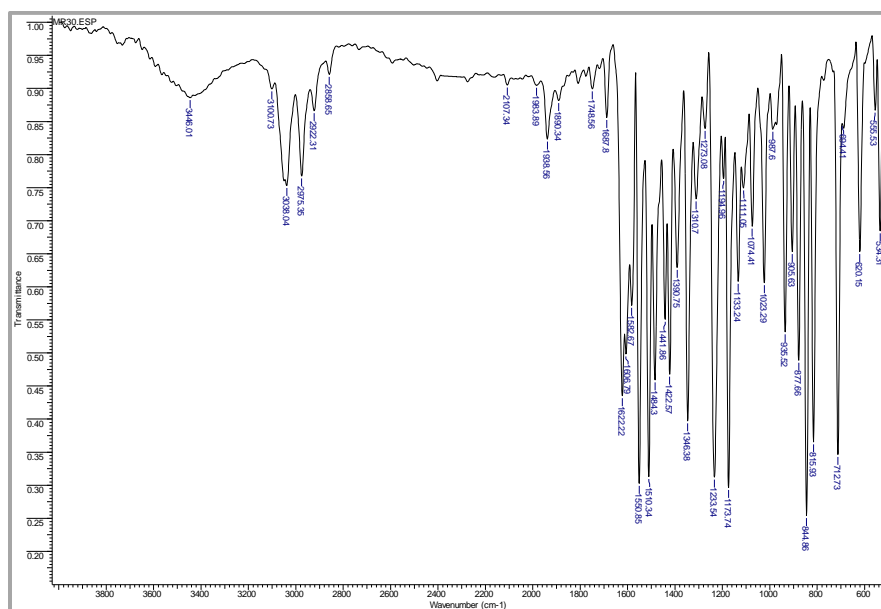
Anexo 2.24 Espectro de ^{13}C RMN del compuesto 6-cloro-4-metil-2-(3-piridinil)-quinolina (6b)



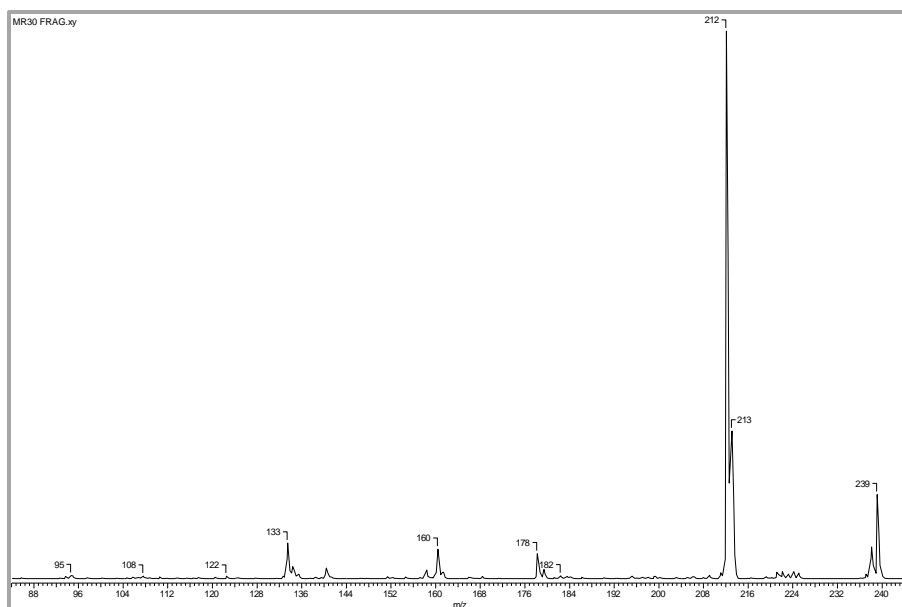
Anexo 2.25 Espectro de DEPT 135 del compuesto 6-cloro-4-metil-2-(3-piridinil)-quinolina (**6b**)



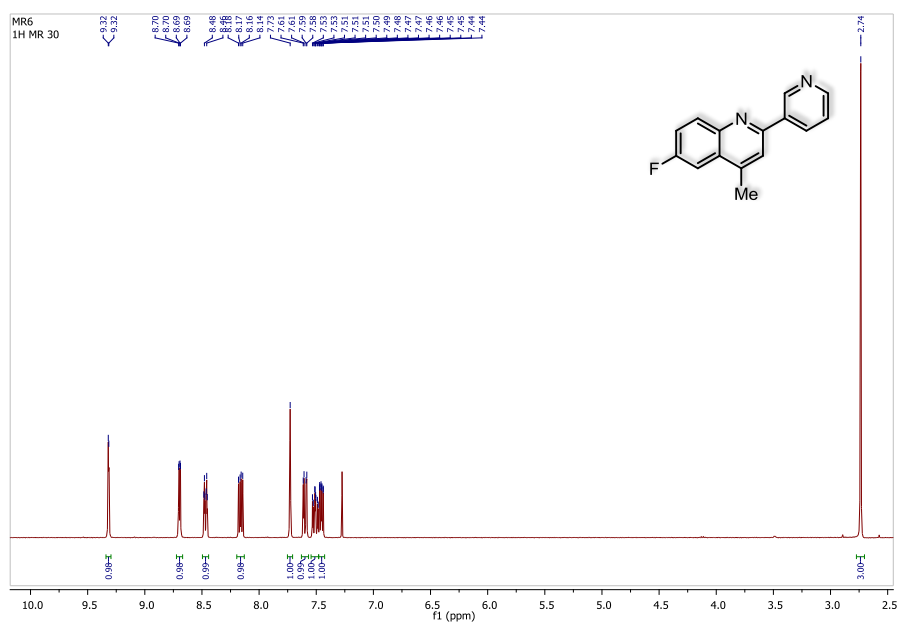
Anexo 2.26 Espectro de infrarrojo del compuesto 6-fluoro-4-metil-2-(3-piridinil)-quinolina (**7b**)



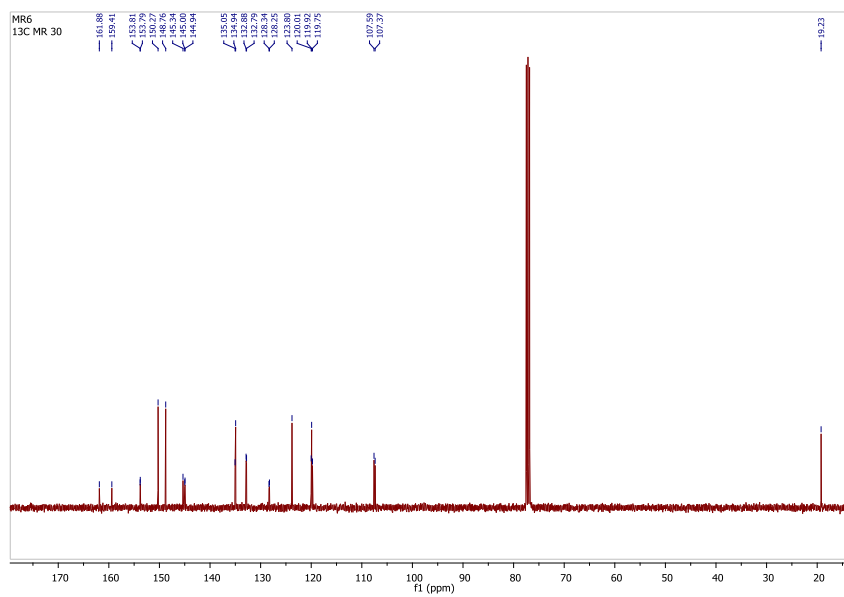
Anexo 2.27 Espectro de masas con ionización por electrospray del compuesto 6-fluoro-4-metil-2-(3-piridinil)-quinolina (**7b**)



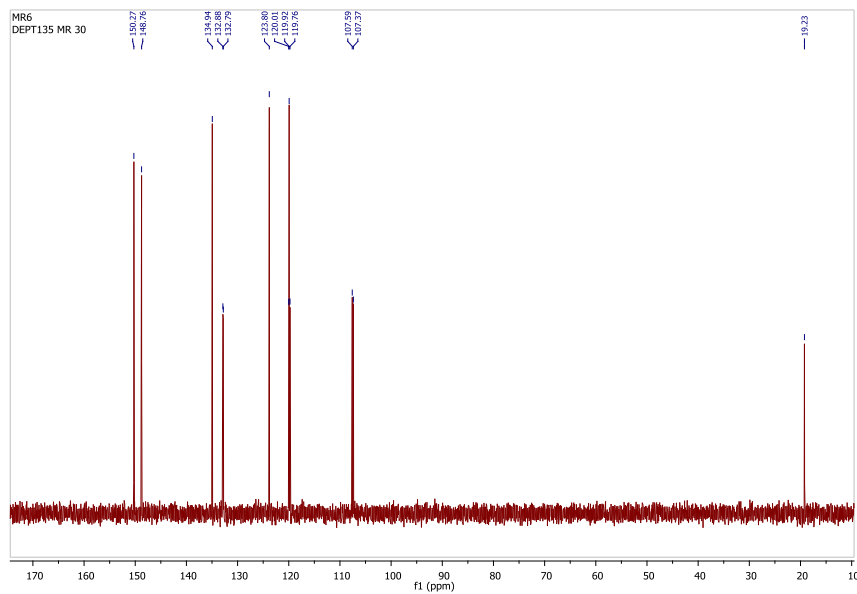
Anexo 2.28 Espectro de ^1H RMN del compuesto 6-fluoro-4-metil-2-(3-piridinil)-quinolina (**7b**)



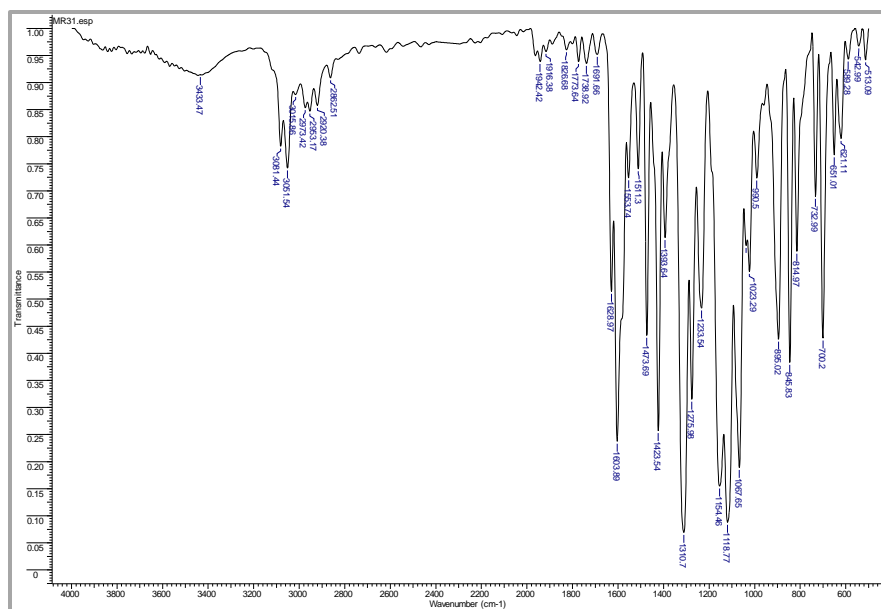
Anexo 2.29 Espectro de ^{13}C RMN del compuesto 6-fluoro-4-metil-2-(3-piridinil)-quinolina (**7b**)



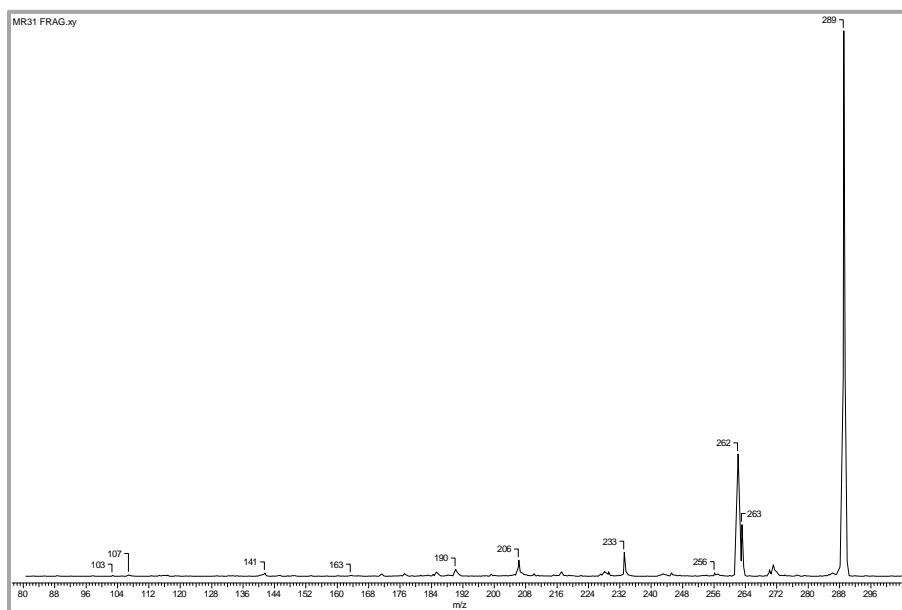
Anexo 2.30 Espectro de DEPT 135 del compuesto 6-fluoro-4-metil-2-(3-piridinil)-quinolina (**7b**)



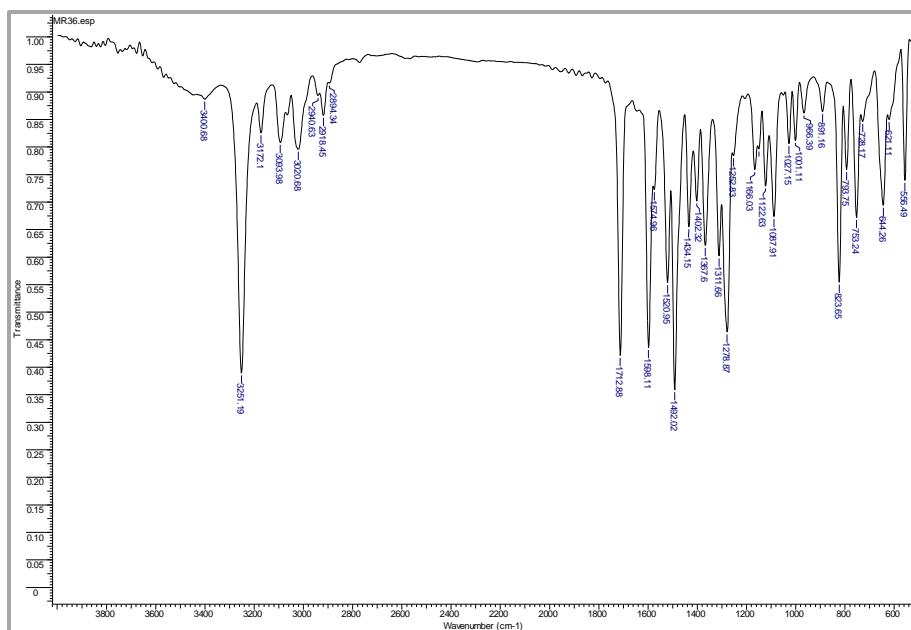
Anexo 2.31 Espectro de infrarrojo del compuesto 6-trifluoro-4-metil-2-(3-piridinil)-quinolina (**8b**)



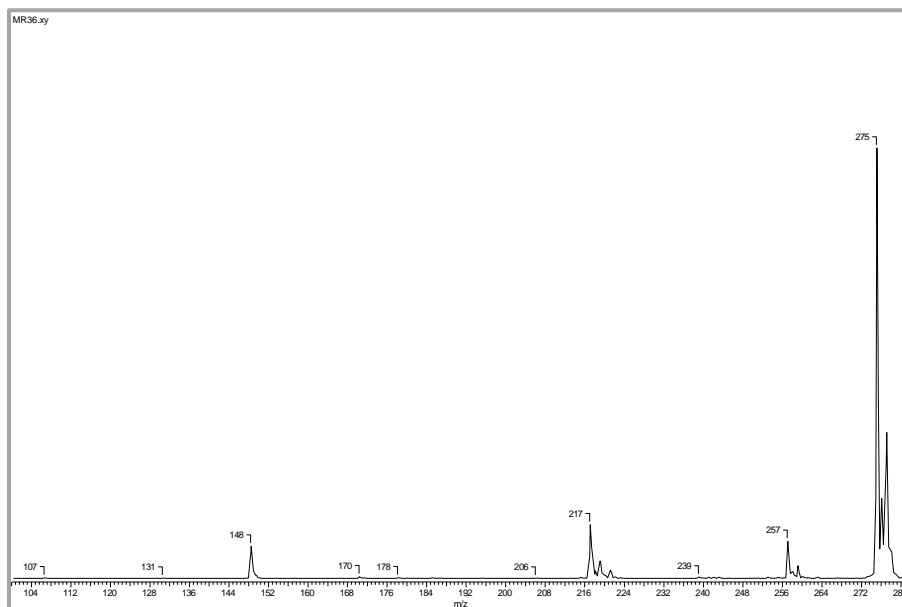
Anexo 2.32 Espectro de masas con ionización por electrospray del compuesto 6-trifluoro-4-metil-2-(3-piridinil)-quinolina (**8b**)



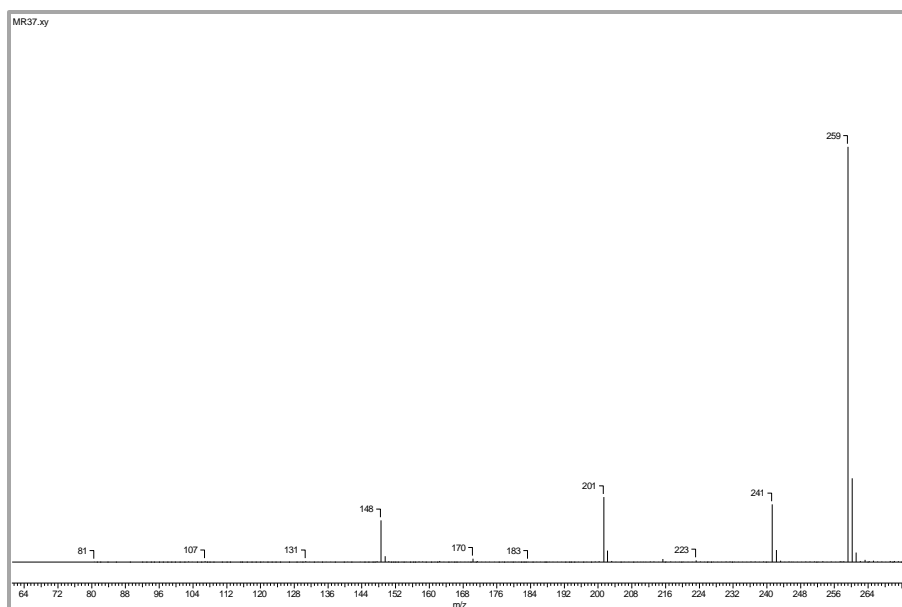
Anexo 2.37 Espectro de infrarrojo del compuesto 6-cloro-4-metil-2-(2-piridinil)-quinolina (**6c**)



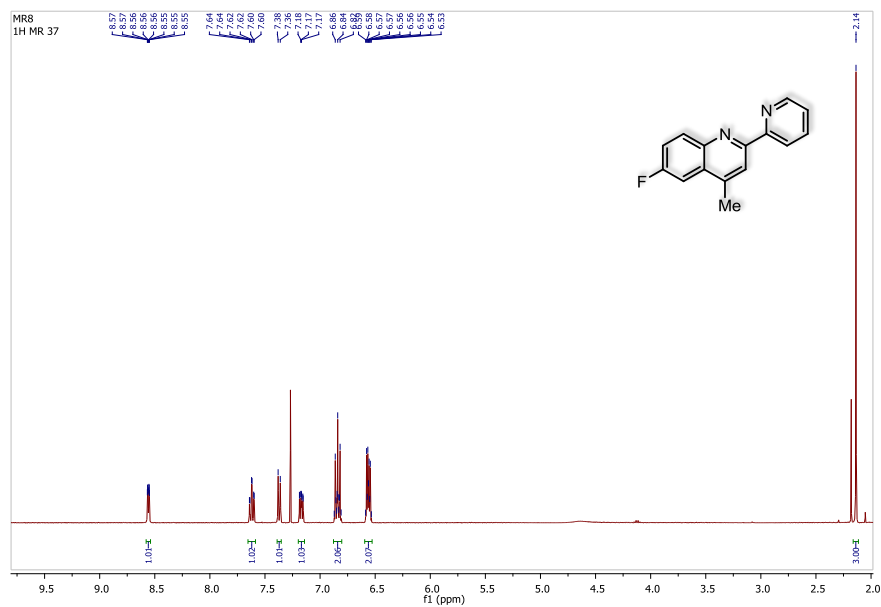
Anexo 2.38 Espectro de masas con ionización por electrospray del compuesto 6-cloro-4-metil-2-(2-piridinil)-quinolina (**6c**)



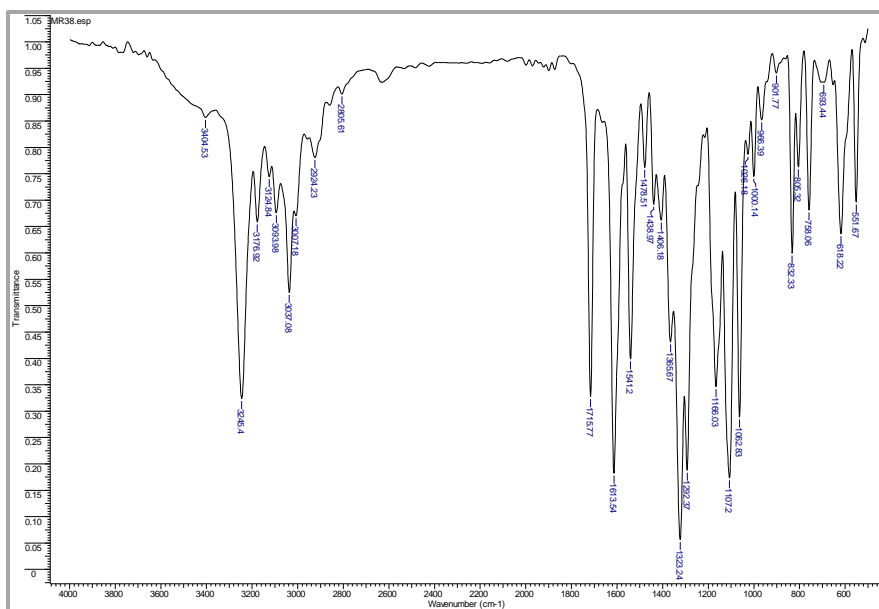
Anexo 2.41 Espectro de masas con ionización por electrospray del compuesto 6-fluoro-4-metil-2-(2-piridinil)-quinolina (**7c**)



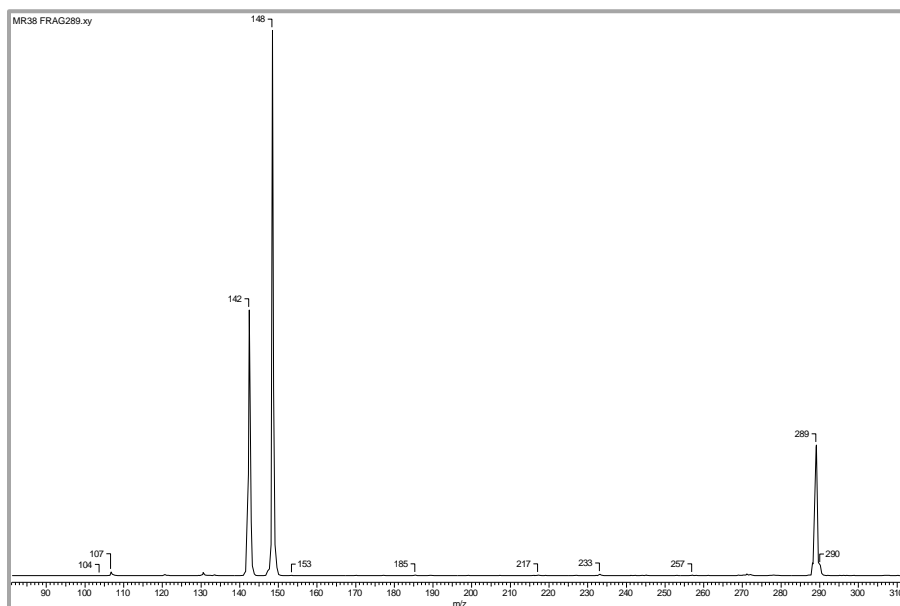
Anexo 2.42 Espectro de ^1H RMN del compuesto 6-fluoro-4-metil-2-(2-piridinil)-quinolina (**7c**)



Anexo 2.43 Espectro de infrarrojo del compuesto 6-trifluoro-4-metil-2-(2-piridinil)-quinolina (**8c**)



Anexo 2.44 Espectro de masas con ionización por electrospray del compuesto 6-trifluoro-4-metil-2-(2-piridinil)-quinolina (**8c**)



Anexo 2.45 Espectro de ^1H RMN del compuesto 6-trifluoro-4-metil-2-(2-piridinil)-quinolina (8c)

