

**DISEÑO Y SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES QUINOLÍNICOS CON  
DIFERENTES UNIDADES FARMACOFÓRICAS**

**FERNANDO ANDRÉS ROJAS RUÍZ, *Qco.***



**LABORATORIO DE QUÍMICA ORGÁNICA Y BIOMOLECULAR  
ESCUELA DE QUÍMICA  
FACULTAD DE CIENCIAS  
UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER  
2011**

**DISEÑO Y SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES QUINOLÍNICOS CON  
DIFERENTES UNIDADES FARMACOFÓRICAS**

**Autor**

**FERNANDO ANDRÉS ROJAS RUÍZ, *Qco.***

**Tesis para optar al título de  
Magister en Química**

**Director**

**VLADÍMIR V. KOUZNETSOV, *PhD, DSc.***

**LABORATORIO DE QUÍMICA ORGÁNICA Y BIOMOLECULAR  
ESCUELA DE QUÍMICA  
FACULTAD DE CIENCIAS  
UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER  
2011**

## **DEDICATORIA**

### **EL LOBIO...**

La ciencia, es la libre actividad de dos facultades humanas que compartimos con la divinidad: La razón y la imaginación...

*Freeman Dyson*

*De todo corazón quiero dedicar este trabajo a mis hermanos Cesar Augusto y Juan Camilo Rojas Ruiz. Siempre me he esforzado por ser un ejemplo digno de trabajo y dedicación para ellos. Espero poder estar haciendo meritos para ello.*

***Fernando...***

## TABLA DE CONTENIDO

INTRODUCCIÓN .....	17
1. ESTADO DEL ARTE .....	19
1.1 Derivados quinolínicos como agentes antimaláricos .....	20
1.1.1 Rol del grupo sustituyente en la posición C-7 del anillo quinolínico .....	23
1.1.2 Resistencia a cloroquina. Orígenes y solución.....	25
1.2 Diferentes actividades de los derivados quinolínicos y sus híbridos moleculares	27
1.3 Construcción de híbridos moleculares con base en las características estructurales de fármacos existentes .....	32
1.3.1 Híbridos de la cloroquina.....	32
1.3.2 Híbridos de quinacrina .....	35
1.4 Novedosos sistemas heterocíclicos moduladores de actividad .....	38
1.5 Diseño de fármacos basado en propiedades. “Drug-like properties optimization”	43
1.5.1 Reglas de evaluación rápida de DLP’s.....	46
La regla de Lipinski .....	46
La regla de Veber .....	47
1.5.2 Métodos de evaluación de DLP’s .....	48
Lipofilia: fundamentos y métodos in silico de análisis.....	49
Solubilidad: fundamentos y métodos in silico de análisis .....	53
Permeabilidad: fundamentos y métodos in silico de análisis.....	56
Barrera hematoencefálica BHE: fundamentos y métodos in silico de análisis.....	57
Toxicidad: fundamentos y métodos in silico de análisis.....	60
2. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	62
2.1 Diseño molecular basado en propiedades .....	62
2.1.1 Híbridos de cloroquina y el sistema tiazolidin-4-ona .....	63
2.1.2 Híbridos de cloroquina y el sistema 2-imino-tiazolidin-4-ona .....	67
2.1.3 Híbridos de cloroquina y el sistema 1H-pirrol-2,5-diona .....	71
2.1.4 Híbridos de cloroquina y el sistema 1,2,3,4-tetrahydroquinolina .....	74
2.1.5 Híbridos de mepacrina y sistemas heterocíclicos pequeños .....	77
2.1.6 Híbridos de 4-ariloxiquinolínicos y diversas unidades bioactivas.....	80
2.2 Síntesis de híbridos quinolínicos y acridínicos con sistemas heterocíclicos pequeños.....	85
2.2.1 Síntesis de híbridos de cloroquina y tiazolidin-4-onas 1-4 .....	86

2.2.2 Síntesis de híbridos de cloroquina y 2-iminotiazolidin-4-onas 5,6.....	91
2.2.3 Síntesis de híbridos de cloroquina y 1H-pirrol-2,5-diona 7-14.....	97
2.2.4 Síntesis de híbridos de quinolina y el sistema 1,2,3,4-tetrahidroquinolina	15-17
.....	104
2.2.5 Síntesis de híbridos de mepacrina y diferentes sistemas N-heterocíclicos	18-20
.....	108
2.2.6 Síntesis de híbridos quinolínicos y diversas unidades bioactivas 21-32.....	113
2.3 Ensayos biológicos.....	123
2.3.1 Malaria .....	123
2.3.2 Actividad antimicobacteriana .....	127
2.3.3 Ensayos de susceptibilidad antifúngica.....	128
3. CONCLUSIONES.....	134
4. PARTE EXPERIMENTAL.....	135
4.1 Materiales y métodos .....	135
4.2 <i>Diseño molecular</i> .....	135
4.3 Síntesis .....	136
4.3.1 Síntesis de híbridos de cloroquina con sistemas heterocíclicos pequeños.....	136
Procedimiento general para la síntesis de precursores 4-amino-7-cloroquinolínicos	36,
37.....	136
N <sup>1</sup> -(7-Cloroquinolin-4-il)-etano-1,2-diamina (36).....	136
N <sup>1</sup> -(7-Cloroquinolin-4-il)-propano-1,3-diamina (37).....	137
Procedimiento general para la síntesis de híbridos de cloroquina y 4-aminoquinolin-	
tiazolidin-4-onas 1-4 .....	137
3-(2-((7-Cloroquinolin-4-il)amino)etil)-2-feniltiazolidin-4-ona (1).....	137
3-(3-((7-Cloroquinolin-4-il)amino)propil)-2-feniltiazolidin-4-ona (2).....	138
3-(2-((7-Cloroquinolin-4-il)amino)etil)-2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)tiazolidin-4-one	
(3).....	138
3-(2-((7-cloroquinolin-4-il)amino)etil)-2-(3-hidroxi-4-metoxifenil)tiazolidin-4-ono (4)	
.....	139
Procedimiento general para la síntesis de híbridos de cloroquina y 2-imino-tiazolidin-	
4-ona (5,6).....	139
3-(2-((7-Cloroquinolin-4-il)amino)etil)-2-imino-tiazolidin-4-ona (5),.....	140
3-(3-((7-Cloroquinolin-4-il)amino)propil)-2-imino-tiazolidin-4-ona (6), .....	140
Procedimiento general para la síntesis de híbridos de cloroquina y 1H-pirrol-2,5-diona	
(7-14).....	141
1-(2-((7-Cloroquinolin-4-il)amino)etil)-1H-pirrol-2,5-diona (7).....	141
1-(3-((7-Cloroquinolin-4-il)amino)propil)-1H-pirrol-2,5-diona (8).....	142

1-(2-((7-Cloroquinolin-4-il)amino)etil)-3-metil-1H-pirrol-2,5-diona (9).....	142
1-(3-((7-Cloroquinolin-4-il)amino)propil)-3-metil-1H-pirrol-2,5-diona (10) .....	142
2-(2-((7-Cloroquinolin-4-il)amino)etil)-4,7-dihidro-1H-4,7-epoxiisindol-1,3(2H)- diona (11) .....	143
2-(3-((7-Cloroquinolin-4-il)amino)propil)-4,7-dihidro-1H-4,7-epoxiisindol-1,3(2H)- diona (12) .....	143
2-(2-((7-Cloroquinolin-4-il)amino)etil)isoindolin-1,3-diona (13) .....	144
2-(3-((7-Cloroquinolin-4-il)amino)propil)isoindolin-1,3-diona (14).....	144
Procedimiento general para la síntesis de precursores tetrahydroquinolínicos.....	144
1,2,3,4-Tetrahydroquinolina (45).....	145
2-Metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (46).....	145
4-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (47) .....	145
Obtención de híbridos entre la CQ y tetrahydroquinolinas.....	146
7'-Cloro-3,4-dihidro-2H-1,4'-biquinolina (15).....	146
7'-Cloro-2-metil-3,4-dihidro-2H-1,4'-biquinolina (16).....	146
7'-Cloro-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4'-biquinolina (17).....	147
4.3.2 Síntesis de híbridos de quinacrina con sistemas heterocíclicos pequeños .....	147
N <sup>1</sup> -(6-Cloro-2-metoxiacridin-9-il)etano-1,2-diamina (49) .....	147
3-(2-((6-Cloro-2-metoxiacridin-9-il)amino)etil)-2-feniltiazolidin-4-ona (18).....	148
3-(2-((6-Cloro-2-metoxiacridin-9-il)amino)etil)-2-imino-tiazolidin-4-ona (19) .....	149
2-(2-((6-Cloro-2-metoxiacridin-9-il)amino)etil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-4,7- epoxiisindolo-1,3(2H)-diona (20) .....	149
4.3.3 Síntesis de híbridos de quinolina y diversas unidades bioactivas .....	150
Procedimiento general para la síntesis de precursores quinolínicos 4-fenoxi-(formil)- sustituidos 21-24 .....	150
4-(7-Cloroquinolin-4-iloxi)-benzaldehído (21).....	151
2-(7-Cloroquinolin-4-iloxi)-benzaldehído (22).....	151
4-(7-Cloroquinolin-4-iloxi)-3-metoxibenzaldehído (23) .....	152
3-(7-Cloroquinolin-4-iloxi)-4-metoxibenzaldehído (24) .....	152
Procedimiento general para la obtención de híbridos quinolínicos con el fragmento hidroxilamina 25-28 .....	152
3-((7-Cloroquinolin-4-il)oxi)-4-metoxibenzaldehído oxima (25).....	153
2-((7-Chloroquinolin-4-il)oxi)-4-metoxibenzaldehído oxima (26).....	153
4-((7-Cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxibenzaldehído oxima (27).....	154
3-((7-Cloroquinolin-4-il)oxi)-4-metoxibenzaldehído oxima (28).....	154
Procedimiento general para la obtención de híbridos quinolínicos con fragmentos tiosemicarbazona.....	155

2-(4-((7-Cloroquinolin-4-il)oxi)benciliden)hidracincarbotioamida (29) .....	155
2-(2-((7-Cloroquinolin-4-il)oxi)benciliden)hidracincarbotioamida (30) .....	155
2-(4-((7-Cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxibenciliden)hidracincarbotioamida (31) ..	156
2-(3-((7-Cloroquinolin-4-il)oxi)-4-metoxibenciliden)hidracincarbotioamida (32) ..	156
REFERENCIAS .....	157
ANEXOS .....	169

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estructura de la quinina <b>1</b> y su análogo sintético cloroquina <b>2</b> . .....	19
Figura 2. Primeros derivados 4(8)-aminoquinolínicos. Antimaláricos históricos. ....	21
Figura 3. Estructuras de algunas diaminoquinolinas <b>3-6</b> de cadena corta. ....	22
Figura 4. Relación estructura-actividad propuesta para los compuestos basados en la cloroquina. ....	24
Figura 5. Inhibición de la formación de hemozoina por la cloroquina. ....	26
Figura 6. Derivados de imidazo[4,5- <i>c</i> ]quinolina con actividad inhibidora de Akt. ....	28
Figura 7. Híbridos de CQ e isatina con actividad anticancerígena. ....	28
Figura 8. Derivados 4-(5)-fenoxiquinolínicos con actividad anticancerígena. ....	29
Figura 9. Derivados quinolínicos naturales activos contra el VIH. ....	30
Figura 10. Quinolinas con actividad antifúngica. ....	31
Figura 11. Derivados quinolínicos con actividad antibacteriana. ....	32
Figura 12. Nuevos híbridos de la cloroquina. ....	35
Figura 13. Derivados acrídnicos antimaláricos e inhibidores de Topo II. ....	37
Figura 14. Híbridos antimaláricos de 4-aminoquinolina y 9-aminoacridina. ....	37
Figura 15. Estructura de moléculas bioactivas conteniendo el sistema 2-iminotiazolidin-4-ona. ....	39
Figura 16. Compuestos activos que contienen el sistema 1 <i>H</i> -pirrol-2,5-diona. ....	41
Figura 17. Productos naturales tetrahydroquinolínicos. ....	42
Figura 18. Etapas de investigación y desarrollo de fármacos y sus principales actividades. ....	43
Figura 19. La estructura determina las propiedades fundamentales de farmacocinética y toxicidad. ....	45
Figura 20. Valores óptimos de Log P y su efecto sobre la biodisponibilidad oral. ....	51
Figura 21. Proceso de solubilización, permeación y absorción de fármacos de administración oral. ....	54
Figura 22. Relación entre solubilidad, permeabilidad y dosis máxima absorbible. ....	55
Figura 23. Permeabilidad de la BHE impedida por la formación de complejos proteína-fármaco. ....	58
Figura 24. Índice terapéutico entre eficacia y toxicidad. ....	60
Figura 25. Híbridos entre 4-amino-7-cloro-quinolinas y el sistema tiazolidin-4-ona. ....	63
Figura 26. <i>Drug-score</i> para los híbridos 4-amino-7-cloroquinolínicos <b>1-4</b> . ....	67
Figura 27. Híbridos entre 4-amino-7-cloro-quinolinas y el sistema 2-iminotiazolidin-4-ona. ....	67
Figura 28. <i>Drug-score</i> para los híbridos 4-amino-7-cloro-quinolínicos <b>5,6</b> . ....	70
Figura 29. Híbridos entre 4-amino-7-cloro-quinolinas y el sistema 1 <i>H</i> -pirrol-2,5-diona. ....	71
Figura 30. <i>Drug-score</i> para los híbridos 4-amino-7-cloro-quinolínicos <b>7-14</b> . ....	74
Figura 31. Híbridos entre 4-amino-7-cloro-quinolinas y el sistema 1,2,3,4-tetrahydroquinolina. ....	75

Figura 32. <i>Drug-score</i> para los híbridos 4-aminoquinolinicos <b>15-17</b> .....	77
Figura 33. Híbridos entre 4-aminoacridina y sistemas heterocíclicos pequeños. ....	78
Figura 34. <i>Drug-score</i> para los híbridos 9-aminoacridínicos <b>18-20</b> .....	80
Figura 36. <i>Drug-score</i> para los híbridos 4-fenoxi-7-cloro-quinolinicos <b>21-32</b> . ....	85
Figura 37. Espectro IR de la 3-(2-((7-cloroquinolin-4-il)amino)etil)-2-feniltiazolidin-4-ona <b>1</b> .....	88
Figura 38. Espectro <sup>1</sup> H RMN de la 3-(2-((7-cloroquinolin-4-il)amino)etil)-2-feniltiazolidin-4-ona <b>1</b> .....	88
Figura 39. <sup>1</sup> H RMN de la 3-(2-((7-cloroquinolin-4-il)amino)etil)-2-feniltiazolidin-4-ona <b>1</b> , región aromática.....	89
Figura 40. <sup>1</sup> H RMN de la 3-(2-((7-cloroquinolin-4-il)amino)etil)-2-feniltiazolidin-4-ona <b>1</b> , región alifática.....	91
Figura 41. Espectro IR del híbrido <b>5</b> .....	94
Figura 42. Espectro <sup>1</sup> H RMN del híbrido <b>5</b> . ....	95
Figura 43. <sup>1</sup> H RMN de la 3-(2-((7-cloroquinolin-4-il)amino)etil)-2-imino-tiazolidin-4-ona <b>5</b> , región aromática.....	96
Figura 44. <sup>1</sup> H RMN del híbrido <b>5</b> , región alifática. ....	97
Figura 45. Espectro IR de la molécula <b>12</b> .....	101
Figura 46. Espectro <sup>1</sup> H RMN del híbrido <b>11</b> . ....	101
Figura 47. <sup>1</sup> H RMN del híbrido <b>11</b> , región aromática.....	102
Figura 48. <sup>1</sup> H RMN del híbrido <b>11</b> , región alifática. ....	103
Figura 49. Espectro IR del compuesto <b>15</b> . ....	105
Figura 50. Espectro <sup>1</sup> H-RMN del compuesto <b>16</b> . ....	106
Figura 51. Espectro <sup>1</sup> H-RMN del compuesto <b>16</b> , región aromática. ....	107
Figura 52. Espectro <sup>1</sup> H-RMN del compuesto <b>16</b> , región alifática. ....	108
Figura 53. Espectro IR del compuesto <b>20</b> .....	110
Figura 54. Espectro <sup>1</sup> H RMN del compuesto <b>20</b> .....	111
Figura 55. <sup>1</sup> H RMN del compuesto <b>20</b> , región aromática.....	112
Figura 56. <sup>1</sup> H RMN del compuesto <b>20</b> , región alifática.....	113
Figura 57. Espectro IR del 3-(7-cloroquinolin-4-iloxi)-4-metoxibenzaldehído <b>24</b> .....	116
Figura 58. Espectro <sup>1</sup> H-RMN del compuesto <b>24</b> . ....	117
Figura 59. Espectro IR del compuesto <b>28</b> . ....	119
Figura 60. Correlación de espectros <sup>1</sup> H-RMN del aldehído <b>25</b> y la oxima <b>28</b> . ....	120
Figura 61. Espectro IR del compuesto <b>32</b> . ....	122
Figura 62. Correlación de espectros <sup>1</sup> H-RMN del aldehído <b>25</b> y la tiosemicarbazona <b>32</b> . ....	123

## LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Síntesis de las 4-amino-7-cloro-quinolinas N-sustituidas. ....	23
Esquema 2. Síntesis de híbridos derivados de isatina y 4-aminoquinolina.....	33
Esquema 3. Síntesis del primer híbrido de inversión de la CQ.....	33
Esquema 4. Hibridación de las aminoquinolinas con pequeños sistemas heterocíclicos.	34
Esquema 5. Rutas de acceso sintético al sistema 2-iminotiazolidin-4-ona. ....	40
Esquema 6. Ruta de acceso sintético al sistema 1 <i>H</i> -pirrol-2,5-diona. ....	41
Esquema 7. Rutas de acceso sintético al sistema 1,2,3,4-tetrahidroquinolínico. ....	43
Esquema 8. Síntesis de híbridos 4-amino-7-cloro-quinolínicos con el sistema tiazolidin-4-ona.....	86
Esquema 9. Síntesis de híbridos 4-amino-7-cloro-quinolínicos con el sistema 2-imino-tiazolidin-4-ona. ....	91
Esquema 10. Mecanismo de reacción para la formación de 2-imino-tiazolidin-4-onas. .	93
Esquema 11. Síntesis de híbridos 4-amino-7-cloro-quinolínicos con el sistema 1 <i>H</i> -pirrol-2,5-diona. ....	98
Esquema 12. Síntesis del precursor 4,7-epoxiisobenzofuran-1,3-diona <b>43</b> . ....	99
Esquema 13. Mecanismo de obtención de híbridos <b>7-14</b> .....	99
Esquema 14. Síntesis de híbridos 4-amino-7-cloro-quinolínicos con el sistema tetrahidroquinolina. ....	104
Esquema 15. Síntesis de híbridos 9-amino-6-cloro-acridínicos con sistemas <i>N</i> -heterocíclicos. ....	109
Esquema 16. Síntesis de precursores 4-fenóxi-7-cloro-quinolínicos con fragmentos aldehídicos. ....	114
Esquema 17. Mecanismo de sustitución nucleofílica aromática sobre la 4,7-dicloroquinolina. ....	115
Esquema 18. Síntesis de híbridos 4-fenóxi-quinolínicos con arilaldoximas.....	118
Esquema 19. Síntesis de híbridos 4-fenóxi-quinolínicos con tiosemicarbazona.....	121

## LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Efecto de Log $D_{7,4}$ sobre las propiedades <i>Drug-like</i> . .....	51
Tabla 2. Clasificación preliminar de la solubilidad en agua de compuestos orgánicos...55	55
Tabla 3. Subestructuras susceptibles de activación metabólica y su correspondiente metabolito reactivo.....61	61
Tabla 4. Regla de Lipinski para las 4-amino-7-cloro-quinolinas conteniendo el sistema tiazolidin-4-ona. ....64	64
Tabla 5. Parámetros fisiológicos adicionales de absorción gastrointestinal <b>1-4</b> . ....65	65
Tabla 6. Perfil de toxicidad calculado para los híbridos de 4-amino-7-cloro-quinolina y tiazolidin-4-ona. ....66	66
Tabla 7. Regla de Lipinski para las 4-amino-7-cloro-quinolinas conteniendo el sistema 2-imino-tiazolidin-4-ona. ....68	68
Tabla 8. Parámetros fisiológicos adicionales de absorción gastrointestinal <b>5,6</b> .....68	68
Tabla 9. Perfil de toxicidad calculado para los híbridos de 4-amino-7-cloro-quinolina y 2-imino-tiazolidinonas. ....70	70
Tabla 10. Regla de Lipinski para las 4-amino-7-cloroquinolinas con sistemas de imidas cíclicas.....72	72
Tabla 11. Parámetros fisiológicos adicionales de absorción gastrointestinal <b>7-14</b> . ....72	72
Tabla 12. Perfil de toxicidad calculado para los híbridos de 4-aminoquinolina e imidas cíclicas.....73	73
Tabla 13. Regla de Lipinski para las 4-amino-7-cloro-quinolinas conteniendo sistemas de tetrahydroquinolina. ....75	75
Tabla 14. Parámetros fisiológicos adicionales de absorción gastrointestinal <b>15-19</b> .....76	76
Tabla 15. Perfil de toxicidad calculado para los híbridos de 4-amino-7-cloro-quinolina el sistema tetrahydroquinolina. ....76	76
Tabla 16. Regla de Lipinski para las 9-amino-6-cloroacridinas conteniendo sistemas N-heterocíclicos. ....78	78
Tabla 17. Parámetros fisiológicos adicionales de absorción gastrointestinal para los híbridos <b>18-20</b> . ....79	79
Tabla 18. Perfil de toxicidad calculado para los híbridos de acridina y sistemas N-heterocíclicos. ....79	79
Tabla 19. Regla de Lipinski para los derivados 4-fenoxi-7-cloroquinolinas y diversas unidades bioactivas. ....82	82

Tabla 20. Parámetros fisiológicos adicionales de absorción gastrointestinal para los híbridos <b>23-34</b> .	83
Tabla 21. Perfil de toxicidad calculado para los híbridos 4-fenoxi-7-cloro-quinolínicos y diversas unidades bioactivas.	84
Tabla 22. Híbridos 4-amino-7-cloro-quinolínicos con el sistema tiazolidin-4-ona.	87
Tabla 23. Caracterización espectroscópica de los híbridos <b>1-4</b> .	87
Tabla 24. Híbridos 4-amino-7-cloro-quinolínicos con el sistema 2-imino-tiazolidin-4-ona.	92
Tabla 25. Caracterización espectroscópica de los híbridos <b>5-6</b> .	93
Tabla 26. Híbridos 4-amino-7-cloro-quinolínicos con el sistema 1 <i>H</i> -pirrol-2,5-diona.	98
Tabla 27. Caracterización espectroscópica de los híbridos <b>7-14</b> .	100
Tabla 28. Híbridos 4-amino-7-cloro-quinolínicos con el sistema tetrahydroquinolínico	104
Tabla 29. Caracterización espectroscópica de los híbridos <b>15-17</b> .	105
Tabla 30. Híbridos 9-aminoacridínicos con sistemas N-heterocíclicos.	109
Tabla 31. Caracterización espectroscópica de los híbridos <b>18-20</b> .	110
Tabla 32. Síntesis de derivados 4-fenoxi-7-cloro-quinolínicos vía sustitución nucleofílica aromática.	114
Tabla 33. Caracterización de las 7-cloroquinolinas 4-fenoxisustituidas sintetizadas <b>21-24</b> .	115
Tabla 34. Caracterización de quinolinas 4-fenoxi-7-cloro-sustituidas conteniendo el fragmento hidroxilamina.	119
Tabla 35. Caracterización de quinolinas 4-fenoxisustituidas conteniendo el fragmento tiosemicarbazona.	121
Tabla 36. Actividad antimalárica de los híbridos de CQ y tiazolidin-4-ona <b>1-4</b> , contra <i>P. falciparum</i> 3D7 y Dd2.	124
Tabla 37. Resultados de algunos compuestos contra aislamientos de <i>M. tuberculosis</i> genotipo Beijing.	128
Tabla 38. Valores de MIC/MFC ( $\mu\text{g/mL}$ ) de los híbridos quinolínicos <b>5-14</b> contra hongos patógenos oportunistas en humanos.	130
Tabla 39. Valores de MIC/MFC ( $\mu\text{g/mL}$ ) de los híbridos acridínicos <b>18-20</b> contra hongos patógenos oportunistas en humanos.	131
Tabla 40. Valores de MIC/MFC ( $\mu\text{g/mL}$ ) de los híbridos quinolínicos <b>21-32</b> contra hongos patógenos oportunistas en humanos.	132

## RESUMEN

**Título:** Diseño y Síntesis de Híbridos Quinolínicos con Diferentes Unidades Farmacofóricas \*

**Autor:** Fernando Andrés Rojas Ruiz \*\*

**Palabras clave:** 4-amino-7-cloroquinolinas, 2-imino-tiazolidin-4-onas, 1*H*-pirrol-2,5-dionas, híbridos moleculares, diseño basado en propiedades, propiedades drug-like, agentes antimaláricos.

Las propiedades *Drug-like* constituyen un elemento importante entorno a los proyectos de descubrimiento de nuevos fármacos. Este termino llegó a ser empleado comúnmente después del importante trabajo desarrollado por Lipinski y colaboradores. La optimización de las propiedades *Drug-like* es un area importante del descubrimiento de fármacos antiparasitarios, en general, y antimaláricos, en particular. La Investigación durante las dos últimas décadas ha demostrado la creciente resistencia a la Cloroquina (CQ) y la emergente resistencia a la Mefloquina por parte de *Plasmodium falciparum*; por tanto, existe aun un alto potencial por desarrollar nuevos compuestos antimaláricos activos contra parásitos multiresistentes. El grupo amino terciario presente en la mayoría de los fármacos 4-aminoquinolínicos es considerado responsable de la acumulación del medicamento en la vacuola digestiva del parásito, y de proveer lipofilidad gracias a su carácter básico. Sin embargo, la introducción de unidades estructurales que disminuyen altamente la basicidad de este grupo ha demostrado incrementar la actividad antimalárica de una gran variedad de análogos de la CQ.

En el presente trabajo, se realizó la síntesis de nuevos *N*-derivados 4-amino-7-cloroquinolínicos mediante la modificación selectiva del grupo amino de la cadena de *N*-(7-cloroquinolin-4-il) alquildiaminas, fragmento base del fármaco Cloroquina (CQ), a través de la incorporación de los sistemas heterocíclicos de 2-imino-tiazolidin-4-ona y 1*H*-pirrol-2,5-diona. Estos potenciales moduladores de actividad fueron seleccionados gracias a sus propiedades características, y evaluados mediante monitoreo virtual empleando las plataformas de OSIRIS y Molinspiration. Los derivados diseñados y sintetizados han mostrado un perfil de toxicidad bajo, una actividad antimicótica y antibacteriana moderada e incrementar la actividad antimalárica de los análogos de la CQ sin afectar la lipofilidad, de acuerdo con lo descrito en la literatura. Estos resultados sugieren los compuestos obtenidos como candidatos prominentes para ensayos biológicos avanzados contra diferentes cepas de *P. falciparum*, entre otras patologías.

---

\* Tesis de Maestría en Química

\*\* Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Director: Vladimir V. Kouznetsov

## ABSTRACT

**Title:** Design and Synthesis of Chloroquine Hybrids With Different Pharmacoforic Frameworks \*

**Author:** Fernando Andrés Rojas Ruiz\*\*

**Keywords:** 4-amino-7-chloroquinolines, 2-imino-thiazolidin-4-ones, 1*H*-pyrrol-2,5-diones, molecular hybrids, property-based design, drug-like properties, antimalarial agents.

Drug-like properties are an integral element of drug discovery projects. This term became commonly used following the pivotal work of Lipinski and co-workers. Drug-like properties optimization is an important area of antiparasitic drug discovery, in general, and antiplasmodial agents development, in particular. Investigation during the last two decades has shown the increasing chloroquine (CQ) resistance and the emerging mefloquine resistance by *Plasmodium falciparum*; thus, there is still a high potential for developing new active antimalarial compounds against multidrug resistant parasites. The tertiary amino group present in most 4-aminoquinoline drugs is considered responsible for the drug accumulation within the parasite digestive vacuole, and to provide lipophilicity because of its basic character. Nevertheless, the introduction of structural features that highly decrease this group basicity has proved to increase the antimalarial activity of several CQ analogues.

In the present work, the synthesis of new 4-amino-7-chloroquinoline *N*-derivatives were performed by selective modification of the side chain amino group of *N*-(7-chloroquinolin-4-yl) alkyldiamines, basis framework of CQ drug, through the incorporation of the heterocyclic 2-imino-thiazolidin-4-one and 1*H*-pyrrol-2,5-dione systems. These potential activity modulators were selected thanks to their characteristic properties, and evaluated by virtual screening employing the OSIRIS and Molinspirations platforms. The designed and synthesized quinolinic derivatives shown a low toxicity profile, a moderate antimicotic and antibacterial activity and, to increase the antimalarial activity of CQ analogues without affecting the lipophilicity as described in literature. These results suggest the obtained compounds as prominent candidates for further biological assessments against different *P. falciparim* strains, among other pathologies.

---

\* Tesis de Maestría en Química

\*\* Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Director: Vladimir V. Kouznetsov

## INTRODUCCIÓN

El desarrollo de resistencia hacia los fármacos disponibles constituye un fenómeno constante que inquieta a los investigadores alrededor del Mundo y que en la actualidad ha alcanzado niveles alarmantes para diversas enfermedades infecciosas. Lo anterior combinado con la disminución en el desarrollo de nuevos agentes terapéuticos para su control, permiten comprender la prevalencia actual de enfermedades que carecen de tratamientos adecuados. El ejemplo más sobresaliente lo constituyen el incremento en la incidencia de enfermedades como la tuberculosis y el surgimiento de cepas multi-resistentes (CMR) de *Micobacterium tuberculosis*, que en asociación con las infecciones causadas por el virus de inmunodeficiencia adquirida (VIH) y SIDA, han alcanzado niveles alarmantes de mortalidad.

Por otra parte, el desarrollo de resistencia a los fármacos cloroquina (CQ) y mefloquina, por parte del parásito *Plasmodium falciparum* han permitido que la malaria continúe siendo una de las enfermedades infecciosas más devastadoras del mundo, cobrando la vida de más de tres millones de personas principalmente niños y mujeres embarazadas lo que obliga a desarrollar nuevos agentes antimaláricos activos contra cepas altamente resistentes.

La investigación durante las últimas dos décadas ha demostrado que el desarrollo de agentes bioactivos dirigido a una única diana terapéutica no ha resultado ser la estrategia más adecuada para el progreso contra la incidente multiresistencia presentada por agentes patógenos como *M. tuberculosis* y *P. falciparum*, entre otros. En este sentido, la estrategia de hibridación molecular, la cual consiste en combinar los fragmentos (hetero)cíclicos de dos fármacos diferentes en una sola estructura, ha generado resultados sobresalientes sobre la actividad antiplasmodium, anticancerígena y

antituberculosa de diversos derivados quinolínicos, al ser “hibridados estructuralmente” con diferentes unidades farmacofóricas heterocíclicas.

Con base en esta evidencia, en el presente trabajo se realizó el diseño de híbridos moleculares quinolínicos basado en propiedades y la síntesis de potenciales inhibidores duales 4-aminoquinolínicos y 4-ariloxiquinolínicos, mediante la incorporación de fragmentos estructurales reconocidos biológicamente (2-iminotiazolidin-4-ona, *N*-alquilimidaz, y 1,2,3,4-tetrahidroquinolina), logrando optimizar las propiedades de absorción, distribución, metabolismo y toxicidad (ADME/Tox) y potencializar la actividad biológica (antimalárica, antifúngica, anti-tuberculosis). Estas síntesis constan de 3-5 etapas a partir del producto de partida principal, 4,7-dicloroquinolina, haciendo uso de su reactividad química frente a algunos nucleófilos.

La presente investigación se desarrolló dentro del marco del proyecto CENIVAM (contrato N° 432-2004) formando parte de un programa del LQOBio sobre la búsqueda racional de nuevos agentes antiparasitarios.

El desarrollo de nuestra investigación permitió la presentación de algunos de los resultados parciales, consignados en el XXIX Congreso Latinoamericano de Química en modalidad de ponencia oral.

Los resultados parciales de esta investigación fueron organizados en forma de artículos y sometidos para su publicación:

*J. Braz. Chem. Soc.* (Published online since Jun 30 2011);

*Bioorg. Med. Chem.* 2011, 19, 4562-4573.

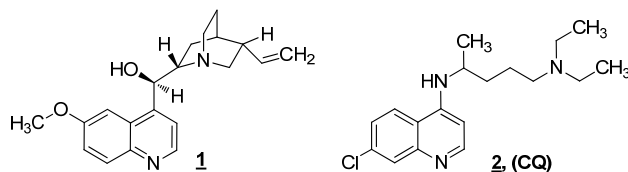
Por otra parte, fue publicada una revisión del tema relacionado con nuestra investigación:

*Molecules.* 2011, 16, 2672-2687.

Ver documentos adjuntos.

## 1. ESTADO DEL ARTE

Los investigadores en el área de los productos naturales suponen que la simple existencia de moléculas complejas en un organismo es evidencia indiscutible de su funcionalidad en un sistema biológico. Sin embargo, aun cuando los compuestos naturales no pueden ser usados directamente como fármacos, pueden servir como prototipos moleculares que tienen la actividad biológica o farmacológica deseada, pero que pueden tener muchas características adversas como alta toxicidad, efectos secundarios, insolubilidad o problemas de metabolismo. La estructura de dichos prototipos puede ser modificada por síntesis para potencializar la actividad de interés, y minimizar o eliminar las propiedades inconvenientes.<sup>1</sup> Uno de los ejemplos más sobresalientes en este campo involucra a los indígenas suramericanos, quienes usaban el extracto de la corteza de los árboles *Cinchona* para combatir los escalofríos y la fiebre en el siglo XVII. En 1633 esta medicina herbal fue introducida en Europa, donde se empleó con el mismo propósito y también contra la malaria. En 1820 se aisló el componente activo, determinándose posteriormente que se trataba de la quinina **1**, el primer compuesto en exhibir actividad antimalárica significativa. Con el fin de eliminar sus efectos tóxicos, se intentó mantener algunas de las características químicas y estructurales de este alcaloide, produciéndose el análogo sintético cloroquina (CQ) **2**, el cual se convirtió en un medicamento excelente para la malaria (figura 1).<sup>2</sup>



**Figura 1.** Estructura de la quinina **1** y su análogo sintético cloroquina **2**.

<sup>1</sup> Silverman, R.B. The organic chemistry of drug design and drug action. Academic Press, San Diego., 1992, p. 1-4.

<sup>2</sup> Woster, P.M. Annual reports in medicinal chemistry, Chapter 10: New therapies for parasitic infection. Academic press, San Diego, 2001, p. 99-101.

La quinina y su análogo simple cloroquina son fármacos importantes y actuales en la lucha contra la malaria causada por los protozoos del género *Plasmodium*.<sup>3</sup> Aún más, nuevos derivados e híbridos basados en el esqueleto de la CQ podrían combatir protozoos de diversos géneros, causantes de enfermedades parasitarias como leishmaniasis y tripanosomiasis americana (enfermedad de Chagas), entre otras. En este sentido, el diseño y síntesis de inhibidores duales que preserven el núcleo quinolínico en su estructura, constituye una alternativa a largo plazo en la generación de nuevas entidades químicas efectivas contra parásitos resistentes.

Puesto que el principal objetivo de esta investigación está orientado al desarrollo y diseño de nuevos compuestos híbridos quinolínicos, cuya potencial actividad antimalárica sobresale en los estudios de la química de estos compuestos, se considera conveniente iniciar con una breve introducción acerca del desarrollo histórico de los agentes antimaláricos quinolínicos, así como también otras actividades biológicas sobresalientes de estos compuestos.

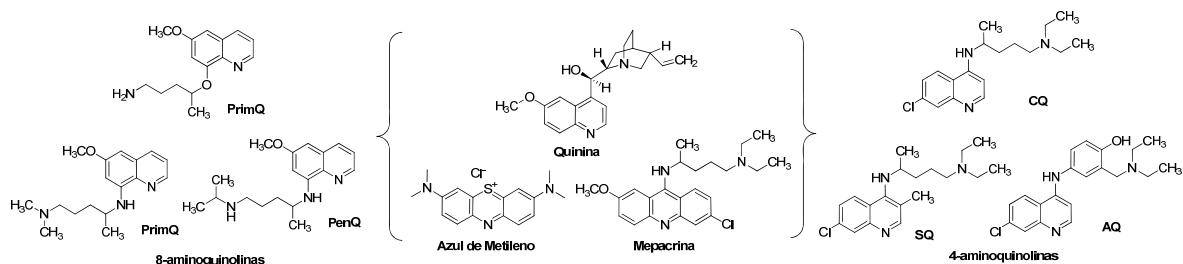
### *1.1 Derivados quinolínicos como agentes antimaláricos*

Los compuestos quinolínicos han sido empleados en el tratamiento de la malaria durante décadas, comenzando con la quinina **1**. A pesar de que algunos trabajos entorno a la síntesis de este producto natural han sido descritos,<sup>4</sup> la ruta sintética resulta ser muy compleja para su producción a escala comercial. Es así como los primeros esfuerzos por diseñar y preparar agentes antimaláricos sintéticos surgen al reconocer cierta actividad en el azul de metileno. Mediante la modificación de su estructura fue posible sintetizar el primer antimalárico conocido como pamaquina (PamQ) usado, por primera vez, en 1926. Posteriormente, debido a su toxicidad, éste fue reemplazado por su análogo menos tóxico primaquina (PrimQ) (figura 2).

---

<sup>3</sup> Wiesner, J.; Hassan, J.; Schlitzer, M. New antimalarial drugs. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2003, 42, 5274-93.

<sup>4</sup> Stork, G.; Niu, D.; Fujimoto, A.; Koft, E. R.; Balkovec, J. M.; Tata, J. R. ; Dake, G. R. The First Stereoselective Total Synthesis of Quinine. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 3239-42.



**Figura 2.** Primeros derivados 4(8)-aminoquinolínicos. Antimaláricos históricos.

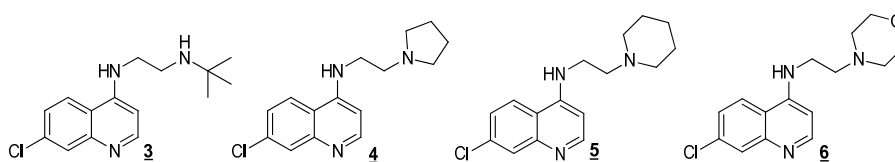
Modificaciones sucesivas a la quinina y el azul de metileno condujeron a diferentes derivados 6-metoxi-8-aminoquinolínicos como la pentaquina (PenQ). Investigaciones posteriores adelantadas por IG Farben en Alemania, acoplaron la cadena lateral de la PamQ a una serie de sistemas heterocíclicos que condujo a la síntesis del derivado acridínico quinacrina (más conocido como mepacrína), el cual demostró ser activo contra las etapas sanguíneas de *P. falciparum*. Del mismo modo, Bayer en aquella época sintetiza la 4-aminoquinolina resochina.<sup>5</sup> A pesar de ser inicialmente considerada altamente tóxica, durante la segunda guerra Mundial las tropas aliadas reevaluaron su actividad encontrando que ésta era segura al emplearse en concentraciones terapéuticas y es introducida en pruebas clínicas en 1943 y renombrada cloroquina (CQ).<sup>4</sup>

Los resultados obtenidos al emplear la CQ como medicamento de primera elección lograron que pronto las autoridades consideraran seriamente la erradicación de la malaria en Sur América, África y Asia. Sin embargo, antes de ser posible, los primeros casos de resistencia fueron reportados en las regiones donde la CQ estaba siendo utilizada. Por esta razón, fue necesario entonces el desarrollo de un nuevo derivado 4-aminoquinolínico, denominado amodiaquina (AQ) como alternativa al uso de la CQ. Desde entonces, la búsqueda de compuestos nuevos y activos contra el parásito *P. falciparum* continúa con la elaboración de innumerables librerías de compuestos análogos de la CQ que han servido para enriquecer el conocimiento sobre los factores que afectan la actividad biológica de este tipo de moléculas.<sup>6,7,8</sup> No obstante, la elevada toxicidad, poca disponibilidad y baja

<sup>5</sup> Schlittler, E. Treatises of the Medical-chemical research sites of Farbenfabriken Bayer Aktiengesellschaft. *J. Am. Chem. Soc.* 1957, 79, 4820–21.

<sup>6</sup> Kouznetsov, V. V.; Gómez-Barrio, A. Recent developments in the design and synthesis of hybrid molecules based

efectividad de los análogos obtenidos hasta el momento obliga a que los químicos orgánicos sintéticos continúen trabajando con los análogos de la CQ, incorporando características novedosas en el grupo amino terminal, en la cadena carbonada espaciadora o incluso buscando alternativas singulares que incluyan el núcleo 7-cloroquinolínico. Entre estas variaciones se encuentran, entre otros, análogos que sustituyen la función dietilamina por cadenas más cortas con grupos amino (comp. **3-6**) (figura 3).



**Figura 3.** Estructuras de algunas diaminoquinolinas **3-6** de cadena corta.

Las cadenas cortas con grupos alquilamino terminales secundarios y terciarios en lugar de la cadena de *iso*-pentenilo que tiene la CQ, dan a estos compuestos mayor elasticidad para propósitos metabólicos. De hecho, en ensayos *in vitro*, estos análogos resultaron ser sustancialmente más potentes que el mismo fármaco e incluso inhibieron el crecimiento de las cepas resistentes en el orden nanomolar, lo cual es consecuencia de reemplazar el grupo dietilamino por un grupo básico metabólicamente inerte, como el *tert*-butilo en el compuesto **3**, mostrando mejores resultados y una reducción significativa en la actividad al ser reemplazado por *N*-morfolinilo **6**.<sup>9</sup> La variación en la longitud de la cadena carbonada (espaciador molecular) y la gran diversidad que se puede incorporar con los sustituyentes del grupo amino terminal, facilitan generar librerías de compuestos quinolínicos útiles en el descubrimiento de moléculas activas contra la malaria. Los métodos sintéticos que dan el acceso a grupos amino sustituidos son de gran interés para la química medicinal, ya que las cadenas laterales alquilamínicas se encuentran en diversos

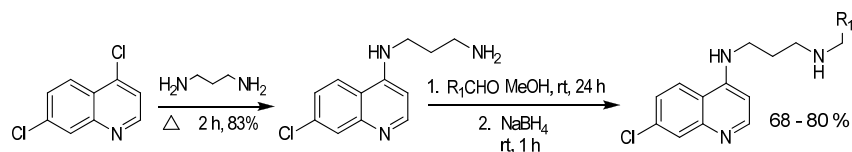
on aminoquinoline ring and their antiplasmodial evaluation. *Eur. J. Med. Chem.* 2009, 44, 3091-113.

<sup>7</sup> Singh, T.; Stein, R. G.; Biel, J. H. Antimalarials. 3,3'-Dinitro(or amino)-4,4'-di(substituted amino)diphenyl sulfones. *J. Med. Chem.* 1969, 12, 68-71.

<sup>8</sup> Singh, T.; Stein, R. G.; Hoops, J. F.; Biel, J. H.; Hoya, W. K.; Cruz, D. R. Antimalarials. Some 9-substituted amino-6-chloro-2-methoxyacridines. *J. Med. Chem.* 1971, 14, 283-86.

<sup>9</sup> Ward, S. A.; O'Neill, P. M.; Stocks, P. A.; Raynes, K. J.; Bray, P. G.; Park, B. K. Novel Short Chain Chloroquine Analogues Retain Activity Against Chloroquine Resistant K1 Plasmodium falciparum. *J. Med. Chem.* 2002, 45, 4975-83.

fármacos. Se ha desarrollado un método sintético que permite la introducción de dos puntos de diversidad diferentes en el grupo amino lateral por aminaciones reductivas indirectas y secuenciales<sup>10</sup> (esquema 1).



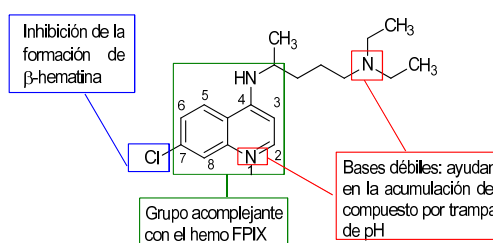
**Esquema 1.** Síntesis de las 4-amino-7-cloroquinolinas *N*-sustituidas.

### 1.1.1 Rol del grupo sustituyente en la posición C-7 del anillo quinolínico

Buscando los componentes estructurales necesarios para conseguir el nuevo agente antimalárico que supere los problemas de resistencia y mantenga una excelente bioactividad y baja o nula toxicidad, se ha encontrado que 7-bromo- y 7-iodo-aminoquinolinas con cadenas laterales diaminoalcánicas cortas (2 ó 3 carbonos) son activas contra parásitos *P. falciparum* resistentes y sensibles a la CQ. Los resultados obtenidos sugieren que el número de carbonos entre los dos nitrógenos de la cadena diaminoalcánica de las 7-bromo- ó las 7-iodo-aminoquinolinas es crucial para la actividad contra *P. falciparum* resistentes, al igual que con las 4-aminoquinolinas 7-cloro sustituidas.<sup>11</sup> Las evidencias permiten proponer un detallado modelo de relación estructura-actividad para la CQ así: el núcleo de la 4-aminoquinolina provee, por sí solo, una estructura acomplejante del grupo hemo, pero no lo suficiente para la inhibición de la formación de hemozoina (figura 4).

<sup>10</sup> Madrid, P.; Liou, A.; DeRisi, J.; Guy, R. Incorporation of an intramolecular hydrogen-bonding motif in the side chain of 4-Aminoquinolines enhances activity against drug-resistant *P. falciparum*. *J. Med. Chem.* 2006, 49, 4535-43.

<sup>11</sup> Krogstad, D. J.; De, D.; Krogstad, F. M.; Byers, L. D. Structure–Activity Relationships for Antiplasmodial Activity among 7-Substituted 4-Aminoquinolines. *J. Med. Chem.* 1998, 41, 4918-26.



**Figura 4.** Relación estructura-actividad propuesta para los compuestos basados en la cloroquina.

El cloro en la posición C-7 es responsable por la inhibición de la formación de hemozoina pero, probablemente, tiene poca influencia en la fuerza de asociación con el grupo hemo. La cadena lateral diaminoalquílica es un requerimiento para la fuerte actividad antiplasmódica, probablemente ayuda con la acumulación en la vacuola y también parece aumentar la fuerza de asociación con el hemo en algunos casos.<sup>12</sup> Los cambios en la longitud de la cadena lateral diaminoalquílica tienen poca influencia sobre la actividad contra las cepas sensibles a la CQ, pero una influencia profunda contra las cepas resistentes. Parece que con tan solo hacer algunos cambios en tal cadena lateral se puede superar la resistencia a la CQ, sin tener que hacer cambios estructurales en el esqueleto 4-amino-7-haloquinolínico, responsable del acomplejamiento con el grupo hemo y la inhibición de la formación de  $\beta$ -hematina, lo cual se correlaciona con la capacidad electroatrayente del grupo en la posición C-7.

Por su tamaño y propiedades, el grupo 7-cloro se ha identificado como una característica necesaria para la inhibición en la formación de  $\beta$ -hematina sobre otros grupos electroatrayentes o electrodonantes. Sin embargo, se propone como una característica necesaria pero no suficiente para una fuerte actividad antiplasmodium. Esto puede indicar que una reducción en la densidad electrónica de las posiciones del anillo quinolínico C-5 o C-8, o ambas, es clave para la actividad. Aunque la razón no es clara todavía, es posible que ello permita que la molécula quinolínica asuma o mantenga una alineación o conformación, si cabe, particular con respecto a la hematina.<sup>12</sup> El  $pK_{a1}$  del nitrógeno quinolínico (figura 4) es fuertemente dependiente de la naturaleza del sustituyente en la

<sup>12</sup> Egan, T.; Hunter, R.; Kaschula, C.; Marques, H.; Misplon, A.; Walderen, J. Structure-function relationship in aminoquinolines: effect of amino and chloro groups on quinoline hematine complex formation. *J. Med. Chem.* 2000, 43, 283-291.

posición C-7 del anillo. Grupos electrodonantes como NH<sub>2</sub> y OCH<sub>3</sub> aumentan el  $pK_{al}$ , con relación al sustituyente H. Por el contrario, grupos fuertemente electroatrayentes como el NO<sub>2</sub> causan un decrecimiento considerable en la basicidad por razones de resonancia en el anillo. Evidentemente, en los análogos de la CQ con cadenas laterales cortas, hay una interacción significativa a través del espacio entre el amino terminal de la cadena lateral y el anillo quinolínico, la cual disminuye, probablemente, al aumentar la longitud de la cadena. De lo anterior depende que el compuesto se acumule lo suficiente en la vacuola digestiva ácida de un protozoo y, por lo tanto, se mantenga o disminuya la actividad antimalárica.<sup>13,14</sup>

### 1.1.2 Resistencia a cloroquina. Orígenes y solución

El origen de la resistencia a los fármacos antimaláricos quinolínicos por parásitos del género *Plasmodium* ha intentado ser fundamentado en diversas teorías de origen biológico y genético. La etapa crucial del mecanismo de acción de la CQ consiste en la formación de un complejo entre las moléculas del fármaco y la hematina (Fp IX), un subproducto de la degradación de hemoglobina (figura 5).

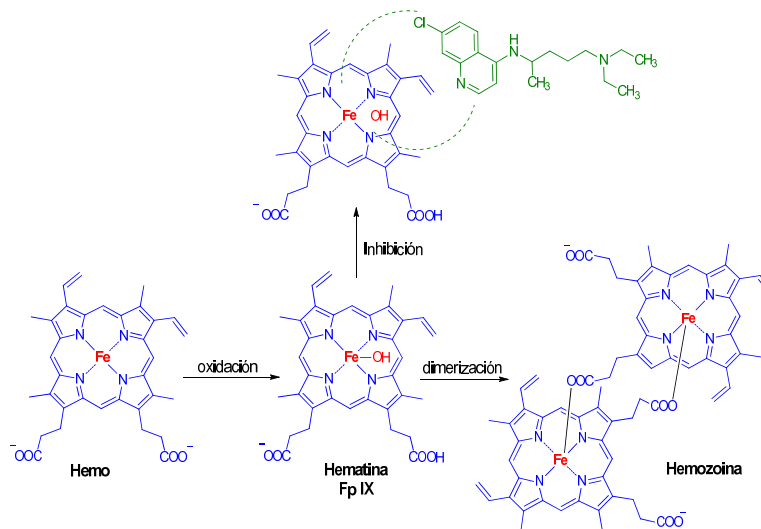
A diferencia de los parásitos sensibles a CQ, los parásitos resistentes tienen la habilidad de acumular con menor eficiencia las moléculas de la CQ en el interior de sus vacuolas digestivas, sugiriendo entonces que la resistencia resultante se debe únicamente a la exclusión del fármaco del sitio de acción, en lugar de una modificación en la diana terapéutica. Recientemente, se ha descubierto que la resistencia en los parásitos *P. falciparum* a la CQ está fuertemente asociada a mutaciones en el gen *pfert* que codifica la proteína PfCRT (*P. falciparum* chloroquine resistance transporter), o transportador de resistencia a la CQ del *P. falciparum*, asociada a la membrana vacuolar. Como resultado de

---

<sup>13</sup> Idan, C.; Cailean, C.; Smith, J.; Lehman, J.; Gut, J.; Philip, J.; Chibalea, K. Design, synthesis and anti-plasmodial evaluation in vitro of new 4-aminoquinoline isatin derivatives. *Bioorg. Med. Chem.* 2005, 13, 3249-61.

<sup>14</sup> Dascombe, M. J.; Drew, M.; Morris, H.; Wilairat, P.; Auparakkitanon, S.; Moule, W.; Alizadeh-Shekgourabi, S.; Evans, P.; Lloid, M.; Dyas, A.; Carr, P.; Ismail, F. Mapping Antimalarial Pharmacophores as a Useful Tool for the Rapid Discovery of Drugs Effective in Vivo: Design, Construction, Characterization, and Pharmacology of Metaquine. *J. Med. Chem.* 2005, 48, 5423-36.

esta mutación, se produce el transporte excesivo de la CQ desde el sitio de acción en la vacuola hacia afuera de ésta. Igualmente, modificaciones en otras proteínas de membrana como la Pgh1 (producto del gen *pfmdr*) también han sido descritas.<sup>15</sup>



**Figura 5.** Inhibición de la formación de hemozoina por la cloroquina.

Con el fin de combatir la resistencia a la CQ, actualmente existe una creciente aceptación por el uso de combinaciones de dos o más fármacos como tratamiento ideal para la malaria. Sin embargo, a pesar de que el propósito de dichas combinaciones es combatir y prevenir el desarrollo de resistencia, los parásitos han demostrado la sorprendente habilidad de resistir a compuestos aminoquinolínicos análogos de la CQ como la AQ. La similitud estructural entre estos compuestos y su mecanismo de acción común, sugieren que los marcadores moleculares implicados en la resistencia de la CQ deben estar igualmente asociados a la resistencia a la AQ. Sin embargo, a pesar de estos reportes de resistencia cruzada entre ambos fármacos, el mecanismo molecular de resistencia y el papel que juegan las mutaciones en los genes *PfMDR* y *PfCRT* continúan aún sin ser aclarados.

<sup>15</sup> Happi, C.; Gbotosho, G.; Folarin, O.; Bolaji, O.; Sowunmi, O.; Kyle, D.; Milhous, W.; Wirth, D.; Oduola, A. M. Association between mutations in plasmodium falciparum chloroquine resistance transporter and *P. falciparum* multidrug resistance 1 genes and in vivo amodiaquine resistance in *P. falciparum* malaria-infected children in Nigeria. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2006, 75, 155–61.

Cabe señalar que a pesar de la resistencia a los fármacos 4-amino-7-cloroquinolínicos por parte de *P. falciparum*, éstos permanecen vigentes en el diseño y desarrollo de nuevos agentes quimioterapéuticos contra malaria gracias a su fácil obtención por métodos sintéticos. Más aún, el núcleo quinolínico común en dichos prototipos resulta de importancia para la biodisponibilidad y bioactividad dentro de una o más etapas del ciclo de vida del parásito. Estas propiedades pueden ser aprovechadas en la preparación de nuevos derivados aminoquinolínicos que las conserven en combinación con diferentes fragmentos estructurales reconocidos dentro de una única estructura. Éstas moléculas reciben el nombre de híbridos moleculares o fármacos duales.

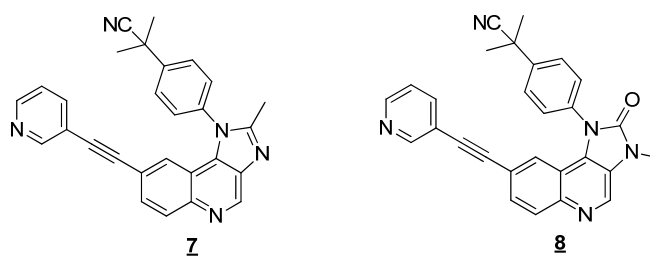
### *1.2 Diferentes actividades de los derivados quinolínicos y sus híbridos moleculares*

El núcleo quinolínico está presente en diferentes productos naturales bioactivos, en particular alcaloides. Sus derivados naturales y sintéticos son ampliamente conocidos por presentar un amplio espectro de actividades farmacológicas, dentro de las que se destacan las actividades antiparasitaria y antibacteriana. Sin embargo, esta clase importante de compuestos heterocíclicos ha demostrado exhibir acción antiinflamatoria, antiasmática, anti-VIH, anticancer y antituberculosa, entre otras.

A pesar de que la quimioterapia es una de las herramientas mejor establecidas para el tratamiento del cáncer, el uso de los agentes quimioterapéuticos disponibles es usualmente limitado debido principalmente a sus efectos secundarios y al limitado número de fármacos anticancerígenos disponibles. Estas dificultades manifiestan claramente la necesidad de desarrollar nuevos agentes quimioterapéuticos que favorezcan la obtención de tratamientos más efectivos. En este sentido, derivados quinolínicos del tipo imidazo[4,5-*c*]quinolinas **7** y **8**, han demostrado reducir el crecimiento tumoral en modelos *in vivo*, al igual que una alta selectividad como inhibidores de proteínas Akt responsables del crecimiento, proliferación y angiogénesis de células cancerígenas (figura 6).<sup>16</sup>

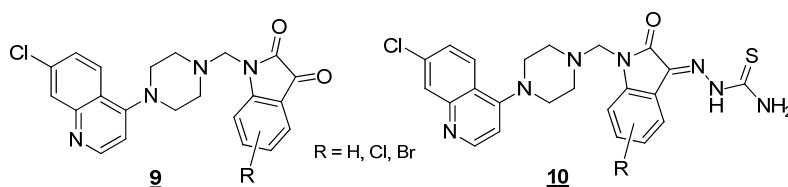
---

<sup>16</sup> Stauffer, F.; Maira, S.-M.; Furet, P.; Echeverría, C. G. Imidazo[4,5-*c*]quinolines as inhibitors of the PI3K/PKB-pathway. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2008, 18, 1027-30.



**Figura 6.** Derivados de imidazo[4,5-*c*]quinolina con actividad inhibidora de Akt.

Solomon y colaboradores<sup>17</sup> han demostrado que la misma CQ puede presentar efectos antitumorales al ser empleado en combinación con radiación o agentes inhibidores de proteínas Akt. Igualmente, algunos análogos de la CQ, entre otros agentes antimetabólicos reconocidos, han demostrado ser potencialmente más activos contra células cancerosas de mama.<sup>18,19</sup> Con base en estos resultados, la construcción de híbridos estructurales de cloroquina y sistemas de isatina (1*H*-indolo-2,3-diona) ha permitido obtener los compuestos **9** y **10** activos contra cepas cancerosas multiresistentes y demostrar el potencial anticancerígeno del sistema 4-aminoquinolínico (figura 7).<sup>20</sup>



**Figura 7.** Híbridos de CQ e isatina con actividad anticancerígena.

Derivados quinolínicos diferentes han sido destacados por presentar actividad anticancerígena considerable. Los compuestos 8-amino-5-fenóxiquinolinas **11**, han demostrado la capacidad de inhibir el crecimiento de células causantes de cáncer de mama en el orden nanomolar, al ser combinadas estructuralmente con diferentes sistemas

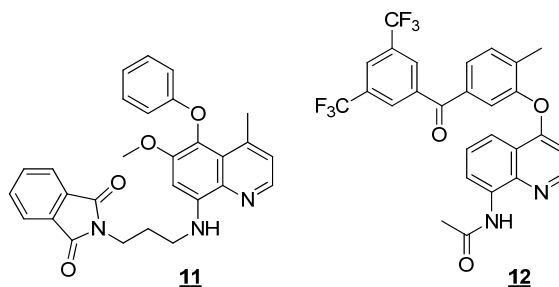
<sup>17</sup> Solomon, R. V.; Hu, C.; Lee, H. Hybrid pharmacophore design and synthesis of isatin-benzothiazole analogs for their anti-breast cancer activity. *Bioorg. Med. Chem.* 2009, 17, 7585-92.

<sup>18</sup> Zhang, H.; Solomon, R. V.; Hu, C.; Ulibarri, G.; Lee, H. Synthesis and in vitro cytotoxicity evaluation of 4-aminoquinoline derivatives. *Biomed. Pharmacother.* 2008, 62, 65-67.

<sup>19</sup> Martirosyana, A. R.; Rahim-Bata, R.; Freemana, A. B.; Clarke, C. D.; Howarda, R. L.; Strobla, J. S. Differentiation-inducing quinolines as experimental breast cancer agents in the MCF-7 human breast cancer cell model. *Biochem. Pharm.* 2004, 68, 1729-38

<sup>20</sup> Solomon, R. V.; Hu, C.; Lee, H. Design and synthesis of anti-breast cancer agents from 4-piperazinylquinoline: A hybrid pharmacophore approach. *Bioorg. Med. Chem.* 2010, 18, 1563-72.

heterocíclicos, entre ellos, imidas cíclicas.<sup>21</sup> Al mismo tiempo, derivados 8-amino-4-fenoxiquinolínicos **12** han demostrado presentar actividad contra diferentes tipos de cáncer.<sup>22</sup> Estos resultados exhiben el potencial farmacobiológico de los compuestos quinolínicos en el desarrollo de nuevos agentes anticancerígenos efectivos y selectivos.



**Figura 8.** Derivados 4-(5)-fenoxiquinolínicos con actividad anticancerígena.

El desarrollo de virus resistentes a los medicamentos actuales contra el VIH establece una emergencia evidente por desarrollar diferentes compuestos potencialmente activos y con nuevos mecanismos de acción. En este sentido, una amplia variedad de agentes anti-VIH de origen natural, dentro de los que se encuentran algunos terpenoides, cumarinas, alcaloides, polifenoles, taninos y flavonoides han sido estudiados.<sup>23</sup> Como parte de estos estudios, los alcaloides quinolínicos **13** y **14**, aislados de la planta *Haplophyllum bucharicum*, al igual que las furanoquinolinas **15** y **16** halladas en *Euodia roxburghiana* (figura 9), sobresalen dentro de este grupo de productos naturales al presentar actividad contra VIH-1.<sup>24</sup> Estas entidades moleculares quinolínicas se han establecido como estructuras líder en la búsqueda de nuevos agentes antivirales sintéticos activos contra el VIH.<sup>25,26</sup>

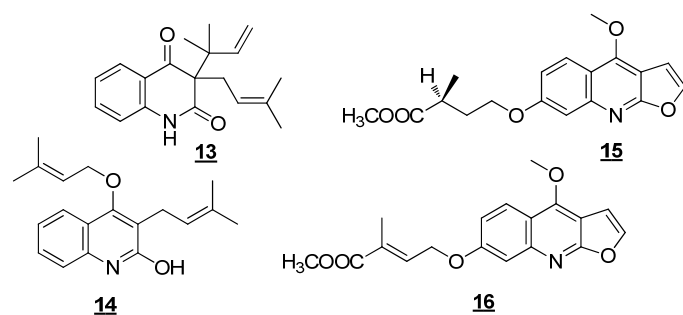
<sup>21</sup> Shi, A.; Nguyen, A. T.; Battina, S. K.; Rana, S.; Takemoto, J. D.; Chiang, P. K.; Hua, D. H. Synthesis and anti-breast cancer activities of substituted quinolines. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2008, 18, 3364-68.

<sup>22</sup> Nam, S. B.; Kim, H.; Oh, C.-H.; Lee, H. S.; Cho, S. J.; Sim, B. T.; Hah, J.-M.; Kim, J. D.; Choi, H. J.; Yoo, H. K. Aminoquinoline derivatives with antiproliferative activity against melanoma cell line. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2009, 19, 3517-20.

<sup>23</sup> Singh, I. P.; Bharate, S. B.; Ghutani, K. K. Anti-HIV natural products. *Curr. Sci.* 2005, 89, 269-90.

<sup>24</sup> McCormick, J. L. McKee, T. C.; Cardellina, J. H.; Boyd, M. R. HIV Inhibitory Natural Products. 26.1 Quinoline Alkaloids from *Euodia roxburghiana*. *J. Nat. Prod.* 1996, 59, 469-71.

<sup>25</sup> Ahmed, N.; Brahmabhatt, K. G.; Sabde, S.; Mitra, D.; Singh, I. P.; Bhutani, K. K. Synthesis and anti-HIV activity of alkylated quinoline 2,4-diols. *Bioorg. Med. Chem.* 2010, 18, 2872-79.



**Figura 9.** Derivados quinolínicos naturales activos contra el VIH.

En relación con el VIH, las infecciones causadas por hongos han emergido como la mayor causa de morbilidad y mortalidad en pacientes inmunocomprometidos durante las últimas dos décadas.<sup>27</sup> En consecuencia, la estructura de los nuevos compuestos antifúngicos debe permitir la inhibición no únicamente de cepas estándar, sino también de los aislamientos clínicos más relevantes. Los derivados quinolínicos han sido considerados excelentes materiales de partida en el desarrollo de nuevos agentes antifúngicos. Los compuestos quinolínicos 2-aryl sustituidos **17** y **18** han demostrado una potente actividad antifúngica contra dermatofitos<sup>28</sup> (figura 10) y sus derivados.<sup>29</sup> Sistemas quinolínicos que incorporan fragmentos heterocíclicos diferentes como los tiocromenos **19** (figura 10), han sido también evaluados contra diversas especies de hongos mostrando resultados satisfactorios.<sup>30</sup>

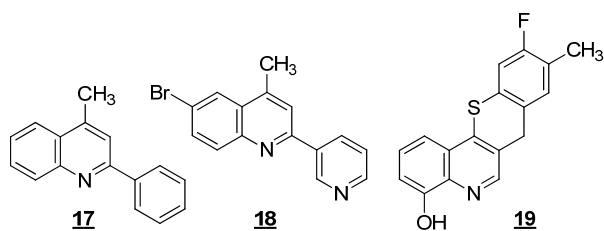
<sup>26</sup> Bedoyaa, L. M.; Abadb, M. J.; Calongea, E.; Astudillo, S. L.; Gutierrez, C. M.; Kouznetsov, V. V.; Alcamia, J.; Bermejo, P. Quinoline-based compounds as modulators of HIV transcription through NF-κB and Sp1 inhibition. *Antiviral Res.* 2010, 87, 338-44.

<sup>27</sup> Kontoyiannis, D.; Mantadakis, E.; Samonis, G. Systemic mycoses in the immunocompromised host: an update in antifungal therapy. *J. Hosp. infec.* 2003, 53, 243-58.

<sup>28</sup> Vargas, M. L. Y.; Castelli, M. V.; Kouznetsov, V. V.; Urbina, G. J.; Lopez, 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. *Bioorg. Med. Chem.* 2003, 11, 1531-50.

<sup>29</sup> Melendez, M. C.; Kouznetsov, V. V.; Sortino, M. A.; Álvarez, S. L. Zacchino, A. S. In vitro antifungal activity of polyfunctionalized 2-(hetero)arylquinolines prepared through imino Diels–Alder reactions. *Bioorg. Med. Chem.* 2008, 16, 7908-20.

<sup>30</sup> Wang, G.; Yang, G.; Ma, Z.; Tian, W.; Fang, B.; Li, L. Synthesis and Antifungal Activity of Some 6H-thiochromeno[4,3-b]quinolines. *Int. J. Chem.* 2010, 2, 19-25.



**Figura 10.** Quinolinas con actividad antifúngica.

Al igual que las infecciones fúngicas, las causadas por *M. tuberculosis* han incrementado los índices de mortalidad causados por el VIH, demandando garantizar el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas para el control efectivo de la tuberculosis. En este sentido, múltiples medicamentos han sido desarrollados para su tratamiento pero su utilidad clínica ha sido disminuida a causa del desarrollo de resistencia a los medicamentos existentes como la isoniazida.<sup>31</sup>

Debido a que a pesar de los esfuerzos ningún agente quimioterapéutico dirigido específicamente a la tuberculosis ha sido introducido durante los últimos 40 años, ciertos derivados diarilquinolínicos **20-22**<sup>32</sup> y algunos sintetizados inicialmente como potenciales agentes antimaláricos,<sup>33</sup> han sido evaluados encontrando una potente actividad contra algunas cepas de *M. tuberculosis* (figura 11).<sup>34</sup> Derivados quinolínicos diferentes **23**, han sido igualmente reportados como novedosos agentes activos contra diferentes especies bacterianas y fúngicas.<sup>35</sup> Los resultados anteriormente expuestos manifiestan el elevado potencial anticancerígeno, antiviral, antibacteriano y antifúngico de los sistemas quinolínicos polifuncionalizados y ratifican su importante papel en el desarrollo de nuevas entidades moleculares biológicamente activas.

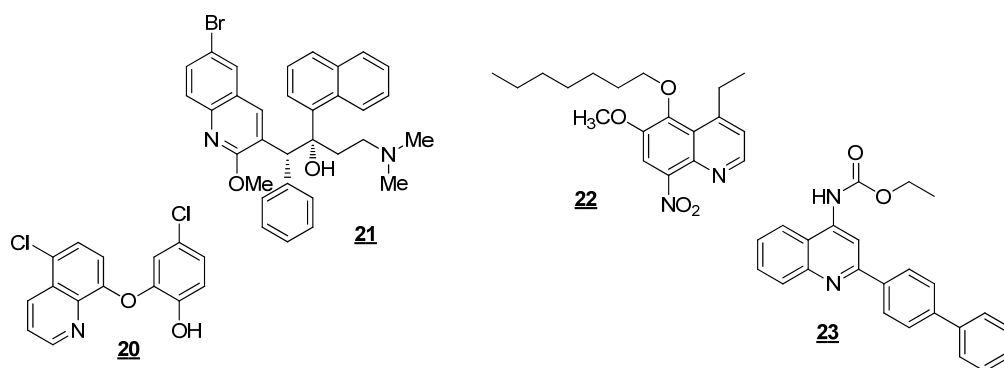
<sup>31</sup> World Health Organization. Global Tuberculosis control; Report 2001; Geneva, Switzerland; WHO/TB/2001.287.

<sup>32</sup> Andries, K.; Verhasselt, P.; Guillemont, J.; Gohlmann, W. H.; Neefs, J.; Winkler, J.; Timmerman, P.; Zhu, M.; Lee, E.; Williams, P.; Chaffoy, D.; Huitric, E.; Hoffner, S.; Cambau, E.; Pernot, C.; Lounis, N.; Jarlier, V. *Science* 2005, 307, 223-7.

<sup>33</sup> Jain, M.; Vangapandu, S.; Sachdeva, S.; Sigh, S.; Singh, P. P.; Gena, G. B.; Tikoo, K.; Ramaro, P.; Kaul, C. L.; Jain, R. Discovery of a Bulky 2-tert-Butyl Group Containing Primaquine Analogue That Exhibits Potent Blood-Schizontocidal Antimalarial Activities and Complete Elimination of Methemoglobin Toxicity. *J. Med. Chem.* 2004, 47, 285-87.

<sup>34</sup> Vangapandu, S.; Jain, M.; Jain, R.; Kaur, S.; Singh, P. P. Ring-substituted quinolines as potential anti-tuberculosis agents. *Bioorg. Med. Chem.* 2004, 12, 2501-208.

<sup>35</sup> Zimichev, A. V.; Zemtsova, M. N.; Trakhtenber, P. L. Synthesis and antibacterial activity and antifungal activity of 2-R-4R'-quinolines. *Pharm. Chem. J.* 2009, 43, 11-12



**Figura 11.** Derivados quinolínicos con actividad antibacteriana.

### 1.3 Construcción de híbridos moleculares con base en las características estructurales de fármacos existentes

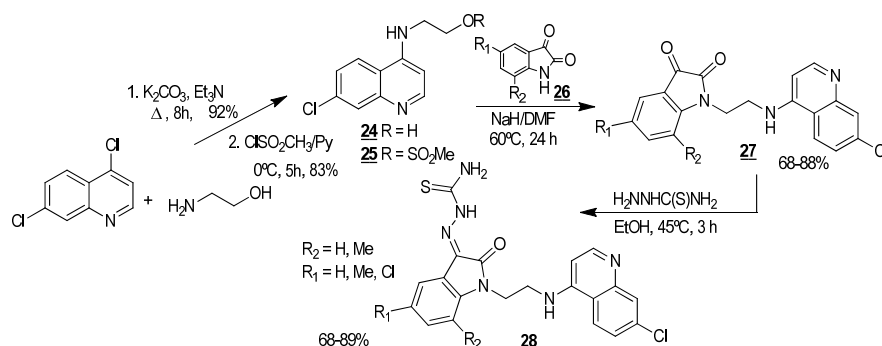
#### 1.3.1 Híbridos de la cloroquina

Los híbridos también reciben el nombre de agentes duales o “fármacos dobles”, por su potencial para actuar ante múltiples blancos dentro del mismo organismo o célula causante de la enfermedad. En la literatura se encuentra el diseño y síntesis de híbridos derivados de isatina,<sup>36</sup> un producto natural privilegiado con el cual se pueden construir moléculas de mayor potencial, incluyendo 4-aminoquinolinas. En estos híbridos, la cetona y la tiosemicarbazona introducidas para proveer sitios reactivos (imina, carbotiol), sirven como ojivas electrófilas y además, ya tienen reportes sobre su actividad antiplasmodium.<sup>37</sup> Los híbridos **27,28** fueron preparados por reacción entre la 4,7-dicloroquinolina y el aminoetanol en exceso para obtener la hidroxilaminoquinolina **24**, seguida de *O*-mesilación en piridina a 0 °C para dar el mesilato **25**, que reaccionó con las isatinas comerciales **26** en presencia de NaH/DMF lo que permitió llegar a los híbridos **27** (esquema 2). Éstos se transformaron en las tiosemicarbazonas **28** que mostraron mejores actividades contra tres cepas de *P. falciparum* y el potencial para inhibir la falcipaina-2, una enzima clave en la

<sup>36</sup> Chauhan, P. M. S.; Agarwal, A.; Srivastava, K.; Puri, S. K. Synthesis of substituted indole derivatives as a new class of antimalarial agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2005, 15, 3133-36.

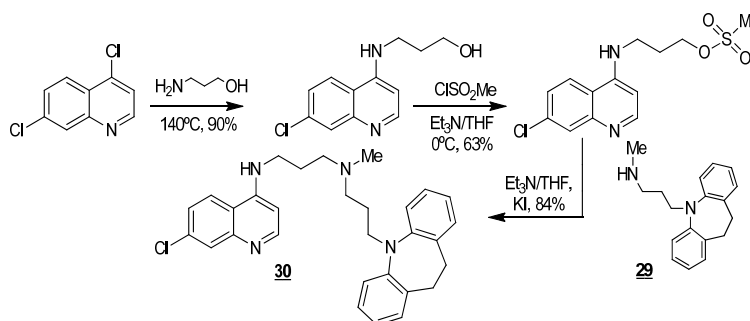
<sup>37</sup> Chibale, K.; Chiyanzu, I.; Clarkson, C.; Smith, P. J.; Lehman, J.; Gut, J.; Rosenthal, P. Design, synthesis and antiplasmodial evaluation in vitro of new 4-aminoquinoline isatin derivatives. *Bioorg. Med. Chem.* 2005, 13, 3249-61.

hidrólisis de la hemoglobina, lo que la hace un blanco atractivo al diseñar estrategias potenciales. En efecto, las 4-aminoquinolinsemicarbazonas han resultado ser excelentes inhibidores de falcipaina-2 al ser combinadas estructuralmente con bases de Mannich.<sup>38</sup>



**Esquema 2.** Síntesis de híbridos derivados de isatina y 4-aminoquinolina.

Con la determinación de las proteínas relacionadas con el desarrollo de resistencia, ha surgido el interés por desarrollar agentes capaces de inhibir la acción de dichas proteínas. Se conoce de varias estructuras moleculares, denominadas agentes de reversión (*reversal agents*) que inhiben la PfCRT. Se propuso que enlazar un fragmento como el de la CQ a uno de estos agentes de inversión, para bloquear la eliminación de CQ de la vacuola, podría resultar en un híbrido altamente efectivo contra la malaria (esquema 3).<sup>39</sup>



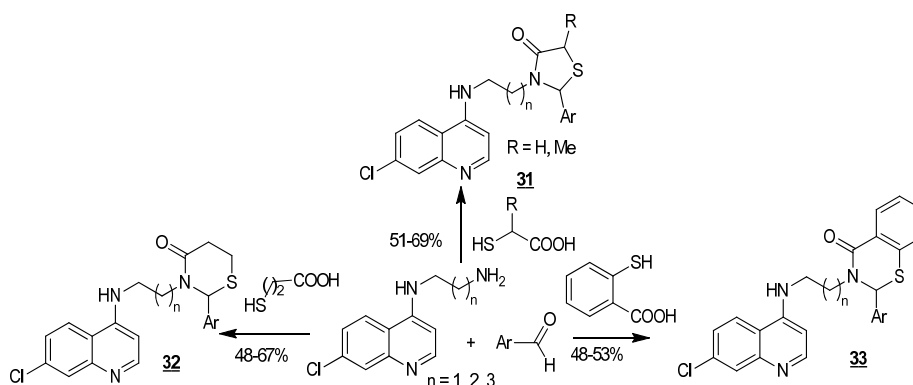
**Esquema 3.** Síntesis del primer híbrido de reversión de la CQ.

<sup>38</sup> Chibale, K.; Chipeleme, A.; Gut, J.; Rosenthal, P. Synthesis and biological evaluation of phenolic Mannich bases of benzaldehyde and (thio)semicarbazone derivatives against the cysteine protease falcipain-2 and a chloroquine resistant strain of *Plasmodium falciparum*. *Bioorg. Med. Chem.* 2007, 15, 273-82.

<sup>39</sup> Burgess, S.; Salzer, A.; Kelly, X. J.; Smilkstain, M. J.; Riscoe, K. M.; Peyton, H. D. A chloroquine like molecule designed to reverse resistance in *P. falciparum*. *J. Med. Chem.* 2006, 49, 5623-25.

Entre los agentes de inversión sobresalen el antidepresivo imipramina, uno de los más estudiados contra la PfCRT y su derivado, la *des-N*-metilimipramina **29**. Este fragmento del híbrido **30** no ocasiona detrimento en la actividad del farmacóforo 4-amino-7-cloroquinolínico. De hecho, los resultados de IC<sub>50</sub> contra las cepas resistentes Dd2 y sensibles D6 son mejores que los de la CQ, un hecho remarcable que encamina a la molécula heterocíclica **30** como compuesto-líder.

Por su parte, las 4-tiazolidinonas son andamios privilegiados biológicamente y bien tolerados por el organismo humano, por lo que es apropiado estudiar la actividad antiplasmódica de sus híbridos. Tales compuestos **31** y sus análogos 4-tiazinidinonas **32** y 4-tiazinodiononas **33**, han sido preparados transformando las diaminoquinolinas al respectivo sistema heterocíclico por reacción entre aldehídos y mercaptoácidos en presencia de un agente deshidratante (esquema 4).<sup>40</sup>

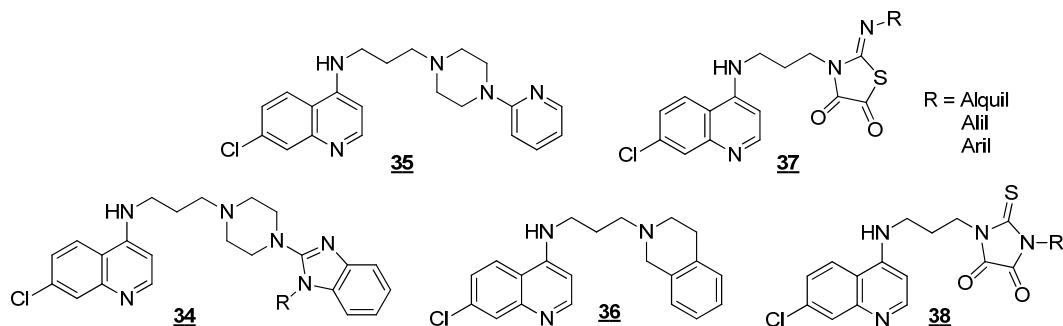


**Esquema 4.** Hibridación de las aminoquinolinas con pequeños sistemas heterocíclicos.

Los datos de actividad *in vitro* de estos híbridos, sean las 1,3-tiazolidin-4-onas **31**, 1,3-tiazinidin-4-ona **32** o la 2,3-dihidrobenzo[*e*]-1,3-tiazin-4-ona **33**, que poseen un átomo de nitrógeno poco básico en la cadena lateral, muestran actividad antimalárica potente y en algunos casos, los valores de IC<sub>50</sub> son comparables o mejores que el de la CQ. Trabajos más recientes adelantados por los mismos grupos de investigación ratifican el potencial antimalárico de los híbridos construidos con base en las estrategias anteriormente

<sup>40</sup> Raja, V.; Haq, W.; Srivastava, K.; Puri, K.; Katti, S. Synthesis and Antimalarial Activity of Side Chain Modified 4-Aminoquinoline Derivatives. *J. Med. Chem.* 2007, 50, 394-98.

mencionadas al incorporar diferentes sistemas heterocíclicos. Los híbridos de quinolina con sistemas de astemizol<sup>41</sup> **34**, piperazina **35** y tetrahidroisoquinolina<sup>42</sup> **36** han mostrado valores de MIC iguales o inferiores a la CQ (figura 12).



**Figura 12.** Nuevos híbridos de la cloroquina.

Por su parte, compuestos diferentes que combinan la estructura base de la CQ con sistemas de iminotiazolidindiona **37** y ácido tioparabánico **38**<sup>43</sup> (figura 12) demuestran que a pesar de no superar los niveles de bioactividad de la CQ, señalan que la modificación selectiva del grupo amino terminal de las diaminoquinolinas con pequeños sistemas heterocíclicos podría modular la actividad antimalárica como parte de una estrategia para el desarrollo de nuevos y mejorados antimaláricos.

### 1.3.2 Híbridos de quinacrina

La quinacrina (mepacrina) (figura 2) es un derivado acridínico desarrollado en Alemania por IG Farben durante los años 1930 bajo el nombre comercial Atebrina®.<sup>44</sup> Este producto fue uno de los primeros substitutos sintéticos de la quinina antes de ser remplazado por la CQ en 1945.<sup>4</sup> Sin embargo, debido a su potencial antiprotozoario continua siendo empleada en el tratamiento de enfermedades causadas por los parásitos

<sup>41</sup> Musonda, C. C; Whitlock, A.; Witty, M. J.; Burn, R.; Kaiser, Marcel. Chloroquine-astemizole hybrids with in vitro and in vivo antiplasmodial activity. *Bioorg. Med. Chem.* 2009, 19, 481-84.

<sup>42</sup> Kumar, A.; Srivastava, K.; Kumar, R.; Puri, S. K.; Chauhan, P. M. S. Synthesis of new 4-aminoquinolines and quinoline-acridine hybrids as antimalarial agents. *Bioorg. Med. Chem.* 2010, 15, 7059-63.

<sup>43</sup> Sunduru, N.; Srivastava, K.; Kumar, R. S.; Puri, S. K.; Saxena, J. K.; Chauhan, P. M. S. Synthesis of novel thiourea, thiazolidinedione and thioparabanic acid derivatives of 4-aminoquinoline as potent antimalarials. *Bioorg. Med. Chem.* 2009, 19, 2570-73.

<sup>44</sup> Coatney, R. Pitfalls in a Discovery: The Chronicle of Chloroquine. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1963, 12, 121-28.

intestinales como las gardias<sup>45</sup> y como inhibidor de la producción del factor lupus eritematoso gracias a sus propiedades como agente intercalante del ADN.<sup>46</sup>

A pesar de estas propiedades, su uso clínico es limitado debido a efectos neurotóxicos, hepatotóxicos y malformaciones en mujeres gestantes.<sup>47</sup> Sin embargo, recientemente se ha reportado su habilidad por enlazar y prevenir la formación de agregados de proteínas prion *in vitro*, estableciéndose como un candidato en estudios clínicos del tratamiento de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob en el Reino Unido y Estados Unidos.<sup>48</sup> Este hecho demuestra su potencial biológico e impulsa el estudio de sus posibles modificaciones químicas mediante síntesis orgánica dirigidas a mejorar su actividad y reducir su toxicidad.

A diferencia de los derivados 4-amino-7-cloroquinolinicos, se cree que las propiedades antimaláricas de la quinacrina están basadas en la inhibición dosis-dependiente del consumo de adenosina en células sanguíneas parasitadas, así como también en su efecto sobre el ADN y ARN del parásito *Plasmodium*.<sup>49</sup> Sin embargo, recientemente se ha encontrado que la quinacrina actúa principalmente en la membrana celular de los parásitos protozoos como inhibidor de la enzima histamina *N*-metiltransferasa.<sup>48</sup> Con base en lo anterior, al igual que en la construcción de análogos de la CQ, es posible conservar las características estructurales implicadas en la actividad antiplasmódica de la Atebrina® y así potencializar su actividad biológica. Se han reportado algunos estudios sobre los efectos causados al realizar sustituciones en el anillo y la cadena lateral de la quinacrina sobre algunas cepas de *P. falciparum*.<sup>50</sup> El grupo amino común a la CQ hace de éste un centro atractivo para la funcionalización y preparación de derivados de mepacrina que logren

---

<sup>45</sup> Canete, R.; Escobedo, A. A.; Gonzalez, M. E.; Almirall, P. Randomized clinical study of five days apostrophe therapy with mebendazole compared to quinacrine in the treatment of symptomatic giardiasis in children. *World J. Gastroenterol.* 2006, 63, 6366-70.

<sup>46</sup> Toubi, E.; Kessel, A.; Rosner, I.; Rozenbaum, M.; Paran, D.; Shoenfeld, Y. The reduction of serum B-lymphocyte activating factor levels following quinacrine add-on therapy in systemic lupus erythematosus. *Scand. J. Immunol.* 2006, 12, 299-303.

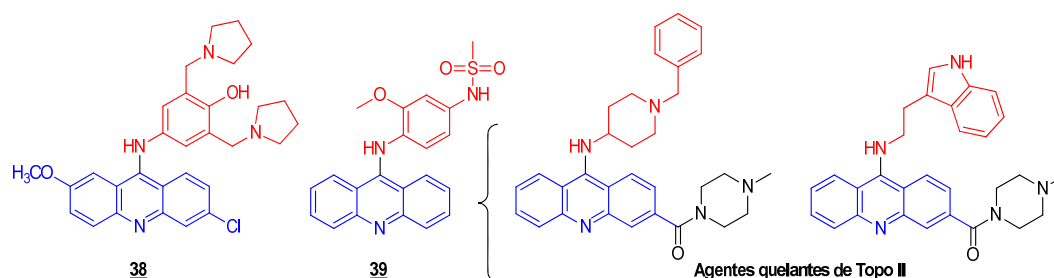
<sup>47</sup> Zipper, J.; Mendel, M. Alterations in fertility induced by unilateral intrauterine insatalation of cytotoxic compounds. *Gyneacol. Obstet.* 1968, 30, 971-80.

<sup>48</sup> Kobayashi, Y.; Hirata, K.; Tanaka, H.; Yamada, T. Quinacrine administration to a patient with Creutzfeldt-Jakob disease who received a cadaveric dura mater graft--an EEG evaluation. *Rinsho Shinkeigaku* 2003, 50, 403-08.

<sup>49</sup> Van Dyke, K.; Lantz, C. Quinacrine: mechanisms of antimalarial action. *Science* 1970, 169, 492-93.

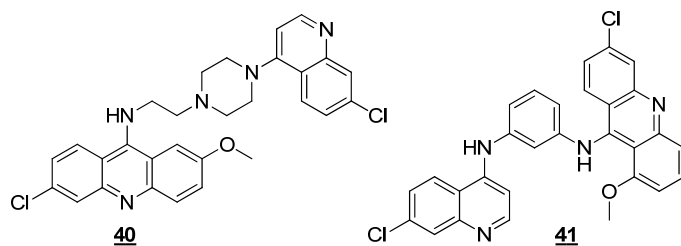
<sup>50</sup> Berlinier, R.; Earle, D.P. Studies on the chemotherapy of the human malarías. *J. Clin. Invest.* 1948, 27, 98-107.

superar las desventajas presentadas por este agente antiparasitario. Compuestos como la pironaridina<sup>51</sup> **38** y amasacrina<sup>52</sup> **39** (figura 13), en los que se combina una cadena lateral similar a la amodiaquina y el núcleo acridínico, han mostrado ser eficaces contra cepas resistentes y en la inhibición de la enzima topoisomerasa II (Topo II).



**Figura 13.** Derivados acridínicos antimaláricos e inhibidores de Topo II.

Recientemente, la hibridación de 4-amino-7-cloroquinolinas con el núcleo de los compuestos **40**, **41** 9-aminoacridínico ha permitido alcanzar inhibición moderada del crecimiento de cepas de *P. falciparum*<sup>42</sup> (figura 14). Los antecedentes anteriormente mencionados dan certeza de los resultados que pueden alcanzarse con la preparación de nuevos compuestos con características químico-biológicas compatibles con fármacos efectivos e incorporando nuevas entidades estructurales que incrementen su actividad y reduzcan sus efectos tóxicos.



**Figura 14.** Híbridos antimaláricos de 4-aminoquinolina y 9-aminoacridina.

<sup>51</sup> Chang, C.; Lin-Hua, T.; Jantanavivat, C. Studies of a new antimalarial compound: Pyronaridine. *Trop. Med. Hyg.* 1992, 86, 7-10.

<sup>52</sup> Goodell, J.; Madhok, A.; Hiasa, H.; Ferguson, D. Synthesis and evaluation of acridine- and acridone-based anti-herpes agents with topoisomerase activity. *Bioorg. Med. Chem.* 2006, 14, 5467-80.

#### 1.4 Novedosos sistemas heterocíclicos moduladores de actividad

La preparación de derivados aminoquinolínicos funcionalizados con sistemas heterocíclicos en el extremo terminal comienza con la construcción del sistema 4-aminoquinolínico. Dicha construcción se puede lograr mediante reacciones de  $S_NAr$  sobre el anillo de 4-cloroquinolinas con los aminoalcanos correspondientes (ver esquema 2). Posteriormente, sirviéndose de las propiedades químicas del grupo amino primario del fragmento aminoalquílico, es posible introducir diferentes sistemas heterocíclicos empleando metodologías basadas en reacciones multicomponentes y rutas sintéticas de hasta dos etapas consecutivas.

No obstante, la selección de los sistemas moduladores de actividad a introducir, depende de las propiedades biológicas con las que éstos son independientemente relacionados. Es decir, dichos sistemas deben consistir de heterociclos pequeños, presentar características estructurales afines a otras moléculas bioactivas y, por tanto, poder ser tolerados por el organismo sin causar efectos adversos.<sup>4</sup> En este sentido, los derivados de tiazolidin-4-ona son conocidos por exhibir propiedades antidiarreicas,<sup>53</sup> anticonvulsivantes,<sup>54</sup> antimicrobianas,<sup>55</sup> anticancerígenas,<sup>56</sup> anti-VIH,<sup>57</sup> y por incrementar la actividad antimalárica de análogos de la CQ.<sup>40</sup> Sin embargo, otros sistemas semejantes, a excepción de algunas de sus actividades, han sido menos estudiados en química medicinal, hecho que despierta el interés particular por emplear dichos sistemas como modificación del grupo amino de 4-amino-7-cloroquinolinas. A continuación se describen brevemente algunas propiedades que hacen de estos heterociclos agentes de utilidad en la búsqueda de

---

<sup>53</sup> Diurno, M. V.; Mazzoni, O.; Izzo, A. A.; Bolognese, A. Synthesis and structure–activity relationships of 2-(substituted phenyl)-3-[3-(N,N-dimethylamino)propyl]-1,3-thiazolidin-4-ones acting as H1-histamine antagonists. *Il Farmaco* 1999, 54, 579-83.

<sup>54</sup> Archana, V. K.; Kumar, V. S. Synthesis of newer thiadiazolyl and thiazolidinonyl quinazolin-4(3H)-ones as potential anticonvulsant agents. *Eur. J Med Chem.* 2002, 37, 873-82.

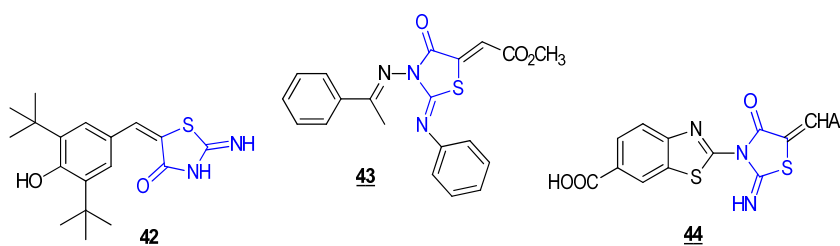
<sup>55</sup> Tomašić, T.; Zidar, N.; Mueller-Premru, M.; Kikelj, D.; Peterlin, L. Synthesis and antibacterial activity of 5-ylidenethiazolidin-4-ones and 5-benzylidene-4,6-pyrimidinediones. *Eur. J. Med. Chem.* 2010, 45, 1667-72.

<sup>56</sup> Zhou, H.; Wu, S.; Zhai, S.; Liu, A.; Sun, Y.; Li, R.; Zhang, Y.; Ekins, S.; Swaan, P. W.; Fang, B.; Zhang, B.; Yan, B. Design, Synthesis, Cytoselective Toxicity, Structure–Activity Relationships, and Pharmacophore of Thiazolidinone Derivatives Targeting Drug-Resistant Lung Cancer Cells. *J. Med. Chem.* 2008, 51, 1242–51.

<sup>57</sup> Rawal, R. K.; Prabhakar, Y. S.; Katti, S. B.; De Clercq, E. 2-(Aryl)-3-furan-2-ylmethyl-thiazolidin-4-ones as selective HIV-RT Inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* 2005, 13, 6771-76.

nuevos híbridos estructurales con potencial actividad biológica, así como aspectos acerca de su síntesis química.

Compuestos naturales como la darbufelona (2-imino-4-tiazolidinona) **42** y sus derivados 5-aryliden-2-imino-4-tiazolidinonas **43**, **44**<sup>58</sup> (figura 15), han sido evaluados como novedosos agentes anti-inflamatorios y antivirales.<sup>59</sup> Sin embargo, con base en la gran variedad de actividades fisiológicas de los sistemas de tiazolidin-4-ona, existe un interés creciente por evaluar este tipo de heterociclos frente a diferentes agentes patogénicos.



**Figura 15.** Estructura de moléculas bioactivas conteniendo el sistema 2-iminotiazolidin-4-ona.

La formación de imino-tiazolidinonas es principalmente realizada mediante condensación de tioureas (TU) con derivados de ácidos  $\alpha$ -haloalcanoicos **45**<sup>60,61</sup> (esquema 5, ruta a) o empleando derivados carbonílicos **46** en condiciones libres de solvente<sup>62</sup> (esquema 5, ruta b). Alternativamente, Robert y colaboradores han reportado la síntesis de derivados 2-iminotiazolidinonas empleando un epóxido *gem*-diciánico **47** como agente

<sup>58</sup> Ameya, A.; Nandini, R. Synthesis and antimicrobial screening of 5-arylidene-2-imino-4-thiazolidinones. *Arkivoc*. 2007, 16, 148-55.

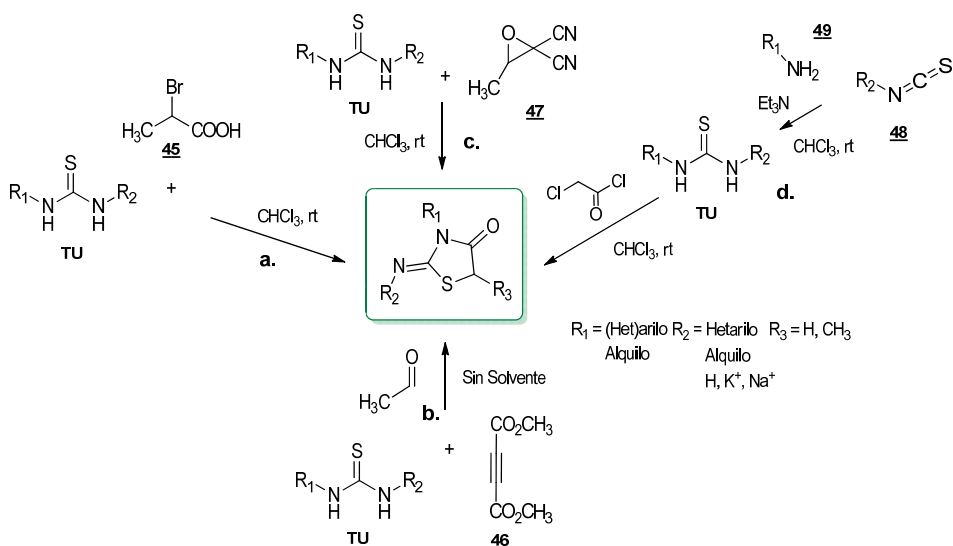
<sup>59</sup> Unangst, P.; Connor, D.; Cetenko, W.; Sorenson, R.; Kostland, C.; Sircar, J.; Wright, C.; Scherier, D.; Dyer, R. Synthesis and biological evaluation of 5-[[3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyphenyl]methylene]oxazoles, -thiazoles, and -imidazoles: novel dual 5-lipoxygenase and cyclooxygenase inhibitors with anti-inflammatory activity. *J. Med. Chem.* 1994, 37, 322-28.

<sup>60</sup> Ottaná, R.; Maccari, R.; Barreca, M.; Bruno, G.; Rotodndo, A.; Rossi, A.; Chiricosta, G.; Vigorita, M. 5-arylidene-2-imino-4-thiazolidinones: Design and synthesis of novel anti-inflammatory agents. *Bioorg. Med. Chem.* 2005, 13, 4243-52.

<sup>61</sup> Sedlák, M.; Hanusek, J.; Macháek, V.; Hejtmánková, L. Synthesis and ring transformation of substituted S-(1-phenylpyrrolidine-2-ones-3-yl)isothiuronium salts to substituted 2-imino-5-[2 (phenylamino)ethyl]thiazolidin-4-ones. *J. Heterocyc. Chem.* 2002, 39, 1105-07.

<sup>62</sup> Yavari, I.; Hosseini, N.; Moradi, L. Efficient synthesis of highly functionalized thiazolidine-4-ones under solvent free conditions. *Monatsh. Chem.* 2008, 139, 133-36.

dicatiónico<sup>63</sup> (esquema 5, ruta c). Finalmente, la construcción de este tipo de heterocíclicos es posible a través de precursores TU preparados a partir de derivados del isotiocianato **48** y aminas aromáticas o alifáticas **49**<sup>60,64</sup> (esquema 5, ruta d).



**Esquema 5.** Rutas de acceso sintético al sistema 2-iminotiazolidin-4-ona.

Al igual que las 2-imino-tiazolidin-4-onas, las imidas cíclicas (1*H*-pirrol-2,5-dionas) son fragmentos estructurales destacados por estar presentes en un gran número de moléculas activas principalmente contra células cancerosas, como en algunos octahidrobenzoindoles derivados de cantaridina **50**,<sup>65,66</sup> y formando parte de estructuras híbridas con derivados quinolínicos **52**<sup>67</sup> y benzotiazólicos **51**, **53**<sup>68</sup> (figura 16). A partir del aislamiento de la filantimida **54**, un alcaloide presente en los extractos de *Phyllanthus sellowianus* que posee moderadas propiedades antiespasmódicas y antibacterianas, se han preparado varios

<sup>63</sup> le Maréchal, M. A.; Robert, A.; Leban, I. Gem dicyano epoxides synthetic equivalents of ketene dications: synthesis of thiazolidinone-4 by reaction with substituted thioureas and evolution in particular (cyanomethyl aryl) methylene-2 by reaction with benzoxazole thioxo-2-benzoxazole. *Tetrahedron* 1990, 46, 453-64.

<sup>64</sup> Blanchet, J.; Zhu, J. Reeve's synthesis of 2-imino-4-thiazolidinone from alkyl (aryl) trichloromethylcarbinol revisited, a three-component process from aldehyde, chloroform and thiourea. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 4449-52.

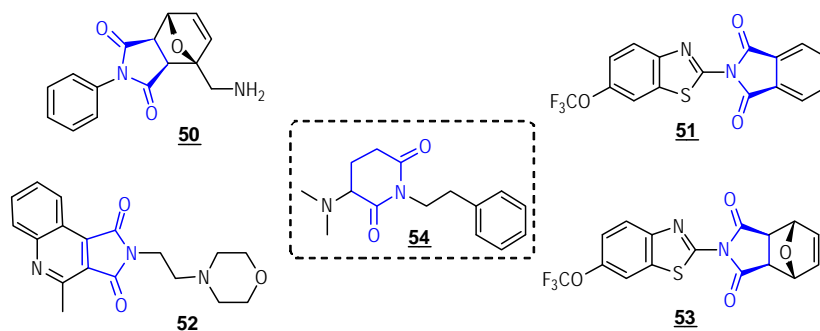
<sup>65</sup> Deng, L.; Hu, Y. Synthesis of novel norcantharidin derivatives of substituted aromatic amines with improved 1,3-dipolar cycloaddition. *Synth. Comm.* 2007, 42, 157-63.

<sup>66</sup> Jindal, D. P.; Bedi, V.; Jit, B.; Karkra, N.; Guleria, S.; Bansal, R.; Paluszczak, A.; Hartmann, R. Synthesis and study of some new N-substituted imide derivatives as potential anticancer agents. *II. Farmaco* 2005, 60, 283-90.

<sup>67</sup> Piarulli, U.; Regalia, N.; Morton, A.; Martinelli, M.; Gagliardi, S. Microwave-assisted solvent-free synthesis of a quinoline-3,4-dicarboximide library on inorganic solid supports. *Tetrahedron Lett.* 2004, 43, 6623-27.

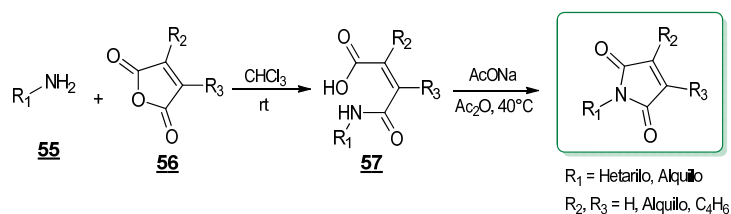
<sup>68</sup> Kok, S.; Gambari, R.; Yuen, M.; Lin, E. Synthesis and anti-cancer activity of benzothiazole containing phthalimide on human carcinoma cell lines. *Bioorg. Med. Chem.* 2008, 16, 3626-31.

de sus análogos sintéticos con efectos antibacterianos, antifúngicos, antiespasmódicos y analgésicos.<sup>69</sup>



**Figura 16.** Compuestos activos que contienen el sistema 1*H*-pirrol-2,5-diona.

Estas propiedades incrementan considerablemente el interés medicinal en las imidas cíclicas y sus derivados, haciendo de estos heterociclos potenciales agentes de utilidad en el desarrollo de nuevos agentes quimioterapéuticos.<sup>70</sup> La formación de este tipo de heterociclos se realiza comúnmente a través de la condensación de aminas primarias alifáticas ó aromáticas **55** con anhídridos de ácido **56**, seguida de la deshidratación del ácido formado **57** empleando anhídrido acético y acetato de sodio como catalizador<sup>71,72</sup> (esquema 6).



**Esquema 6.** Ruta de acceso sintético al sistema 1*H*-pirrol-2,5-diona.

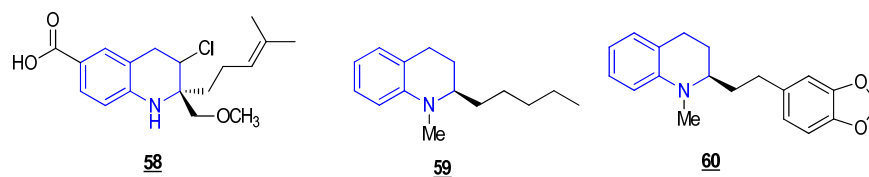
<sup>69</sup> Andricopulo, D. A.; Yunes, A. R.; Filho, C. V.; Correa, R.; Filho, W. A.; Santos, R. A. Synthesis and analgesic properties of cyclic imides: Naphthalimide and bis-naphthalimide derivatives. *Acta Farm. Bonaerense* 1998, 17, 219-24.

<sup>70</sup> Filho, V. C.; de Campos, F.; Correa, R.; Yunes, R. A.; Nunes, R. J. Aspectos químicos e potencial terapêutico de imidas cíclicas: uma revisão da literatura. *Quim. Nova* 2003, 26, 230-41.

<sup>71</sup> Deng, L. and Hu, Y. Synthesis of novel norcantharidin derivatives of substituted aromatic amines with improved 1,3-dipolar cycloaddition. *Synth. Comm.* 2007, 37, 157-63.

<sup>72</sup> Deng, L.; Liu, F.-M.; Wang, H.-Y. 1,3-dipolar cycloaddition reaction of novel 5,6-dehydronorcantharidin derivatives of substituted aromatic amines with potential antitumor activities. *J. Heterocyclic Chem.* 2005, 42, 13-18.

Los núcleos tetrahidroquinolínicos sobresalen por hacer parte de productos naturales como la virantmicina **58**, angusturina **59** y galipaina **60**<sup>73</sup> (figura 17), y por poseer diversas propiedades biológicas como agentes antibacterianos,<sup>74</sup> anti-inflamatorios.<sup>75</sup> Entre otras, la potente actividad inhibitoria de la proteína farnesiltransferasa del parásito *P. falciparum*,<sup>76</sup> hacen de la construcción de híbridos moleculares de la CQ y tetrahidroquinolinas objeto de gran interés en el desarrollo de prototipos con actividad antimalárica.



**Figura 17.** Productos naturales tetrahidroquinolínicos.

La obtención de estos compuestos se puede alcanzar mediante la combinación de herramientas sintéticas reportadas en la literatura actual. Las reacciones de imino Diels-Alder multicomponentes entre anilinas, aldehídos y dienófilos adecuados<sup>77</sup> es una de las mejor establecidas rutas de acceso sintético a estos sistemas (esquema 7, ruta a). De igual forma, se ha reportado la construcción de este tipo de compuestos a partir de diversas arilaldiminas y dienófilos<sup>78</sup> (esquema 7, ruta b). Finalmente, es posible obtener el sistema 1,2,3,4-tetrahidroquinolínico mediante la reducción catalítica de sus análogos quinolínicos con el fin de obtener derivados libres de sustituciones múltiples, incluso con elevada estereoselectividad<sup>79,80</sup> (esquema 7, ruta c).

<sup>73</sup> Jacquemond-Collet, I.; Hannedouche, S.; Fabre, N.; Fourasté, I.; Moulis, C. Two tetrahydroquinoline alkaloids from *Galipea officinalis*. *Phytochemistry* 1999, 51, 1167-69.

<sup>74</sup> Gerster, J.; Rohlfing, S.; Pecore, S.; Winandy, R.; Stern, R.; Landmesser, J.; Olsen, R.; Gleason, W. Synthesis, Absolute Configuration, and Antibacterial Activity of 6,7-Dihydro-5,8-dimethyl-9-fluoro-1-oxo-1H,5H-benzo[*ij*]quinolizine-2b-carboxylic Acid. *J. Med. Chem.* 1987, 30, 839-43.

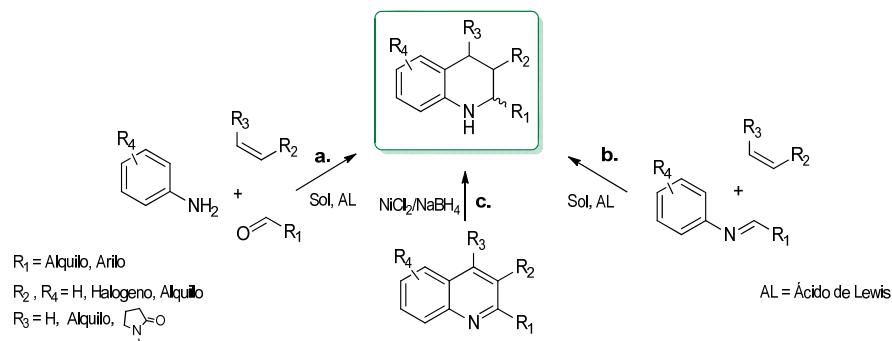
<sup>75</sup> Calhoun, W.; Carlson, R.; Crossley, R.; Datko, L.; Dietrich, S.; Heatherington, D.; Marshall, L.; Meade, P.; Opalko, A.; Shepherd, R. Synthesis and Antiinflammatory Activity of Certain 5,6,7,8-Tetrahydroquinolines and Related Compounds. *J. Med. Chem.* 1996, 38, 1473-81.

<sup>76</sup> Nallan, L.; Bauer, K.; Bendale, P.; Rivas, K.; Yokoyama, K.; Horne, C.; Pendyala, P.; Floyd, D.; Lombardo, L. "Protein Farnesyltransferase Inhibitors Exhibit Potent Antimalarial Activity. *J. Med. Chem.* 2005, 48, 3704-13.

<sup>77</sup> 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, 2721-50.

<sup>78</sup> Crousse, B.; Bégué, J.-P.; Bonnet-Delpon, D. Synthesis of 2-CF<sub>3</sub>-Tetrahydroquinoline and Quinoline Derivatives from CF<sub>3</sub>-N-Aryl-aldimine. *J. Org. Chem.* 2000, 65, 5009-13.

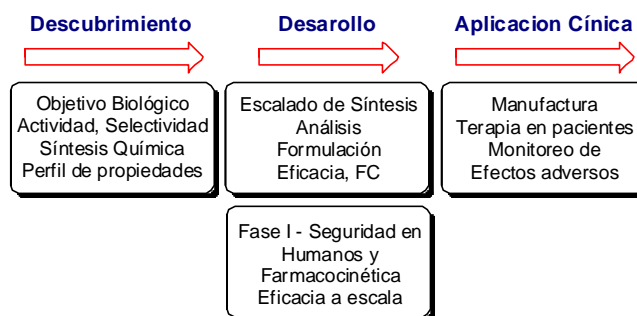
<sup>79</sup> Rueping, M.; Theissmann, T.; Antonchick, A. P. Metal-Free Brønsted Acid Catalyzed Transfer Hydrogenation - New Organocatalytic Reduction of Quinolines. *Synlett* 2006, 1071-74.



**Esquema 7.** Rutas de acceso sintético al sistema 1,2,3,4-tetrahidroquinolínico.

### 1.5 Diseño de fármacos basado en propiedades. “Drug-like properties optimization”

La investigación y desarrollo de nuevos agentes farmacológicos constituye una de las más complejas y demandantes industrias alrededor del mundo. Más aún, actualmente existe una discusión considerable acerca de la importancia de la optimización de las propiedades de absorción, distribución, metabolismo, excreción y toxicidad (ADME/Tox) de los compuestos orgánicos, en combinación con su farmacología (eficiencia y selectividad), con el propósito de incrementar el éxito en el descubrimiento de nuevos fármacos. A través de la historia, el descubrimiento de fármacos ha sido enfocado en el hallazgo de compuestos activos de origen natural o sintético. En este ámbito, características tales como la farmacocinética, toxicidad, solubilidad, y estabilidad eran evaluadas durante la fase de desarrollo (figura 18).



**Figura 18.** Etapas de investigación y desarrollo de fármacos y sus principales actividades.

<sup>80</sup> Nose, A.; Kudo, T. Reduction of Heterocyclic Compounds. II. Reduction of Heterocyclic Compounds with Sodium Borohydride-Transition Metal Salt Systems. *Chem. Pharm. Bull.* 1984, 32, 2421-25.

Sin embargo, el trabajo desarrollado por Borchardt<sup>81</sup> permitió revelar las razones por las que muchos de los compuestos en fase de desarrollo resultaban ser inactivos. Aproximadamente el 39 % de estos compuestos eran rechazados debido a que presentaban bajas propiedades biofarmacológicas (farmacocinética y biodisponibilidad). De manera que adicionalmente a los elevados costos de desarrollo, estas fallas representan una pérdida económica mayor para las compañías. Estos detrimentos generan la necesidad de contar con herramientas adecuadas para mejorar la eficiencia del proceso de descubrimiento de nuevos y mejorados agentes terapéuticos, anticipando los requerimientos estructurales a la fase de descubrimiento y promover únicamente aquellos compuestos que presenten las mayores posibilidades de alcanzar la fase de aplicación clínica (figura 18).

La optimización de las propiedades estructurales relacionadas con fármacos o DLP's, del inglés *Drug-Like Properties*, corresponde a uno de los avances recientes más destacado en el descubrimiento de nuevos medicamentos. Esta estrategia fundamentada en métodos de evaluación y optimización de estructuras moleculares y sus propiedades ADME/Tox, ofrece una gran variedad de ventajas que permiten alcanzar nuevos descubrimientos reduciendo costos económicos y tiempo. Las DLP's pueden definirse como propiedades intrínsecas que, consecuentemente, otorgan a los compuestos propiedades ADME y de toxicidad suficientemente aceptables para sobrevivir a las pruebas clínicas de Fase I en humanos. Recíprocamente, las moléculas con DLP adecuadas son catalogadas como compuestos DL (*Drug-like*), término que implica la existencia de ciertas propiedades características que resultan ser más ventajosas para un compuesto dentro del proceso de convertirse en un candidato a fármaco.

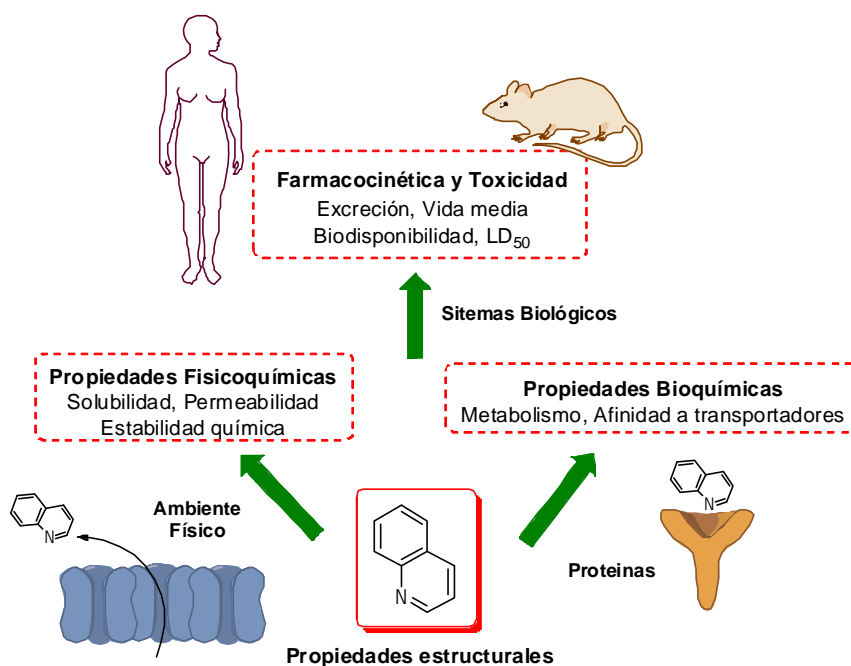
El término DL es comúnmente empleado a partir del trabajo reportado por Lipinski,<sup>82</sup> quien examinó las propiedades estructurales que afectan los parámetros fisicoquímicos de solubilidad y permeabilidad de los compuestos orgánicos, y sus efectos sobre los fenómenos de absorción.

---

<sup>81</sup> Borchardt, R. T. Pharmaceutical profiling in drug discovery for lead selection. Arlington VA, AAPS, 2004, 451-466.

<sup>82</sup> Lipinski, C. A. Drug-like properties and the causes of poor solubility and poor permeability. *J. Pharm. Toxicol. Methods* 2000, 44, 235-49.

La estructura molecular determina cada una de las propiedades de un compuesto en particular. Cuando estas propiedades estructurales interactúan con el ambiente físico, generan las propiedades fisicoquímicas (solubilidad). Del mismo modo, cuando éstas interactúan con las proteínas, causan el desarrollo de propiedades bioquímicas (metabolismo). Finalmente, cuando en conjunto las propiedades bioquímicas y fisicoquímicas interactúan con los sistemas biológicos generan las propiedades de farmacocinética y toxicidad (figura 19).



**Figura 19.** La estructura determina las propiedades fundamentales de farmacocinética y toxicidad.

En este sentido, tarea de los químicos orgánicos es controlar estas propiedades a través de la modificación estructural. No obstante, el análisis estructural detallado de los potenciales compuestos DL puede evitar la síntesis y evaluación biológica de compuestos con baja o nula actividad.

A continuación se presentan algunas de las técnicas y metodologías actuales empleadas para el cribado virtual de estructuras moleculares reportados en la literatura.

### 1.5.1 Reglas de evaluación rápida de DLP's

La metodología más rápida y eficiente para evaluar las DLP's de determinado compuesto consiste en la aplicación de "reglas". Estas denominadas reglas consisten en un conjunto de guías que permiten determinar las propiedades estructurales de los compuestos que tendrían una alta probabilidad de ser adecuadamente absorbidos después de ser dosificados oralmente. No obstante, estas reglas pueden ser efectivas y eficientes en el proceso de descubrimiento previo al desarrollo de agentes farmacológicos, es conveniente resaltar que éstas no son absolutas, y que por tanto no son un criterio estricto mediante el cual se determine qué tipo de compuestos presentan características *Drug-like*. Algunas de las reglas más relevantes y actuales empleadas en el análisis de DLP's se presentan a continuación.

#### *La regla de Lipinski*

A pesar de que la química medicinal y las ciencias farmacéuticas han empleado las propiedades estructurales de diferentes maneras durante años, la aplicación de "reglas" para su estudio ha llegado a ser sobresaliente y definida en el campo luego del trabajo reportado por Lipinski y colaboradores<sup>83</sup> sobre "la regla de los 5", conocida actualmente como "la regla de Lipinski". El análisis detallado de las propiedades estructurales de compuestos que, de acuerdo con el directorio de nombres adoptados de los Estados Unidos (USAN), habían pasado las pruebas clínicas de Fase I y alcanzado estudios de Fase II, permitió determinar que dentro de un conjunto de 2200 compuestos examinados el 90 % de estos presentaban un patrón de características estructurales semejante, que favorecían su alta absorción después de ser dosificados.

De acuerdo con su publicación, Lipinski establece que un determinado compuesto presentará baja absorción o permeabilidad si su estructura molecular presenta las siguientes características:

---

<sup>83</sup> 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. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 1997, 23, 3-25.

- ✓ Enlaces donadores de hidrógeno superior a 5 (expresado como la suma de todos los grupos OH y NH);
- ✓ Peso molecular mayor a 500;
- ✓ Coeficiente de reparto octanol agua (Log P) mayor a 5;
- ✓ Un número total de enlaces aceptores de hidrógeno (expresado como la suma de N y O) mayor a 10.

Los valores mencionados anteriormente están fundamentados en un razonamiento fisicoquímico contundente. Los enlaces de hidrógeno incrementan la solubilidad en agua del compuesto y éstos deben romperse posteriormente con el objeto de lograr penetrar y atravesar la membrana lipídica. En este sentido, un número elevado de grupos donadores de enlaces de hidrógeno reduce el coeficiente de partición entre la fase acuosa y lipídica impidiendo la difusión pasiva de la molécula hacia el sitio de acción. El peso molecular está directamente relacionado con su tamaño. En la medida que el tamaño de una molécula aumenta, se requerirá la formación de una cavidad de mayor volumen en la fase acuosa para lograr solubilizar el compuesto, y por tanto la solubilidad disminuye. Al aumentar el tamaño molecular se reduce entonces la concentración del compuesto en la superficie del epitelio intestinal, reduciendo su absorción. Igualmente un elevado tamaño de la molécula impide la fácil difusión pasiva del compuesto a través de las muy estrechas cadenas laterales alifáticas de la membrana lipídica. Finalmente, el incremento en el valor de Log P disminuye la solubilidad, la cual reduce la absorción.

#### *La regla de Veber*

Un conjunto de reglas adicionales han sido propuestas por Veber y colaboradores,<sup>84</sup> quienes a través del estudio de algunas propiedades estructurales que incrementan la biodisponibilidad oral en modelos animales, concluyeron que la flexibilidad molecular, el área polar superficial (TPSA), y los enlaces de hidrógeno son determinantes substanciales de la biodisponibilidad oral. Los enlaces rotables pueden igualmente ser contados manualmente o usando software especializado. Por su parte, la TPSA es calculada usando

---

<sup>84</sup> Veber, D. F.; Jhonson, S. R.; Cheng, H-Y.; Smith, B. R.; Ward, K. W.; Kopple, K. D. Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. *J. Med. Chem.* 2002, 45, 2615-23.

software y está estrechamente relacionada con los enlaces donadores o aceptores de hidrógeno.

Las reglas de Veber para evaluar la biodisponibilidad oral en modelos animales se resumen a continuación:

- ✓ Número de enlaces rotables menor o igual a 10;
- ✓ TPSA menor o igual a  $140 \text{ \AA}^2$ , o número total de enlaces de hidrógeno menor o igual a 12 (aceptores más donadores).

Diferentes investigadores han reportado otras reglas que permiten evaluar la potencial permeabilidad de la barrera hematoencefálica (BHE)<sup>85</sup> y el descubrimiento de fármacos líder en la etapa de optimización y desarrollo de moléculas bioactivas.<sup>86</sup>

### 1.5.2 Métodos de evaluación de DLP's

Existen muchas razones por las cuales los grupos de investigación en torno a la búsqueda de potenciales agentes fármaco-biológicos deben realizar una selección de compuestos con propiedades *Drug-like* y estructurales óptimas previa al desarrollo sintético de los mismos. Una de éstas es que la optimización pueda ser alcanzada en balance con óptima selectividad y actividad. Esta estrategia de estudio y modificación de estructuras moleculares conocida como “diseño basado en propiedades”,<sup>87</sup> permite a la química medicinal comprender como la selectiva modificación estructural favorece al desarrollo de entidades moleculares con excelentes DLP's. Adicionalmente, esta información puede orientar la optimización estructural y bioactiva de los compuestos analizados mediante modificaciones estructurales. Algunos aspectos acerca de los métodos que pueden ser empleados en este tipo de estudios, así como los fundamentos teóricos y las propiedades consideradas se discuten brevemente a continuación.

---

<sup>85</sup> Pardridge, W. M. Transport of small molecules through the blood-brain barrier: biology and methodology. *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 1995, 15, 5-36.

<sup>86</sup> Opera, T. I.; Davis, A. M.; Teage, S. J.; Leeson, P. D. Is there a difference between leads and drugs ? A historical perspective. *J. Chem. Info. and . Comp. Sciences* 2001, 41, 1308-15.

<sup>87</sup> van de Waterbeemd, H.; Smith, D. A.; Beamont, K.; Walker, D. K. Property-based design: optimization of drug absorption and pharmacokinetics. *J. Med. Chem.* 2001, 44, 1313-33.

### *Lipofilia: fundamentos y métodos in silico de análisis*

La lipofilia se define como la tendencia de un compuesto a ser altamente repartido dentro de una matriz lipídica no-polar en contraste con una matriz acuosa. Ésta constituye una de las propiedades ampliamente aceptadas e importantes al presentar un impacto considerable en las propiedades ADME/Tox.<sup>88,89</sup> La lipofiliidad de una molécula puede ser calculada con una precisión considerable, gracias al trabajo desarrollado por Hansch y Leo.<sup>90</sup> Ésta corresponde a una herramienta rápida y efectiva para el análisis inicial de propiedades, tal como lo indica su inclusión dentro de la regla de Lipinski.

Uno de los métodos tradicionales para el estudio de la lipofilia de una molécula consiste en determinar su coeficiente de partición entre dos fases inmiscibles polar y no-polar. Tradicionalmente, el octanol ha sido empleado como la fase apolar mientras una solución buffer acuosa se usa como fase acuosa. Los valores de partición que se miden mediante este método son denominados Log P y Log D, teniendo en cuenta que estos dos términos son diferentes a pesar de que permiten evaluar la misma propiedad estructural del compuesto.

Log P, se refiere al logaritmo del coeficiente de partición del compuesto entre las fases orgánica y acuosa (octanol/agua), determinado a un pH en el cual todas las moléculas del compuesto se encuentran en su forma neutra o libre.

$$\text{Log P} = \log (\text{Comp}_{\text{Org}}/\text{Comp}_{\text{Ac}})$$

Por su parte, Log D hace referencia al logaritmo del coeficiente de reparto del compuesto entre estas mismas dos fases, determinado a un pH específico. De manera que

---

<sup>88</sup> Valko, K.; Du, C. M.; Bevan, C. D.; Reynolds, D.; Abraham, M. H. High throughput lipophylicity determination: Comparison with measured and calculated log P/log D values. *Helvetica Chim. Acta* 2001, 45, 127-82.

<sup>89</sup> Lombardo, F.; Obach, R. S.; Shalaeva, M. Y.; Gao, F. Prediction of volumen of distribution values in humans for neutral and basic drugs using physicochemical measurements and plasma protein bounding data. *J. Med. Chem.* 2002, 45, 2867-76.

<sup>90</sup> Hansch, C.; Leo, A.; Hoekaman, D. Exploring QSAR fundamentals and applications in chemistry and biology, John Wiley & Sons Ltd. New York, 1995, Vol 1.

una proporción de las moléculas pueden encontrarse en forma iónica mientras una segunda proporción de las mismas se encuentra en su forma neutra.

$$\text{Log } D_{pH(x)} = \log (\text{Comp}_{\text{Org}}/\text{Comp}_{\text{Ac}})$$

El uso del Log P como descriptor del coeficiente de reparto entre dos fases inmiscibles se ha convertido en una práctica convencional. Sin embargo, este resulta ser un descriptor de la lipofilidad de compuestos neutros, y representa el estado más lipofílico posible de un compuesto. Las especies cargadas, se caracterizan por poseer una mayor afinidad por las fases polares acuosas comparada con las fases orgánicas no-polares. Es decir, la ionización de una molécula hará de ésta una especie hidrosoluble, y por defecto, la hará menos lipofílica.

Como consecuencia de lo anterior, la fracción de moléculas ionizada de determinado compuesto dependerá del pH de la fase acuosa, del pKa del compuesto ensayado, y finalmente de si éste se trata de un ácido o una base. Por esta razón es indispensable tener en cuenta el estado iónico de los compuestos cuando se analiza la lipofilidad de agentes farmacológicos en potencia. El ambiente variacional de pH al interior del cuerpo humano implica que los compuestos serán comúnmente encontrados como una mezcla de sus especies cargadas y neutras, cuya distribución exacta será dependiente del valor de pH fisiológico inmediato. Mientras la maquinaria metabólica se encarga de mantener el pH del torrente sanguíneo en 7.4, el pH a lo largo del tracto gastrointestinal varía desde el estómago (pre ingesta pH 1 – 2, pos ingesta pH 3 – 7) al colon (pH 5 - 8) y la absorción de los medicamentos de administración oral ocurre en el intestino delgado a pH 5.5.<sup>91</sup> Pearl y colaboradores han demostrado que empleando el Log  $D_{5.5}$  dependiente del pH como descriptor de lipofilia en lugar de Log P se puede incrementar el número de moléculas identificadas correctamente como compuestos DL.<sup>92</sup>

---

<sup>91</sup> Johnson, R. L. *Physiology of gastrointestinal Trac.* Academic Press. New York, 4<sup>th</sup> Ed, 1999, Vol 1, 1261-66.

<sup>92</sup> 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. *Mol. Pharm.* 2007, 4, 556-60.

El efecto del valor de Log  $D_{7.4}$  sobre las DLP's y algunas consecuencias in vivo se presentan en la tabla 1.<sup>93</sup>

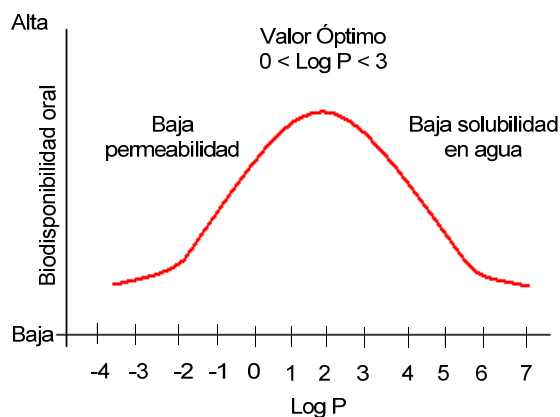
**Tabla 1.** Efecto de Log  $D_{7.4}$  sobre las propiedades *Drug-like*.<sup>93</sup>

Log $D_{7.4}$	Efecto sobre prop. <i>Drug-like</i>	Impacto <i>In vivo</i>
< 1	Alta solubilidad, Baja permeabilidad	Absorción oral y BHE* desfavorable
1 a 3	Solubilidad moderada, permeabilidad moderada	Distribución balanceada, Absorción oral y BHE favorable
3 a 5	Baja solubilidad, alta permeabilidad, metabolismo moderado	Biodisponibilidad y absorción oral moderada
> 5	Baja solubilidad, alta permeabilidad	Alta distribución, absorción oral desfavorable y variable

\* BHE = Barrera hematoencefálica

Tal y como se mencionó anteriormente, la lipofilidad ha sido correlacionada con diferentes modelos de propiedades farmacológicas que afectan los parámetros ADME/Tox. Éstos incluyen la permeabilidad, absorción, distribución, enlazamiento a proteínas, eliminación y toxicidad. Lombardo y colaboradores<sup>58,59</sup> han correlacionado el volumen de distribución farmacocinético y la lipofilia.

Una guía general para la óptima absorción gastrointestinal mediante permeación por difusión pasiva posterior a la administración oral es alcanzar valores de Log P moderados (0-3), como se muestra en la figura 20.



**Figura 20.** Valores óptimos de Log P y su efecto sobre la biodisponibilidad oral.

<sup>93</sup> Comer, J. E. A. High throughput measurement of log D and pKa. *Methods and principles in medicinal chemistry*. Wiley-VCH 2003, Vol 18, 21-45.

En este intervalo existirá un balance entre la permeabilidad y la solubilidad. Los compuestos con valores de Log P menores serán más polares y por tanto tendrán una baja permeabilidad de la bicapa lipídica, mientras los compuestos con elevados valores serán poco hidrosolubles.<sup>94</sup>

El amplio y distribuido uso del coeficiente de reparto octanol-agua ha producido una extensa publicación de series de compuestos que han sido cuidadosamente analizados. Por esta razón, las herramientas virtuales de predicción de propiedades como el Log P y Log D son algunas de las más empleadas en el análisis *in silico* de DLP's. Hansch y Leo<sup>90</sup> han desarrollado un método basado en fragmentos estructurales que permite calcular teóricamente los valores de Log P de compuestos, mediante la determinación de las contribuciones sobre este parámetro por parte de un gran número de subestructuras. Mediante esta herramienta, el Log P de una estructura nueva es predicho mediante su "fragmentación" en subestructuras base y calculando la suma de sus contribuciones individuales.

La predicción de Log P y Log D a través de software presenta grandes ventajas. La predicción es razonablemente confiable. El software es generalmente rápido y altamente accesible. No requiere de material físico para su análisis. No existe ninguna posible interferencia por impurezas, baja solubilidad, ni la necesidad de usar co-solventes. Finalmente, este tipo de ensayos resultan ser mucho menos costosos que las mediciones experimentales, de modo que permite ahorrar recursos para la medición de otras propiedades de mayor importancia. La coherencia entre los valores calculados y la bioactividad de los compuestos previamente evaluados se refleja en los trabajos publicados que reportan su uso en conjunto con la evaluación de diferentes actividades biológicas.<sup>95,96</sup>

---

<sup>94</sup> Kerns, E.; Di, L. Drug-like Properties: Concepts, Structure Design and Methods. *From ADME to Toxicity optimization*. Academic Press, San Diego, 2008, 37-312.

<sup>95</sup> El-Azab, A. S.; Al-Omar, M. A.; Ala, A. M. Naglaa, A. A. Design, synthesis and biological evaluation of novel quinazoline derivatives as potential antitumor agents: Molecular docking study. *Eur. J. Med. Chem.* 2010, 45, 4188-98.

<sup>96</sup> Kuhn, B.; Gerber, P.; Schulz, T.; Stahl, M. Validation and use of the MM-PBSA approach for drug discovery. *J. Med. Chem.* 2005, 48, 4040-48.

### *Solubilidad: fundamentos y métodos in silico de análisis*

La solubilidad está definida como la concentración máxima que un determinado compuesto puede alcanzar en un solvente en equilibrio con sus partículas sólidas. Sin embargo, es importante recordar que no existe un valor absoluto de solubilidad para un compuesto. Esta propiedad puede ser determinada por diferentes factores. Por ejemplo, la solubilidad de una molécula puede ser muy diferente en una solución buffer a pH 7.4, o en condiciones simuladas de flujo intestinal, sanguíneo, y en el medio en el cual se realizan los ensayos biológicos que comúnmente contienen alrededor de 1 % de DMSO. Por esta razón, es necesario especificar las condiciones del compuesto y las condiciones bajo las cuales se realiza la medición, para así interpretar adecuadamente los datos de solubilidad obtenidos. Dentro del proceso del descubrimiento de fármacos, se realizan diversos experimentos para estimar el efecto de la solubilidad sobre diferentes sistemas y simular las condiciones *in vitro* e *in vivo* más adecuadas y cercanas a la realidad.<sup>94</sup>

Al igual que la lipofilia, la solubilidad es afectada por propiedades físico-químicas que pueden ser evaluadas empleando ensayos *in vitro* o cálculos teóricos. En consecuencia, cada una de estas propiedades estará determinada por las propiedades estructurales específicas de cada compuesto. La química orgánica provee a la química medicinal de las herramientas necesarias que le permiten modificar la solubilidad mediante la manipulación de la estructura molecular, la cual altera dichas propiedades fisicoquímicas (polaridad, enlaces de hidrógeno, tamaño molecular, entre otros), y finalmente otorga a cada compuesto una solubilidad particular.

Una demostración del efecto de la lipofilia y la energía latente de cristalización sobre la solubilidad es la ecuación general de solubilidad de Yalkowsky y Banerjee,<sup>97</sup> que permite calcular la solubilidad en agua de un compuesto con base en propiedades calculables o medibles. En ésta, la solubilidad *S* se representa como una función del Log *P* (medida de lipofilicidad) y el punto de fusión *MP* (medida de la energía latente de

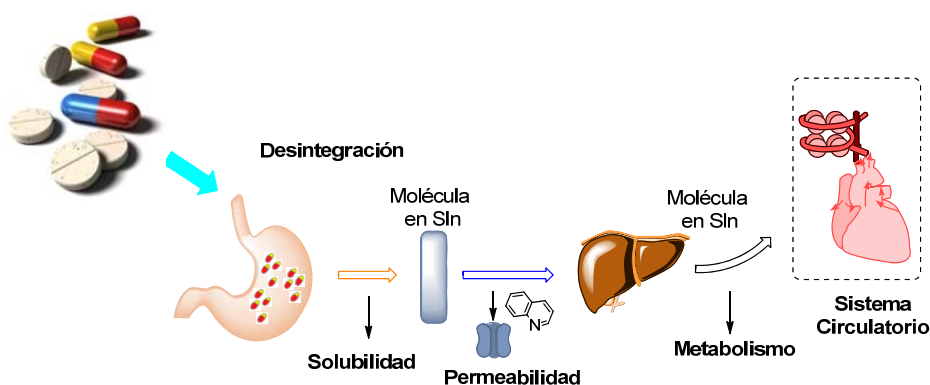
---

<sup>97</sup> Yalkowsky, S.; Banerjee, S. Aqueous solubility: methods of estimation for organic compounds. Marcel Dekker, New York, 1992.

cristalización). Esta relación muestra como la solubilidad puede disminuir hasta 10 veces de acuerdo con el aumento (en una unidad) del Log P y del punto de fusión (en 100 °C) del compuesto.

$$\text{Log } S = 0.8 - \log P - 0.01 (\text{MP} - 25)$$

Una de las preguntas más comúnmente realizadas en química medicinal puede ser ¿Cuál es la solubilidad mínima requerida para un compuesto? La respuesta a esta pregunta depende de la permeabilidad y de la dosis del compuesto. Para que una molécula sea absorbida en el intestino luego de ser administrada oralmente, la dosis en forma sólida o suspendida debe ser desintegrada, disuelta y difundirse hacia la superficie del epitelio intestinal para ser absorbida y alcanzar el sistema circulatorio (figura 21).

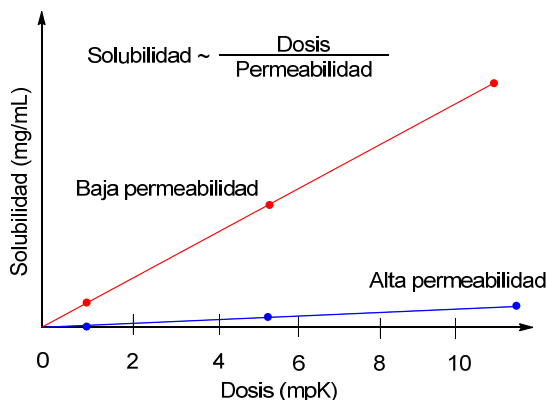


**Figura 21.** Proceso de solubilización, permeación y absorción de fármacos de administración oral.

En la medida en que es disuelto el compuesto, la concentración del mismo aumenta y un mayor número de moléculas, por unidad de tiempo y de área, estará presente sobre la superficie de las células epiteliales y podrán ser absorbidas.<sup>94</sup>

Debido a que los compuestos insolubles tienden a presentar una absorción incompleta y, por tanto, baja biodisponibilidad oral, la optimización de esta propiedad es un objetivo primordial en las etapas de diseño y desarrollo farmacéutico. Es así como la solubilidad y la permeabilidad son los dos factores determinantes de la máxima absorción de un compuesto. Compuestos altamente activos (baja dosis requerida) y permeables, necesitarán una solubilidad baja para alcanzar una absorción completa. Por el contrario, los

compuestos poco activos y permeables necesitarán de una mayor solubilidad para lograr ser completamente absorbidos.<sup>98</sup> En otras palabras, existe una relación inversa entre la solubilidad y la permeabilidad de un compuesto que se refleja en las bajas dosis requeridas para los compuestos activos poco hidrosolubles pero altamente permeables<sup>99</sup> (figura 22).



**Figura 22.** Relación entre solubilidad, permeabilidad y dosis máxima absorbible.

Los datos mencionados anteriormente proporcionan información que permite comprender la importancia de optimizar adecuadamente la solubilidad durante el diseño. Una posible clasificación preliminar para la solubilidad en agua de un compuesto se presenta en la tabla 2.

**Tabla 2.** Clasificación preliminar de la solubilidad en agua de compuestos orgánicos.

Solubilidad $\mu\text{g/mL}$	Solubilidad estimada
< 10	Baja
10 – 60	Moderada
> 60	Alta

En la literatura actual han sido reportados una amplia variedad de programas comercialmente disponibles y cuyos resultados de predicción de solubilidad han sido

<sup>98</sup> Johnson, K. C.; Swindell, A. C. Guidance in the setting of drug particle size specification to minimize variability in absorption. *Pharm. Res.* 1996, 13, 1795-98.

<sup>99</sup> Bighely, L. D.; Berge, S. M.; Monkhouse, D. C. Salt forms of drugs and absorption. *Encyclopedia of pharmaceutical technology.* Marcel Dekker, New York, 1995, Vol 3, 453-99.

comparados con mediciones experimentales.<sup>100</sup> Uno de los más reconocidos programas de predicción, QikProp, permite calcular *in silico* diferentes propiedades ADME/Tox, entre estas la solubilidad en agua de moléculas orgánicas. A través de esta plataforma en línea, William Jorgensen, con base en el 90 % de 1700 medicamentos de administración oral, ha sugerido que un valor adecuado de solubilidad para un compuesto líder debe ser  $> -5.7$  M.<sup>101</sup> Es así como además de proveer la predicción de una propiedad específica, programas especializados como este logran establecer un perfil de propiedades *Drug-like* para una serie de compuestos propuesta a sintetizar.

### *Permeabilidad: fundamentos y métodos in silico de análisis*

La permeabilidad se define como la velocidad de flujo de un compuesto a través de una membrana biológica determinada. Al interior de los sistemas vivos, las moléculas de un fármaco encuentran diversas barreras, incluyendo las células epiteliales gastrointestinales, la pared capilar sanguínea, y la membrana celular de los hepatocitos y de las células objetivo. Dentro de los diversos mecanismos de permeabilidad conocidos, la difusión pasiva es considerada el mecanismo más importante en el desarrollo de fármacos. Ésta se refiere al transporte dirigido por un gradiente de concentración desde la fase acuosa, a través de la bicapa lipídica celular, hacia la fase acuosa presente al interior de la célula (citoplasma). De esta manera, durante la absorción intestinal, las moléculas de un fármaco se mueven a través de la membrana intestinal, desde la elevada concentración presente en fluido gástrico hacia los vasos sanguíneos, los cuales presentan una concentración relativamente baja del fármaco.<sup>102,103</sup>

La absorción en el tracto gastrointestinal posterior a la administración oral depende considerablemente de la permeabilidad, afectando factores farmacológicos importantes en

---

<sup>100</sup> Jorgensen, W. L.; Duffy, E. M. Prediction of drug solubility from structure. *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 2002, 54, 355-66.

<sup>101</sup> Schrodinger Inc. [www.schrodinger.com](http://www.schrodinger.com)

<sup>102</sup> Mandagere, A. K.; Thompson, T. N.; Hwang, K. K. Graphical model for estimating oral bioavailability of drugs in humans and other species from their Caco-2 permeability and in vivo liver enzyme metabolic stability rates. *J. Med. Chem.* 2002, 45, 304-11.

<sup>103</sup> Artursson, P. Prediction of drug absorption: Caco-2 and beyond. *PAMPA*. San Francisco, 2002.

los sistemas vivos y los ensayos de actividad biológica basados en células. Como se ha mencionado anteriormente, los compuestos con baja permeabilidad comúnmente presentan una baja biodisponibilidad. Sin embargo, la permeabilidad puede también limitar la actividad de un compuesto cuando éste es sometido a ensayos *in vitro* basados en células. Cuando se evalúan dianas terapéuticas intracelulares, los compuestos activos deben penetrar la membrana celular para efectuar su actividad. En este sentido, los compuestos activos frente a ensayos enzimáticos pueden reducir considerablemente su actividad, causando que estas moléculas dejen de ser consideradas como estructuras líderes en estudios posteriores.

Una aproximación exitosa cuando la permeabilidad puede ser un factor limitante en este tipo de ensayos biológicos, consiste en establecer valores de permeabilidad adecuados que puedan ser considerados durante el diseño y favorecer la síntesis de análogos con permeabilidad óptima en modelos celulares. Con base en estas observaciones, diferentes modelos computacionales para el análisis de la absorción intestinal de compuestos orgánicos han sido reportados, y una amplia variedad de programas para la predicción de esta propiedad se encuentran disponibles comercialmente.<sup>104</sup> Egan y colaboradores<sup>105</sup> han demostrado que el Log P y el área polar superficial (TPSA) son descriptores moleculares adecuados para la absorción intestinal. Los compuestos bien absorbidos pueden agruparse en un intervalo de Log P de -1 a 5.9 y TPSA de 0 a 132 Å<sup>2</sup>. Igualmente, han sido publicados métodos cuantitativos de análisis de relación estructura actividad para Caco-2 y absorción intestinal humana.<sup>106</sup>

#### *Barrera hematoencefálica BHE: fundamentos y métodos in silico de análisis*

La membrana hematoencefálica (BHE) constituye una barrera más limitada para la permeación de compuestos, en comparación con la mayoría de las barreras presentes en el

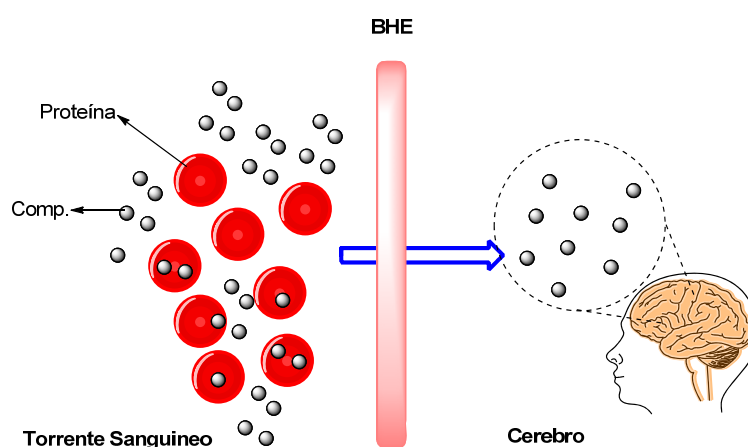
---

<sup>104</sup> Stenberg, P.; Norinder, U. S.; Luthman, K.; Artursson, P. Experimental and computational screening models for the prediction of intestinal drug absorption. *J. Med. Chem.* 2001, 44, 1927-37.

<sup>105</sup> Egan, W. J.; Merz, K. M.; Baldwin, J. J. Prediction of drug absorption using multivariate statistics. *J. Med. Chem.* 2000, 43, 3867-77.

<sup>106</sup> Hansch, C.; Leo, A.; Mekapati, S. B.; Kurup, A. QSAR and ADME. *Bioorg. Med. Chem.* 2004, 12, 3391-400.

cuerpo humano. El transporte de las moléculas de un fármaco hacia el cerebro ocurre predominantemente por difusión pasiva transcelular, de modo que las mismas propiedades fisicoquímicas que afectan la permeabilidad de los compuestos en el tracto gastrointestinal y otras membranas biológicas, también afectan la permeabilidad de la BHE. Sin embargo, otros factores como la estabilidad metabólica también pueden restringir la permeabilidad de un compuesto respecto a esta importante barrera.<sup>107</sup> Adicionalmente, la formación de complejos con proteínas del plasma puede limitar la penetración de una molécula hacia el cerebro. Como se observa en la figura 23, únicamente las partículas libres del fármaco logran permear la BHE. Si el compuesto es fuertemente enlazado a la proteína, la concentración de moléculas libres disponibles para penetrar el tejido cerebral será mínima, disminuyendo notablemente su acción terapéutica.<sup>94</sup>



**Figura 23.** Permeabilidad de la BHE impedida por la formación de complejos proteína-fármaco.

Los datos de permeabilidad más comúnmente empleados corresponden a estudios farmacocinéticos *in vivo*, los cuales han permitido establecer una relación entre la concentración de la molécula activa en el cerebro y la concentración de la misma en el plasma sanguíneo (Brain/Plasma ratio). El valor promedio de B/P para los fármacos prescritos para el sistema nervioso central (CNS) es  $> 0.3$ , considerándose el valor mínimo

<sup>107</sup> Pardige, W. M. Log BB, PS prodrugs and in silico models of drug brain penetration. *Drug. Disc. Today* 2004, 9, 392-93.

en el diseño de agentes activos para el tratamiento del CNS.<sup>108</sup> No obstante, diversos estudios han demostrado que propiedades estructurales como el número de enlaces de hidrógeno (donadores y aceptores), la lipofilidad (Log P), el peso molecular y el área polar superficial (TPSA), pueden ser considerados descriptores moleculares útiles en el desarrollo de agentes activos contra el CNS.<sup>109,110</sup> Un primer conjunto de reglas desarrolladas por Pardigde,<sup>111</sup> establece que un compuesto puede presentar una permeabilidad aceptable de la BHE si cumple con las siguientes características:

- ✓ Enlaces de hidrógeno (Total de aceptores y donadores) < 8-10;
- ✓ Peso molecular < 400-500;
- ✓ No funciones ácidas.

Por otra parte, un segundo compilado de reglas adelantado por Clak y Lobell,<sup>112</sup> establece que las propiedades estructurales de un compuesto altamente permeable a la BHE deben cumplir con las siguientes características.

- ✓  $N + O < 6$ ;
- ✓ Peso molecular < 450;
- ✓  $TPSA < 60 - 70 \text{ \AA}^2$ ;
- ✓  $\text{Log } D_{pH(x)} = 1 - 3$ ;
- ✓  $\text{Log } P - (N + O) > 0$ .

Este tipo de reglas son importantes para evaluar la permeabilidad de los compuestos a sintetizar y para determinar qué tipo de modificaciones estructurales pueden, en principio, incrementar la permeación del CNS de la serie de compuestos analizada. Sin embargo, adicionalmente se han desarrollado herramientas *in silico* para la predicción de la

---

<sup>108</sup> Doran, A.; Obach, R. S.; Smith, B. J.; Hosea, N. A.; Becker, S.; Callegari, E. The impact of P-glycoprotein on the disposition of drugs targeted for indications of central nervous system. *Drug Metabol. Disp.* 2005, 33, 165-74.

<sup>109</sup> Pardige, W. M. Transport of small molecules through the blood-brain barrier: biology and methodology. *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 1995, 15, 5-36.

<sup>110</sup> Reichel, A. The role of blood-brain barrier studies in the pharmaceutical industry. *Curr. Drug. Metab.* 2006, 7, 183, 183-203.

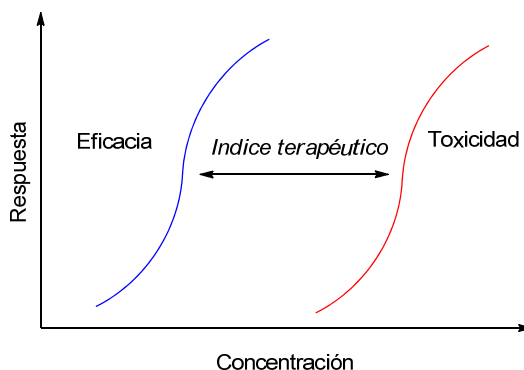
<sup>111</sup> Pardige, W. M. CNS drug design based on principles of blood-brain barrier transport. *J. Neurochem.* 1998, 70, 1781-92.

<sup>112</sup> Clark, D. E. In silico prediction of blood-brain barrier permeation. *Drug. Disc. Today* 2003, 8, 927-33.

permeabilidad de un compuesto ante la BHE. Este tipo de modelos permiten clasificar los compuestos como penetrantes (CNS+) o no penetrantes (CNS-).<sup>112</sup>

### *Toxicidad: fundamentos y métodos in silico de análisis*

Los estudios de toxicidad en el desarrollo de fármacos son efectuados siguiendo los mismos procedimientos efectuados para cualquier otra propiedad ADME/Tox. Estos estudios permiten evaluar la potencial toxicidad causada por un compuesto considerado *Drug-like* y determinar cómo disminuir el riesgo del paciente. Al igual que las propiedades benéficas farmacológicamente, los efectos tóxicos presentan una respuesta dosis-dependiente. Por consiguiente, es esencial maximizar la ventana de seguridad (índice terapéutico) entre la eficacia y la toxicidad de un compuesto propuesto (figura 24).<sup>94</sup>



**Figura 24.** Índice terapéutico entre eficacia y toxicidad.

La toxicidad puede ser causada a través de diferentes mecanismos. No obstante, una de las mayores causas de toxicidad es la bioactivación metabólica de fármacos.<sup>113</sup> En la mayoría de los casos, el metabolismo realiza la importante función de modificar químicamente los compuestos exógenos con el fin de hacerlos más polares y, por consiguiente, más fácilmente excretados. Este mecanismo natural tiene la desafortunada consecuencia de generar metabolitos reactivos que pueden causar toxicidad. Con base en esta información, múltiples trabajos han logrado establecer algunos grupos funcionales

<sup>113</sup> Macherey, A. C.; Dansette, P. Chemical mechanisms of toxicity: *The practice of medicinal chemistry*. 2th, Elsevier Ac. Press, Amsterdam, 2003, 545-560.

relacionados con la activación metabólica, así como sus respectivos metabolitos reactivos<sup>94</sup> (Tabla 3).

**Tabla 3.** Subestructuras susceptibles de activación metabólica y su correspondiente metabolito reactivo.

<b>Subestructura</b>	<b>Metabolito activo propuesto</b>
Amina aromática	Hidroxil amina, nitroso
Hidroxil amina	Nitroso
Nitro aromático	Nitroso
Haluro de alquilo	Haluro de acilo
Vinilo	Epóxido
Amina alifática	Ion iminio
Fenol	Quinona
Acetamida	Radical

Este tipo de información puede ser empleada en el diseño y planeación de una serie de estructuras líder a sintetizar y anticipar los problemas que puede traer la inclusión de una de estas subestructuras en la serie de moléculas diseñada. No obstante, este tipo de clasificación general ha sido combinada e implementada en la construcción de bases de datos y métodos computacionales. Éstos permiten establecer reglas específicas para la evaluación de nuevas entidades moleculares con base en características estructurales, así como también los efectos tóxicos con los que pueden ser asociadas. El programa OncoLogic, desarrollado por la agencia para la protección del medio ambiente (EPA de USA), permite determinar potenciales efectos carcinogénicos mediante estimaciones de bioacumulación, biodisponibilidad y posibles riesgos de exposición a la sustancia analizada.<sup>114</sup>

---

<sup>114</sup> United States Environmental Protection Agency. <http://www.epa.gov/oppt/sf/pubs/oncologic.htm>. Marzo 22 de 2011.

## 2. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La estructura molecular es uno de los elementos más importantes en el descubrimiento de nuevos agentes quimioterapéuticos. Por esta razón, la evaluación de propiedades fisicoquímicas debe proveer información directamente relacionada con la estructura de cada uno de los compuestos propuestos. Esta información permite a la química orgánica orientar las modificaciones estructurales que pueden ajustar las propiedades biológicas de los mismos, al optimizar su solubilidad, permeabilidad y toxicidad, entre otras propiedades ADME/Tox. Una metodología aplicada para el diseño basado en propiedades consiste en la optimización paralela interactiva de las propiedades *Drug-like* (DLP's) y la actividad biológica de los compuestos nuevos.<sup>115</sup> Esta evaluación simultánea de las DLP's y diversas actividades facilitan a los grupos de investigación monitorear continuamente el deterioro de la actividad biológica a medida que se efectúan las modificaciones químicas para mejorarla, y viceversa.

A continuación se presentan los resultados de cribado virtual y ensayos *in silico* que permitieron la selección de compuestos potencialmente biodisponibles de acuerdo con sus propiedades fisicoquímicas, su posterior síntesis química y finalmente el estudio de su actividad antimalárica, antifúngica y antibacteriana.

### 2.1 Diseño molecular basado en propiedades

La idea principal de esta investigación consiste en la identificación de potenciales estructuras líder con actividad selectiva contra cepas multiresistentes de *P. falciparum*, *M. tuberculosis* y hongos oportunistas en humanos.

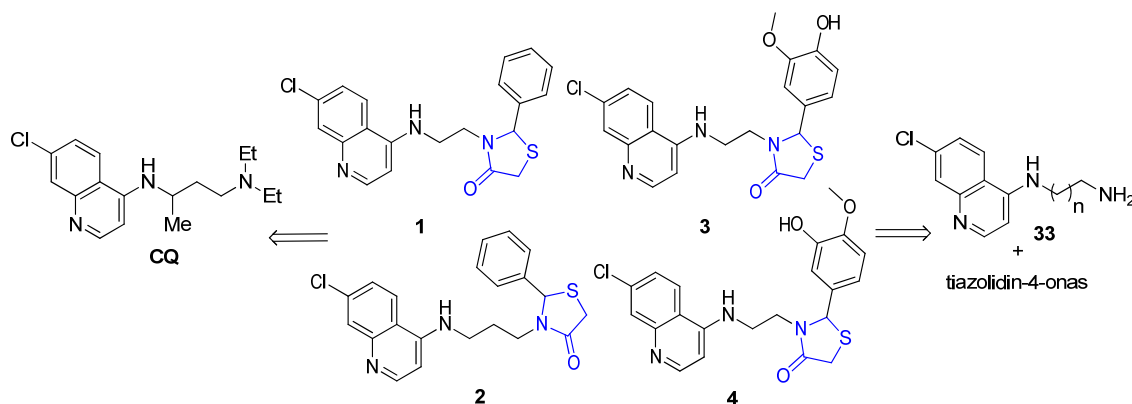
---

<sup>115</sup> Di, L.; Kerns, E. H. Profiling drug-like properties in discovery research. *Curr. Opin. Chem. Biol.* 2003, 7, 402-08.

Con este propósito, aplicando la metodología de optimización paralela interactiva y empleando los criterios de las reglas de Lipinski<sup>83</sup> y *Drug-score*,<sup>95</sup> se evaluó la estructura de una nueva serie de compuestos 4-fenoxiquinolínicos y 4-amino-7-cloroquinolínicos fusionados con sistemas *N*-heterocíclicos, construidos a partir de precursores sintéticos y comercialmente disponibles.

### 2.1.1 Híbridos de cloroquina y el sistema tiazolidin-4-ona

Los derivados del sistema tiazolidin-4-ona han demostrado ser potentes agentes bioactivos y excelentes moduladores de la actividad antimalárica. Con base en estas observaciones y el creciente interés por este tipo de heterociclos frente a diferentes agentes patogénicos, se construyó una nueva serie de híbridos moleculares 4-amino-7-cloroquinolínicos conteniendo este importante sistema (figura 25).



**Figura 25.** Híbridos entre 4-amino-7-cloroquinolinas y el sistema tiazolidin-4-ona.

Los compuestos propuestos **1-4** fueron sometidos al análisis de propiedades fisicoquímicas relevantes para su biodisponibilidad oral. Empleando el software Molinspiration<sup>116</sup> se evaluó la regla de Lipinski, la cual permite predecir si una sustancia química puede ser activa en humanos, posterior a su administración oral.<sup>83,95</sup> En este programa la presencia y frecuencia de cada fragmento estructural es establecida dentro de

<sup>116</sup> Calculation of Molecular Properties and Bioactivity Score. [www.molinspiration.com/services](http://www.molinspiration.com/services). Marzo 22 de 2011.

una colección de 3.300 medicamentos prescritos y 15.000 sustancias químicas comerciales, arrojando una completa lista de fragmentos moleculares disponibles.<sup>117</sup> En nuestro trabajo, el sistema de Molinspiration fue empleado para el cálculo de las propiedades *Drug-like* de todos los compuestos deseados comparando sus estructuras con la cloroquina (CQ).

En la tabla 4 es posible observar que a diferencia de la CQ, empleada como referencia, los cálculos obtenidos demuestran que los compuestos analizados **1-4** pueden presentar una apropiada biodisponibilidad oral, al cumplir con cada uno de los parámetros establecidos por esta regla (Peso molecular = 383.9 - 429.9 g/mol, Log P = 3.33 - 4.26, nON = 2-6, y nOHNH = 0-4).<sup>82,83</sup> Igualmente, los valores obtenidos cumplen con otras reglas al presentar un número total de grupos donadores y aceptores de enlaces de hidrógeno inferior a 12 (nON + nOHNH < 10-12) y de enlaces rotables inferior a 10.<sup>84</sup> El área polar superficial (TPSA) ha demostrado ser un descriptor molecular adecuado para la caracterización de la absorción y biodisponibilidad, incluyendo la absorción intestinal y la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (BHE).<sup>109-111</sup> Los resultados de predicción para los compuestos **1-4** muestran valores de TPSA entre 28.16 y 76.69 Å<sup>2</sup>, confirmando las prominentes propiedades DL de estos compuestos, debido a que están conformes con los valores establecidos por Veber<sup>84</sup> (TPSA < 140 Å<sup>2</sup>) y Clark-Lobell<sup>112</sup>, (TPSA < 60 – 70 Å<sup>2</sup>) (tabla 4).

**Tabla 4.** Regla de Lipinski para las 4-amino-7-cloroquinolinas conteniendo el sistema tiazolidin-4-ona.

Comp.	Parámetro						Violaciones
	Log P	TPSA <sup>a</sup> (Å <sup>2</sup> )	PM (g/mol)	nON <sup>b</sup>	nOHNH <sup>c</sup>	RBN <sup>d</sup>	
<b>1</b>	3.99	45.23	383.9	4	1	5	0
<b>2</b>	4.26	45.23	397.9	4	1	6	0
<b>3</b>	3.33	74.69	429.9	6	2	6	0
<b>4</b>	3.33	74.69	429.9	6	2	6	0
<b>CQ</b>	5.00	28.16	319.9	3	1	8	1

<sup>a</sup> Área polar superficial.

<sup>b</sup> Número de aceptores de enlaces de hidrógeno.

<sup>c</sup> Número de donadores de enlaces de hidrógeno.

<sup>d</sup> Número de enlaces rotables.

<sup>117</sup> Mandal, S.; Moudgil, M.; Mandal, S. K. Rational drug design. *Eur. J. Pharm.* 2009, 625, 90-100.

Si bien los resultados presentados en la tabla 4 predicen una potencial biodisponibilidad oral, los valores de Log P indican una lipofilia superior al intervalo óptimo ( $0 < \text{Log P} < 3$ ) que podría comprometer las propiedades de absorción de estos compuestos (ver figura 20).<sup>89</sup> Sin embargo, como se ha mencionado anteriormente, es necesario tener en cuenta que dependiendo de la estructura de cada compuesto, el coeficiente de partición octanol/agua varía de acuerdo con el pH fisiológico inmediato, desde el torrente sanguíneo (pH 7.4) y a lo largo del tracto gastrointestinal (pH 1 – 8) hasta alcanzar el intestino delgado, donde ocurre la absorción de los medicamentos de administración oral (pH 5.5).<sup>91</sup> De acuerdo con lo anterior, el análisis de las propiedades lipofílicas a diferentes valores de pH puede caracterizar más adecuadamente la biodisponibilidad oral de un compuesto. Los valores de Log D a pH 5.2 y 7.4 para los compuestos **1-4** se presentan en la tabla 5. Estos datos indican que los híbridos de la CQ y tiazolidin-4-ona presentan una alta permeabilidad, que en consecuencia, otorgarían a estas moléculas biodisponibilidad y absorción oral moderadas (ver tabla 1).<sup>92-94</sup>

**Tabla 5.** Parámetros fisiológicos adicionales de absorción gastrointestinal **1-4**.

Comp.	Log D <sub>5.2</sub> <sup>a</sup>	Log D <sub>7.4</sub> <sup>a</sup>	Solubilidad <sup>b</sup> (M)	Volumen <sup>c</sup> (Å <sup>3</sup> )
<b>1</b>	1.72	3.59	-4.34	327.51
<b>2</b>	2.08	3.93	-4.61	344.32
<b>3</b>	1.28	3.13	-4.06	361.08
<b>4</b>	1.29	3.14	-4.06	361.08
CQ	1.36	2.00	-3.79	296.32

<sup>a</sup> Valores de Log D calculados empleando el programa Sparc V4.5

<sup>b</sup> Solubilidad acuosa (Log S) calculada mediante ecuación de Yalkowsky





















<sup>c</sup> Volumen calculado empleando Molinspiration




Por otra parte, la lipofilicidad de los compuestos ( $\text{Log P} > 3$ ) implica la disminución de la solubilidad acuosa, y por tanto la reducción considerable de la biodisponibilidad de los mismos. No obstante, los valores de solubilidad en agua calculados mediante la ecuación de Yalkowsky<sup>97</sup> (Log S) son moderados y se encuentran dentro de los adecuados para ser considerados biodisponibles oralmente ( $\text{Log S} > -5.7 \text{ M}$ ).<sup>100</sup> Además, el volumen estimado para estos compuestos se encuentra alrededor de  $300 \text{ Å}^3$  conforme con la mayoría de los medicamentos comercialmente disponibles.<sup>116</sup>

Al igual que las propiedades benéficas farmacológicamente, los posibles efectos tóxicos deben ser considerados y evaluados como cualquier otra propiedad esencial de absorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME), para seleccionar nuevos compuestos líderes.

En este sentido, como parte del diseño basado en propiedades, empleado la plataforma virtual OSIRIS<sup>118</sup> se efectuó el análisis del perfil toxicológico de los híbridos **1-4**, encontrando que ninguna de las estructuras propuestas indica la presencia de fragmentos responsables de efectos irritantes, mutagénicos, tumorales, o reproductivos<sup>118</sup> (tabla 6).

**Tabla 6.** Perfil de toxicidad calculado para los híbridos de 4-amino-7-cloroquinolina y tiazolidin-4-ona.

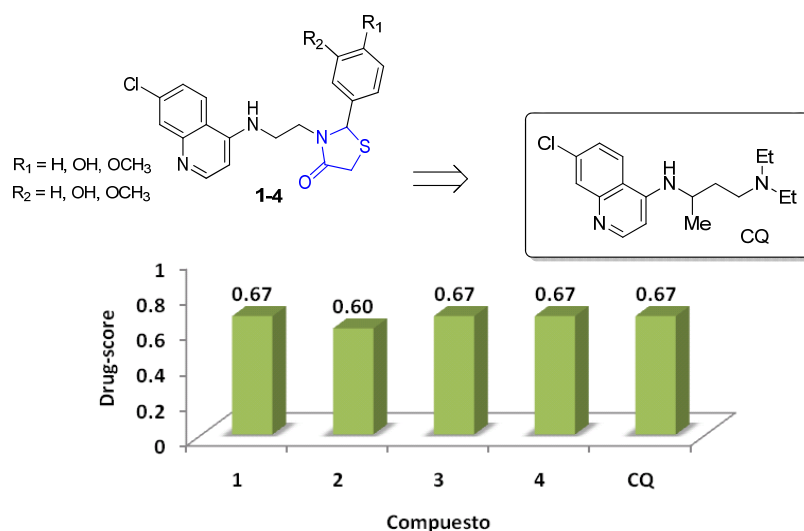
Comp.	Toxicidad				<i>Drug-score</i>
	Mutágeno	Tumor	Irritante	Reprod.	
<b>1</b>					0.67
<b>2</b>					0.60
<b>3</b>					0.67
<b>4</b>					0.67
<b>CQ</b>					0.67

 Ningún riesgo asociado  Riesgo moderado  Riesgo elevado

Finalmente, empleando el programa OSIRIS se determinó el *Drug-score* para cada uno de los híbridos **1-4**. Este parámetro combina las contribuciones individuales del Log P, Log S, el peso molecular y toxicidad en un valor único que puede ser empleado para estimar el potencial total de una molécula para ser considerada un compuesto líder.

De esta manera, los datos teóricos obtenidos evidencian el potencial biológico de los compuestos analizados al presentar una elevada coherencia con los valores obtenidos para la estructura de la CQ, empleada como referencia, posicionándolos como posibles compuestos líder con un perfil de toxicidad apropiado (Fig. 26).

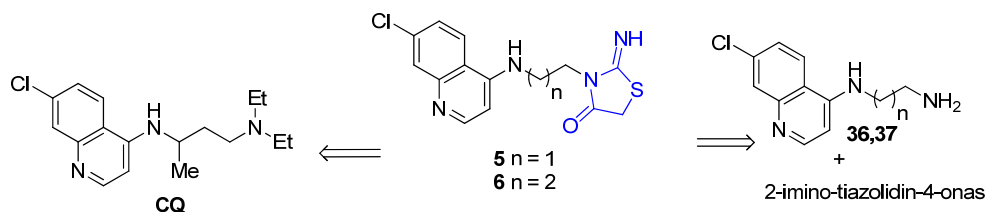
<sup>118</sup> An Information Portal to Biological Macromolecular Structures. [www.rcsb.org/pdb/explore.do?structureId=1M17](http://www.rcsb.org/pdb/explore.do?structureId=1M17). Junio de 2010.



**Figura 26.** Drug-score para los híbridos 4-amino-7-cloroquinolínicos **1-4**.

### 2.1.2 Híbridos de cloroquina y el sistema 2-imino-tiazolidin-4-ona

Diversos compuestos de origen natural y sintético conteniendo el sistemas 2-imino-4-tiazolidinona en su estructura, a excepción de sus propiedades analgésicas, han sido poco estudiados en química medicinal. Por esta razón, es de nuestro interés particular emplear dichos sistemas como modificación del grupo amino de los derivados 4-aminoquinolínicos. Con base en lo anterior, enlazando el núcleo 4-amino-7-cloro-quinolínico y el heterociclo 2-iminotiazolidin-4-ona, se construyeron dos nuevos híbridos **5,6** empleando los precursores diamino quinolinas **36, 37** (figura 27).



**Figura 27.** Híbridos entre 4-amino-7-cloroquinolinas y el sistema 2-imino-tiazolidin-4-ona.

Empleando el software Molinspiration, se evaluó la regla de Lipinski<sup>83</sup> para los compuestos **5,6**, analizando sus propiedades *Drug-like* y comparando sus estructuras con la

CQ. Los resultados obtenidos demuestran nuevamente que los compuestos examinados pueden presentar una apropiada biodisponibilidad oral, al cumplir con cada uno de los parámetros establecidos por esta regla (Peso molecular = 319.9 - 334.8 g/mol, Log P = 2.09 – 2.34, nON = 2-6, y nOHNH = 0-4). Al mismo tiempo, estos compuestos cumplen con las reglas de Veber<sup>84</sup> al presentar un total de grupos donadores y aceptores de enlaces de hidrógeno inferior a 12 (nON + nOHNH < 10-12) y un número de enlaces rotables menor a 10 (tabla 7).

**Tabla 7.** Regla de Lipinski para las 4-amino-7-cloroquinolinas conteniendo el sistema 2-iminotiazolidin-4-ona.

Comp.	Parámetro						Violaciones
	Log P	TPSA <sup>a</sup> (Å <sup>2</sup> )	PM (g/mol)	nON <sup>b</sup>	nOHNH <sup>c</sup>	RBN <sup>d</sup>	
<b>5</b>	2.09	69.09	320.8	5	1	4	0
<b>6</b>	2.34	69.09	334.8	5	1	5	0
<b>CQ</b>	5.00	28.16	319.9	3	1	8	1

<sup>a</sup> Área polar superficial.

<sup>b</sup> Número de aceptores de enlaces de hidrógeno.

<sup>c</sup> Número de donadores de enlaces de of hidrógeno.

<sup>d</sup> Número de enlaces rotables.

Los valores de Log P indican una lipofilia adecuada ( $0 < \text{Log P} < 3$ ) que podría otorgar propiedades de absorción prominentes a esta pareja de híbridos<sup>89</sup> (ver figura 20). Este excelente perfil de biodisponibilidad se evidencia igualmente en los valores obtenidos para TPSA (69.09 Å<sup>2</sup>), afines con los establecidos por Veber (TPSA < 140 Å<sup>2</sup>)<sup>84</sup> y Clark-Lobell (TPSA < 60 – 70 Å<sup>2</sup>)<sup>112</sup> (tabla 7).

**Tabla 8.** Parámetros fisiológicos adicionales de absorción gastrointestinal **5,6**

Comp.	Log D <sub>5.2</sub> <sup>a</sup>	Log D <sub>7.4</sub> <sup>a</sup>	Solubilidad <sup>b</sup> (M)	Volumen <sup>c</sup> (Å <sup>3</sup> )
<b>5</b>	-1.78	0.20	-2.87	261.57
<b>6</b>	-1.34	0.66	-3.14	278.38
CQ	1.36	2.00	-3.79	296.32

<sup>a</sup> Valores de Log D calculados empleando el programa Spare V4.5

<sup>b</sup> Solubilidad acuosa (Log S) calculada mediante ecuación de Yalkowsky

<sup>c</sup> Volumen calculado empleando Molinspiration

Sin embargo, los valores de Log D a pH 5.2 y 7.4 indican que los híbridos de CQ y el sistema de 2-imino-tiazolidin-4-ona **5,6** podrían presentar una elevada solubilidad y baja













permeabilidad, que en consecuencia, implicaría una absorción oral y permeabilidad de la BHE desfavorables (tabla 8).<sup>94</sup>




Por otra parte, de acuerdo con las reglas de Clak y Lobell,<sup>112</sup> los híbridos de CQ **5,6** presentan las características estructurales adecuadas para ser considerados potenciales agentes activos contra el sistema nervioso central (CNS). Cada una de estas estructuras presenta un número total de heteroátomos menor a 6 ( $N + O < 6$ ), su peso molecular es inferior a 450 g/mol y su TPSA es  $< 60 - 70 \text{ \AA}^2$ . Adicionalmente, la solubilidad en agua como Log S mayor a  $-5.7 \text{ M}^{100}$  determinada mediante la ecuación de Yalkowsky<sup>97</sup> (Log S), permite considerar los compuestos altamente hidrosolubles pero lo suficientemente lipofílicos para favorecer su transporte por difusión pasiva al interior de la membrana lipídica (tabla 8).

Al mismo tiempo, el volumen estimado de estos compuestos  $< 300 \text{ \AA}^3$ , conforme con la mayoría de los medicamentos de administración oral, podría igualmente favorecer su transporte a través de otros mecanismos de absorción como la permeabilidad paracelular a través de los poros epiteliales.<sup>115</sup> Es importante resaltar que el valor óptimo de solubilidad en agua para un compuesto dependerá de su potente o leve actividad biológica<sup>99</sup> (ver figura 22).

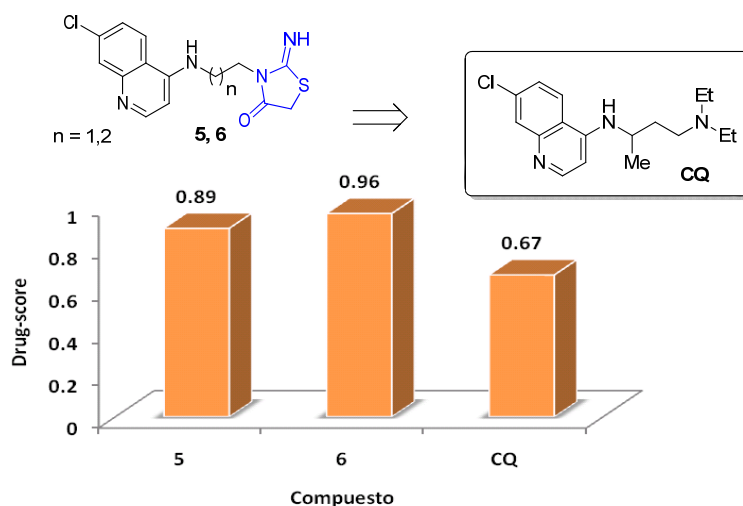
Al igual que las propiedades benéficas farmacológicamente, empleado la plataforma virtual OSIRIS<sup>118</sup> se efectuó el análisis del perfil toxicológico de los híbridos **5,6**, con el propósito de determinar la presencia de fragmentos generalmente responsables de efectos irritantes, mutagénicos, tumorigénicos o reproductivos.<sup>117</sup> Como se puede apreciar en la tabla 9, las estructuras propuestas no representan relación con ninguno de los riesgos biológicos considerados.

**Tabla 9.** Perfil de toxicidad calculado para los híbridos de 4-amino-7-cloroquinolina y 2-imino-tiazolidinonas.

Comp.	Toxicidad				<i>Drug-score</i>
	Mutágeno	Tumor	Irritante	Reprod.	
<b>5</b>					0.89
<b>6</b>					0.86
<b>CQ</b>					0.67

 Ningún riesgo asociado 
  Riesgo moderado 
  Riesgo elevado

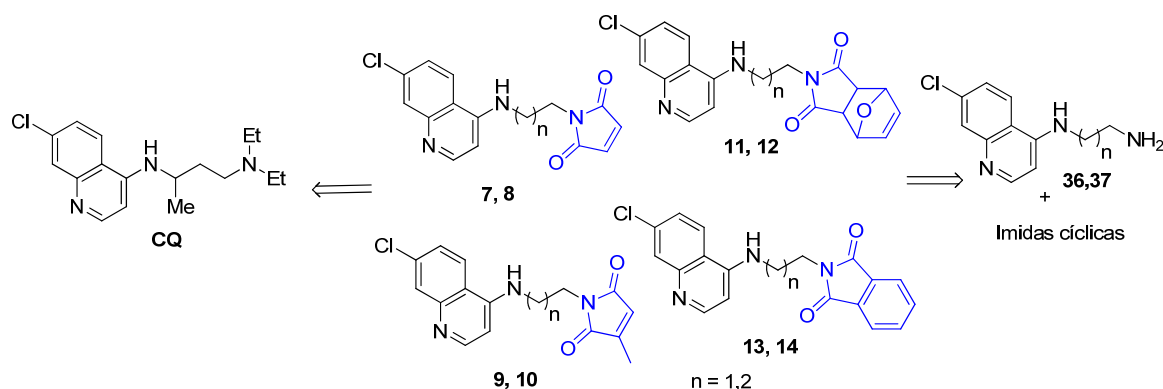
Igualmente, combinando las contribuciones individuales de Log P, Log S, peso molecular y toxicidad, mediante la plataforma de OSIRIS se determinó el *Drug-score* para cada uno de los híbridos con el fragmento 2-imino-tiazolidin-4-ona. Los datos teóricos obtenidos evidencian el potencial biológico de los compuestos **5,6**. En comparación con los valores obtenidos para la estructura de la CQ, es posible manifestar que los compuestos propuestos presentan, además de un perfil de toxicidad apropiado, propiedades teóricamente superiores a la estructura de referencia (figura 28).



**Figura 28.** *Drug-score* para los híbridos 4-amino-7-cloro-quinolínicos **5,6**.

### 2.1.3 Híbridos de cloroquina y el sistema 1H-pirrol-2,5-diona

Las imidas cíclicas son fragmentos estructurales destacados por estar presentes en un gran número de moléculas activas principalmente contra células cancerosas. Igualmente, diferentes compuestos de origen natural y sintético conteniendo este sistema han exhibido propiedades analgésicas, antibacterianas y antifúngicas. Estas características abren la posibilidad de emplear estos heterociclos en la construcción de nuevos derivados 4-amino-7-cloroquinolínicos con potencial actividad biológica. En este sentido, combinando el núcleo 4-amino-7-cloroquinolínico con el sistema de 1H-pirrol-2,5-diona, se propuso una serie de híbridos moleculares entre estas dos unidades farmacofóricas (figura 29).



**Figura 29.** Híbridos entre 4-amino-7-cloroquinolinas y el sistema 1H-pirrol-2,5-diona.

Una vez propuestas las nuevas estructuras, se analizó cada una de estas usando nuevamente el programa Molinspiration.<sup>116</sup> Los cálculos realizados demuestran reiteradamente que los compuestos analizados **7-14** presentan una apropiada biodisponibilidad oral, al cumplir con cada uno de los parámetros establecidos por las reglas de Lipinski (Peso molecular = 319.9 - 334.8 g/mol, Log P = 2.09 – 2.34, nON = 2-6, y nOHNH = 0-4)<sup>83</sup> y de Veber al presentar un total de grupos donadores y aceptores de enlaces de hidrógeno inferior a 12 ( $nON + nOHNH < 10-12$ ) y un número de enlaces rotables menor a 10 (tabla 10).<sup>84</sup>

**Tabla 10.** Regla de Lipinski para las 4-amino-7-cloroquinolinas con sistemas de imidas cíclicas.

Comp.	Parámetro						Violaciones
	Log P	TPSA <sup>a</sup> (Å <sup>2</sup> )	PM (g/mol)	nON <sup>b</sup>	nOHNH <sup>c</sup>	RBN <sup>d</sup>	
<b>7</b>	2.16	63.99	301.7	5	1	4	0
<b>8</b>	2.43	63.99	315.8	5	1	5	0
<b>9</b>	2.54	63.99	315.8	5	1	4	0
<b>10</b>	2.09	63.99	329.8	5	1	5	0
<b>11</b>	2.16	71.53	369.8	6	1	4	0
<b>12</b>	2.43	71.53	383.8	6	1	5	0
<b>13</b>	3.89	63.99	351.8	5	1	4	0
<b>14</b>	4.17	63.99	365.8	5	1	5	0
<b>CQ</b>	5.00	28.16	319.9	3	1	8	1

<sup>a</sup> Área polar superficial, <sup>b</sup> Número de aceptores de enlaces de hidrógeno, <sup>c</sup> Número de donadores de enlaces de hidrógeno.  
<sup>d</sup> Número de enlaces rotables.

A diferencia de los compuestos **13** y **14**, los valores de Log P correspondientes a los compuestos **7-12** predicen una lipofilia óptima ( $0 < \text{Log P} < 3$ ) que podría conceder propiedades adecuadas de absorción para estos híbridos<sup>89</sup> (ver figura 20). No obstante, de acuerdo con los parámetros de Veber<sup>84</sup> ( $\text{TPSA} < 140 \text{ \AA}^2$ ) y Clark-Lobell<sup>112</sup> ( $\text{TPSA} < 60 - 70 \text{ \AA}^2$ ), los híbridos propuestos poseen valores de TPSA (63.09-71.53 Å<sup>2</sup>) que favorecen su absorción y permeación de barreras biológicas (tabla 10). Por su parte, los valores de Log D a pH 5.2 y 7.4 indican que los híbridos de la CQ y el sistema de 1*H*-pirrol-2,5-diona **7-10** y **12-14** podrían presentar alta permeabilidad, y por tanto, biodisponibilidad y absorción oral moderadas. Por último, el compuesto **11** a pesar de poseer elevada permeabilidad y alta distribución, tendría absorción oral desfavorable y variable (tabla 11).<sup>94</sup>

**Tabla 11.** Parámetros fisiológicos adicionales de absorción gastrointestinal **7-14**.

Comp.	Log D <sub>5.2</sub> <sup>a</sup>	Log D <sub>7.4</sub> <sup>a</sup>	Solubilidad <sup>b</sup> (M)	Volumen <sup>c</sup> (Å <sup>3</sup> )
<b>7</b>	1.05	2.88	-2.96	250.75
<b>8</b>	1.40	3.28	-3.23	267.55
<b>9</b>	1.43	3.24	-3.09	2.67.31
<b>10</b>	0.96	2.83	-3.36	284.11
<b>11</b>	3.38	5.14	-3.59	305.36
<b>12</b>	2.26	4.13	-3.86	322.16
<b>13</b>	1.92	3.74	-4.36	294.74
<b>14</b>	1.78	3.65	-4.63	311.54
<b>CQ</b>	1.36	2.00	-3.79	296.32





































<sup>a</sup> Valores de Log D calculados empleando el programa Sparc V4.5<sup>b</sup> Solubilidad acuosa (Log S) calculada mediante ecuación de Yalkowsky<sup>c</sup> Volumen calculado empleando Molinspiration




El análisis de los valores de solubilidad en agua para los híbridos **7-14**, permite considerar que estos compuestos pueden ser lo suficientemente hidrofílicos (Log S = -2.96 a -4.63 M)<sup>100</sup> y lipofílicos (Log P < 5 y Log D 3-5) para favorecer el transporte pasivo de sus moléculas a través de la membrana y su óptima absorción gastrointestinal (tabla 11).

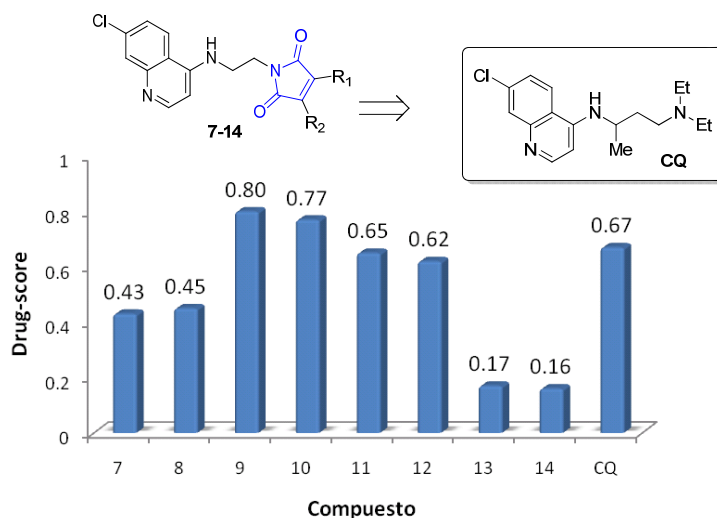
Igualmente, el volumen estimado para estos compuestos ( $\pm 300 \text{ \AA}^3$ ) favorece su solvatación y la acumulación de sus moléculas sobre la superficie del intestino delgado, incrementado su potencial biodisponibilidad oral.

Empleando el programa OSIRIS,<sup>118</sup> el análisis del perfil toxicológico de los híbridos **7-14** para determinar la presencia de fragmentos responsables de efectos irritantes, mutagénicos, tumorigénicos, o reproductivos,<sup>117</sup> permitió determinar que a excepción de los compuestos **13** y **14** las estructuras propuestas no representan relación con los riesgos biológicos considerados. Aparentemente, la incorporación del fragmento de la ftalimida en los compuestos propuestos puede inducir riesgos reproductivos considerables y mutagénicos moderados. Igualmente, los híbridos **11** y **12** que contienen el fragmento 1*H*-4,7-epoxiisindol-1,3-diona en su estructura, pueden estar relacionados con efectos mutagénicos moderados (tabla 12).

**Tabla 12.** Perfil de toxicidad calculado para los híbridos de 4-amino-7-cloroquinolina e imidas cíclicas.

Comp.	Toxicidad				<i>Drug-score</i>
	Mutágeno	Tumor	Irritante	Reprod.	
<b>7</b>					0.45
<b>8</b>					0.43
<b>9</b>					0.80
<b>10</b>					0.77
<b>11</b>					0.65
<b>12</b>					0.62
<b>13</b>					0.17
<b>14</b>					0.16
<b>CQ</b>					0.67

 Ningún riesgo asociado  Riesgo moderado  Riesgo elevado

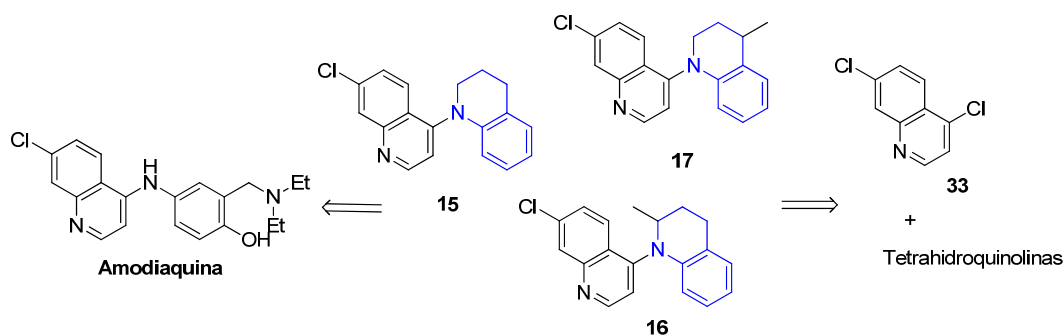


**Figura 30.** *Drug-score* para los híbridos 4-amino-7-cloroquinolínicos **7-14**.

Los efectos de estas subunidades sobre las propiedades *Drug-like* se pueden apreciar al evaluar las contribuciones individuales de los cálculos anteriores sobre el *Drug-score* de los híbridos **7-14** (figura 30).

#### 2.1.4 Híbridos de cloroquina y el sistema 1,2,3,4-tetrahidroquinolina

El núcleo tetrahidroquinolínico sobresale dentro de los sistemas heterocíclicos por hacer parte de diversos productos naturales y por sus prominentes propiedades antibacterianas y anti-inflamatorias, entre otras. Sin embargo, la potente inhibición de la proteína farnesiltransferasa del parásito *P. falciparum* hacen de la construcción de híbridos moleculares de la CQ y tetrahidroquinolinas objeto de nuestro interés en el desarrollo de nuevos prototipos con actividad antimalárica. Combinando el sistema 4-amino-7-cloroquinolínico con elementos de 1,2,3,4-tetrahidroquinolina, se elaboró una serie de híbridos moleculares **15-17** entre estas dos unidades farmacofóricas (figura 31).



**Figura 31.** Híbridos entre 4-amino-7-cloroquinolinas y el sistema 1,2,3,4-tetrahidroquinolina.

Los compuestos **15-17** fueron sometidos al análisis de propiedades fisicoquímicas relevantes para su biodisponibilidad oral. La presencia y frecuencia de fragmentos estructurales privilegiados y la regla de Lipinski<sup>83</sup> se evaluó empleando el software Molinspiration. Estos parámetros fueron valorados para cada una de las estructura propuestas, comparándolos con la estructura de la amodiaquina (tabla 13). Los resultados obtenidos revelan que los compuestos analizados **15-17**, al igual que las estructuras de referencia, presentan una violación a las reglas de Lipinski ( $\log P > 5$ ). No obstante, todos los parámetros fisicoquímicos calculados para los híbridos **15-17** cumplen con los parámetros de Veber al presentar un total de grupos donadores y aceptores de enlaces de hidrógeno inferior a 12 ( $n_{\text{ON}} + n_{\text{OHNH}} < 10-12$ ) y un número de enlaces rotables menor a 10.<sup>84</sup>

**Tabla 13.** Regla de Lipinski para las 4-amino-7-cloroquinolinas conteniendo sistemas de tetrahidroquinolina.

Comp.	Parámetro						Violaciones
	LogP	TPSA <sup>a</sup> (Å <sup>2</sup> )	PM (g/mol)	$n_{\text{ON}}^b$	$n_{\text{OHNH}}^c$	RBN <sup>d</sup>	
<b>15</b>	5.14	16.13	294.8	2	0	1	1
<b>16</b>	5.47	16.13	308.8	2	0	1	1
<b>17</b>	5.21	16.13	308.8	2	0	1	1
<b>Amodiaquina</b>	5.29	48.39	355.87	4	2	6	1

<sup>a</sup> Área polar superficial.

<sup>b</sup> Número de aceptores de enlaces de hidrógeno.

<sup>c</sup> Número de donadores de enlaces de hidrógeno.

<sup>d</sup> Número de enlaces rotables.

Los valores de Log P alrededor de 5 unidades predicen una elevada lipofilia y baja solubilidad acuosa,<sup>89</sup> que podría comprometer la absorción de estos compuestos **15-17** (ver

figura 20). Sin embargo, estos poseen valores de TPSA (16.13-57.23 Å<sup>2</sup>) que de acuerdo con los parámetros de Veber<sup>84</sup> (TPSA < 140 Å<sup>2</sup>) y Clark-Lobell<sup>112</sup> (TPSA < 60 – 70 Å<sup>2</sup>), favorecen su absorción y permeación de las diferentes barreras biológicas (tabla 13). Además, comparado con los fármacos de referencia, a pH del torrente sanguíneo (pH 7.4), los compuestos **15-17** a pesar de poseer elevada permeabilidad y alta distribución, tendrían absorción oral desfavorable y variable, mientras que los valores de Log D a pH 5.2 indican que los híbridos de la CQ y tetrahydroquinolinas podrían presentar óptima absorción intestinal (tabla 14).<sup>94</sup>

**Tabla 14.** Parámetros fisiológicos adicionales de absorción gastrointestinal **15-19**.

Comp.	Log D <sub>5.2</sub> <sup>a</sup>	Log D <sub>7.4</sub> <sup>a</sup>	Solubilidad <sup>b</sup> (M)	Volumen <sup>c</sup> (Å <sup>3</sup> )
<b>15</b>	2.00	5.77	-5.73	261.17
<b>16</b>	1.54	5.38	-6.11	277.76
<b>17</b>	-2.22	1.36	-6.11	277.76
<b>CQ</b>	1.36	2.00	-3.79	296.32
<b>Amodiaquina</b>	-0.36	1.60	-4.45	325.56

















<sup>a</sup> Valores de Log D calculados empleando el programa Sparc V4.5

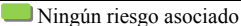
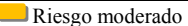
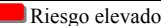
<sup>b</sup> Solubilidad acuosa (Log S) calculada mediante ecuación de Yalkowsky

<sup>c</sup> Volumen calculado empleando Molinspiration

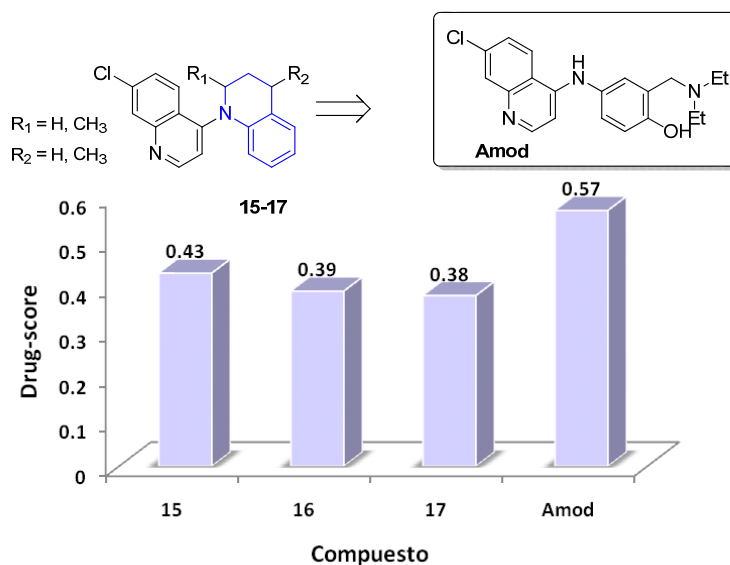
A pesar de que el volumen estimado para los híbridos **15-17** se encuentra en el intervalo adecuado, la solubilidad de estos sobrepasa el valor límite aceptado para considerar un compuesto líder (Log S > -5.7 M),<sup>98</sup> estableciéndose como una desventaja adicional para estos compuestos. Sin embargo, el análisis del perfil toxicológico de los híbridos **15-17** permitió determinar que ninguna de las estructuras presenta fragmentos responsables de efectos irritantes, mutagénicos, tumorigénicos, o reproductivos (tabla 15).<sup>117</sup>

**Tabla 15.** Perfil de toxicidad calculado para los híbridos de 4-amino-7-cloroquinolina el sistema tetrahydroquinolina.

Comp.	Toxicidad				Drug-score
	Mutágeno	Tumor	Irritante	Reprod.	
<b>15</b>					0.43
<b>16</b>					0.39
<b>17</b>					0.65
<b>Amodiaquina</b>					0.57

 Ningún riesgo asociado  Riesgo moderado  Riesgo elevado

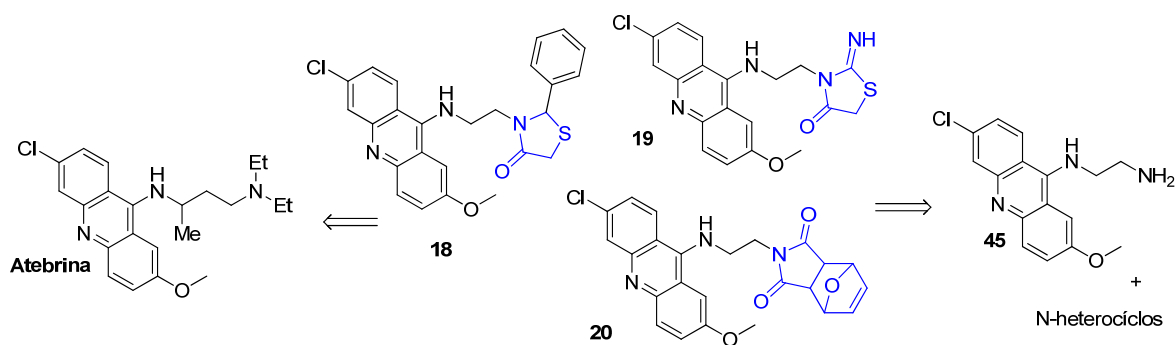
Las contribuciones individuales de los cálculos anteriores sobre el *Drug-score* de los compuestos propuestos revela la influencia de la elevada lipofilia y baja solubilidad acuosa, en comparación con el fármaco de referencia amodiaquina (figura 32).



**Figura 32.** *Drug-score* para los híbridos 4-aminoquinolinicos **15-17**.

### 2.1.5 Híbridos de mepacrina y sistemas heterocíclicos pequeños

La mepacrina (Atebrina®) y sus análogos pueden ser considerados derivados de la quinina en los cuales se incluye un anillo de benceno adicional al núcleo quinolínico (ver figura 2). En este sentido, al igual que en la construcción de híbridos de la CQ, es posible conservar las características estructurales implicadas en las propiedades biológicas de la Atebrina® y potencializar su actividad biológica. Combinando el sistema 9-amino-6-cloroacridínico con tres de los diferentes sistemas empleados anteriormente fueron contruidos los híbridos moleculares **18-20** (figura 33).



**Figura 33.** Híbridos entre 4-aminoacridina y sistemas heterocíclicos pequeños.

Al igual que los híbridos quinolínicos hasta ahora estudiados, los compuestos **18-20** fueron sometidos al análisis de propiedades fisicoquímicas relevantes para su biodisponibilidad oral. La regla de Lipinski<sup>83</sup> se evaluó empleando el software Molinspiration, comparando sus estructuras moleculares con las correspondientes a los fármacos (CQ) y Atebrina (tabla 16).

**Tabla 16.** Regla de Lipinski para las 9-amino-6-cloroacridinas conteniendo sistemas N-heterocíclicos.

Comp.	Parámetro						Violaciones
	Log P	TPSA <sup>a</sup> (Å <sup>2</sup> )	PM (g/mol)	nON <sup>b</sup>	nOHNH <sup>c</sup>	RBN <sup>d</sup>	
<b>18</b>	5.55	54.46	463.8	5	1	6	1
<b>19</b>	3.65	78.31	400.9	6	2	5	0
<b>20</b>	3.72	80.77	449.9	7	1	5	0
<b>CQ</b>	5.00	28.16	319.9	3	1	8	1
<b>Atebrina</b>	6.56	37.39	399.9	4	1	9	1

<sup>a</sup> Área polar superficial, <sup>b</sup> Número de aceptores de enlaces de hidrógeno, <sup>c</sup> Número de donadores de enlaces de hidrógeno, <sup>d</sup> Número de enlaces rotables.

Estos resultados teóricos revelan que el compuestos **18**, al igual que las estructuras de referencia, presentan una violación a las reglas de Lipinski (Log P > 5).<sup>82,83</sup> Sin embargo, en general los parámetros fisicoquímicos calculados para los tres híbridos **18-20** cumplen con los parámetros de Veber al presentar un total de grupos donadores y aceptores de enlaces de hidrógeno inferior a 12 (nON + nOHNH < 10-12) y un número de enlaces rotables menor a 10.<sup>84</sup>

El coeficiente de partición octanol/agua (Log P) correspondiente a los híbridos **18-20** manifiesta que su lipofilidad podría limitar la biodisponibilidad de éstos al encontrarse fuera del intervalo óptimo (0 < Log P < 3).<sup>89</sup> Más aún, a diferencia del compuesto **18**, los

cálculos de TPSA para **19** y **20** dan como resultado valores que, de acuerdo con los parámetros establecidos por Clark-Lobell<sup>112</sup> ( $TPSA < 60 - 70 \text{ \AA}^2$ ), desfavorecen su absorción y permeación de las barreras biológicas (tabla 16). Los valores de Log D a pH 5.2 y 7.4 indican que bajo estas condiciones fisiológicas, el híbrido de acridina y el sistema 2-imino-tiazolidin-4-ona **19**, no sería lo suficientemente lipofílico para alcanzar niveles séricos (pH 7) y ser absorbido en el intestino delgado (pH 5.2). Mientras tanto, los híbridos **18** y **20** ( $\text{Log } D_{7.4} 1-3$ ) tendrían alta permeabilidad, y por tanto, al ser empleados *in vivo* podrían presentar distribución balanceada y absorción oral favorable (tabla 17).<sup>94</sup>

**Tabla 17.** Parámetros fisiológicos adicionales de absorción gastrointestinal para los híbridos **18-20**.

Comp.	Log D <sub>5.2</sub> <sup>a</sup>	Log D <sub>7.4</sub> <sup>a</sup>	Solubilidad <sup>b</sup> (M)	Volumen <sup>c</sup> (Å <sup>3</sup> )
<b>18</b>	0.78	2.66	-5.85	397.09
<b>19</b>	-2.31	-0.33	-4.39	331.11
<b>20</b>	0.87	2.71	-5.11	374.89
<b>CQ</b>	1.36	2.00	-3.79	296.32
<b>Atebrina</b>	-2.21	1.36	-5.58	382.67





















<sup>a</sup> Valores de log D calculados empleando el programa Sparc V4.5




<sup>b</sup> Solubilidad acuosa (Log S) calculada mediante ecuación de Yalkowsky

<sup>c</sup> Volumen calculado empleando Molinspiration

Adicionalmente, el volumen estimado de cada uno de estos compuestos se encuentra en el intervalo adecuado, y la solubilidad de los mismos permite considerarlos potencialmente absorbibles ( $\text{Log } S > -5.7$ ).<sup>100</sup>

**Tabla 18.** Perfil de toxicidad calculado para los híbridos de acridina y sistemas *N*-heterocíclicos.

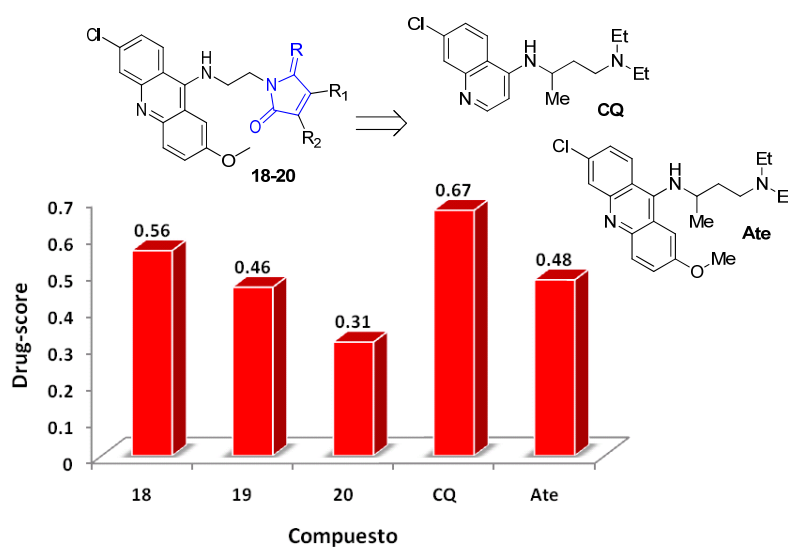
Comp.	Toxicidad				<i>Drug-score</i>
	Mutágeno	Tumor	Irritante	Reprod.	
<b>18</b>					0.31
<b>19</b>					0.56
<b>20</b>					0.46
<b>CQ</b>					0.67
<b>Atebrina</b>					0.65

 Ningún riesgo asociado  Riesgo moderado  Riesgo elevado

Empleando el programa OSIRIS,<sup>30</sup> el análisis de fragmentos responsables de efectos irritantes, mutagénicos, tumorigénicos, o reproductivos para los híbridos **18-20** permite

determinar que la presencia del núcleo acridínico en los compuestos propuestos puede inducir riesgos mutagénicos moderados (tabla 18). A diferencia del compuesto **20** que contienen el sistema 1*H*-4,7-epoxiisindolo-1,3(2*H*)-diona en su estructura, los fragmentos 2-feniltiazolidin-4-ona y 2-iminotiazolidin-4-ona (comp. **18** y **19**) no generaron este tipo de respuesta al ser combinados con el sistema 4-aminoquinolínico (ver tablas 9 y 12).

El efecto de las contribuciones individuales de los cálculos anteriores sobre el *Drug-score* de los híbridos **18-20** permite apreciar que comparadas con las estructuras de referencia, los compuestos propuestos presentan un perfil toxicológico y de biodisponibilidad favorable, a pesar de su baja solubilidad acuosa y tamaño molecular elevado (figura 34).

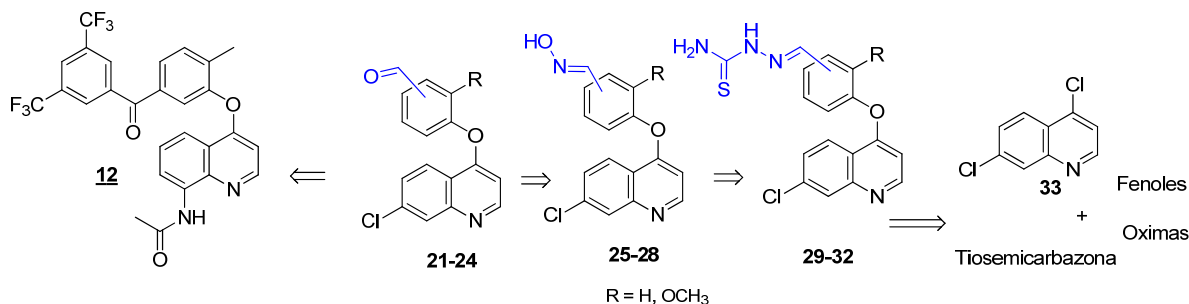


**Figura 34.** *Drug-score* para los híbridos 9-amino-6-cloroacridínicos **18-20**.

### 2.1.6 Híbridos de 4-ariloxiquinolínicos y diversas unidades bioactivas

Los compuestos 8-amino-5-fenoxiquinolinas<sup>21</sup> y 8-amino-4-fenoxiquinolínicos<sup>22</sup> han demostrado la capacidad de inhibir el crecimiento de células causantes de cáncer de mama y piel, al ser combinadas estructuralmente con diferentes sistemas heterocíclicos, entre ellos, algunas imidas cíclicas y derivados de tiourea. Estos resultados exhiben el

potencial farmacobiológico de los compuestos quinolónicos en el desarrollo de nuevos agentes anticancerígenos efectivos y selectivos. Con base en lo anterior, como parte adicional de nuestro trabajo, se diseñó una serie de 4-fenoxi-7-cloroquinolinas funcionalizadas con fragmentos formilo, oxima y tiosemicarbazona (figura 35).



**Figura 35.** Híbridos de 4-ariloxiquinolinas y diversas unidades bioactivas.

Tanto los compuestos **25-32** como los intermediarios **21-24** fueron sometidos al análisis de propiedades fisicoquímicas relevantes para su biodisponibilidad oral, rediseñando los pasos anteriores. En la tabla 19 es posible observar que a diferencia del compuesto **12** empleado como referencia gracias a su potente actividad contra cáncer de piel,<sup>22</sup> los cálculos obtenidos demuestran que todos los compuestos analizados **21-32** presentan un perfil apropiado de biodisponibilidad oral, al cumplir con cada uno de los parámetros establecidos por la regla de Lipinski (Peso molecular = 383.9 - 429.9 g/mol, Log P = 3.33 - 4.26, nON = 2-6, y nOHNH = 0-4).<sup>83</sup> Al mismo tiempo, cada una de las estructuras evaluadas cumple con las reglas de Veber al presentar un número total de grupos donadores y aceptores de enlaces de hidrógeno inferior a 12 (nON + nOHNH < 10-12) y enlaces rotables inferior a 10.<sup>84</sup> Otros descriptores moleculares estudiados como el área polar superficial (TPSA = 39.18-81.77 Å<sup>2</sup>) justifican la potencial absorción intestinal, biodisponibilidad, y permeabilidad de la barrera hematoencefálica de este conjunto de compuestos, de acuerdo con estas reglas (TPSA < 140 Å<sup>2</sup>)<sup>84</sup> (tabla 19).

**Tabla 19.** Regla de Lipinski para los derivados 4-fenoxi-7-cloroquinolinas y diversas unidades bioactivas.

Comp.	Parámetro						Violaciones
	Log P	TPSA <sup>a</sup> (Å <sup>2</sup> )	PM (g/mol)	nON <sup>b</sup>	nOHNH <sup>c</sup>	RBN <sup>d</sup>	
<b>21</b>	4.37	39.18	283.7	3	0	3	0
<b>22</b>	4.37	39.18	283.7	3	0	3	0
<b>23</b>	4.16	48.43	313.7	4	0	4	0
<b>24</b>	4.16	48.43	313.7	4	0	4	0
<b>25</b>	4.98	57.72	298.7	4	1	3	0
<b>26</b>	4.98	57.72	298.7	4	1	3	0
<b>27</b>	4.79	63.95	328.8	5	1	4	0
<b>28</b>	4.79	63.95	328.8	5	1	4	0
<b>29</b>	4.50	72.54	356.8	5	3	5	0
<b>30</b>	4.50	72.54	356.8	5	3	5	0
<b>31</b>	4.31	81.77	386.9	6	3	6	0
<b>32</b>	4.31	81.77	386.9	6	3	6	0
<b>12</b>	6.65	68.30	532.4	5	1	7	2

<sup>a</sup> Área polar superficial, <sup>b</sup> Número de aceptores de enlaces de hidrógeno. <sup>c</sup> Número de donadores de enlaces de hidrógeno.

<sup>d</sup> Número de enlaces rotables.

No obstante resultados presentados en la tabla 19 predicen una potencial biodisponibilidad oral, los valores de Log P indican una lipofilia superior al intervalo óptimo ( $0 < \text{Log P} < 3$ ) que podría comprometer las propiedades de absorción de estos compuestos<sup>89</sup> (ver figura 20). Adicionalmente, obedeciendo a las características estructurales de los compuestos, el coeficiente de partición octanol/agua dependiente del pH fisiológico inmediato, no presentó variaciones considerables.

Los valores de Log D indican en general que a pH 7.4 los híbridos 4-fenoxi-7-cloroquinolínicos **21-32** presentan baja solubilidad acuosa y alta permeabilidad, cuyos efectos biológicos implicarían biodisponibilidad y absorción oral moderadas<sup>94</sup> (ver tabla 1).

Sin embargo, a pH 5.2 los compuestos **23, 25-26** exhibirían alta absorción intestinal y biodisponibilidad favorable (tabla 20).

**Tabla 20.** Parámetros fisiológicos adicionales de absorción gastrointestinal para los híbridos **23-34**.

Comp.	Log D <sub>5,2</sub> <sup>a</sup>	Log D <sub>7,4</sub> <sup>a</sup>	Solubilidad <sup>b</sup> (M)	Volumen <sup>c</sup> (Å <sup>3</sup> )
<b>21</b>	4.16	4.44	-5.68	263.79
<b>22</b>	4.01	4.29	-5.68	263.79
<b>23</b>	2.07	3.41	-5.70	262.37
<b>24</b>	4.08	4.49	-5.70	262.37
<b>25</b>	2.88	4.34	-6.05	249.09
<b>26</b>	2.82	4.35	-6.04	249.09
<b>27</b>	4.25	5.60	-6.07	274.63
<b>28</b>	3.78	4.88	-6.07	274.63
<b>29</b>	5.27	5.27	-6.64	292.62
<b>30</b>	5.11	5.11	-6.64	292.62
<b>31</b>	4.22	4.22	-6.66	318.17
<b>32</b>	4.22	4.22	-6.66	318.17
<b>12</b>	6.50	6.50	-9.86	421.76

<sup>a</sup> Valores de log D calculados empleando el programa Sparc V4.5

<sup>b</sup> Solubilidad acuosa (Log S) calculada mediante ecuación de Yalkowsky





















































<sup>c</sup> Volumen calculado empleando Molinspiration




La alta lipofilidad de los compuestos expresada en los valores de Log P y Log D implica la disminución de la solubilidad acuosa que, en consecuencia, puede disminuir considerablemente la biodisponibilidad de los híbridos propuestos. Por esta razón, es conveniente tener en cuenta la solubilidad en agua (Log S) determinada mediante la ecuación de Yalkowsky.<sup>97</sup>

En la tabla 20, es posible apreciar que para los compuestos **21-24** estos valores son moderados y se encuentran dentro de los adecuados para ser considerados biodisponibles oralmente. Mientras que cada uno de los derivados **25-32** presenta solubilidades menores como Log S a  $-5.7$  M.<sup>100</sup> Sin embargo, el volumen estimado para estos compuestos se encuentra alrededor de  $300 \text{ \AA}^3$  conforme con la mayoría de los medicamentos comercialmente disponibles, lo cual permite afirmar el posible transporte a través de la membrana mediante mecanismos diferentes a la difusión pasiva como la permeación paracelular a través de los poros epiteliales.<sup>115</sup>

Al igual que las propiedades farmacológicamente benéficas, para los derivados **21-32** fueron analizados los posibles efectos tóxicos a través la plataforma virtual OSIRIS,<sup>118</sup> como parte del diseño basado en propiedades. Como se puede observar en la tabla 21, el perfil toxicológico de los compuestos **21-24** indica que algunos de sus fragmentos estructurales están relacionados con efectos mutagénicos e irritantes considerables. Estas desventajas pueden estar relacionadas con la presencia del grupo formilo sobre el anillo aromático, teniendo en cuenta que este grupo funcional puede ser susceptible de activación metabólica. Adicionalmente, se puede apreciar que al introducir fragmentos diferentes con reconocida actividad biológica (oxima y tiosemicarbazona), el perfil de toxicidad de los compuestos propuestos es superior.

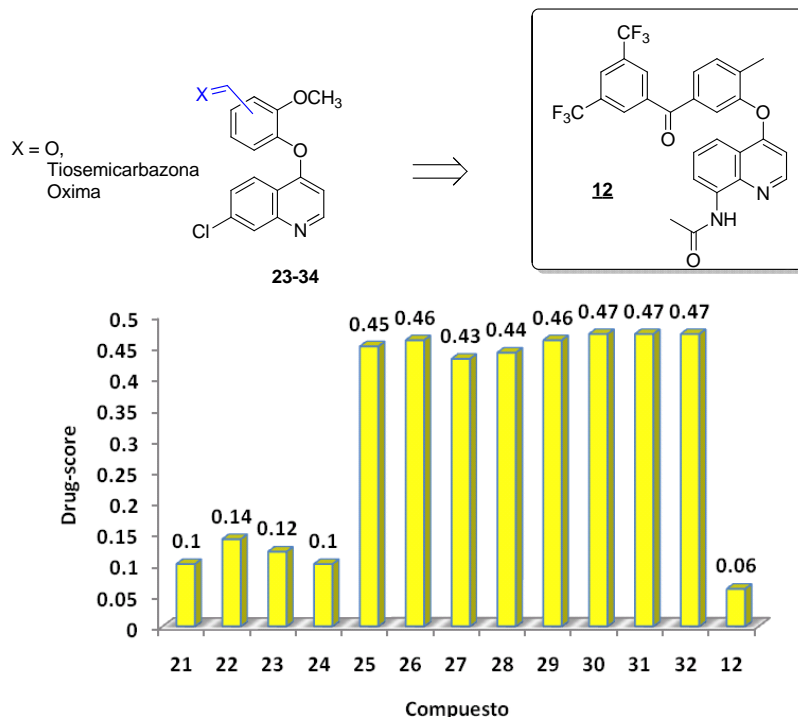
**Tabla 21.** Perfil de toxicidad calculado para los híbridos 4-fenoxi-7-cloroquinolínicos y diversas unidades bioactivas.

Comp.	Toxicidad				<i>Drug-score</i>
	Mutágeno	Tumor	Irritante	Reprod.	
21					0.10
22					0.14
23					0.12
24					0.10
25					0.45
26					0.46
27					0.43
28					0.44
29					0.46
30					0.47
31					0.47
32					0.47
<b>12</b>					0.06

 Ningún riesgo asociado 
  Riesgo moderado 
  Riesgo elevado

Finalmente, empleando el programa OSIRIS se determinó el *Drug-score* para cada uno de los híbridos, combinando las contribuciones individuales de Log P, Log S, peso molecular y toxicidad en un valor único que puede ser empleado para estimar el potencial total de las moléculas para ser consideradas compuestos líderes.

De esta manera, los datos teóricos obtenidos evidencian el potencial biológico de los compuestos **25-32** al presentar un perfil de toxicidad y biodisponibilidad apropiado y superior a la estructura empleada como referencia (figura 36).



**Figura 36.** Drug-score para los híbridos 4-fenoxy-7-cloroquinolínicos **21-32**.

De acuerdo con los resultados teóricos obtenidos hasta el momento, se justifica la síntesis de cada una (incluyendo formilderivados 21-24) de las moléculas propuestas, con el propósito de su posterior modificación química y evaluación biológica frente a diferentes dianas terapéuticas.

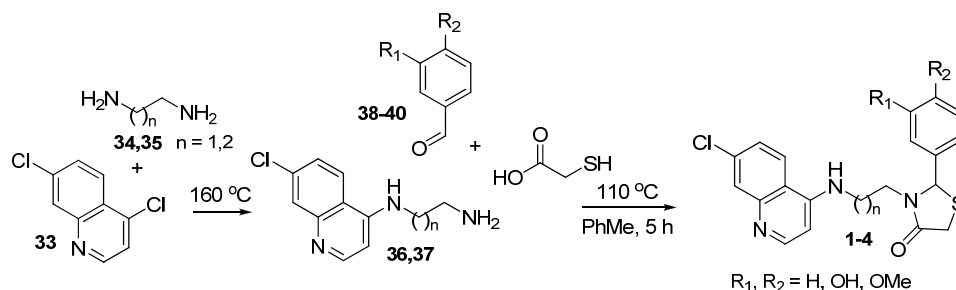
## 2.2 Síntesis de híbridos quinolínicos y acridínicos con sistemas heterocíclicos pequeños

La construcción de híbridos aminoquinolínicos funcionalizados con sistemas heterocíclicos en el extremo terminal comienza con la construcción del sistema 4-aminoquinolínico. Dicha construcción se puede lograr mediante reacciones de  $S_NAr$  sobre el anillo de 4-cloroquinolinas con los aminoalcanos correspondientes (ver esquema 2).

Posteriormente, sirviéndose de las propiedades químicas del grupo amino primario del fragmento aminoalquílico, es posible introducir diferentes sistemas heterocíclicos empleando metodologías basadas en reacciones multicomponentes o a través de rutas sintéticas de hasta dos etapas consecutivas.

### 2.2.1 Síntesis de híbridos de cloroquina y tiazolidin-4-onas **1-4**



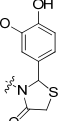
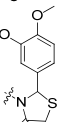
En la primera fase del desarrollo sintético, los derivados **1-4** fueron preparados a través de metodologías actuales y eficientes. Empleando los  $\alpha,\omega$ -diaminoalcanos **34** y **35**, el extremo amino primario fue enlazado al anillo 4,7-dicloroquinolínico **33**, dando como resultado los precursores **36,37**. Esta reacción se llevó a cabo a 160 °C en ausencia de solvente. Finalmente, los compuestos **1-4** fueron obtenidos a través de la reacción multicomponente “one-pot” entre las diaminoquinolinas **36,37**, diferentes benzaldehídos **38-40** y ácido  $\alpha$ -mercaptoacético en relación 1:2.5:2.5, usando tolueno anhidro a reflujo por 5 horas (esquema 8).



**Esquema 8.** Síntesis de híbridos 4-amino-7-cloroquinolínicos con el sistema tiazolidin-4-ona.

La metodología descrita anteriormente permitió la obtención de los compuestos finales con rendimientos entre 56-93 % (tabla 22).

**Tabla 22.** Híbridos 4-amino-7-cloroquinolínicos con el sistema tiazolidin-4-ona.

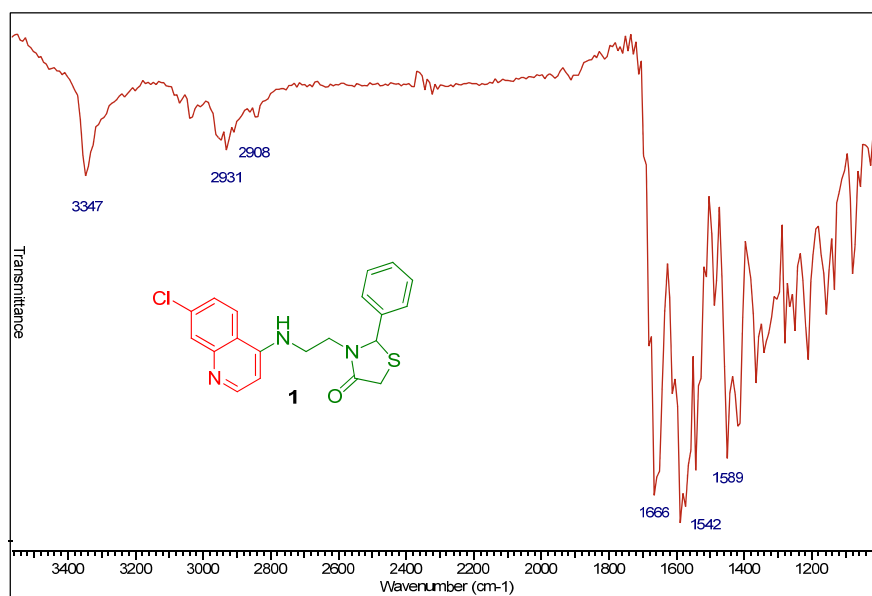
Comp.	NR <sub>1</sub> R <sub>2</sub>	n	Pf, °C	Rendimiento, %
<b>1</b>		1	120-122	93
<b>2</b>		2	125-128	65
<b>3</b>		1	233-236	92
<b>4</b>		1	250-253	56

Los híbridos del sistema tiazolidin-4-ona sintetizados se obtuvieron como sólidos estables de color blanco. Estos compuestos fueron analizados mediante espectroscopia IR, identificando las bandas de absorción típicas para aminas secundarias (Tabla 23).

**Tabla 23.** Caracterización espectroscópica de los híbridos **1-4**.

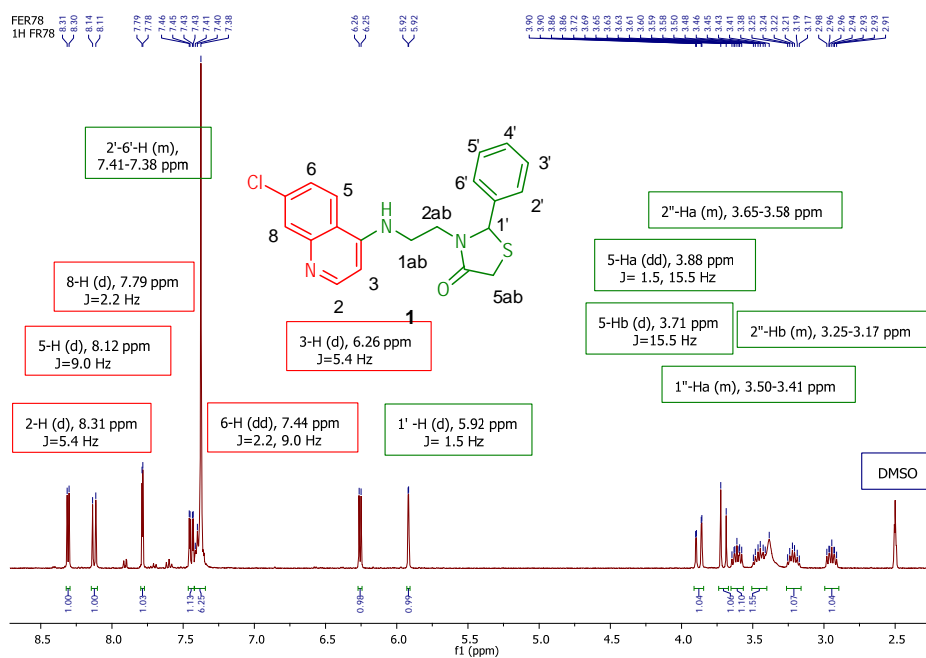
Comp.	Fórmula molecular	PM, (g/mol)	IR (KBr), v, cm <sup>-1</sup>			
			N-H	OH	C=O	C=N
<b>1</b>	C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> ClN <sub>3</sub> OS	283.7	3356	---	1666	1605
<b>2</b>	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> ClN <sub>3</sub> OS	283.7	3348	---	1666	1612
<b>3</b>	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	313.7	3382	3400	1665	1614
<b>4</b>	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	313.7	2870	3371	1666	1612

El análisis por IR demostró coherencia entre los grupos funcionales presentes en las moléculas sintetizadas y las bandas de absorción observadas. La presencia de la tensión y flexión del enlace NH alrededor de 3300 cm<sup>-1</sup> en todos los derivados **1-4**, junto con la existencia de la banda debida a la vibración de tensión del carbono carbonílico del anillo tiazolidinona en la región de 1660-1680 cm<sup>-1</sup> son buenos indicios del éxito en el proceso de condensación y ciclación intramolecular (figura 37).



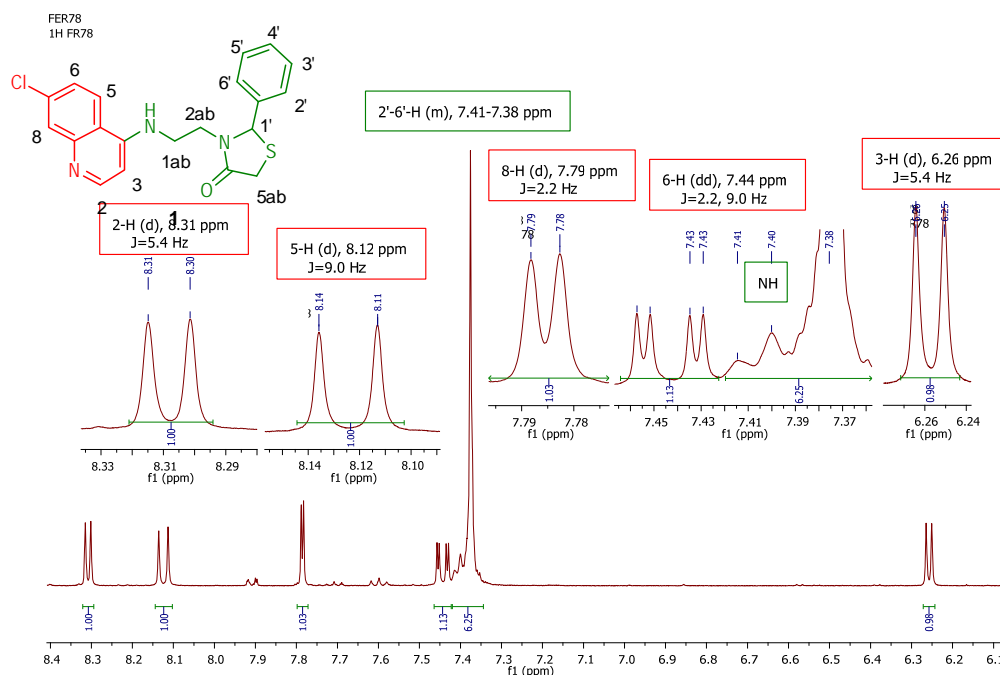
**Figura 37.** Espectro IR de la 3-(2-((7-cloroquinolin-4-il)amino)etil)-2-feniltiazolidin-4-ona **1**.

Finalmente, la estructura de los híbridos **1-4** fue confirmada mediante resonancia magnética nuclear de protones ( $^1\text{H}$  RMN). En la figura 37 se presenta a manera de ejemplo el espectro de la 3-(2-((7-cloroquinolin-4-il)amino)etil)-2-feniltiazolidin-4-ona **1** en el cual se diferencian claramente los diferentes grupos de protones presentes en la molécula.



**Figura 38.** Espectro  $^1\text{H}$  RMN de la 3-(2-((7-cloroquinolin-4-il)amino)etil)-2-feniltiazolidin-4-ona **1**.

Comenzando desde campo bajo, es posible notar la presencia de las señales correspondientes a cada uno de los protones del sistema 4-amino-7-cloroquinolínico. De acuerdo con el ambiente químico que presentan cada uno de éstos, la señal con mayor desplazamiento ubicada a 8.31 ppm debe corresponder al protón 2-H (d,  $J = 5.4$  Hz) debido a su proximidad con el átomo de nitrógeno. Éste además debe ser desdoblado por el protón 3-H a 6.26 ppm (d,  $J = 5.4$  Hz) en posición *orto*-, afirmación que es confirmada al comparar los valores de las constantes de acoplamiento para cada uno de estos protones. El valor de  $J$  es menor al comúnmente esperado para un sistema *orto*- debido al efecto inductivo generado por el nitrógeno y el mesomérico de su par electrónico libre, los cuales influyen considerablemente en el ambiente químico de éstos.<sup>119</sup> Valores semejantes de constante de acoplamiento fueron observados en los espectros correspondientes a los derivados **2-4**, confirmando ser una característica de estos sistemas quinolínicos. El desdoblamiento de las señales mencionadas anteriormente se puede apreciar en la figura 38.

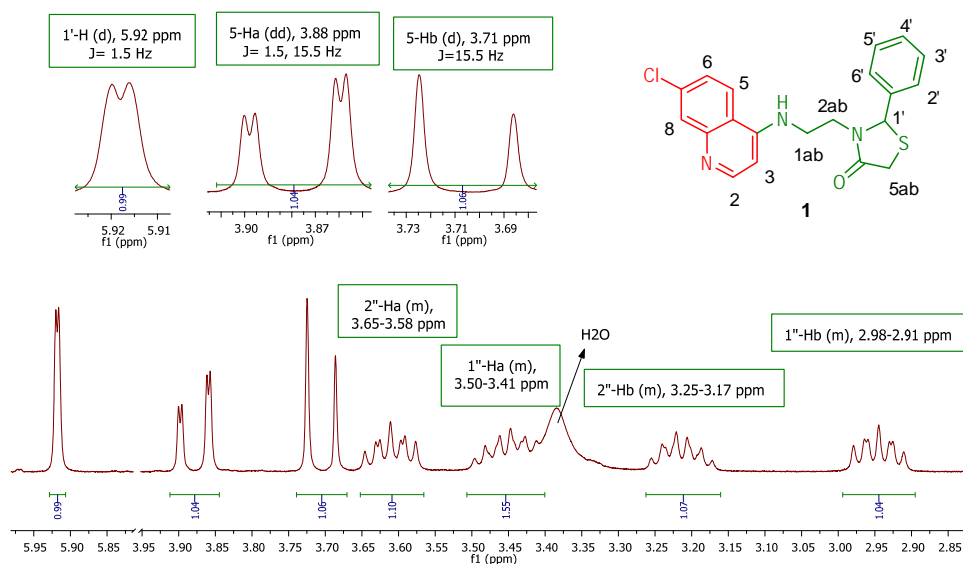


**Figura 39.** <sup>1</sup>H RMN de la 3-(2-((7-cloroquinolin-4-il)amino)etil)-2-feniltiazolidin-4-ona **1**, región aromática.

<sup>119</sup> Breitamaier, E. "Structure elucidation by NMR in organic chemistry a practical guide". John Wiley and Sons, England 2002, 3th, 21-23.

La señal con desplazamiento 7.79 ppm puede ser asignada al protón 8-H cuya constante de acoplamiento de 2.2 Hz, permite confirmar la interacción que presenta éste con el protón 6-H en posición *meta*- ubicado a 7.44 ppm (dd,  $J = 2.2$  Hz, 9.0 Hz, 1H). Gracias a las constantes de acoplamiento, esta última señal permite asignar la dupleta presente en 8.12 ppm al átomo de hidrógeno 5-H (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H) que debe su corrimiento a la desprotección generada por la presencia del átomo de nitrógeno, posiblemente a través de los carbonos C-8a y C-4a del sistema quinolínico. Continuando el análisis estructural de los híbridos **1-4**, en la región comprendida entre 7.41 y 7.38 ppm, es posible asignar las señales correspondientes a los protones del sistema aromático heredado del aldehído empleado (2'-H, 3'-H, 4'-H, 5'-H, 6'-H, m, 5H) y de la amina secundaria a 7.40 ppm (N-H, m, 1H) (ver figura 39).

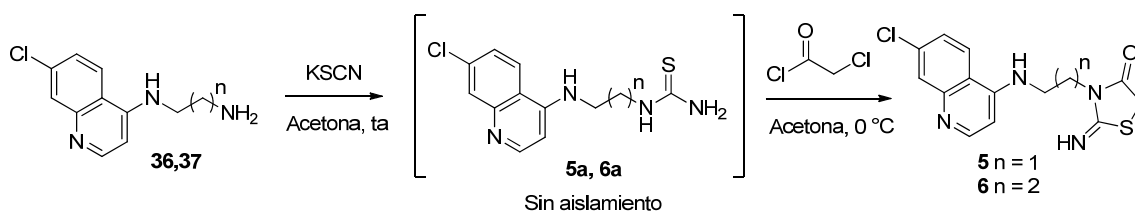
Hacia valores de campo más alto se encuentra el protón 1'-H correspondiente al anillo de tiazolidin-4-ona en 5.92 ppm (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H) que se presenta como una dupleta cuya constantes de acoplamiento confirma la interacción a través del espacio con el protón 5-Ha en 3.88 ppm (dd,  $J = 15.5$  Hz,  $J = 1.5$  Hz, 1H), el cual permite asignar la señal presente en 3.71 ppm (d,  $J = 15.5$  Hz, 1H) como la correspondiente al protón 5-Hb. En la misma región de 2.30 a 3.10 ppm, se ubican los protones pertenecientes a la cadena alifática proveniente del aminoalcano empleado. Las señales en 3.65-3.58 (m, 1H) y 3.50-3.41 (m, 1H) corresponden respectivamente a los átomos de hidrógeno diastereotópicos 2''-Ha y 1''-Ha. Finalmente, los protones 2''-Hb y 1''-Hb son asignados a las señales presentes en 3.25-3.17 (m, 1H) y 2.98-2.91 (m, 1H). El desdoblamiento de señal para cada uno de los protones alifáticos analizados se puede observar en la figura 40.



**Figura 40.**  $^1\text{H}$  RMN del comp. **1**, región alifática.

### 2.2.2 Síntesis de híbridos de cloroquina y 2-iminotiazolidin-4-onas **5,6**



La segunda etapa del desarrollo sintético realizado, consistió en la preparación de dos nuevos híbridos moleculares mediante la combinación del sistema 4-amino-7-cloroquinolina y el heterociclo 2-iminotiazolidin-4-ona. Los precursores **36,37** fueron obtenidos de acuerdo a la metodología definida anteriormente. Posteriormente, los híbridos **5** y **6** fueron preparados a través de la reacción entre las diaminoquinolinas **36,37**, isotiocianato de potasio y cloruro de cloroacetilo (esquema 9).



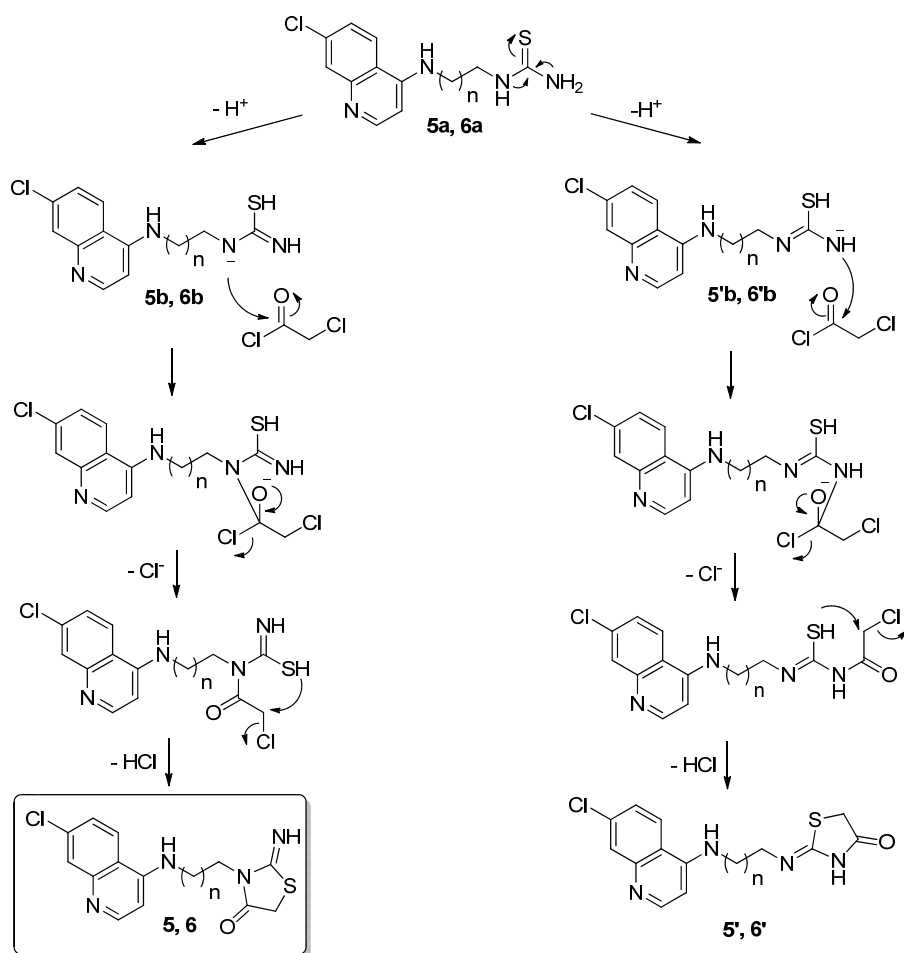
**Esquema 9.** Síntesis de híbridos 4-amino-7-cloroquinolínicos con el sistema 2-iminotiazolidin-4-ona.

Las diferentes metodologías reportadas entorno a la síntesis de 2-iminotiazolidin-4-onas involucran el aislamiento y purificación de las correspondientes tioureas como intermediarios, y su subsecuente cloroacetilación.<sup>58-60</sup> En nuestro trabajo, los derivados quinolínicos conteniendo el fragmento de la 2-iminotiazolidin-4-ona **5** y **6** fueron obtenidos como sólidos blancos estables con rendimiento aceptable a partir de los precursores mencionados, empleando acetona anhidra a temperatura ambiente, sin requerir la purificación de los intermediarios tiourea **5a** y **6a** (tabla 24).

**Tabla 24.** Híbridos 4-amino-7-cloroquinolínicos con el sistema 2-iminotiazolidin-4-ona.

Comp.	NR <sub>1</sub> R <sub>2</sub>	n	Pf, °C	Rendimiento, %
<b>5</b>		1	182-185	78
<b>6</b>		2	170-175	75

La formación de los dos isómeros de la iminotiazolidinona y *N*-alquiliminotiazolidinona ha sido descrita por Ottaná.<sup>60</sup> Estos resultados pueden explicarse a partir de la posible condensación del cloruro de cloroacetilo con los dos átomos de nitrógeno diferentes sobre el grupo tiocarbonilo, producto de la formación de dos diferentes intermediarios tiol generados a partir de la deslocalización de los pares de electrones libres sobre **5a** y **6a** (esquema 10). Sin embargo, de acuerdo con el análisis por cromatografía de gases y RMN, los compuestos **5** y **6** fueron obtenidos exclusivamente como 2-iminotiazolidin-4-onas con rendimientos del 75 y 78 %, sin observar la formación del posible isómero *N*-alquiliminotiazolidin-4-ona **5'** y **6'**. La síntesis de un único isómero es probablemente favorecida por la mayor disponibilidad electrónica del grupo NH<sub>2</sub> que permite formación de las especies **5b** y **6b**.



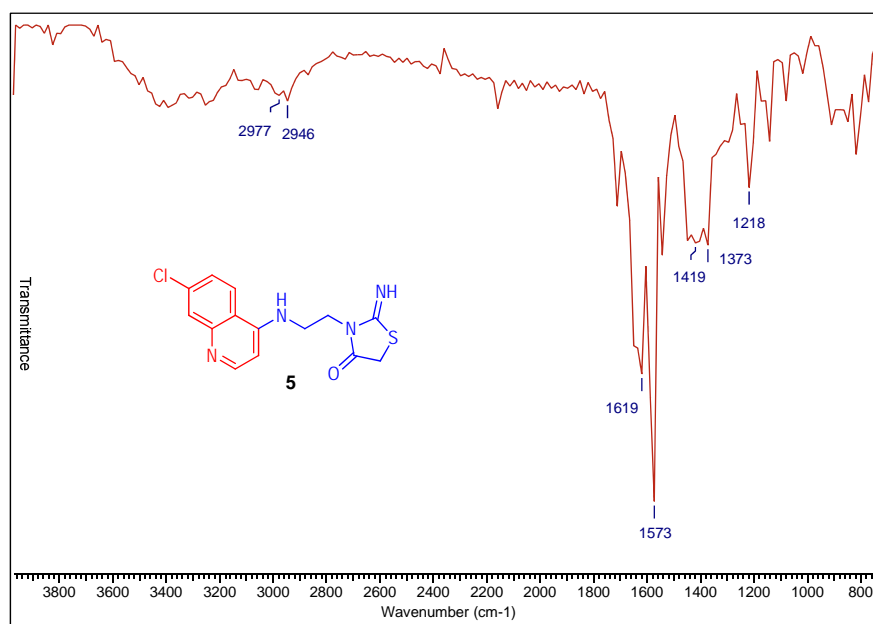
**Esquema 10.** Mecanismo de reacción para la formación de 2-imino-tiazolidin-4-onas.

Posteriormente, la estructura de los compuestos sintetizados fue confirmada mediante análisis instrumental. Mediante IR fue posible identificar las bandas de absorción típicas para las funciones carbonilo, imina y amina secundaria (Tabla 25).

**Tabla 25.** Caracterización espectroscópica de los híbridos 5-6.

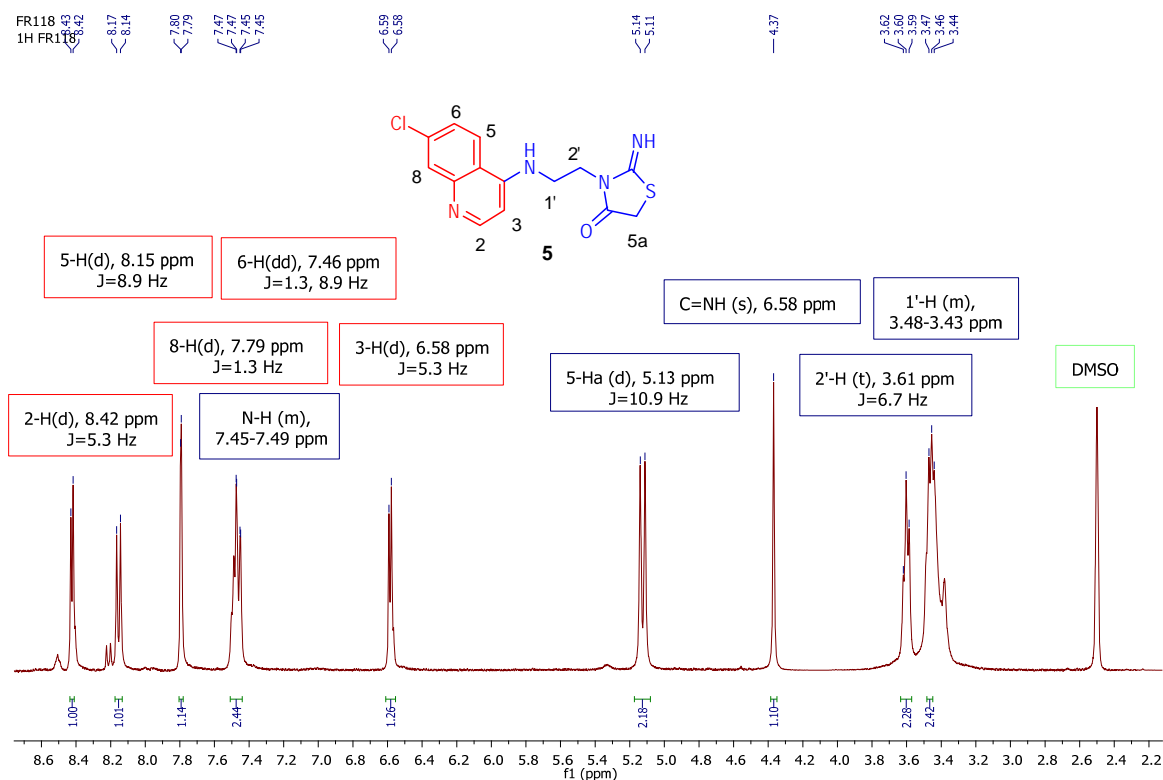
Comp.	Fórmula molecular	PM, (g/mol)	IR (KBr), $\nu$ , $\text{cm}^{-1}$		
			N-H	C=O	C=N
<b>5</b>	$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{ClN}_4\text{OS}$	320.8	3329	1619	1573
<b>6</b>	$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{ClN}_4\text{OS}$	234.8	3331	1622	1575

Los espectros de IR permiten apreciar la coherencia entre los grupos funcionales presentes en las moléculas sintetizadas y las bandas de absorción características para cada uno de éstos. La presencia de las bandas correspondientes a la vibración de los grupos carbonilo e imino del sistema 2-iminotiazolidin-4-ona en la región de 1500-1620  $\text{cm}^{-1}$  son buenos indicios del éxito en el proceso de ciclación intramolecular (figura 41).



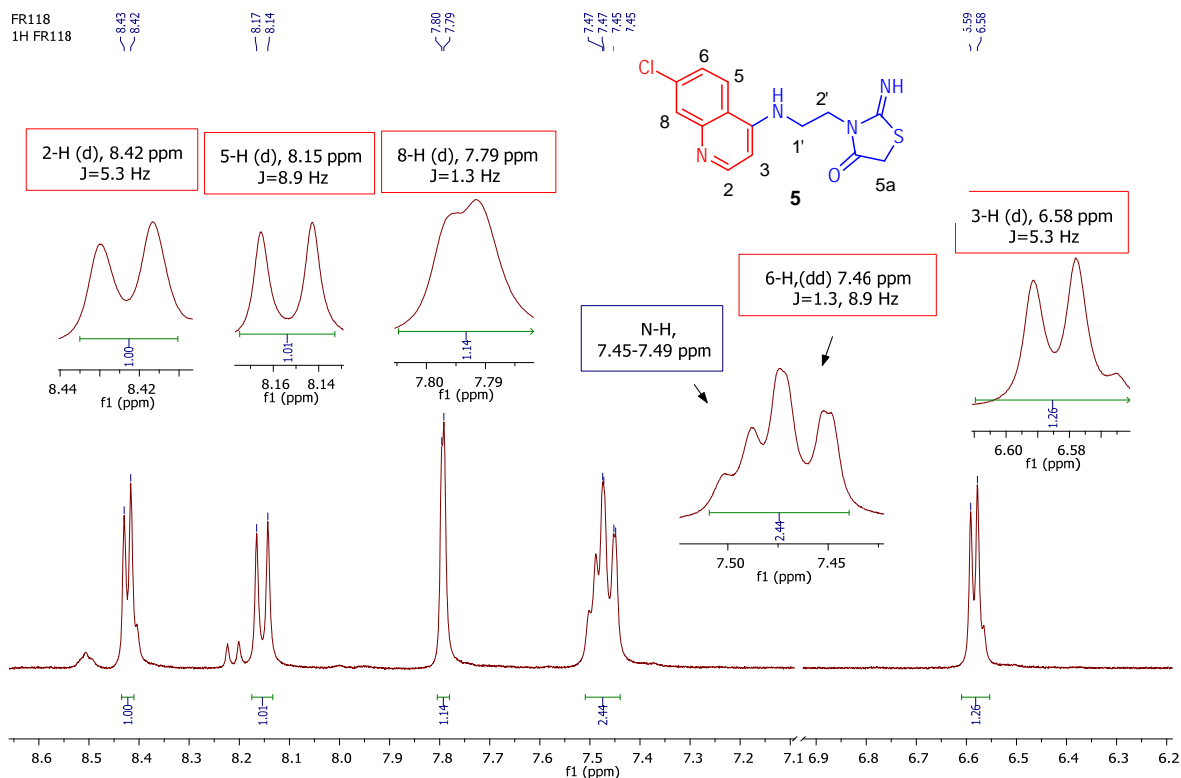
**Figura 41.** Espectro IR del híbrido **5**.

Finalmente, la estructura de los híbridos **5** y **6** fue confirmada mediante  $^1\text{H}$  RMN. El espectro del híbrido **5** se presenta en la figura 42.



**Figura 42.**  $^1\text{H}$  RMN de la 3-(2-((7-cloroquinolin-4-il)amino)etil)-2-imino-tiazolidin-4-ona **5**.

Nuevamente, es posible determinar las señales correspondientes a cada uno de los protones del sistema 4-amino-7-cloroquinolínico. La señal ubicada en 8.42 ppm corresponde al protón 2-H (d,  $J = 5.3$  Hz), el cual es desdoblado por el protón 3-H presente en 6.58 ppm (d,  $J = 5.3$  Hz) cuyos valores de  $J$  confirman la disposición *orto*- entre estos protones. Al igual que los híbridos de tiazolidin-4-ona, el valor de esa constante de acoplamiento es menor al comúnmente observado, confirmando ser una característica de estos sistemas quinolínicos. El desdoblamiento de las señales mencionadas anteriormente se puede apreciar en la figura 43.

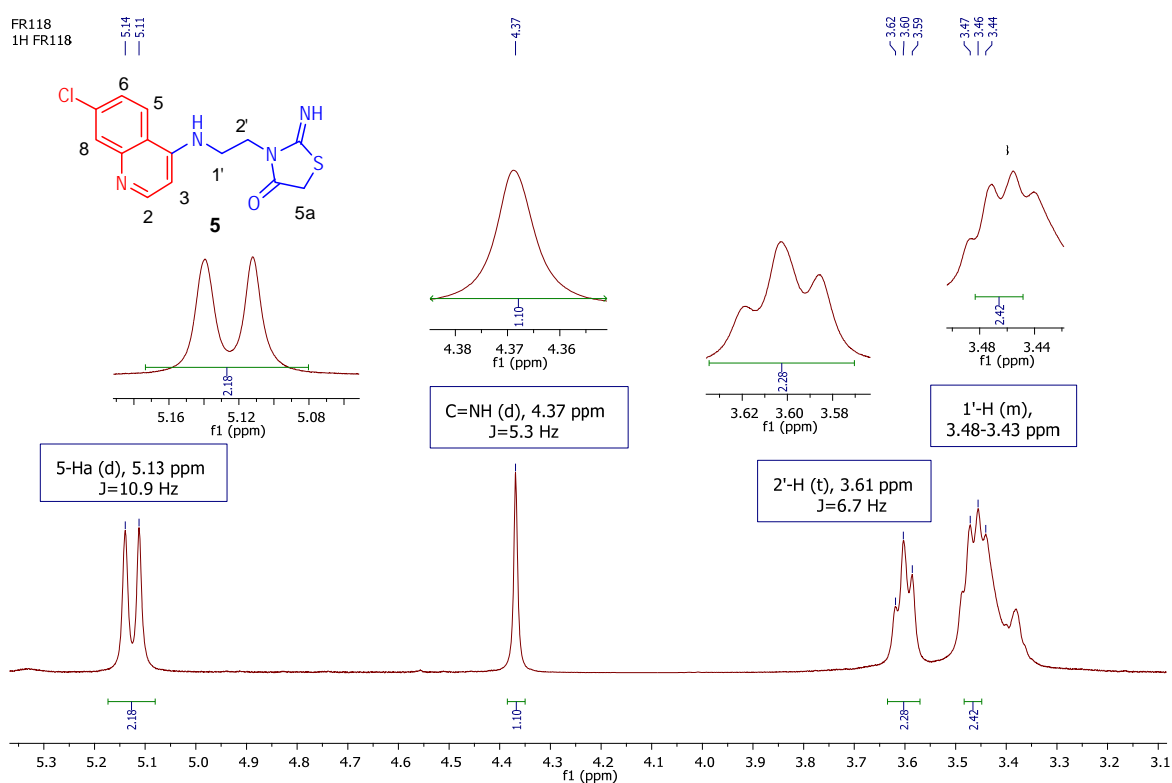


**Figura 43.** Espectro  $^1\text{H}$  RMN del híbrido **5**, región aromática.

La señal con desplazamiento 7.79 ppm corresponde al protón 8-H, cuya constante de acoplamiento de 1.3 Hz, permite corroborar la interacción que presenta éste con el protón 6-H en posición *meta*- ubicado a 7.46 ppm (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H). De igual manera, esta última señal permite asignar la dupleta presente en 8.15 ppm al átomo de hidrógeno 5-H (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), gracias al análisis de sus constantes de acoplamiento. La señal correspondiente al grupo amino secundario es asignada a 7.45-7.49 ppm (NH, 1H).

Continuando el análisis estructural de los híbridos **5** y **6**, en la región comprendida entre 5.20 y 3.20 ppm, es posible asignar las señales correspondientes a los protones del sistema 2-imino-tiazolidin-4-ona (ver figura 43). Los protones correspondiente al grupo metileno se presentan como una dupleta en 5.13 ppm (5-Ha, d,  $J = 10.9$  Hz, 2H). Por su parte, la función imina del sistema heterocíclico se asigna a la señal presente en 4.37 ppm (C=NH, s, 1H). Finalmente, en la región de 2.70 a 3.30 ppm se ubican los protones pertenecientes a la cadena alifática proveniente del aminoalcano empleado. A diferencia de los híbridos de tiazolidinona, las señales correspondientes a los átomos de hidrógeno

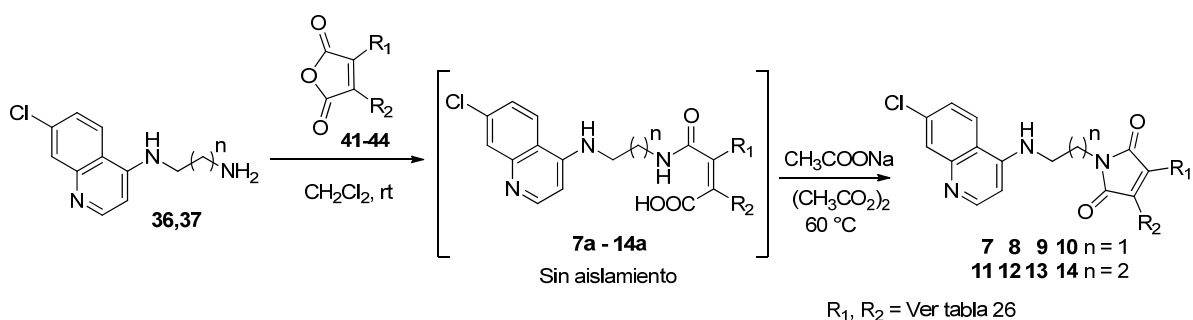
metilénicos en los derivados **5** y **6** no se presentan como señales diastereotópicas. Los protones metilénicos 2'-H se ubican en 3.61 ppm (t,  $J = 6.7$  Hz, 2H), mientras los correspondientes al grupo 1'-H en 3.48 - 3.43 ppm (m, 2H). El desdoblamiento de señal para cada uno de los protones alifáticos analizados se puede observar en la figura 44.



**Figura 44.**  $^1\text{H}$  RMN del híbrido **5**, región alifática.

### 2.2.3 Síntesis de híbridos de cloroquina y 1H-pirrol-2,5-diona **7-14**

Los precursores **37** y **36** fueron preparados mediante los protocolos descritos anteriormente. Con el propósito de extender la librería de híbridos de CQ y diferentes sistemas *N*-heterocíclicos, se sintetizaron nuevos derivados 4-amino-7-cloroquinolínicos funcionalizados con el sistema 1H-pirrol-2,5-diona **7-14**. Su síntesis se efectuó mediante la modificación de la metodología establecida por Deng,<sup>21</sup> partiendo de los precursores 4-amino-7-cloroquinolinas **37,36** y los anhídridos **41-44** (esquema 11).



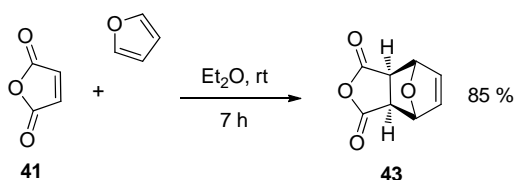
**Esquema 11.** Síntesis de híbridos 4-amino-7-cloroquinolínicos con el sistema 1*H*-pirrol-2,5-diona.

La ciclación intramolecular de los ácidos ámicos intermedios **7a-14a** fue generada empleando anhídrido acético en presencia de acetato de sodio (5 % mol). Las condiciones comúnmente empleadas para la síntesis de *N*-alquilimidaz implican el uso de temperaturas elevadas y tiempos prolongados de reacción, permitiendo alcanzar rendimientos moderados.<sup>69</sup> En nuestro trabajo, los híbridos 4-aminoquinolinil-imidas **7-14** fueron obtenidos con rendimientos altos (85-98%), empleando temperaturas bajas y tiempos de reacción más cortos (tabla 26).

**Tabla 26.** Híbridos 4-amino-7-cloroquinolínicos con el sistema 1*H*-pirrol-2,5-diona.

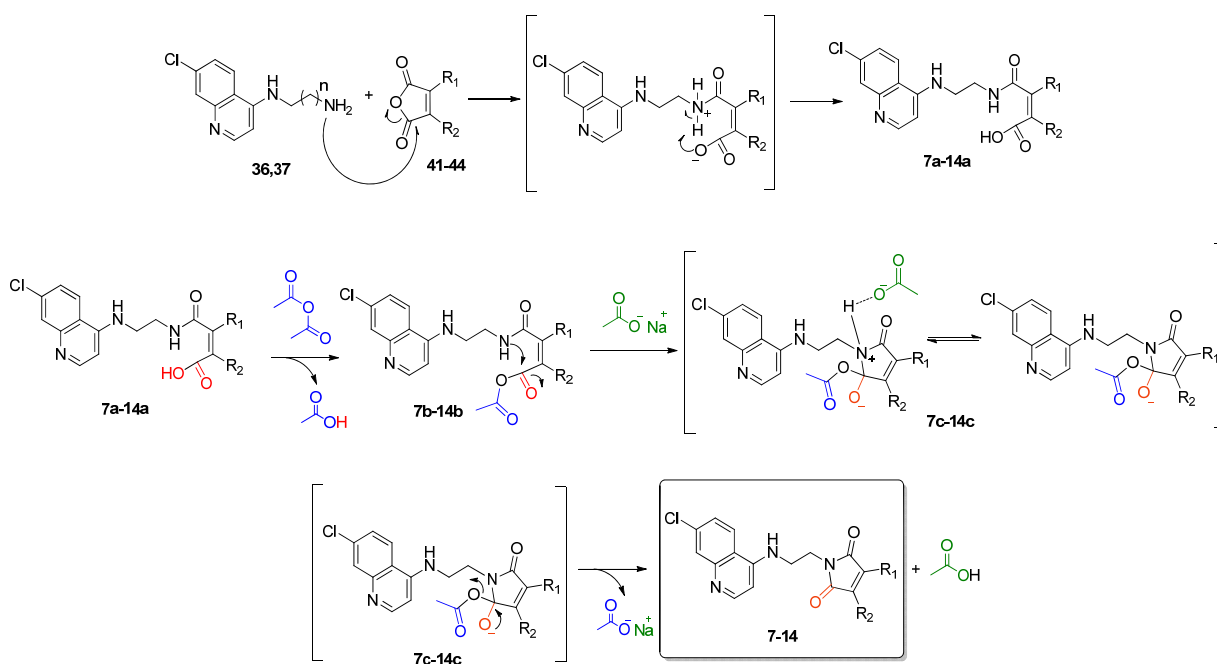
Comp.	NR <sub>1</sub> R <sub>2</sub>	n	Pf, °C	Rendimiento, %
<b>7</b>		1	195-198	98
<b>8</b>		2	85-90	75
<b>9</b>		1	148-150	85
<b>10</b>		2	150-153	80
<b>11</b>		1	195-198	85
<b>12</b>		2	152-155	80
<b>13</b>		1	200-203	90
<b>14</b>		2	165-167	88

La mayoría de los precursores anhídridos empleados fueron adquiridos comercialmente. Sin embargo, para la preparación de los híbridos **11** y **12**, fue necesaria la síntesis del 4,7-epoxiisobenzofuran-1,3-diona **43** a través de la reacción de cicloadición intermolecular [4+2] tipo Diels-Alder entre el furano y el anhídrido maléico **41**<sup>65</sup> (esquema 12).



**Esquema 12.** Síntesis del precursor 4,7-epoxiisobenzofuran-1,3-diona **43**.

De acuerdo con lo mencionado anteriormente, la formación de los híbridos de CQ y 4-aminoquinolinalquil-imidas **7-14** es efectuada mediante un proceso de dos etapas en el que primero se hace reaccionar la diaminoquinolina con el anhídrido correspondiente. Esta fase inicial consiste en el ataque nucleofílico por parte del nitrógeno del grupo amino primario de los compuestos **36,37** sobre uno de los átomos de carbono carbonílicos de los reactivos **41-44**, ataque que promueve la apertura de anillo y que se ve favorecido por la remoción de un protón enlazado al nitrógeno por parte del ion carboxilato. Esta reacción deriva en la formación cuantitativa, de manera rápida y exotérmica, del respectivo ácido ámico **7a-14a** (esquema 13).



**Esquema 13.** Mecanismo de obtención de híbridos **7-14**.

Subsecuentemente, el ácido **7a-14a** se hace reaccionar en una segunda etapa con anhídrido acético y acetato de sodio. Se propone que en un primer paso el ácido ámico se

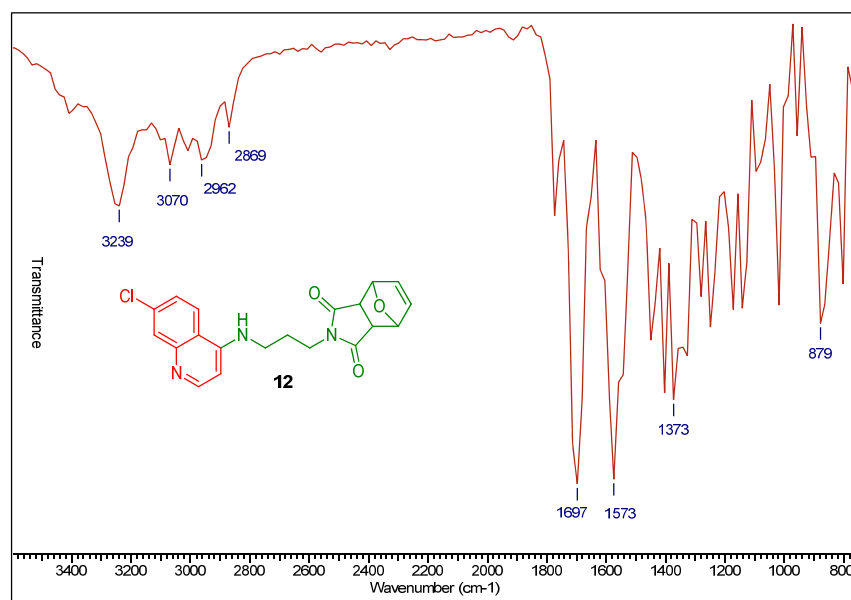
convierte en un anhídrido tras provocarse la ruptura del anhídrido acético **7b-14b**. Dicho proceso incrementa la deficiencia electrónica del grupo carbonílico adyacente, haciendo de éste un centro susceptible al ataque nucleofílico por parte del nitrógeno amídico. Sin embargo, es posible que este ataque sea favorecido por acción del acetato de sodio, al estabilizar el intermediario **7c-14c** y favorecer la deshidratación del ácido **7a-14a**, generando así las N-(4-aminoquinolinalquil)-imididas de interés (esquema 13).

Todas las N-(4-aminoquinolinalquil) maleimididas **9-14** preparadas se obtuvieron como sólidos estables y de color blanco, mientras que las maléimididas derivadas de los anhídridos maléico **41** y citracónico **42** fueron obtenidas como sólidos amarillos y rojos, respectivamente. Los compuestos **7-14** se analizaron mediante espectroscopía IR, identificando las bandas de absorción características de los grupos funcionales presentes (tabla 27).

**Tabla 27.** Caracterización espectroscópica de los híbridos **7-14**.

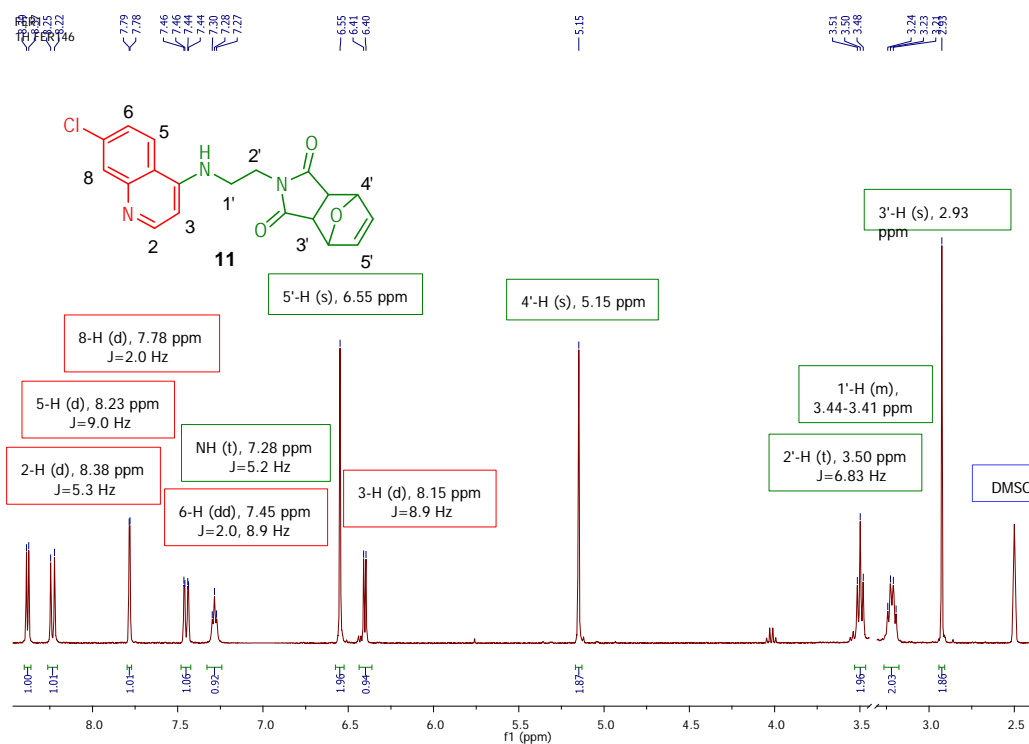
Comp.	Fórmula molecular	PM, (g/mol)	IR (KBr), $\nu$ , $\text{cm}^{-1}$	
			N-H	C=O
<b>7</b>	$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{O}_2$	301.7	3216	1712
<b>8</b>	$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}_2$	315.8	3440	1697
<b>9</b>	$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}_2$	315.8	3239	1697
<b>10</b>	$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_2$	329.8	3239	1697
<b>11</b>	$\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_3$	369.8	3239	1697
<b>12</b>	$\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_3$	383.8	3240	1697
<b>13</b>	$\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}_2$	351.8	3409	1697
<b>14</b>	$\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_2$	365.8	3255	1712

El análisis por espectroscopía IR demostró coherencia entre los grupos funcionales presentes en las moléculas sintetizadas y las bandas de absorción observadas. La presencia de la tensión y flexión del enlace N-H alrededor de  $3300\text{ cm}^{-1}$  en todos los derivados **7-14**, junto con la existencia de la banda debida a la tensión del carbono carbonílico del anillo pirrolidónico en la región de  $1660\text{-}1700\text{ cm}^{-1}$  son buenos indicios del éxito en el proceso de condensación y ciclación intramolecular (figura 45, ejemplo del compuesto **12**).



**Figura 45.** Espectro IR de la molécula **12**.

Al igual que en los casos anteriores, la estructura de los híbridos **7-14** se confirmó mediante  $^1\text{H}$  RMN. A manera de ejemplo, el espectro de la molécula **11** se presenta en la figura 46.



**Figura 46.** Espectro  $^1\text{H}$  RMN del híbrido **11**.

La señal ubicada en 8.43 ppm corresponde al protón 2-H (d,  $J = 5.4$  Hz) del sistema 4-amino-7-cloroquinolínico, el cual es desdoblado por el protón 3-H ubicado en 6.45 ppm (d,  $J = 5.4$  Hz) cuyos valores de  $J$  confirman la disposición *orto*- entre estos átomos de hidrógeno. Nuevamente, el valor de esta constante de acoplamiento confirma ser una característica de los sistemas quinolínicos sintetizados. La señal correspondiente al protón 8-H es localizada en 7.78 ppm, presentándose como una dupleta cuya constante de acoplamiento de 2.0 Hz, permite corroborar la interacción que presenta éste con el protón 6-H en posición *meta*- ubicado a 7.45 ppm (dd,  $J = 9.0$  y 2.0 Hz, 1H). Así mismo, gracias al análisis de las constantes de acoplamiento, esta señal permite asignar la dupleta presente en 8.23 ppm al protón 5-H (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H) quinolínico. Finalmente, en esta misma región del espectro es posible asignar la señal presente en 7.28 ppm al grupo amino secundario en posición C-4 (NH, t,  $J = 5.8$  Hz, 1H). El desdoblamiento de las señales mencionadas anteriormente se puede apreciar en la figura 47.

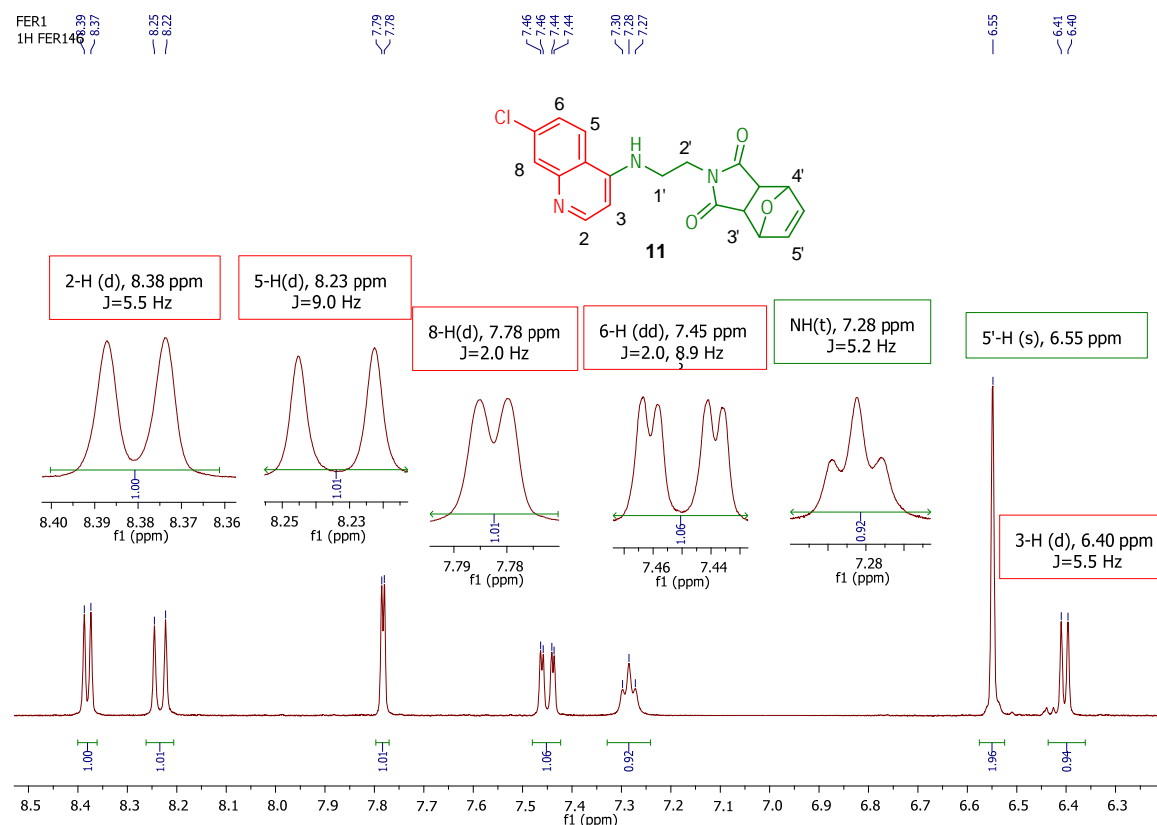
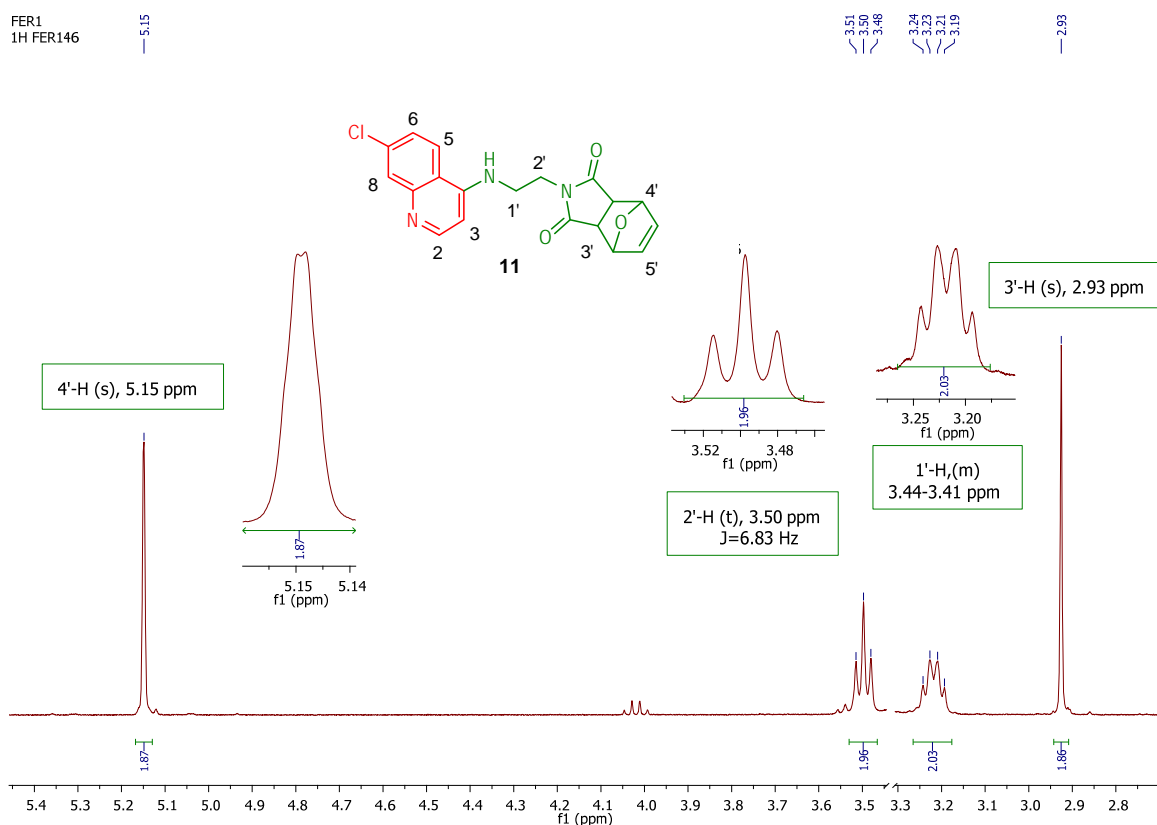


Figura 47.  $^1\text{H}$  RMN del híbrido **11**, región aromática.

Extendiendo el análisis de los híbridos **7-14**, en la región comprendida entre 5.20 y 3.20 ppm, es posible asignar las señales correspondientes a los protones del sistema 1*H*-pirrol-2,5-diona (ver figura 46). Sin embargo, debido al ambiente químico por el cual son afectados los protones equivalentes 5'-H, éstos se presentan un desplazamiento de 6.55 ppm (s, 2H). Los protones 4'-H, debido a la simetría del sistema, se presentan como un singlete 2H en 5.15 ppm. Por su parte, los átomos de hidrógenos 3'-H igualmente equivalentes, son asignados a la señal presente en 2.93 ppm (s, 2H).



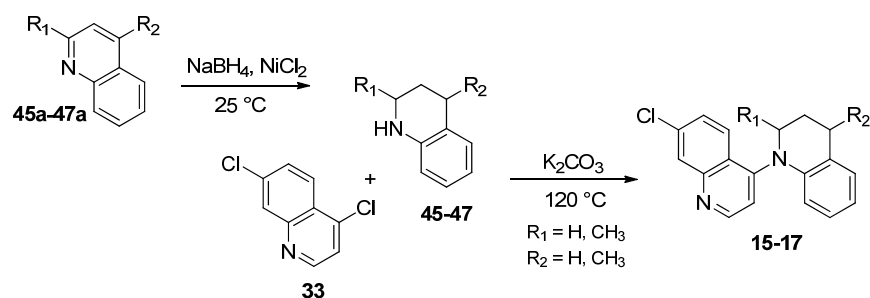
**Figura 48.**  $^1\text{H}$  RMN del híbrido **11**, región alifática.

En la región de 2.70 a 3.30 ppm se ubican los protones pertenecientes a la cadena alifática proveniente del aminoalcano empleado. A diferencia de los híbridos de tiazolidinona, las señales correspondientes a los átomos de hidrógeno metilénicos en los derivados **7** a **14** no se presentan como señales diastereotópicas. Los protones metilénicos 2'-H se ubican en 3.50 ppm (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), mientras los correspondientes al grupo 1'-H

en 3.44-3.41 ppm (m, 2H). El desdoblamiento de señal para cada uno de los protones alifáticos analizados anteriormente se puede observar en la figura 48.

#### 2.2.4 Síntesis de híbridos de quinolina y el sistema 1,2,3,4-tetrahidroquinolina 15-17

Empleando las quinolinas comerciales **45a-47a**, los precursores tetrahidroquinolínicos **45-47** fueron preparados de acuerdo con la metodología reportada por Nose,<sup>80</sup> utilizando el borohidruro de sodio y el cloruro de níquel. El grupo amino de la THQ fue enlazado al anillo 4,7-dicloroquinolínico empleando un exceso de tetrahidroquinolina en presencia de  $K_2CO_3$  y ausencia de disolvente, a través de sustitución nucleofílica aromática dando como resultado los compuestos 3,4-dihidro-1,4'-biquinolinas **15-17** (esquema 14).



**Esquema 14.** Síntesis de híbridos 4-amino-7-cloroquinolínicos con el sistema tetrahidroquinolina.

La metodología descrita permitió la obtención de los compuestos finales con rendimientos entre 75-85 % (tabla 28).

**Tabla 28.** Híbridos 4-amino-7-cloroquinolínicos con el sistema tetrahidroquinolínico

Compuesto	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Estado físico	Rendimiento, %
<b>15</b>	H	H	Líqu. amarillo	85
<b>16</b>	CH <sub>3</sub>	H	Líqu. amarillo	75
<b>17</b>	H	CH <sub>3</sub>	Líqu. amarillo	80

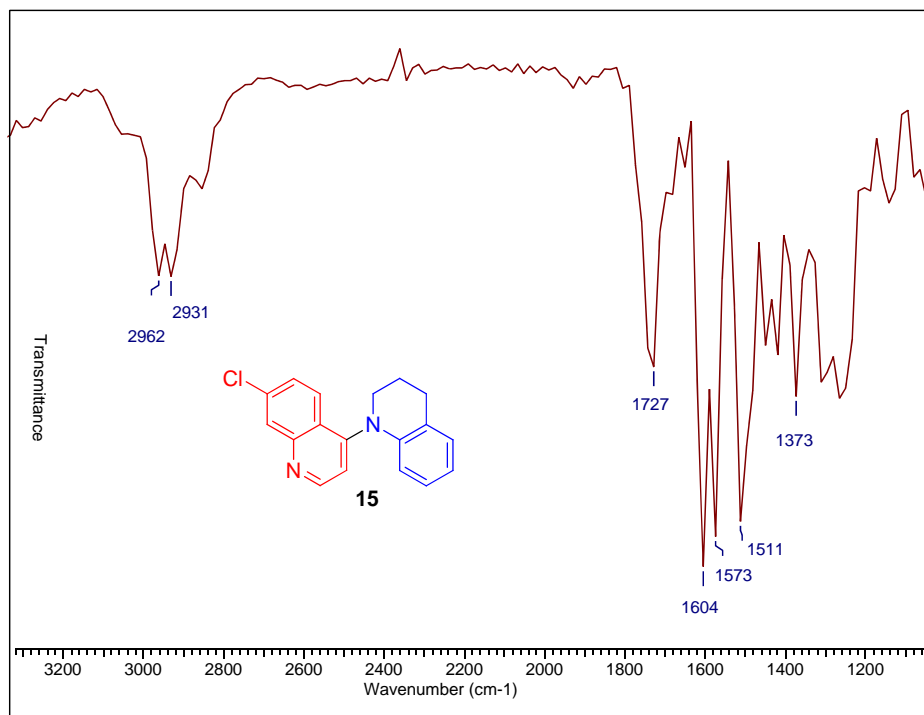
Los derivados quinolínicos híbridos con el sistema 1,2,3,4-tetrahidroquinolina se obtuvieron como líquidos coloreados. Estos compuestos fueron analizados mediante

espectroscopía IR y espectrometría de masas (EM), identificando bandas de absorción características. Además, se confirmó el peso molecular correspondiente a la fórmula molecular condensada de estos derivados (Tabla 29).

**Tabla 29.** Caracterización espectroscópica de los híbridos **15-17**.

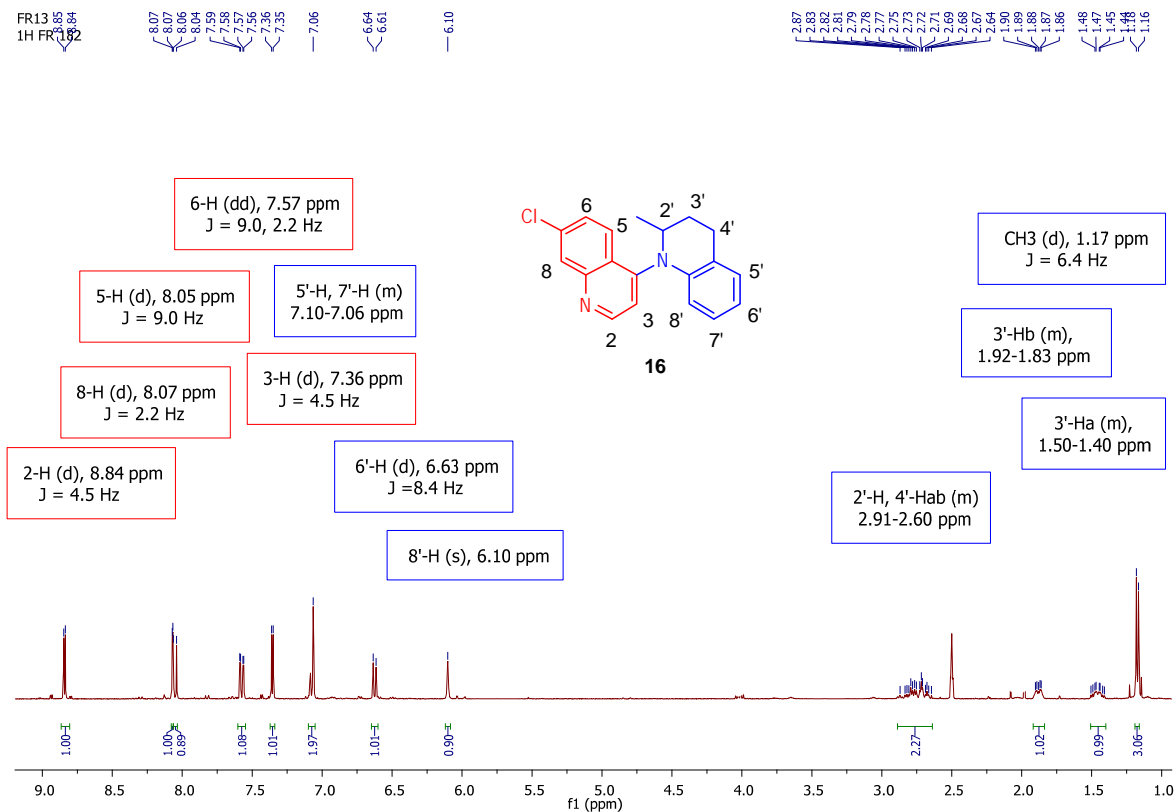
Comp.	Fórmula molecular	PM, (g/mol)	EM (M <sup>+</sup> •, m/z)	IR (KBr), v, cm <sup>-1</sup>		
				CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	C=N
<b>15</b>	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> ClN <sub>2</sub>	294.8	294	2962	---	1727
<b>16</b>	C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>2</sub>	308.8	308	2961	2922	1730
<b>17</b>	C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>2</sub>	308.8	308	2961	2922	1730

De acuerdo con las bandas de absorción observadas, el análisis por espectroscopía IR demuestra relación con la estructura molecular de los derivados **15-17**. La ausencia de las bandas de tensión en 3300 cm<sup>-1</sup> y flexión del grupo amino secundario de las tetrahydroquinolinas en la región de 1300 cm<sup>-1</sup> son prueba de la modificación estructural generada sobre este núcleo a través del proceso de sustitución nucleofílica (figura 49).



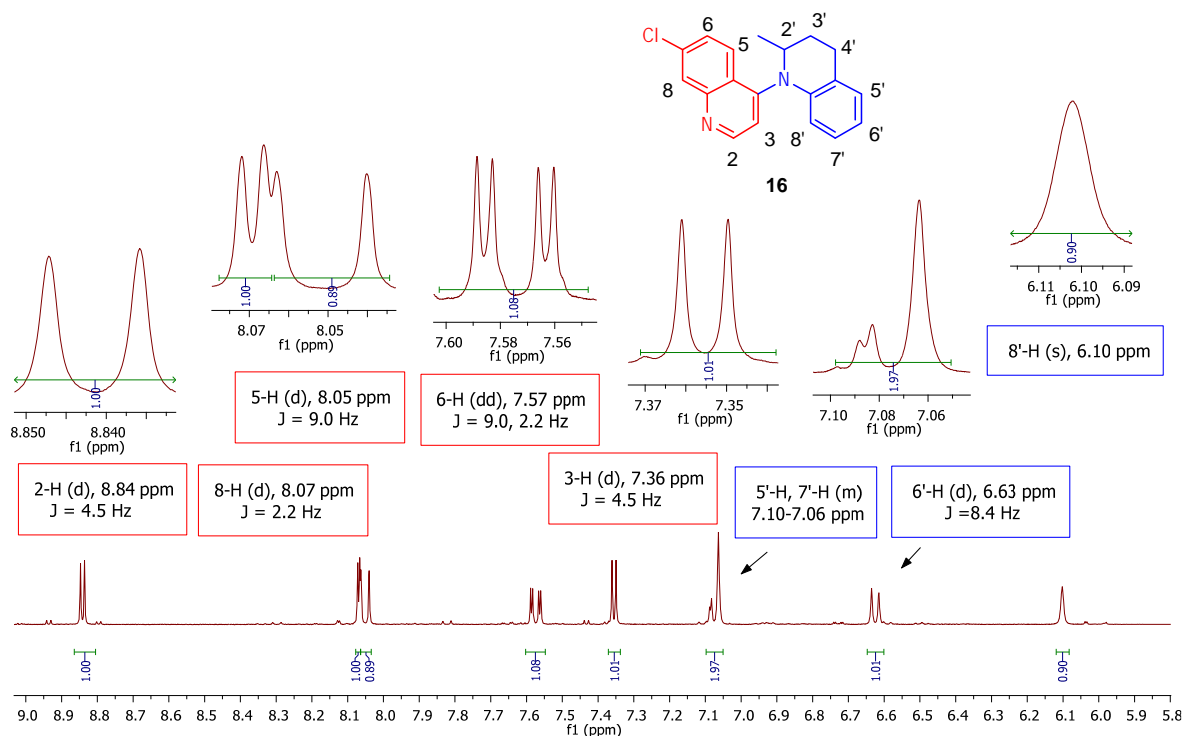
**Figura 49.** Espectro IR del compuesto **15**.

Finalmente la estructura de los híbridos **15-17** fue confirmada mediante resonancia magnética nuclear de protones  $^1\text{H}$  RMN. En la figura 50 se presenta a manera de ejemplo el espectro de la 7'-cloro-2-metil-3,4-dihidro-2*H*-1,4'-biquinolina **16**.



**Figura 50.** Espectro  $^1\text{H}$  RMN del compuesto **16**.

La señal ubicada en 8.84 ppm corresponde al protón 2-H (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H) del sistema quinolínico, el cual es desdoblado por el protón 3-H ubicado en 7.36 ppm (d,  $J = 4.5$  Hz) cuyos valores de  $J$  confirman la disposición *orto*- entre estos átomos de hidrógeno. La señal correspondiente al protón 8-H es localizada en 8.07 ppm, presentándose como una dupleta cuya constante de acoplamiento de 2.2 Hz, corrobora la interacción que presenta éste con el protón 6-H en posición *meta*- ubicado a 7.57 ppm (dd,  $J = 9.0$  y 2.2 Hz, 1H). Finalmente, el análisis de las constantes de acoplamiento, permite asignar la dupleta presente en 8.05 ppm al protón 5-H (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H) quinolínico. El desdoblamiento de las señales mencionadas anteriormente se puede apreciar en la figura 51.



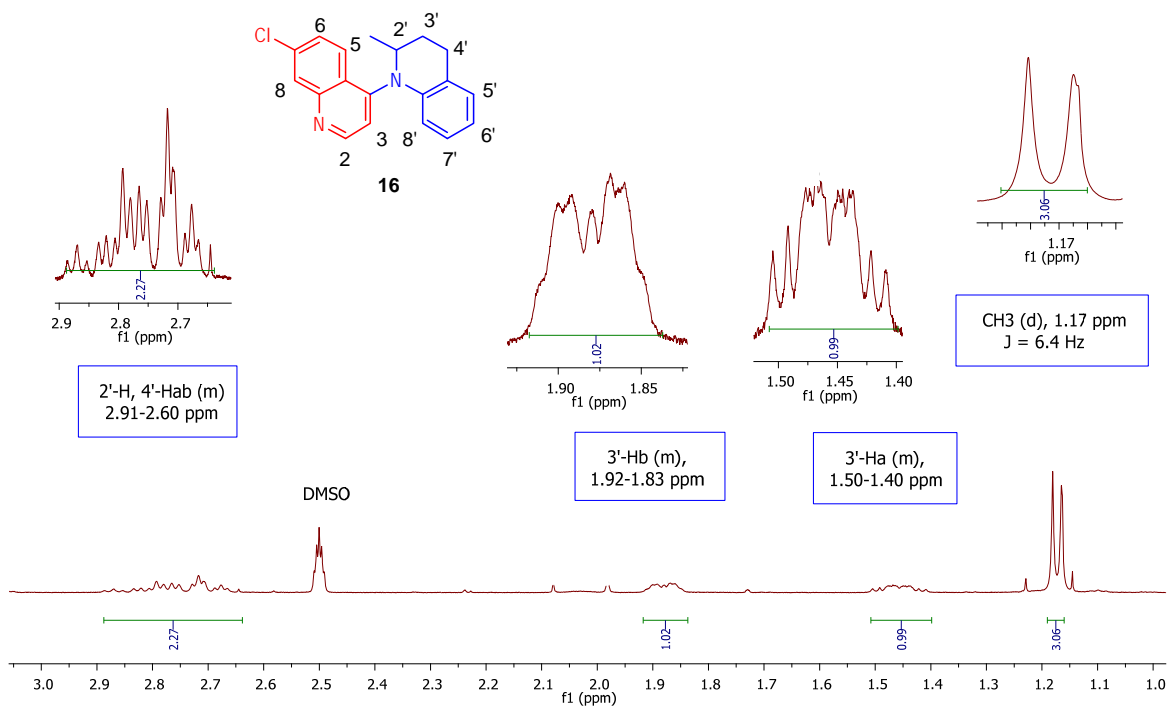
**Figura 51.** Espectro  $^1\text{H}$  RMN del compuesto **16**, región aromática.

Ampliando el análisis de los híbridos **15-17**, en la región comprendida entre 7.10-7.06 ppm, es posible asignar las señales correspondientes a los protones 5'-H y 7'-H del sistema tetrahydroquinolínico (m, 2H), así como también la de los protones 6'-H y 8'-H del mismo sistema en 6.63 ppm (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H) y 6.10 ppm (s, 1H), respectivamente (ver figura 51).

En la región de 1.17 a 2.75 ppm se ubican los protones alifáticos provenientes de la tetrahydroquinolina empleada. Debido a la geometría del sistema, algunas señales correspondientes a los átomos de hidrógeno metilénicos en los derivados **15-17** se presentan como señales diastereotópicas. Los protones 3'-H<sub>b</sub> y 3'-H<sub>a</sub> se presentan como dos multipletes individuales ubicados respectivamente en 1.92-1.83 ppm (m, 1H) y 1.50-1.40 ppm (m, 1H). Por último, los átomos de hidrógeno 2'-H y 4'-H<sub>ab</sub> son asignados a la señal presente entre 2.91-2.60 ppm (m, 3H), mientras la señal correspondiente al grupo

metilo es ubicada en 1.17 ppm (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H). El desdoblamiento de señal para cada uno de los protones alifáticos analizados anteriormente se puede observar en la figura 52.

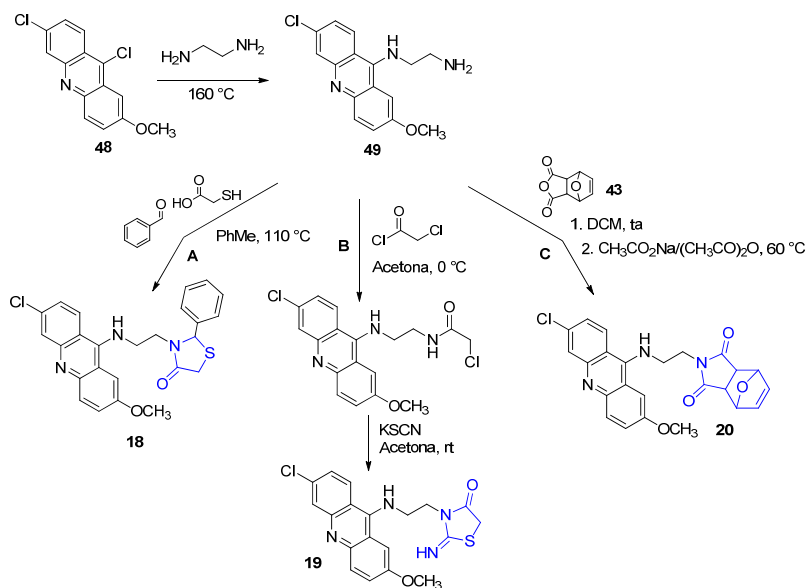
FR13  
1H FR 182



**Figura 52.** Espectro  $^1\text{H}$  RMN del compuesto **16**, región alifática.

### 2.2.5 Síntesis de híbridos de mepacrina y diferentes sistemas *N*-heterocíclicos **18-20**

La síntesis del precursor 9-amino-7-cloroacridina **49** fue llevada a cabo a través de la metodología descrita para los compuestos **36,37**, reemplazando la 4,7-dicloroquinolina **33** por la 6,9-dicloro-2-metoxiacridina **48**. Así mismo, cada uno de los híbridos de mepacrina y diferentes sistemas *N*-heterocíclicos fue preparado mediante la aplicación de los protocolos establecidos para la obtención de los compuestos previamente diseñados. Partiendo del precursor 9-amino-6-cloroacridina **49**, el compuesto **18** fue obtenido mediante la reacción multicomponente “onepot” entre el benzaldehído, el ácido mercaptoacético y el compuesto **49** (esquema 15, ruta A).



**Esquema 15.** Síntesis de híbridos 9-amino-6-cloroacridínicos con sistemas *N*-heterocíclicos.

Por su parte, el derivado 9-amino-6-cloroacridínico funcionalizado con el heterociclo 2-iminotiazolidin-4-ona **19** fue obtenido empleando isotiocianato de potasio y cloruro de cloroacetilo, conforme a la metodología expuesta en la segunda etapa del plan sintético (esquema 15, ruta B). Finalmente, la formación del híbrido **20** conteniendo el fragmento 1*H*-pirrol-2,5-diona se efectuó empleando el anhídrido 4,7-epoxiisobenzofuran-1,3-diona **43**, bajo las condiciones empleadas para la síntesis de *N*-quinolinilalquilimidazoles (esquema 15, ruta C). Bajo cada una de las condiciones indicadas fueron obtenidos los compuestos **18-20** con rendimientos del 80, 65 y 87 %, respectivamente (tabla 30).

**Tabla 30.** Híbridos 9-amino-6-cloroacridínicos con sistemas *N*-heterocíclicos.

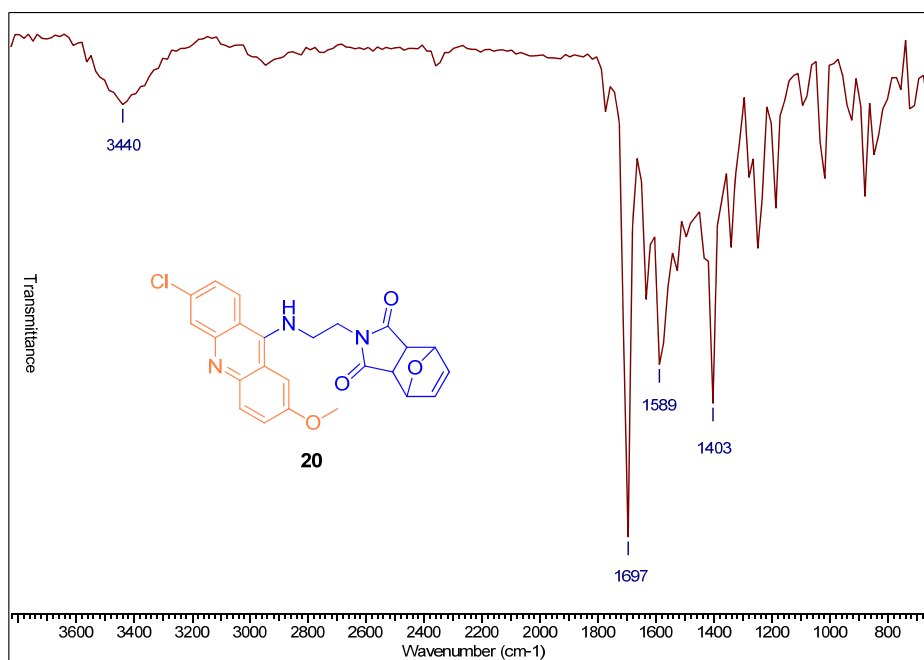
Comp.	NR <sub>1</sub> R <sub>2</sub>	Pf, °C	Rendimiento. %
<b>18</b>		190-193	80
<b>19</b>		200-202	65
<b>20</b>		118-120	87

Consecutivamente, los derivados **18-20** obtenidos como sólidos estables y de color amarillo se analizaron mediante espectroscopía IR, identificando las bandas de absorción características de los grupos funcionales presentes en su estructura (tabla 31).

**Tabla 31.** Caracterización espectroscópica de los híbridos **18-20**.

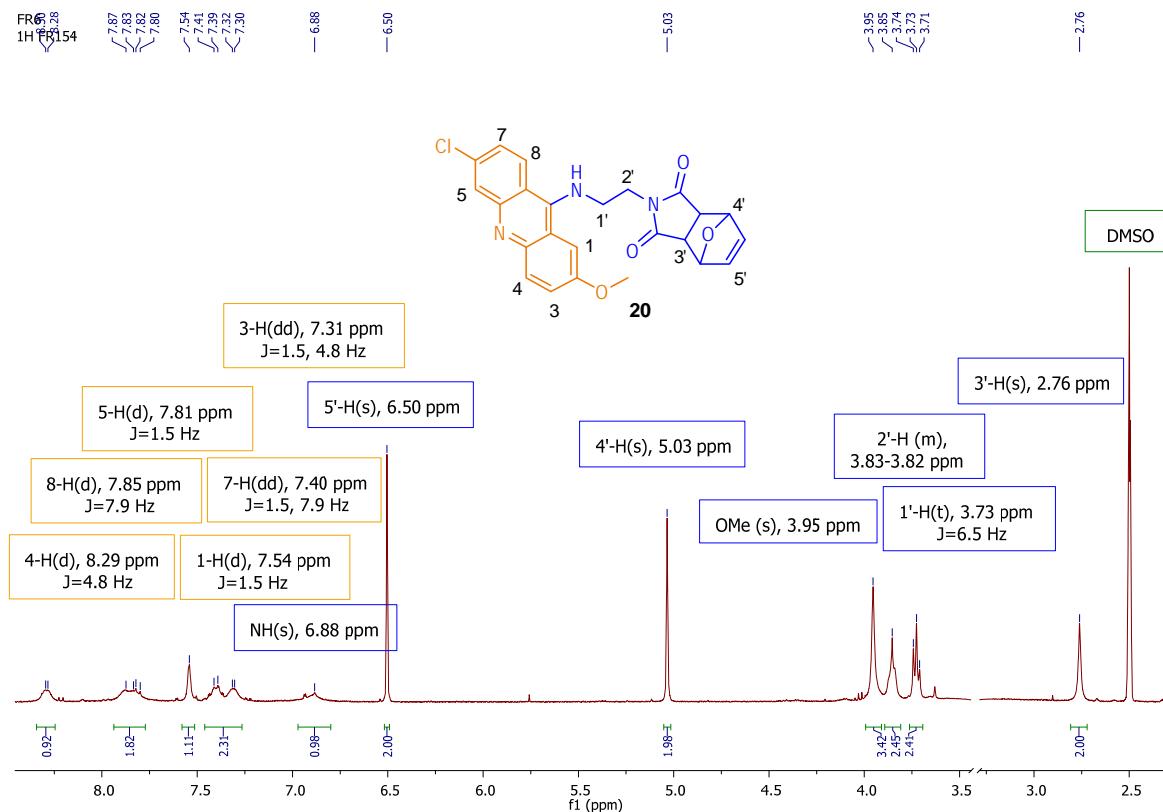
Comp.	Fórmula molecular	PM ,(g/mol)	IR (KBr), $\nu$ , $\text{cm}^{-1}$		
			N-H	C=O	=NH
<b>18</b>	$\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}$	463.8	3239	1698	--
<b>19</b>	$\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$	400.9	3301	1619	1558
<b>20</b>	$\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_4$	449.9	3440	1697	--

En el espectro IR del compuesto **20** (figura 53), es posible apreciar la presencia de bandas características de los grupos N-H alrededor de  $3400\text{ cm}^{-1}$  y del carbono carbonílico en la región de  $1660\text{-}1700\text{ cm}^{-1}$ . La presencia de estas bandas de tensión y flexión en los derivados acridínicos **18** y **20**, junto con la existencia de la banda debida a la tensión de la función imina en  $1558\text{ cm}^{-1}$  para el compuesto **19**, son prueba del éxito en los procesos de condensación y ciclación intramolecular efectuados sobre el grupo amino primario del precursor 9-amino-6-cloroacridínico **49**.



**Figura 53.** Espectro IR del compuesto **20**.

A manera de ejemplo, el espectro de  $^1\text{H}$  RMN para el híbrido **20** se presenta en la figura 54.



**Figura 54.** Espectro  $^1\text{H}$  RMN del compuesto **20**.

El análisis de la región comprendida entre 6.80-843 ppm permite asignar las señales correspondientes al sistema 6-cloro-2-metoxiacridínico. Ubicada en 8.29 ppm se encuentra la señal perteneciente al protón 4-H (d,  $J = 4.8$  Hz) del sistema acridínico, el cual es desdoblado por el protón 3-H ubicado en 7.31 ppm (dd,  $J = 1.5$  y 4.8 Hz) cuyas constantes de acoplamiento  $J$  confirman la disposición *orto*- entre estos átomos de hidrógeno y *meta*- respecto al protón 1-H ubicado en 7.54 ppm (d,  $J = 1.5$  Hz). La señal correspondiente al protón 8-H es localizada en 7.85 ppm, presentándose como una dupleta cuya constante de acoplamiento de 7.9 Hz, permite corroborar la interacción que presenta éste con el protón 7-H en posición *orto*- ubicado a 7.40 ppm (dd,  $J = 7.9$  y 1.5 Hz, 1H). Al mismo tiempo, el análisis de las constantes de acoplamiento, permite asignar la dupleta presente en 7.81 ppm al protón 5-H (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H) del anillo acridínico. Finalmente, en esta misma región

del espectro es posible asignar la señal correspondiente al grupo amino secundario en posición C-9 en 7.41 ppm (NH, t,  $J = 5.8$  Hz, 1H). El desdoblamiento de las señales mencionadas anteriormente se puede apreciar en la figura 55.

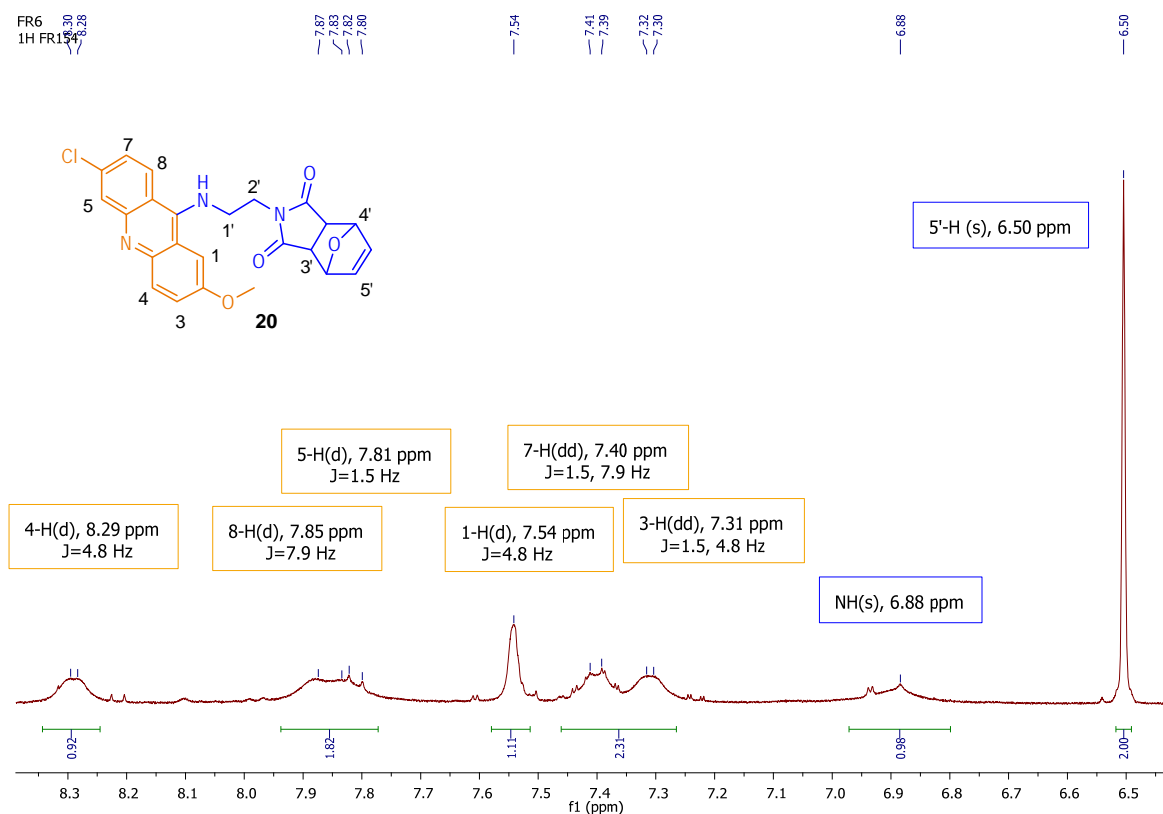
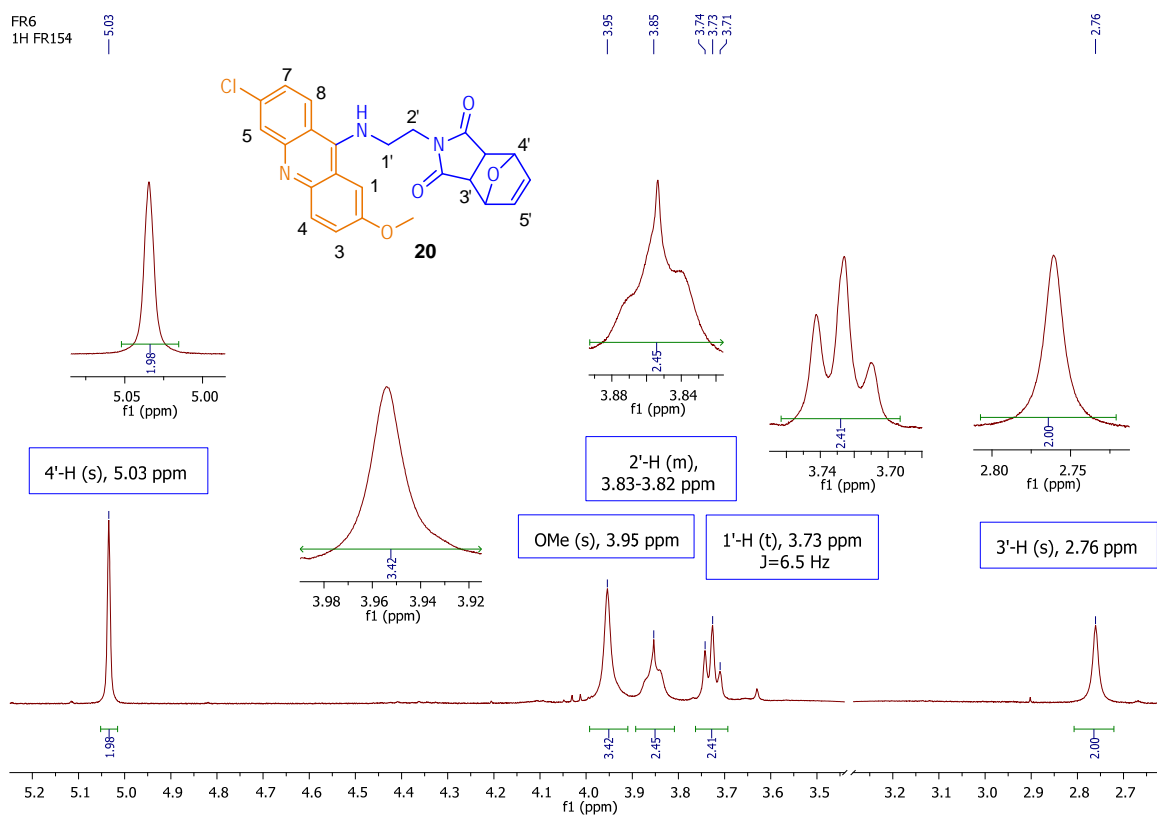


Figura 55.  $^1\text{H}$  RMN del compuesto **20**, región aromática.

Extendiendo el análisis del híbrido **20**, en la región comprendida entre 5.20 y 3.20 ppm, es posible asignar las señales correspondientes a los protones del sistema *1H*-pirrol-2,5-diona (ver figura 50). Sin embargo, debido al ambiente químico por el cual son afectados los protones equivalentes 5'-H, éstos presentan un desplazamiento de 6.50 ppm (s, 2H). Los protones 4'-H, debido a la simetría del sistema, se presentan como un singlete en 5.03 ppm (2H). Por su parte, los átomos de hidrógenos 3'-H igualmente equivalentes, son asignados a la señal presente en 2.76 ppm (s, 2H), mientras los protones pertenecientes al grupo metoxilo son asignados a la señal ubicada en 3.95 ppm ( $\text{OCH}_3$ , s, 3H).

En la región de 2.70 a 3.30 ppm se ubican los protones pertenecientes a la cadena alifática proveniente del aminoalcano empleado. Las señales correspondientes a los átomos de hidrógeno metilénicos en los derivados **18-20** no se presentan como señales diastereotópicas. Los protones metilénicos 2'-H se ubican entre 3.83-3.82 ppm (m, 2H), mientras los correspondientes al grupo 1'-H 3.73 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H). El desdoblamiento de señal para cada uno de los protones alifáticos analizados anteriormente se puede observar en la figura 56.

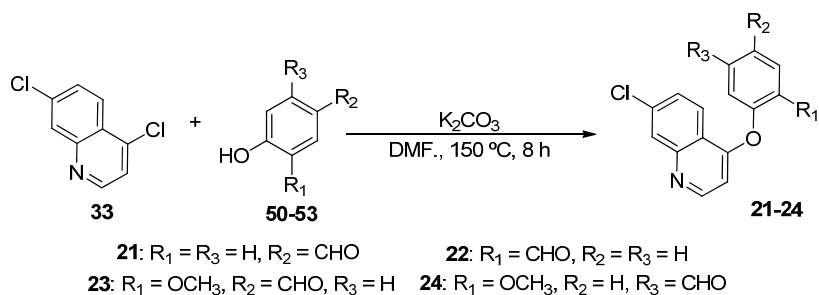


**Figura 56.**  $^1\text{H}$  RMN del compuesto **20**, región alifática.

### 2.2.6 Síntesis de híbridos quinolínicos y diversas unidades bioactivas **21-32**

Con el propósito de extender el desarrollo sintético de nuevas entidades moleculares funcionalizadas con diferentes fragmentos biológicamente activos, se procedió a efectuar la preparación de los derivados **25-32** provenientes de la etapa de diseño basado en

propiedades. En primer lugar, la síntesis de los derivados **21-24**, precursores indispensables en la construcción de los híbridos 4-fenoxiquinolínicos **25-32**, se llevó a cabo a partir de la 4,7-dicloroquinolina **33** y los fenoles **50-53**, en presencia de  $K_2CO_3$  y dimetilformamida (DMF) como disolvente (esquema 16).



**Esquema 16.** Síntesis de precursores 4-fenoxi-7-cloroquinolínicos con fragmentos aldehídicos

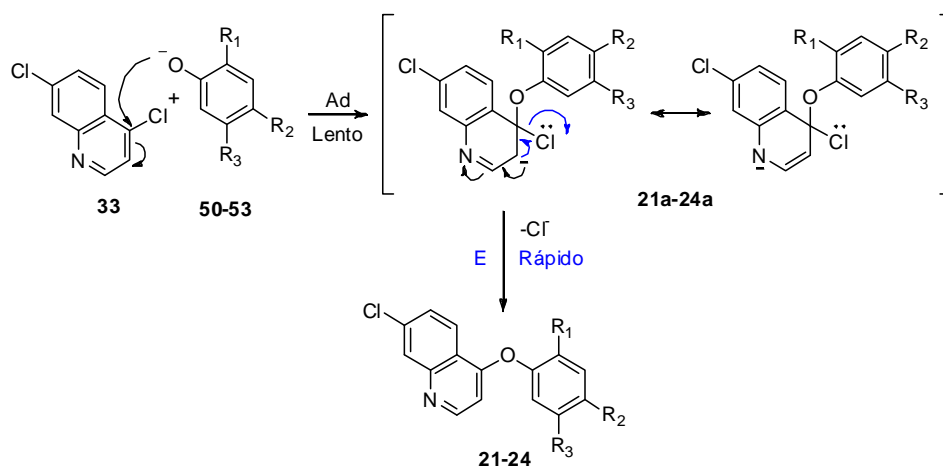
Mediante este procedimiento fueron obtenidos los compuestos **21-24** con rendimientos de reacción entre el 40 y 85 % (tabla 32).

**Tabla 32.** Síntesis de derivados 4-fenoxi-7-cloroquinolínicos vía sustitución nucleofílica aromática.

Comp.	Pf, °C	Rendimiento, (%)
<b>21</b>	130-135	85
<b>22</b>	170-173	40
<b>23</b>	140-143	65
<b>24</b>	130-133	73

La obtención de las quinolinas 4-ariloxisustituidas ocurre a través de una sustitución nucleofílica aromática  $S_N2Ar$  sobre el C-4 de la 4,7-dicloroquinolina. En el mecanismo propuesto para este tipo de reacciones, el ataque nucleofílico por parte del fenóxido da como resultado la formación del complejo  $\sigma$  aniónico (formas de resonancia **21a-24a**) en la etapa determinante de la velocidad total del proceso  $S_N2Ar$ , que está calificado como un proceso de “adición-eliminación Ad-E” (esquema 17). De esta manera el bajo rendimiento obtenido para el compuesto **22** puede ser explicado, principalmente, al tener en cuenta el impedimento estérico generado por el grupo formilo del salicilaldehído que dificulta la formación del intermediario **22a** y, por tanto, la del producto esperado. Sin embargo, es posible observar que el efecto debido al impedimento estérico sobre la reacción se reduce

gracias a la presencia de grupos altamente electrodonadores como metoxilo, que incrementan el poder nucleofílico de la vainillina e iso-vainillina. Esto se ve reflejado en los rendimientos observados para las quinolinas **23** y **24**.



**Esquema 17.** Mecanismo de sustitución nucleofílica aromática sobre la 4,7-dicloroquinolina.

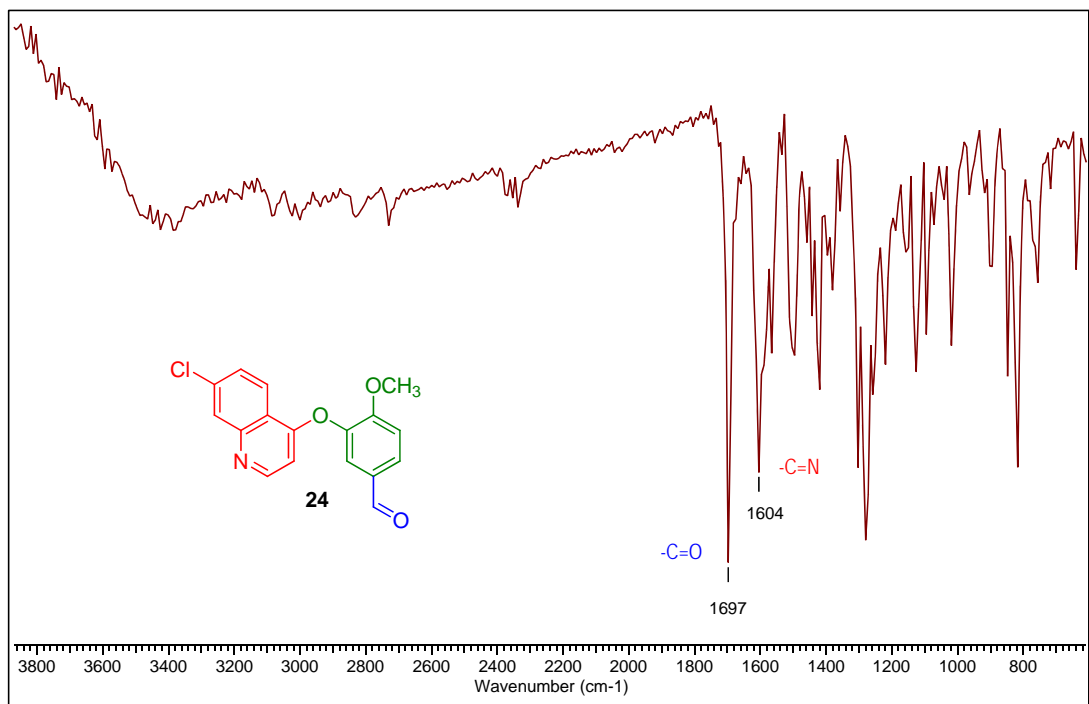
Los productos obtenidos como sólidos blancos y estables fueron analizados inicialmente por espectrometría infrarroja permitiendo determinar la variación espectral presentada en relación con los sustratos de partida. Además, posteriormente se confirmó el peso correspondiente a la fórmula molecular de los productos esperados mediante espectrometría de masas (tabla 33).

**Tabla 33.** Caracterización de las 7-cloroquinolinas 4-fenoxisustituidas sintetizadas **21-24**.

Comp.	Fórmula molecular	P.M., (g/mol)	EM (M <sup>+</sup> •, m/z)	IR (KBr), v, cm <sup>-1</sup>	
				C=O	C=N
<b>21</b>	C <sub>16</sub> H <sub>10</sub> NCIO <sub>2</sub>	283.5	283	1696	1604
<b>22</b>	C <sub>16</sub> H <sub>10</sub> NCIO <sub>2</sub>	283.5	283	1690	1599
<b>23</b>	C <sub>17</sub> H <sub>12</sub> NCIO <sub>3</sub>	313.5	313	1696	1604
<b>24</b>	C <sub>17</sub> H <sub>12</sub> NCIO <sub>3</sub>	313.5	313	1690	1590

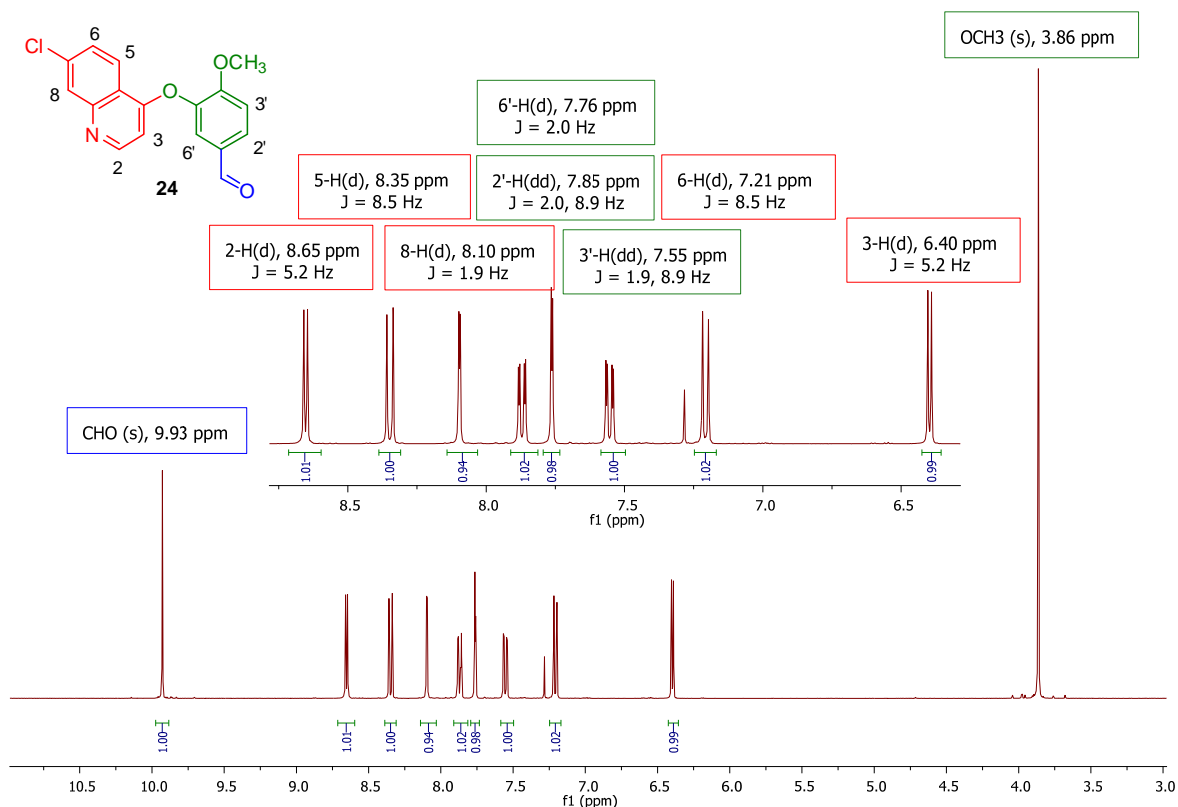
El análisis de los espectros de IR correspondientes a los derivados quinolínicos **21-24** demostró evidencia veraz acerca de la modificación estructural sufrida por los fenoles empleados luego del proceso de sustitución nucleofílica aromática efectuado. La ausencia de la banda de tensión del grupo hidroxilo en los productos, presente anteriormente en todos los fenoles alrededor de 3300 cm<sup>-1</sup> junto con la permanencia de la banda de flexión

del carbonilo de la función formilo en  $1680\text{ cm}^{-1}$  muestran de manera tangible el éxito del proceso de sustitución nucleofílica sobre el núcleo 4,7-dicloroquinolínico. A manera de ejemplo se presenta el espectro IR del 3-(7-cloroquinolin-4-iloxi)-4-metoxibenzaldehído **24** en la figura 57.



**Figura 57.** Espectro IR del 3-(7-cloroquinolin-4-iloxi)-4-metoxibenzaldehído **24**.

Con el fin de confirmar la estructura molecular de los derivados quinolínicos **21-24**, éstos fueron analizados mediante resonancia magnética nuclear de protones ( $^1\text{H}$ -RMN). En el espectro del compuesto **24** es posible apreciar las señales correspondientes a los diferentes protones de la molécula (figura 58). La señal propia del hidrógeno correspondiente a la función formilo se encuentra en 9.92 ppm como un singulete definido, mientras a frecuencias menores se encuentra un segundo singulete en 3.86 ppm que integra para tres protones correspondientes al grupo metóxilo en posición C-4 del anillo fenólico. En la región comprendida entre 6.39 y 8.64 ppm, es posible asignar las señales correspondientes a los protones aromáticos tanto del núcleo quinolínico como del anillo heredado de la iso-vainillina.



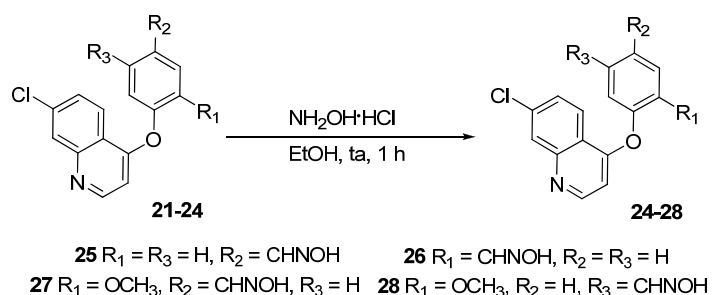
**Figura 58.** Espectro  $^1\text{H}$ -RMN del compuesto **24**.

Las señales en 7.55 ppm (dd,  $J = 8.9$  Hz y 2.0 Hz, 1H) y 7.85 ppm (dd,  $J = 1.9$  y 8.9 Hz, 1H), se presentan como dos dobles dupletas cuyas constantes de acoplamiento confirman la disposición *orto*- en la que se encuentran los átomos de hidrógeno 2'-H y 3'-H provenientes del aldehído. Así mismo, se aprecia con desplazamiento intermedio a estos dos últimos, el protón 6'-H del mismo fragmento en 7.76 ppm (1H, d,  $J = 2.0$  Hz).

Continuando el análisis de los protones quinolínicos, de acuerdo con el ambiente químico que presentan cada uno de ellos, la señal con mayor desplazamiento ubicada a 8.64 ppm debe corresponder al protón 2-H (1H, d,  $J = 5.2$  Hz) debido a su proximidad con el átomo de nitrógeno. Éste además debe ser desdoblado por el protón 3-H a 6.40 ppm (1H, d,  $J = 5.2$  Hz) en posición *orto*-, aseveración que es confirmada al observar la igualdad de los valores de constante de acoplamiento para cada uno de estos protones.

La siguiente señal con mayor desplazamiento es asignada al protón 8-H con una constante de acoplamiento de 1.9 Hz, valor que está de acuerdo con la interacción que debe presentar con 6-H en posición *meta*- respecto a éste. Esta última señal es seguida por la del protón 5-H en 8.35 ppm (1H, d,  $J = 8.5$  Hz) que debe su corrimiento a la desprotección generada por la presencia del átomo de nitrógeno, posiblemente a través de los carbonos 8a y 4a del sistema aromático. El último de los protones del núcleo quinolinico 6-H presenta su señal como una dupleta a 7.20 ppm (6-H, d,  $J = 8.5$  Hz, 1H) cuyo valor de  $J$  confirma el acoplamiento *orto*- que presenta este átomo de hidrógeno con el protón 5-H.

De acuerdo con la etapa de diseño, con el objeto de optimizar sus propiedades ADME/Tox, los aldehídos **21-24** fueron sometidos a modificaciones químicas a través de reacciones de adición nucleofílica. En primer lugar, la función formilo fue transformada mediante la reacción de los precursores **21-24** con cloruro de hidroxilamina, dando paso a la formación de los derivados **25-28** (esquema 18).



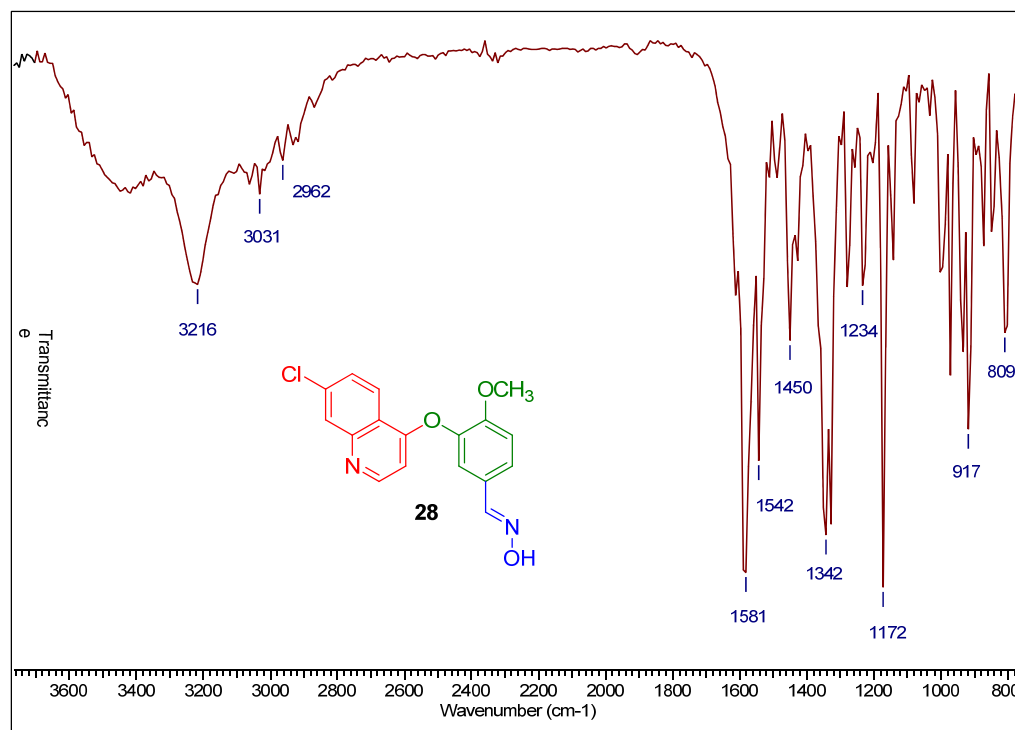
**Esquema 18.** Síntesis de híbridos 4-fenoxiquinolínicos con arilaldoximas.

La metodología propuesta permitió la obtención cuantitativa de las oximas **25-28** como sólidos blancos y estables, los cuales fueron analizados inicialmente por espectrometría infrarroja permitiendo determinar la variación espectral presentada en relación con los aldehídos de partida **21-24**. Igualmente, el peso correspondiente a la fórmula molecular de los productos esperados se confirmó mediante espectrometría de masas (tabla 34).

**Tabla 34.** Caracterización de quinolinas 4-fenoxi-7-clorosustituidas conteniendo el fragmento hidroxilamina.

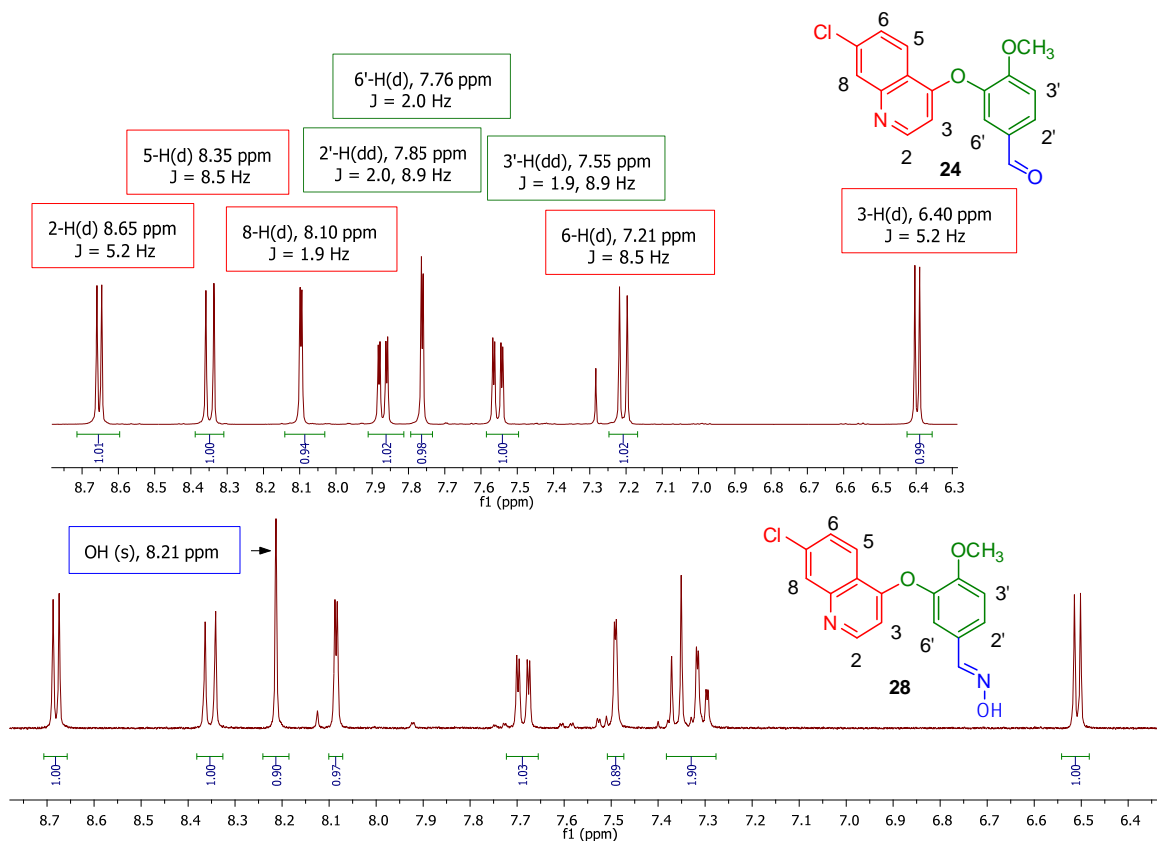
Comp.	Fórmula molecular	Pf, °C	PM, (g/mol)	EM (M <sup>+</sup> •, m/z)	IR (KBr), $\nu$ , cm <sup>-1</sup>		
					OH	C=N	OCH <sub>3</sub>
<b>25</b>	C <sub>16</sub> H <sub>11</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	170-173	298.7	280	3217	1583	---
<b>26</b>	C <sub>16</sub> H <sub>11</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	158-160	298.7	280	3216	1583	---
<b>27</b>	C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	190-192	328.8	310	3218	1581	1172
<b>28</b>	C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	180-183	328.8	310	3216	1581	1172

El análisis de los espectros de IR correspondientes a los derivados quinolínicos **25-26** demostró evidencia acerca de la modificación estructural sufrida por los aldehídos empleados tras la modificación efectuada sobre el grupo formilo. La presencia de la banda de tensión del grupo hidroxilo en los productos, inexistente en todos los compuestos **21-24** alrededor de 3200 cm<sup>-1</sup> junto con la permanencia de la banda de flexión del enlace carbono nitrógeno en 1570 cm<sup>-1</sup> muestran el éxito del proceso de adición nucleofílica sobre el grupo carbonílico. El espectro infrarrojo de la oxima **28**, derivada del precursor **24**, se presenta en la figura 59.



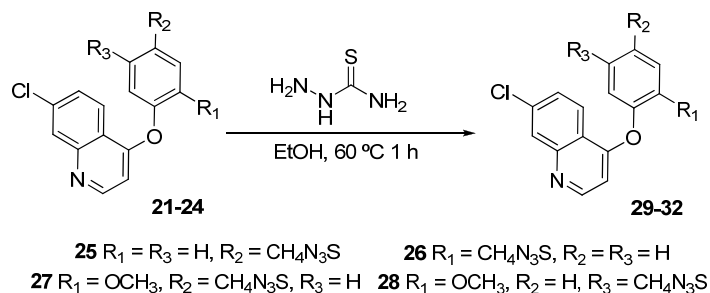
**Figura 59.** Espectro IR del compuesto **28**.

Mayor evidencia sobre la modificación estructural efectuada sobre los derivados quinolínicos **21-24**, puede ser obtenida a partir del análisis por  $^1\text{H}$ -RMN. En el espectro del compuesto **28** es posible apreciar que el perfil de desdoblamientos de señal correspondiente a los diferentes protones de la molécula permanece constante (figura 56). En la región comprendida entre 6.39 y 8.64 ppm, es posible asignar las señales correspondientes a los protones aromáticos tanto del núcleo quinolínico como del anillo heredado de la iso-vainillina. No obstante, la señal propia del grupo hidroxilo correspondiente a la función oxima ubicada en 8.21 ppm y el cambio de posición de la señal en 9.93 ppm, constituye la mayor prueba del éxito del proceso de adición nucleofílica generado. Las regiones aromáticas de los espectros RMN de los derivados **25** y **28** se correlacionan en la figura 60.



**Figura 60.** Correlación de espectros  $^1\text{H}$ -RMN del aldehído **25** y de la oxima **28**.

Adicionalmente, los aldehídos **21-24** fueron funcionalizados a través de reacciones de adición nucleofílica, mediante la reacción de los precursores **21-24** y tiosemicarbazida, dando paso a la formación de los derivados **29-32** (esquema 19).



**Esquema 19.** Síntesis de híbridos 4-fenóxiquinolínicos con tiosemicarbazona.

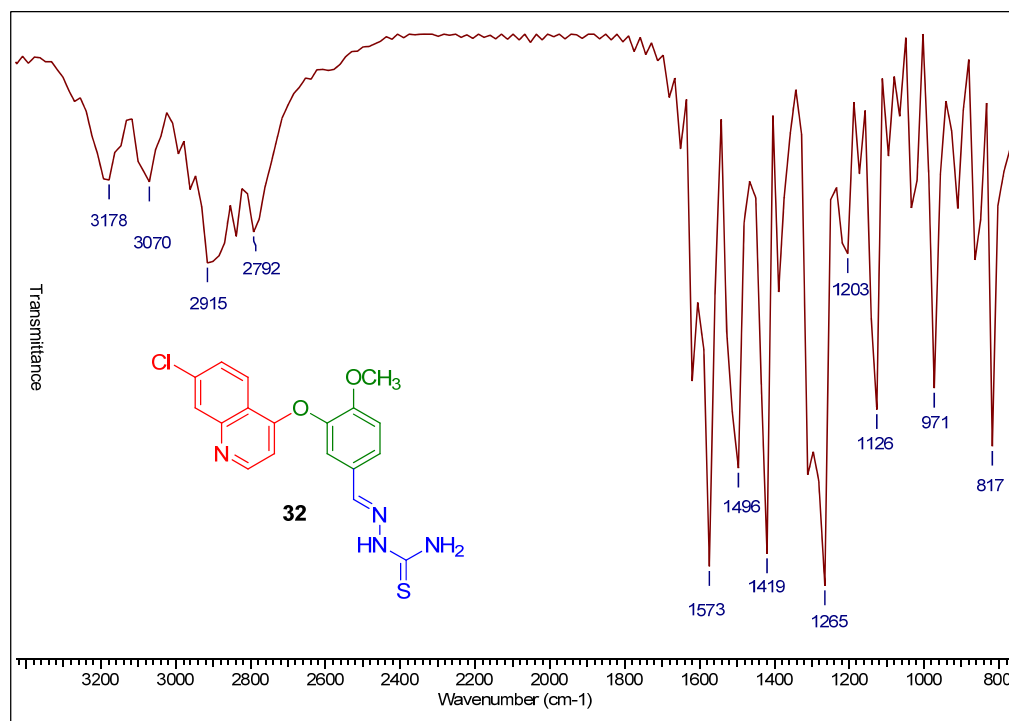
La metodología propuesta permitió la obtención de las tiosemicarbazonas **29-32** como sólidos blancos y estables, los cuales fueron analizados inicialmente por espectroscopía infrarroja permitiendo determinar la variación espectral presentada en relación con los aldehídos de partida **21-24**. Igualmente, el peso correspondiente a la fórmula molecular de los productos esperados se confirmó mediante espectrometría de masas (tabla 35).

**Tabla 35.** Caracterización de quinolinas 4-fenoxisustituidas conteniendo el fragmento tiosemicarbazona.

Comp.	Fórmula molecular	Pf, °C	PM, (g/mol)	EM ( $M^+$ , m/z)	IR (KBr), $\nu$ , $cm^{-1}$				
					NH	NH <sub>2</sub>	C=N	S=O	CH <sub>3</sub>
<b>29</b>	C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>4</sub> OS	190-193	356.8	353	3176	3070-3065	1573	1265	2915
<b>30</b>	C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>4</sub> OS	180-183	356.8	353	3175	3071-3065	1573	1264	2916
<b>31</b>	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	145-148	386.9	---	3178	3070-3065	1573	1265	2915
<b>32</b>	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	155-158	386.9	---	3177	3071-3065	1573	1264	2916

El análisis de los espectros de IR correspondientes a los derivados quinolínicos **25-26** demostró evidencia acerca de la modificación estructural sufrida por los aldehídos empleados tras la modificación efectuada sobre la función aldehído. La presencia de las bandas características de la función amina secundaria y primaria del fragmento tiocarbonilo en los productos, inexistente en todos los compuestos **21-24** entre 3000 y 3200  $cm^{-1}$ , junto

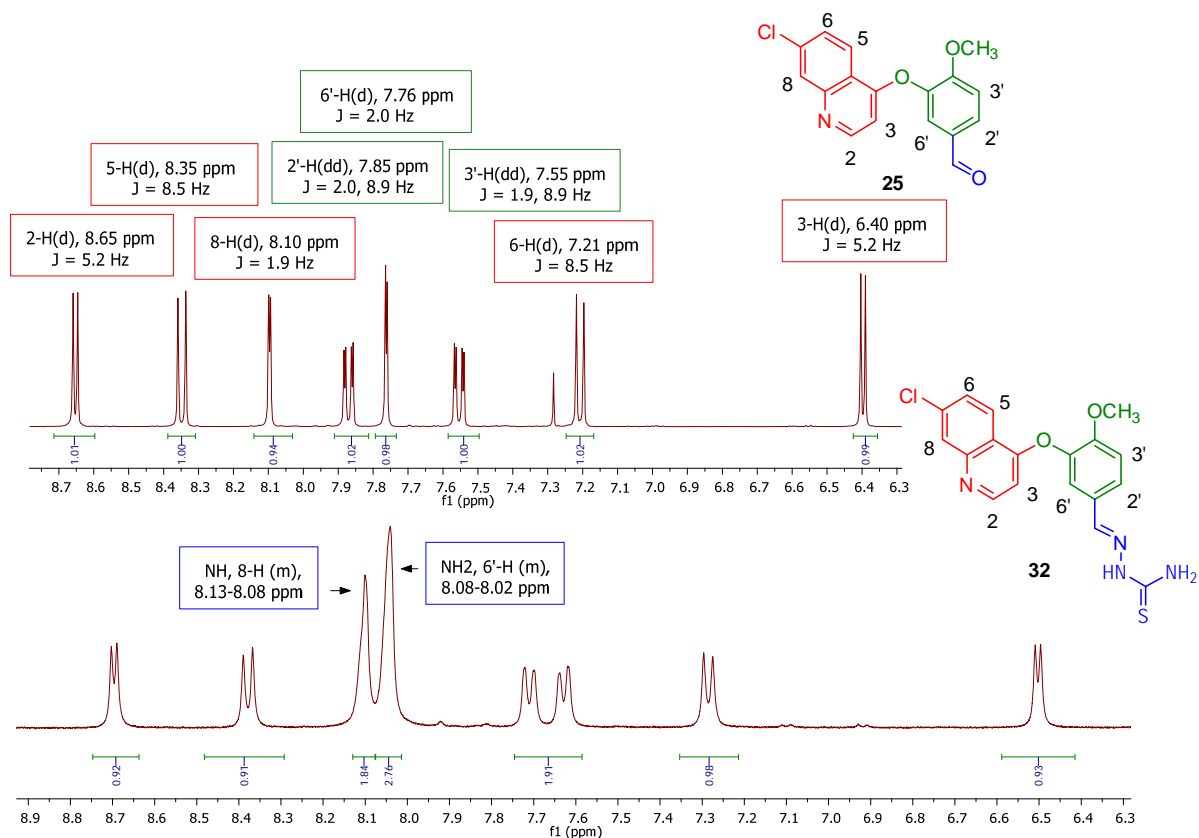
con la permanencia de la banda de flexión del enlace carbono nitrógeno en  $1573\text{ cm}^{-1}$ , muestran el éxito del proceso de adición nucleofílica sobre el grupo carbonílico. El espectro IR del compuesto **32**, permite además observar la presencia de la banda correspondiente al grupo tiocarbonilo (C=S) alrededor de  $1260\text{ cm}^{-1}$  característica de los sistemas enlazados directamente a átomos de nitrógeno como las tiosemicarbazonas (figura 61).



**Figura 61.** Espectro IR del compuesto **32**.

Nuevamente la modificación estructural efectuada sobre los derivados quinolínicos **21-24**, fue confirmada mediante el análisis de los espectros de  $^1\text{H-RMN}$ . En el espectro de la 2-(3-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-4-metoxibenziliden)hidrazincarbotioamida **32** se observa igualmente como el perfil de desdoblamiento de las señales pertenecientes a los protones de la molécula permanece constante (figura 62). En la región comprendida entre 6.50 y 8.70 ppm, es posible asignar las señales correspondientes a los protones aromáticos tanto del núcleo quinolínicos como del anillo proveniente de la iso-vainillina. Sin embargo, la presencia de dos nuevos grupos de señal ubicados en las regiones de 8.13-8.08 ppm y de 8.08-8.02 ppm, correspondientes a los grupos amino NH y  $\text{NH}_2$  del fragmento de tiosemicarbazona, revalida el éxito del proceso de adición nucleofílica efectuado. Dichas

señales, se presentan como multipletes que solapan las señales de los protones quinolínicos 8-H (m, 2H) y 6'-H (m, 3H) respectivamente. Las regiones aromáticas de los espectros RMN de los derivados **25** y **32** se correlacionan en la figura 62.



**Figura 62.** Correlación de espectros <sup>1</sup>H-RMN del aldehído **25** y la tiosemicarbazona **32**.

## 2.3 Ensayos biológicos

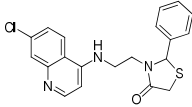
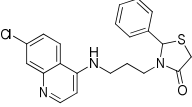
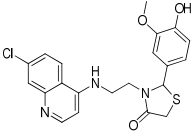
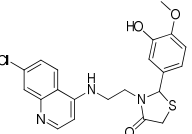
### 2.3.1 Malaria\*

Inicialmente, la actividad de los compuestos **1-4** contra la cepa de *P. falciparum* 3D7 sensible a CQ, bajo las condiciones *in vitro* e *in vivo* descritas los ANEXOS III. Subsecuentemente, los compuestos que demostraron un IC<sub>50</sub> menor a 1 µg/mL fueron

\* Los bioensayos fueron realizados en colaboración con el Departamento de Parasitología, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid, bajo la dirección de la Profesora Alicia Gómez-Barrio.

evaluados contra la cepa multiresistente Dd2. La estructura de cada compuesto evaluado ha sido incluida para un mejor análisis de los resultados (tabla 36).

**Tabla 36.** Actividad antimalárica de los híbridos de CQ y tiazolidin-4-ona **1-4**, contra *P. falciparum* 3D7 y Dd2

Comp.	Estructura	<i>in vitro</i>				<i>in vivo</i>	
		IC <sub>50</sub> <sup>a</sup> (µg/mL)		% Citotoxicidad a 10 µg/mL		FBIT(µg/mL)	ANKA
		3D7	Dd2	MØJ774	HepG2	IC <sub>50</sub> <sup>b</sup>	% inhib
<b>1</b>		0.10	0.12	2.01	0.00	84	80
<b>2</b>		0.62	0.66	0.00	20.44	170	---
<b>3</b>		0.22	0.28	3.10	1.65	91	---
<b>4</b>		0.12	0.16	1.80	14.71	90	100
<b>Cloroquina</b>		0.01	0.18	0.00	0.00	46	100

<sup>a</sup> IC<sub>50</sub>, concentración inhibitoria al 50% del crecimiento de parásitos.

<sup>b</sup> IC<sub>50</sub>, concentración inhibitoria al 50% de formación de β-hematina.

Ninguno de los compuestos evaluado en este ensayo resultó ser más activo que la CQ contra la cepa 3D7, de hecho, la actividad presentada por el derivado más activo es de 10 a 12 veces menor que la CQ. Sin embargo, contra la cepa resistente Dd2, fueron obtenidos dos compuestos que demostraron ser más activos en comparación con el fármaco de referencia. Particularmente, el híbrido 4-amino-7-cloroquinolin-tiazolidinona **1** fue de 3 a 1.5 veces más activo que la CQ, con un valor de IC<sub>50</sub> de 0.10 µg/mL, mientras para la CQ se obtuvo un IC<sub>50</sub> de 0.18 µg/mL.

Con el propósito de determinar el grado de selectividad de los compuestos, se realizó un ensayo de citotoxicidad no específica sobre macrófagos murínicos J774 a una concentración de 10 µg/mL. Adicionalmente, bajo condiciones similares, se evaluó el efecto de los derivados aminoquinolínicos sobre células HepG2 (línea hepatocelular de carcinoma humano), las cuales son ampliamente empleadas como marcadores de toxicidad hepática. De esta manera, los compuestos cuyo porcentaje de citotoxicidad supera el 30 % son considerados citotóxicos. Mediante estos ensayos, ninguno de los compuestos **1-4** presentó citotoxicidad no específica sobre macrófagos murínicos, ni contra células HepG2. Dado que la concentración empleada en los dos ensayos de citotoxicidad (10 µg/mL), se encuentra lo suficientemente alejada del límite de concentración de los productos usado para ser considerados activos contra el parásito, se puede considerar con certeza que todos los compuestos con porcentajes citotóxicos entre el 1.8 y 20 % poseen actividad selectiva contra *P. falciparum*.

La biocristalización de la ferriprotoporfirina IX (FPIX) es un proceso específico de los parásitos *Plasmodium* mediante el cual la FPIX tóxica, derivada de la digestión de la hemoglobina ingerida es convertida en especies cristalinas insolubles no-tóxicas llamadas hemozoina. La inhibición de este proceso es el principal mecanismo de acción asociado a la cloroquina y demás derivados 4-amino-7-cloroquinolínicos. Por esta razón, adicionalmente se verificó si los compuestos **1-4** actúan mediante este mecanismo.

Tal y como se esperaba, los compuestos activos **1-4** demostraron la capacidad de bloquear la formación de β-hematina en los ensayos de inhibición de biocristalización de FPIX (FBIT) en concentraciones menores a 200 µg/mL. Estos valores son aproximadamente dos veces inferiores a los presentados por la CQ, IC<sub>50</sub> = 46 µg/mL. No obstante, es importante resaltar que a pesar de esto, la actividad de los compuestos **1-4** contra las dos cepas 3D7 y Dd2, resulta en algunos casos significativamente comparable con los valores obtenidos para la cloroquina.

Con respecto a la relación estructura actividad de los híbridos **1-4**, es posible observar que la presencia de grupos metoxilo e hidroxilo sobre el anillo arílico en posición

C-2 del anillo de tiazolidinona, no modifica significativamente la actividad antimalárica, pero la disposición relativa de estos dos radicales puede disminuir la misma aproximadamente a la mitad (comp. **3** y **4**). El efecto de la longitud de la cadena aminoalquílica sobre la actividad es evidente en los compuestos libres de sustituyentes en el anillo arílico **1** y **2**. Todas estas observaciones sugieren que las modificaciones efectuadas sobre el esqueleto 4-amino-7-cloroquinolinico previene los compuestos de ser susceptibles al mecanismo de resistencia del parásito de la malaria asociado a los compuestos quinolínicos, permitiéndoles conservar entonces la actividad y actuar a través del mismo mecanismo de acción.

Finalmente, se efectuó un ensayo preliminar *in vivo* (prueba de supresión a los 4-días) contra *P. berghei* ANKA, usando los híbridos de 4-amino-7-cloroquinolina y tiazolidinona **1** y **4** en dosis de 10 mg/kg/día (tabla 36). Estos compuestos fueron seleccionados debido a que fueron los dos más activos, y al mismo tiempo, no presentaron citotoxicidad no específica. Cada uno de estos compuestos **1** y **4** inhibieron el crecimiento de parásitos en ratones en un 80 y 100 % respectivamente. Por su parte la CQ usada como control positivo presentó una inhibición del 100 % a la misma dosis.

Los resultados así obtenidos pueden ser relacionados con las propiedades ADME/Tox evaluadas durante el diseño. Debido a que la variación del Log P para los compuestos ensayados **1** y **4** no otorgan una correlación apreciable con la actividad antimalárica *in vivo*, otros parámetros cuantitativos también determinados para estas estructuras fueron considerados. De acuerdo a lo mencionado durante el diseño basado en propiedades, el Log D, la solubilidad acuosa y el volumen de las moléculas pueden predecir la absorción gastrointestinal y las propiedades lipofílicas de los compuestos orgánicos. De esta manera, se observa coherencia entre los valores de coeficientes de distribución a pH 7.4 y pH 5.2 (ver tabla 15), y los porcentajes de inhibición encontrados para los compuestos evaluados. Adicionalmente a los valores de Log D, el compuesto **4** más activo y lipofílico presenta un volumen y una solubilidad acuosa comparables con los de la CQ permitiendo relacionar los valores teóricos con su actividad antimalárica *in vivo*.

En conclusión, el diseño de compuestos basados en los fragmentos de 4-amino-7-cloroquinolinas es una estrategia alternativa en torno a la obtención de nuevas y promisorias entidades antimaláricas. Especialmente, los híbridos de N-(4-amino-7-cloroquinolinalquil)tiazolidin-4-ona, diseñados, sintetizados y evaluados en este estudio, demostraron una actividad antimalárica *in vitro* e *in vivo* excelente y baja citotoxicidad, confirmando la eficiencia y confiabilidad del diseño basado en propiedades que finalmente permite el acceso a compuestos que pueden ser considerados potenciales agentes antimaláricos.

### 2.3.2 Actividad antimicobacteriana\*

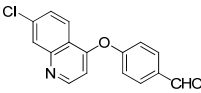
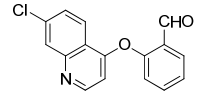
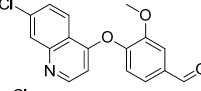
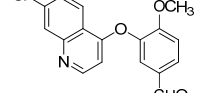
Como se mencionó en el marco teórico, el surgimiento de cepas multiresistentes de *M. tuberculosis* constituye una problemática importante debido a las altas tasas de mortalidad asociadas a casos de tuberculosis causada por cepas de este tipo<sup>31</sup> y en este sentido, recientemente se ha descubierto que los derivados quinolónicos presentan potente actividad anti-tuberculosis, por lo que se consideró apropiado el estudio de la actividad antimicobacteriana de nuevos compuestos quinolónicos.

Con este propósito, como parte de nuestro trabajo, los derivados quinolónicos sintetizados **21-24** provenientes del diseño basado en propiedades han sido evaluados contra diferentes aislamientos clínicos de *M. tuberculosis* genotipo Beijing (tabla 37). Los compuestos **21-24** resultaron ser inactivos contra las cinco cepas evaluadas en comparación con los medicamentos de referencia, causando inhibición bajo concentraciones superiores a 16 µg/mL. Los resultados obtenidos pueden deberse, principalmente, a la presencia de grupos metabólicamente inertes. Sin embargo, este estudio hace evidente que la presencia del grupo formilo en este tipo de compuestos no causa efectos tóxicos sobre este tipo de organismos, contrario a lo esperado de acuerdo con el perfil de toxicidad calculado anteriormente (ver tabla 21).

---

\* Los bioensayos fueron realizados en colaboración con el Grupo Micobacterias, Instituto Nacional de Salud, Centro Colombiano de Investigación en Tuberculosis-CCITB, Bogotá, bajo la dirección del Dr. Juan B. Bueno Sánchez.

**Tabla 37.** Resultados de algunos compuestos contra aislamientos de *M. tuberculosis* genotipo Beijing.

Comp.	Estructura	CIM ( $\mu\text{g/mL}$ )				
		MTB2556	MTB4000	UT544	MTB411	MTB985
21		>16	>16	>16	>16	>16
22		>16	>16	>16	>16	>16
23		>16	>16	>16	>16	>16
24		>16	>16	>16	>16	>16
<b>Medicamentos</b>						
	<b>Isoniazida</b>	>0.5	>0.5	>0.5	>0.5	>0.5
	<b>Rifampicina</b>	>0.5	>0.5	>0.5	>0.5	>0.5

Finalmente, es posible concluir que la presencia del núcleo 7-cloroquinolinico 4-ariloxi sustituido no es suficiente para otorgar actividad antimicobacteriana a esta familia de compuestos heterocíclicos. No obstante, es posible considerar que la modificación estructural de los derivados **21-24** podría mejorar su actividad sin comprometer su baja toxicidad.

### 2.3.3 Ensayos de susceptibilidad antifúngica\*

Durante las últimas dos décadas las infecciones fúngicas han surgido como la principal causa de morbilidad y mortalidad en paciente inmunocomprometidos. Por esta razón, uno de los requerimientos importantes para los nuevos compuestos antifúngicos es que sus estructuras deben favorecer la inhibición no únicamente de cepas estándar, sino también de los aislamientos clínicos más relevantes. Por su parte, los sistemas heterocíclicos que incluyen el núcleo quinolinico sobresalen como entidades estructurales privilegiadas dentro de los diferentes estudios de química medicinal y, por tanto, son

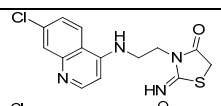
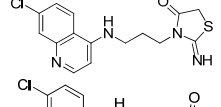
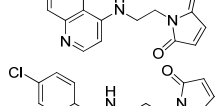
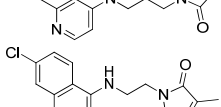
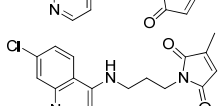
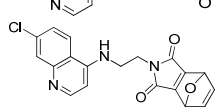
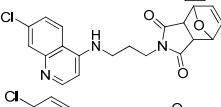
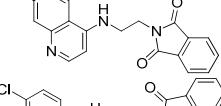
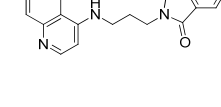

\* Los bioensayos fueron realizados en colaboración con el grupo Farmacognosia, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario, Argentina, bajo la dirección de la Profesora Susana Zacchino.

considerados excelentes materiales de partida en la búsqueda de nuevos agentes antifúngicos. Con base en lo anterior, tres grupos diferentes de compuestos quinolónicos sintetizados y sometidos a la etapa de diseño basado en propiedades, fueron evaluados en ensayos *in vitro* de susceptibilidad antifúngica. En las tablas 38 a 40 se presentan las concentraciones mínimas necesarias para inhibir totalmente el crecimiento (CIM<sub>100</sub>) de 10 hongos patogénicos oportunistas, incluyendo las levaduras *Candida albicans* (Ca), *Cryptococcus neoformans* (Cn) y *Saccharomyces cerevisiae* (Sc), los hialoifomicetos *Aspergillus ssp* (Afl, Afu, Ani), así como los dermatofitos *Microsporum* (Mg) y *Trichophyton ssp* (Tm, Tr). La estructura de cada quinolina evaluada ha sido incluida para un mejor análisis de los resultados.

En primer lugar se presentan los resultados de actividad antifúngica de los híbridos de la CQ conteniendo los fragmentos 2-imino-tiazolidin-4-ona **5-6** y 1*H*-pirrol-2,5-diona **7-14**. Con respecto a la actividad presentada por cada uno de estos compuestos contra las levaduras y los hongos *Aspergillus*, ninguno de los híbridos evaluados demostró propiedades antifúngicas superiores a los fármacos de referencia amfotericina B, terbinafina y ketoconazol. Por otra parte, dentro de este grupo de 10 compuestos, únicamente los compuestos **7**, **13** y **14** mostraron actividad moderada contra los tres dermatofitos empleados, con valores de CIM alrededor de 62.5 -250 µg/mL (tabla 38).

A partir de estos resultados es posible extraer algunas apreciaciones de relación estructura actividad. El núcleo quinolónico, por sí solo, no es suficiente para inducir actividad antifúngica apreciable, tal como lo sugiere la ausencia de actividad de la mayoría de los compuestos evaluados **5-17**. Adicionalmente, es posible considerar que la longitud de la cadena espaciadora puede ser determinante en las propiedades antifúngicas de los híbridos quinolónicos. Tal afirmación es evidente al observar un incremento en la CIM al emplear el compuesto **14** con tres átomos de carbono, en relación al compuesto **13**. Así como también al apreciar la supresión de actividad sobre dermatofitos al ser tratados con el compuesto **8**.

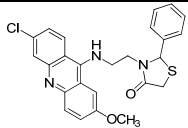
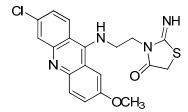
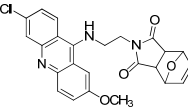
**Tabla 38.** Valores de MIC/MFC ( $\mu\text{g/mL}$ ) de los híbridos quinolínicos **5-14** contra hongos patógenos oportunistas en humanos.

Comp.	Estructura	Ca	Sc	Cn	Afl	Afu	Ani	Mg	Tr	Tm
<b>5</b>		>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250
<b>6</b>		>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250
<b>7</b>		>250	>250	>250	>250	>250	>250	125/125	250/250	125/250
<b>8</b>		>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250
<b>9</b>		>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250
<b>10</b>		>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250
<b>11</b>		>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250
<b>12</b>		>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250
<b>13</b>		>250	>250	>250	>250	>250	>250	125/>250	125/>250	62.5/250
<b>14</b>		>250	>250	>250	>250	>250	>250	250/>250	250/>250	250/>250
Amf. B		0.78	0.50	0.25	0.50	0.50	0.50	0.125	0.075	0.075
Terbinafina		1.56	3.12	0.39	0.78	0.78	1.56	0.04	0.01	0.025
Ketoconazol		0.39	0.5	0.25	0.50	0.125	0.25	0.05	0.025	0.025

Con el propósito de continuar con la correlación experimental de los resultados del diseño molecular con la actividad biológica, un segundo grupo de los compuestos previamente sintetizados fue evaluado contra hongos patógenos oportunistas en humanos. De acuerdo con los resultados reportados en la tabla 39, ninguno de los híbridos de atebriina y diferentes sistemas *N*-heterocíclicos **18-20** presentó actividad antifúngica contra ninguna de las especies de hongos evaluadas. Sin embargo, con base en los valores de MIC, es posible suponer que en contraste con el perfil de toxicidad calculado (ver tabla 18), la

presencia del núcleo 9-amino-6-cloroacridínico no induce efectos citotóxicos sobre este tipo de organismos pluricelulares.

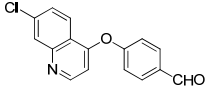
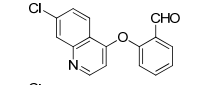
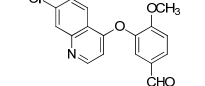
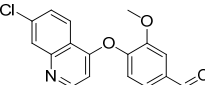
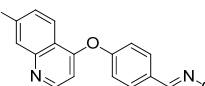
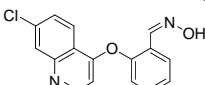
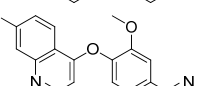
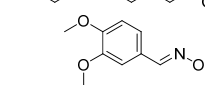
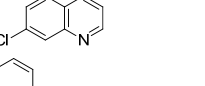
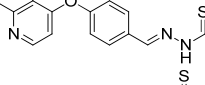
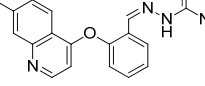
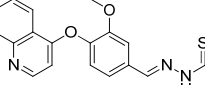
**Tabla 39.** Valores de MIC/MFC ( $\mu\text{g/mL}$ ) de los híbridos acridínicos **18-20** contra hongos patógenos oportunistas en humanos.

Comp.	Estructura	<i>Ca</i>	<i>Sc</i>	<i>Cn</i>	<i>Afl</i>	<i>Afu</i>	<i>Ani</i>	<i>Mg</i>	<i>Tr</i>	<i>Tm</i>
<b>18</b>		>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250
<b>19</b>		>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250
<b>20</b>		>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250
Amf. B		0.78	0.50	0.25	0.50	0.50	0.50	0.125	0.075	0.075
Terbinafina		1.56	3.12	0.39	0.78	0.78	1.56	0.04	0.01	0.025
Ketoconazol		0.39	0.5	0.25	0.50	0.125	0.25	0.05	0.025	0.025

Finalmente, los derivados 4-ariloxiquinolínicos **21-32** fueron sometidos a ensayos de susceptibilidad antifúngica contra las mismas especies mencionadas anteriormente. En la tabla 40 es posible apreciar, de acuerdo con los valores de CIM, que en su totalidad los compuestos quinolínicos **21-32** son inactivos contra levaduras y hialoifomicetos. Con respecto a la actividad de estos compuestos contra los dermatofitos estándar, dentro de los 12 compuestos analizados, únicamente los compuestos **21-24** demostraron propiedades antifúngicas contra *Microsporum* y *Trichophyton ssp.* El compuesto **23** más activo, presentó valores de MIC alrededor de 8 y 15  $\mu\text{g/mL}$ . De acuerdo con los resultados es posible realizar algunas observaciones con relación a la estructura y la actividad de estos derivados. Nuevamente es probado que el fragmento quinolínicos, constante en cada uno de los compuestos, no es suficiente para promover la actividad contra los hongos evaluados. En este sentido, las propiedades antifúngicas presentadas por los compuestos **21-24** pueden ser atribuidas a la presencia del grupo formilo, modificado en los derivados **25-32** como hidroxilamina y tiosemicarbazona, comprometiendo su actividad. Así mismo, es posible observar que la introducción del grupo metoxilo proveniente de la vainillina e iso-vainillina

puede disminuir la concentración mínima necesaria para la inhibición, de acuerdo con su posición respecto a la función formilo.

**Tabla 40.** Valores de MIC/MFC ( $\mu\text{g/mL}$ ) de los híbridos quinolínicos **21-32** contra hongos patógenos oportunistas en humanos.

Comp.	Estructura	<i>Ca</i>	<i>Sc</i>	<i>Cn</i>	<i>Afl</i>	<i>Afu</i>	<i>Ani</i>	<i>Mg</i>	<i>Tr</i>	<i>Tm</i>
<b>21</b>		>250	>250	>250	>250	>250	>250	125/125	125/125	125/125
<b>22</b>		>250	>250	>250	>250	>250	>250	62.5/125	125/250	125/250
<b>23</b>		>250	>250	>250	>250	>250	>250	7.8/15.6	15.6/15.6	15.6/15.6
<b>24</b>		>250	>250	>250	>250	>250	>250	62.5/125	62.5/250	62.5/250
<b>25</b>		>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250
<b>26</b>		>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250
<b>27</b>		>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250
<b>28</b>		>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250
<b>29</b>		>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250
<b>30</b>		>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250
<b>31</b>		>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250
<b>32</b>		>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250
Amf. B		0.78	0.50	0.25	0.50	0.50	0.50	0.125	0.075	0.075
Terbinafina		1.56	3.12	0.39	0.78	0.78	1.56	0.04	0.01	0.025
Ketoconazol		0.39	0.5	0.25	0.50	0.125	0.25	0.05	0.025	0.025

Mediante la correlación de los datos obtenidos del análisis *in silico* de propiedades ADME/Tox y los resultados de susceptibilidad antifúngica, se considera que los valores de CIM pueden inferir que las propiedades observadas sobre dermatofitos por parte de los compuestos **21-24**, pueden deberse a efectos citotóxicos relacionados con la presencia del grupo CHO en la estructura (ver tabla 21). Un análisis similar puede ser aplicado a los compuestos **13** y **14**, quienes a diferencia del híbrido **7**, fueron relacionados con efectos reproductivos y mutagénicos atribuidos a la incorporación del fragmento de ftalimida (ver tabla 18). Lo anterior permite resaltar la coherencia relativa entre los cálculos realizados durante la etapa de diseño y los resultados de actividad biológica *in vitro* de todos los derivados sintetizados.

### 3. CONCLUSIONES

Teniendo en cuenta que debido a sus propiedades fisicoquímicas, las moléculas de alto peso molecular se alejan de los denominados compuestos *Drug-like*, la metodología aplicada en este trabajo está de acuerdo con la necesidad actual de identificar nuevas entidades moleculares no únicamente potencialmente activas biológicamente, sino también con propiedades ADME/Tox aceptables.

Debido a que los productos diseñados y sintetizados han sido construidos a partir de compuestos solubles y de bajo peso molecular, la estrategia implementada permitió obtener compuestos de peso molecular moderado, en los cuales todos los fragmentos incorporados contribuyen positivamente en el perfil de propiedades ADME observado y en la baja toxicidad presentada en los ensayos de actividad biológica realizados.

El diseño de compuestos basados en los fragmentos de 4-amino-7-cloroquinolinas es una estrategia alternativa en torno a la obtención de nuevas y promisorias entidades antimaláricas. Los híbridos que contienen el fragmento *N*-(4-amino-7-cloroquinolinalquil)tiazolidin-4-ona, diseñados, sintetizados y evaluados en este estudio, demostraron una actividad antimalárica *in vitro* e *in vivo* excelente y baja citotoxicidad, confirmando la eficiencia y confiabilidad del diseño basado en propiedades que finalmente permite el acceso a compuestos que pueden ser considerados potenciales agentes antimaláricos.

A pesar de la baja actividad frente a los ensayos de susceptibilidad antifúngica y antimicobacteriana de los compuestos obtenidos, los resultados permiten concluir que ninguno de éstos presenta efectos tóxicos sobre este tipo de organismos pluricelulares

## 4. PARTE EXPERIMENTAL

### 4.1 Materiales y métodos

Los puntos de fusión (no corregidos) fueron determinados en un fusiómetro Fisher-Johns. Los espectros IR fueron recolectados usando un espectrómetro Lumex Infralum FT-02 en discos de KBr. Los espectros de resonancia magnética nuclear ( $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  RMN) se recolectaron empleando un espectrómetro Bruker AM-400. Los desplazamientos químicos son reportados en ppm (en relación al solvente empleado DMSO- $d_6$  a 2.50 ppm y  $\text{CDCl}_3$  a 7.24 ppm para protones). Las señales han sido asignadas de la siguiente manera: s, singulete; d, duplete; dd, doblete de dobletes; ddd, doblete de doblete de dobletes; t, triplete; dt, doblete de tripletes; td, triplete de dobletes; q, cuarteta; quint., quinteto; m, multiplete; br, ancho. Para la identificación por espectrometría de masas se empleó un cromatografo de gases Hewlett Packard 5890a series II acoplado a un detector selectivo de masas HP 5972 (MSD) a 70 eV empleando una columna capilar de 60 m HP-5 [5%-fenil-poli(dimetil-siloxano)]. El análisis elemental fue realizado empleando un analizador Perkin Elmer 2400 Series II con valores experimentales dentro de  $\pm 0.4$  de los valores teóricos. El progreso de las reacciones se monitoreó usando cromatografía en capa delgada sobre cromatoplasmas de aluminio silufofol UV254 TLC.

### 4.2 Diseño molecular

Los parámetros fisicoquímicos establecidos por la regla de los cinco de Lipinski fueron calculados empleando la plataforma virtual disponible en internet de Molinspiration (<http://www.molinspiration.com/services/>). La evaluación del perfil tóxico de las moléculas sintetizadas se efectuó empleando el programa OSIRIS disponible libre de cargos en

<http://www.organic-chemistry.org/prog/peo>. Los exploradores de propiedades OSIRIS y Molinspiration mostrados en estas páginas son parte integral del sistema de sustancias registradas por compañías farmacéuticas. Éstos permiten dibujar las estructuras y calcular “en el plano” diferentes propiedades farmacológicas relevantes. 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.<sup>118,117</sup>

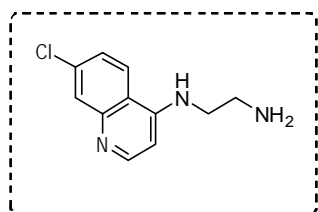
### 4.3 Síntesis

#### 4.3.1 Síntesis de híbridos de cloroquina con sistemas heterocíclicos pequeños

##### *Procedimiento general para la síntesis de precursores 4-amino-7-cloroquinolínicos 36, 37*

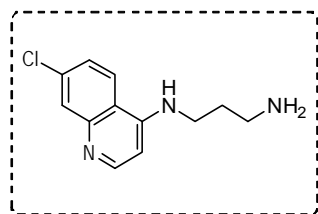
4.0 g (20.2 mmol) de dicloroquinolina **33** y  $\alpha,\omega$ -diaminoalcano (**34,35**) (10.1 mmol) fueron calentados a 80 °C por 1 h bajo agitación y subsecuentemente a 140-150 °C por 6–7 h con agitación continua. La masa de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se basificó con 70 mL de NaOH 10%. La mezcla resultante se extrajo con cloroformo-metanol (20:1, 4 x 50 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo (10 mL) fue precipitado adicionando n-heptano (70 mL). El sólido resultante se purificó lavando con 40 mL de acetato de etilo.

##### *N<sup>1</sup>-(7-Cloroquinolin-4-il)-etano-1,2-diamina (36)*



Sólido beige, rendimiento 75 % a partir de **33** y 1,2-diaminoetano **34**; pf 143-145 °C; IR (KBr): 3248<sub>(N-H)</sub>, 2893<sub>(CH<sub>2</sub>)</sub>, 1589<sub>(N-H)</sub>, 1142<sub>(C-N)</sub> cm<sup>-1</sup>. GC-MS: t<sub>R</sub> = 22.13 min. MS (EI) m/z (%): 221 (M<sup>+</sup>, 29), 192 (55), 191 (100), 179 (17), 163 (25), 156 (87), 155 (44), 128 (18).

*N*<sup>1</sup>-(7-Cloroquinolin-4-il)-propano-1,3-diamina (**37**)

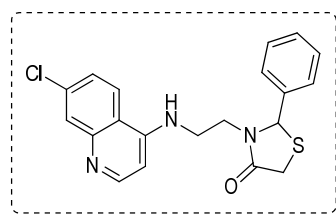


Sólido beige, rendimiento 86 % a partir de **33** y 1,3-diaminopropano **35**; pf 130-132 °C; IR (KBr): 3278<sub>(N-H)</sub>, 2871<sub>(CH<sub>2</sub>)</sub>, 1589<sub>(N-H)</sub>, 1141<sub>(C-N)</sub> cm<sup>-1</sup>. GC-MS: t<sub>R</sub> = 23.23 min. MS (EI) *m/z* (%): 235 (M<sup>+</sup>, 93), 219 (21), 218 (44), 217 (52), 205 (35), 203 (36), 192 (95), 191 (100), 179 (92), 163 (25), 156 (87), 155 (67), 128 (26).

*Procedimiento general para la síntesis de híbridos de cloroquina y 4-aminoquinolin-tiazolidin-4-onas 1-4*

Una mezcla de amina (**36** o **37**) (4.51 mmol), benzaldehído (5.41 mmol) y ácido  $\alpha$ -mercaptoacético (5.41 mmol) se agitó y calentó a reflujo por un periodo de 4 a 5 h mientras se recolectó agua destilada como mezcla azeotrópica tolueno/agua empleando una trampa Dean-Stark. La masa de reacción se enfrió a temperatura ambiente, removiendo el tolueno a presión reducida. El crudo obtenido se disolvió en una mezcla de acetato de etilo-metanol (10:1, 150 mL), posteriormente basificada con NaHCO<sub>3</sub> 10% (50 mL) y finalmente lavada con salmuera. La fase orgánica se drenó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y el exceso de disolvente fue eliminado a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna usando mezclas de éter de petróleo y acetato de etilo como fase móvil. Los productos **1-4** fueron obtenidos como sólidos blancos estables.

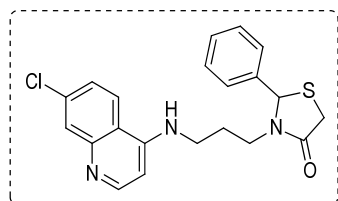
*3-(2-((7-Cloroquinolin-4-il)amino)etil)-2-feniltiazolidin-4-ona (1)*



Sólido blanco, rendimiento 93 %; *R*<sub>f</sub> = 0.5, pf 120-122 °C; IR (KBr): 3356, 2862, 1666, 1605, 1574, 656 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Me<sub>4</sub>Si),  $\delta$  (ppm): 8.31 (2-H, d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.12 (5-H, d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.79 (8-H, d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.44 (6-H, dd, *J* = 9.0 Hz, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.41-7.38 (2'-, 3'-, 4'-, 5'- y 6'-H, N-H, m, 6H), 6.26 (3-H, d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 5.92 (1'-H, d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 3.88 (5-Ha, dd, *J* = 15.5 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H), 3.71 (5-Hb, d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 3.65-

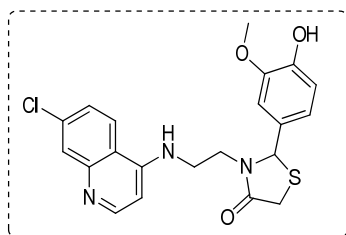
3.58 (2''-Ha, m, 1H), 3.50-3.41 (1''-Ha, m, 1H), 3.25-3.17 (1''-Hb, m, 1H), 2.98-2.91 (2''-Hb, m, 1H). <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Me<sub>4</sub>Si), δ (ppm): 171.2, 154.5, 152.7, 149.3, 143.8, 134.9 (2), 129.4 (2), 128.6, 128.8, 127.1, 126.9, 124.8, 121.6, 117.5, 99.3, 70.5, 52.0, 46.5. C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>3</sub>OS.

3-(3-((7-Cloroquinolin-4-il)amino)propil)-2-feniltiazolidin-4-ona (2)



Sólido beige, rendimiento 65 %;  $R_f = 0.7$ , pf 120-122 °C; IR (KBr): 3348, 2846, 1666, 1612, 1581, 640 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Me<sub>4</sub>Si), δ (ppm): 8.38 (2-H, d,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 8.17 (5-H, d,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 7.79 (8''-H, d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 7.45 (6-H, dd,  $J = 8.9$  Hz y  $J = 1.7$  Hz, 1H), 7.37-7.27 (2'-H, 3'-H, 4'-H, 5'-H, 6'-H, m, 5H), 7.25 (N-H, t,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 6.37 (3-H, d,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 5.84 (1'-H, s, 1H), 3.88 (5-Ha, d,  $J = 15.4$  Hz, 1H), 3.69 (5-Hb, d,  $J = 15.4$  Hz, 1H), 3.63-3.56 (3''-Ha, m, 1H), 3.19 (1''-Ha y 1''-Hb, d,  $J = 5.8$  Hz, 2H), 2.77-2.70 (3''-Hb, m, 1H), 1.84-1.67 (2''-Ha y 2''-Hb, m, 2H). <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Me<sub>4</sub>Si), δ (ppm): 171.2, 154.5, 152.7, 149.3, 143.8, 134.9 (2), 129.4 (2), 128.6, 128.8, 127.1, 126.9, 124.8, 121.6, 117.5, 99.3, 70.5, 52.0, 46.5, 33.9. GC-MS:  $t_R = 109.55$  min. MS (EI)  $m/z$  (%): 397 (M<sup>+</sup>, 4), 324(6), 219(48), 218(6), 217(15), 205(54), 192(100), 191(80), 178(21), 156(37), 155(24). C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>3</sub>OS.

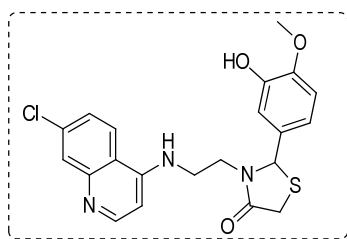
3-(2-((7-Cloroquinolin-4-il)amino)etil)-2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)tiazolidin-4-ona (3)



Sólido blanco, rendimiento 92 %;  $R_f = 0.3$ , pf 233-236 °C; IR (KBr): 3400, 3382, 3020, 1665, 1614, 1581, 665 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Me<sub>4</sub>Si), δ (ppm): 8.29 (2-H, d,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 8.12 (5-H, d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 7.78 (8-H, d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 7.45 (6-H, dd,  $J = 9.0$  Hz,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 7.44-7.41 (N-H, m, 1H), 6.90 (2'-H, s, 1H), 6.84-6.73 (6'-H, 5'-H, m, 2H), 6.22 (3-H, d,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 5.81 (1'-H, s, 1H), 3.83 (5-Ha, d,  $J = 15.3$  Hz, 1H), 3.69 (-OCH<sub>3</sub>, s, 3H), 3.68 (5-Hb, d,  $J = 15.0$  Hz, 1H), 3.55-3.43 (2''-Ha y 1''-Ha, m, 2H), 3.39 (-OH, s, 1H), 3.21-3.13

(1''-Hb, m, 1H), 3.03-2.96 (2''-Hb, m, 1H).  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz, DMSO- $d_6$ , Me $_4$ Si),  $\delta$  (ppm): 170.4, 154.7, 152.9, 149.3, 149.4, 149.1, 133.3, 131.9, 129.3, 122.0, 123.9, 121.4, 117.3, 115.5, 114.3, 98.5, 62.0, 56.5, 55.4, 46.9, 41.7. C $_{21}$ H $_{20}$ ClN $_3$ O $_3$ S.

*3-(2-((7-cloroquinolin-4-il)amino)etil)-2-(3-hidroxi-4-metoxifenil)tiazolidin-4-ono (4)*



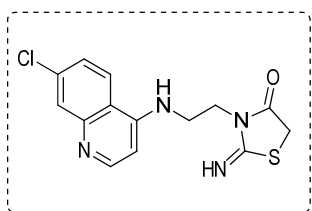
Sólido beige, rendimiento 56 %;  $R_f = 0.4$ , pf 250-253 °C; IR (KBr): 3371 $_{\text{(NH)}}$ , 2870 $_{\text{(CH}_2\text{)}}$ , 1666 $_{\text{(C=O)}}$ , 1574 $_{\text{(C=N)}}$  cm $^{-1}$ .  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ , Me $_4$ Si),  $\delta$  (ppm): 8.33 (2-H, d,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 8.14 (5-H, d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.80 (8-H, d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 7.55 (N-H, t, 1H), 7.46 (6-H, dd,  $J = 9.0$  Hz,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 6.88 (5'-H, d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 6.84 (2'-H, d,  $J = 2.0$ , 1H), 6.77 (6'-H, dd,  $J = 8.2$  Hz,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 6.29 (3-H, d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 5.79 (2-H, s, 1H), 3.76 (-OCH $_3$ , s, 3H), 3.82-3.62 (5-Ha y 5-Hb, m, 2H), 3.59-3.52 (2''-Ha, m, 1H), 3.50-3.42 (1''-Ha, m, 1H), 3.25-3.18 (1''-Hb, m, 1H), 3.39 (-OH, s, 1H), 3.01-2.94 (2''-Hb, m, 1H).  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz, DMSO- $d_6$ , Me $_4$ Si),  $\delta$  (ppm): 171.0, 151.6, 149.6, 149.3, 147.9, 148.9, 133.4, 131.3, 127.5, 124.2, 123.7, 120.1, 117.3, 111.5, 110.7, 98.3, 62.9, 55.5, 55.4, 40.6, 32.1. C $_{21}$ H $_{20}$ ClN $_3$ O $_3$ S.

*Procedimiento general para la síntesis de híbridos de cloroquina y 2-imino-tiazolidin-4-ona (5,6)*

0.50 g (4.50 mmol) de isotiocianato de potasio fueron disueltos en 5.0 mL de acetona anhidra bajo agitación vigorosa. Subsecuentemente, sobre esta solución se adicionó gota a gota 1.0 g (4.52 mmol) de diaminoquinolina (**36** o **37**) en acetona. La masa de reacción se agitó continuamente durante 7 h según monitoreo por TLC. Sin purificación posterior, sobre la masa resultante, 3.0 g de trietilamina (29.60 mmol) y una solución de cloruro de cloroacetilo en acetona anhidra (1.1 g, 9.30 mmol) fueron adicionadas durante 30 min a 0 °C. Posteriormente, se permitió que la masa de reacción alcanzara la temperatura ambiente y se prolongó la agitación por un periodo de 24 h. La masa amarilla resultante se neutralizó con 30 mL de bicarbonato de sodio 10 %, y se extrajo con acetato de etilo (2 x

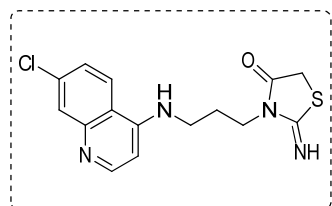
30 mL). La fase orgánica se drenó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. Finalmente, los híbridos **5,6** fueron purificados por CC usando mezclas de acetato de etilo-metanol (20:1) como fase móvil.

*3-(2-((7-Cloroquinolin-4-il)amino)etil)-2-imino-tiazolidin-4-ona (5),*



Sólido blanco, rendimiento 78 %;  $R_f = 0.4$ , pf 182-185 °C; IR (KBr): 3329<sub>(NH)</sub>, 1619<sub>(C=O)</sub>, 1573<sub>(C=N)</sub> cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 8.42 (2-H, d,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 8.15 (5-H, d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.79 (8-H, d,  $J = 1.3$  Hz, 1H), 7.46 (6-H, dd,  $J = 1.3, 8.9$  Hz, 1H), 6.58 (3-H, d,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 5.13 (5-Ha, d,  $J = 10.9$  Hz, 2H), 4.37 (C=NH, s, 1H), 3.61 (2'-H, t,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 3.48 – 3.43 (1'-H, m, 2H), 7.45-7.49 (NH, m, 1H). <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 171.8, 158.3, 154.5, 152.3, 149.3, 134.8, 129.2, 124.4, 121.7, 117.5, 99.2, 50.1, 46.5, 30.2. GC-MS:  $t_R = 18.2$  min. MS (EI) m/z (%): 320 (M<sup>+</sup>, 65), 195 (100), 167 (50), 139 (35). C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>4</sub>OS.

*3-(3-((7-Cloroquinolin-4-il)amino)propil)-2-imino-tiazolidin-4-ona (6),*

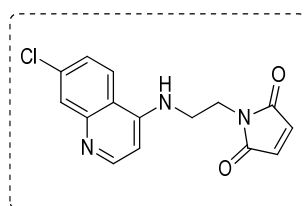


Sólido blanco, rendimiento 75 %;  $R_f = 0.5$ , pf. 170-175 °C; IR (KBr): 3331<sub>(NH)</sub>, 1622<sub>(C=O)</sub>, 1575<sub>(C=N)</sub> cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 8.42 (2-H, d,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 8.15 (5-H, d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.79 (8-H, d,  $J = 1.3$  Hz, 1H), 7.46 (6-H, d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 6.58 (3-H, d,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 5.13 (5-Ha, d,  $J = 10.9$  Hz, 2H), 4.37 (C=NH, s, 1H), 3.61 (2'-H, t,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 3.48 – 3.43 (1'-H, m, 2H), 2.02 (3'-H, s, 2H), 7.45-7.49 (NH, m, 1H). <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 172.1, 158.5, 154.9, 152.7, 150.3, 135.1, 129.4, 124.8, 121.7, 118.0, 99.0, 40.9, 38.5, 26.2, 11.08. GC-MS:  $t_R = 18.0$  min. MS (EI) m/z (%): 213 (M<sup>+</sup>, 65), 195 (100), 167 (50), 139 (35). C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>4</sub>OS.

*Procedimiento general para la síntesis de híbridos de cloroquina y 1H-pirrol-2,5-diona (7-14)*

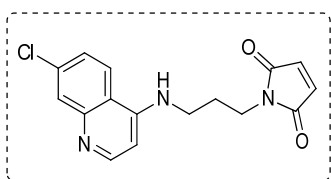
1.0 g (4.24 mmol) de diaminoquinolina (**36** o **37**) fue disuelta en 5.0 mL de diclorometano anhidro bajo agitación vigorosa. Posteriormente, sobre esta mezcla se adicionó lentamente una solución del anhídrido (**41-44**) (0.7 g, 4.24 mmol) en diclorometano durante 30 min at 0 °C, agitando el sólido formado por 2 h. El exceso de solvente se destiló a presión reducida, y el sólido remanente se filtró y se lavó con éter etílico. Sin purificación adicional, el ácido ámico obtenido (**7a-14a**) se mezcló con 0.05 g (0.61 mmol) de acetato de sodio y se disolvió en 1.0 mL de anhídrido acético. La temperatura de reacción se ajustó a 60 °C y se mantuvo constante por un periodo de 5 h. Finalmente, la masa de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se neutralizó usando bicarbonato de sodio (1 mol/L). El precipitado formado fue filtrado, lavado con agua fría y secado al vacío. Los híbridos **7-14** fueron finalmente purificados por CC usando mezclas de acetato de etilo metanol (20:1) como fase móvil y controlada por TLC.

*1-(2-((7-Cloroquinolin-4-il)amino)etil)-1H-pirrol-2,5-diona (7)*



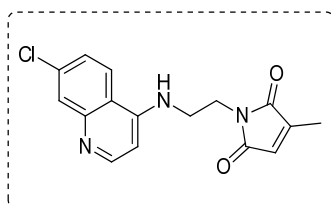
Sólido amarillo, rendimiento 98 %,  $R_f = 0.6$ ; pf 195-198 °C; IR (KBr): 3216<sub>(NH)</sub>, 1712<sub>(C=O)</sub> cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 8.42 (2-H, d,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 8.08 (5-H, d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.79 (8-H, d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 7.47 (NH, m, 1H), 7.44 (6-H, dd,  $J = 9.0, 2.2$  Hz, 1H), 7.02 (3'-H, s, 2H), 6.55 (3-H, d,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 3.65 (2'-H, t,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 3.48 (1'-H, q,  $J = 6.1$  Hz, 2H). <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$  (ppm): 170.5, 154.5, 152.7, 149.3, 134.9, 135.8 (2), 129.4, 124.7, 121.6, 117.5 (2), 99.2, 46.9, 50.5. GC-MS:  $t_R = 31.1$  min. MS (IE)  $m/z$  (%): 301 ( $M^{+\bullet}$ , 65), 191 (100), 156 (85), 203 (60). C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>.

*1-(3-((7-Cloroquinolin-4-il)amino)propil)-1H-pirrol-2,5-diona (8)*



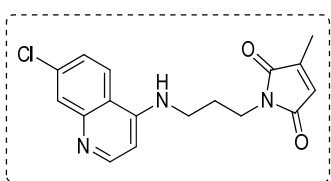
Sólido rojo, rendimiento 75 %,  $R_f = 0.5$ ; pf 85-88 °C; IR (KBr): 3440<sub>(NH)</sub>, 1697<sub>(C=O)</sub> cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 8.39 (2-H, d,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 7.98 (5-H, d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.69 (8-H, d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 7.46 (NH, m, 1H), 7.46 (6-H, dd,  $J = 9.0, 2.1$  Hz, 1H), 7.11 (4'-H, s, 2H), 6.55 (3-H, d,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 3.65 (3'-H, t,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 3.48 (1'-H, q,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 2.03-1.99 (2'-H, m, 2H). <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 169.5, 155.3, 153.4, 148.7, 134.9, 136.1 (2), 130.1, 124.8, 121.5, 117.3 (2), 99.0, 40.9, 39.0, 25.9. GC-MS:  $t_R = 31.1$  min. MS (IE) m/z (%): 315 (M<sup>+</sup>, 65), 191 (100), 156 (70), 203 (35). C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>.

*1-(2-((7-Cloroquinolin-4-il)amino)etil)-3-metil-1H-pirrol-2,5-diona (9)*



Sólido opaco, rendimiento 85 %,  $R_f = 0.4$ ; pf. 148-150 °C; IR (KBr): 3239<sub>(NH)</sub>, 1697<sub>(C=O)</sub> cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 8.44 (2-H, d,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 8.06 (5-H, d,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 7.79 (8-H, d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.45 (6-H, dd,  $J = 2.2, 9.0$  Hz, 1H), 7.36 (NH, t,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 6.56 (3-H, d,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 5.76 (3'-H, s, 1H), 4.03 (2'-H, q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.44 (1'-H, m, 2H), 1.59 (CH<sub>3</sub>, s, 3H). <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 173.9, 169.8, 154.5, 153.3, 150.1, 145.6, 135.1, 129.3, 128.6, 124.7, 121.5, 118.0, 98.91, 46.6, 51.1, 10.9. GC-MS:  $t_R = 32.1$  min. MS (IE) m/z (%): 329 (M<sup>+</sup>, No detectado). C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>.

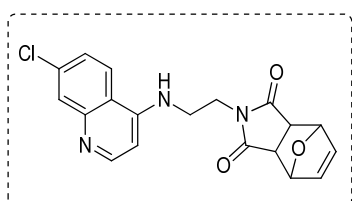
*1-(3-((7-Cloroquinolin-4-il)amino)propil)-3-metil-1H-pirrol-2,5-diona (10)*



Sólido opaco, rendimiento 80 %,  $R_f = 0.7$ ; pf 150-153 °C; IR (KBr): 3239<sub>(NH)</sub>, 1697<sub>(C=O)</sub> cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 8.39 (2-H, d,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 8.16 (5-H, d,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 7.79 (8-H, d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.45 (6-H, dd,  $J =$

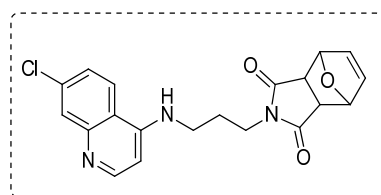
2.1 and 9.1 Hz, 1H), 7.38 (NH, t,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 6.59 (3-H, d,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 5.78 (4'-H, s, 1H), 4.13 (3'-H, q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.46 (1'-H, m, 2H), 2.02 (2'-H, m, 2H) 1.61 (CH<sub>3</sub>, s, 3H). <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$  (ppm): 174.0, 170.1, 154.5, 152.8, 149.3, 145.4, 134.7, 128.8, 127.8, 124.8, 121.6, 117.5, 99.1, 41.3, 39.4, 26.1, 10.9. GC-MS:  $t_R = 36.1$  min. MS (IE)  $m/z$  (%): 329 (M<sup>+</sup>•, No detectado). C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>.

**2-(2-((7-Cloroquinolin-4-il)amino)etil)-4,7-dihidro-1H-4,7-epoxiisindol-1,3(2H)-diona (11)**



Sólido blanco, rendimiento 85 %,  $R_f = 0.7$ ; pf 195-198 °C; IR (KBr): 3239<sub>(NH)</sub>, 1697<sub>(C=O)</sub> cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$  (ppm): 8.43 (2-H, d,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 8.09 (5-H, d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.80 (8-H, d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.45 (6-H, dd,  $J = 9.0$  y 2.1 Hz, 1H), 7.41 (NH, t,  $J = 5.8$  Hz, 1H), 6.58 (3-H, d,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 6.55 (5'-H, s, 2H), 5.12 (4'-H, s, 2H), 3.62 (2'-H, t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 3.44-3.41 (1'-H, m, 2H), 2.93 (3'-H, s, 2H). <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$  (ppm): 173.2 (2), 154.7, 152.7, 150.1, 142.6, 135.4 (2), 134.9, 129.3, 124.8, 121.6, 118.2, 99.2, 87.9 (2), 51.4 (2), 46.6. GC-MS:  $t_R = 35.0$  min. MS (IE)  $m/z$  (%): 367 (M<sup>+</sup>•, No detectado). C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>.

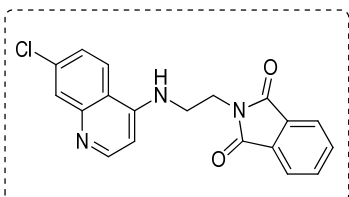
**2-(3-((7-Cloroquinolin-4-il)amino)propil)-4,7-dihidro-1H-4,7-epoxiisindol-1,3(2H)-diona (12)**



Sólido blanco, rendimiento 80 %,  $R_f = 0.6$ ; pf 152-155 °C; IR (KBr): 3240<sub>(NH)</sub>, 1697<sub>(C=O)</sub> cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$  (ppm): 8.38 (2-H, d,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 8.23 (5-H, d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.78 (8-H, d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 7.45 (6-H, dd,  $J = 8.9, 2.0$  Hz, 1H), 7.28 (NH, t,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 6.55 (6'-H, s, 2H), 6.40 (3-H, d,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 5.15 (5'-H, s, 2H), 3.50 (1'-H, t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 3.22 (3'-H, m, 2H), 2.93 (4'-H, s, 2H), 1.90 – 1.81 (2'-H, m, 2H). <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$  (ppm): 172.9 (2), 154.3, 152.7, 149.2, 142.5, 135.3 (2), 135.1, 129.2, 124.9, 121.6, 117.5,

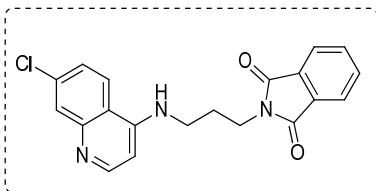
98.9, 88.3 (2), 41.1, 39.8 (2), 26.6. GC-MS:  $t_R = 35.6$  min. MS (IE)  $m/z$  (%): 381 ( $M^{+\bullet}$ , No detectado).  $C_{20}H_{18}ClN_3O_3$ .

*2-(2-((7-Cloroquinolin-4-il)amino)etil)isoindolin-1,3-diona (13)*



Sólido blanco, rendimiento 90 %,  $R_f = 0.5$ ; pf 200-203 °C; IR (KBr): IR (KBr): 3409<sub>(NH)</sub>, 1697<sub>(C=O)</sub>  $cm^{-1}$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 8.42 (2-H, d,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 8.05 (5-H, d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.85-7.80 ( $H_{Ar}$ , m, 4H), 7.78 (8-H, d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 7.51 (NH, t,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 7.41 (6-H, dd,  $J = 9.0$  y 2.2 Hz, 1H), 6.63 (3-H, d,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 3.83 (2'-H, t,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 3.61-3.56 (1'-H, m, 2H).  $^{13}C$  RMN (100 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 167.9 (2), 155.3, 153.7, 150.2, 134.9, 132.2 (2), 132.0 (2), 129.3, 124.8, 123.7 (2), 121.5, 117.6, 99.2, 51.4, 46.6. GC-MS:  $t_R = 43.2$  min. MS (IE)  $m/z$  (%): 351 ( $M^{+\bullet}$ , 70), 191 (100), 156 (80), 203 (35).  $C_{19}H_{14}ClN_3O_2$ .

*2-(3-((7-Cloroquinolin-4-il)amino)propil)isoindolin-1,3-diona (14)*



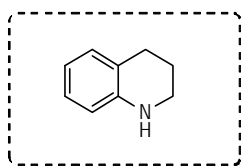
Sólido blanco, rendimiento 88 %,  $R_f = 0.4$ ; pf 165-167 °C; IR (KBr): IR (KBr): 3255<sub>(NH)</sub>, 1712<sub>(C=O)</sub>  $cm^{-1}$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 8.36 (2-H, d,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 8.19 (5-H, d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.84-7.79 ( $H_{Ar}$ , m, 4H), 7.76 (8-H, d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 7.42 (6-H, dd,  $J = 9.0, 2.2$  Hz, 1H), 7.28 (NH, t,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 6.45 (3-H, d,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 3.71 (1'-H, t,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 3.34-3.29 (3'-H, m, 2H), 2.05-1.98 (2'-H, m, 2H).  $^{13}C$  RMN (100 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 168.1 (2), 154.3, 153.1, 149.2, 135.1, 132.2 (2), 132.0 (2), 129.4, 124.8, 124.5 (2), 121.6, 117.5, 98.9, 55.7, 40.9, 26.1. GC-MS:  $t_R = 36.2$  min. MS (IE)  $m/z$  (%): 365 ( $M^{+\bullet}$ , No detectado).  $C_{20}H_{16}ClN_3O_2$ .

*Procedimiento general para la síntesis de precursores tetrahydroquinolínicos.*

4.00 g (30.1 mmol) de quinolina **45-47** y 6.64 g de  $NiCl_2 \cdot 6H_2O$  (28.2 mmol) fueron disueltos en 20 mL de etanol anhidro bajo agitación continua. La masa de reacción se enfrió

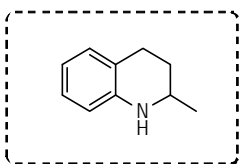
sobre un baño de hielo (0 °C) y sobre esta mezcla fueron adicionados lentamente 4.11 g NaBH<sub>4</sub> (10.2 mmol). Terminada la adición, se prolongó la agitación de la masa de reacción por 24 h permitiendo al sistema alcanzar la temperatura ambiente. La masa de reacción se neutralizó adicionando una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Posteriormente, se extrajo con acetato de etilo separando la fase orgánica, lavada con salmuera (2 x 20 mL), para finalmente drenar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y eliminar el disolvente a presión reducida. Mediante cromatografía en columna usando mezclas de éter de petróleo–acetato de etilo se obtuvieron los derivados tetrahydroquinolínicos **45-47**.

#### *1,2,3,4-Tetrahydroquinolina (45)*



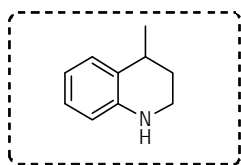
Líquido translúcido, rendimiento 90 % a partir de quinolina; IR (KBr): 3394<sub>(N-H)</sub>, 3054<sub>(CH)</sub>, 2931<sub>(CH<sub>3</sub>)</sub>, 2854<sub>(CH<sub>2</sub>)</sub>, 1604<sub>(N-H)</sub>, cm<sup>-1</sup>. GC-MS: t<sub>R</sub> = 8.77 min. MS (EI) m/z (%): 133 (M<sup>+</sup>, 59), 118 (100), 114 (30), 77 (20). C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>N.

#### *2-Metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (46)*



Líquido translúcido, rendimiento 75 % a partir de quinaldina; IR (KBr): 3394<sub>(N-H)</sub>, 3054<sub>(CH)</sub>, 2931<sub>(CH<sub>3</sub>)</sub>, 2854<sub>(CH<sub>2</sub>)</sub>, 1604<sub>(N-H)</sub>, cm<sup>-1</sup>. GC-MS: t<sub>R</sub> = 8.77 min. MS (EI) m/z (%): 147 (M<sup>+</sup>, 59), 132 (100), 117 (30), 77 (20). C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>N.

#### *4-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (47)*

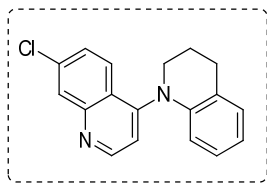


Líquido translúcido, rendimiento 80 % a partir de lepidina; IR (KBr): 3394<sub>(N-H)</sub>, 3054<sub>(CH)</sub>, 2931<sub>(CH<sub>3</sub>)</sub>, 2854<sub>(CH<sub>2</sub>)</sub>, 1604<sub>(N-H)</sub>, cm<sup>-1</sup>. GC-MS: t<sub>R</sub> = 8.77 min. MS (EI) m/z (%): 147 (M<sup>+</sup>, 59), 132 (100), 117 (30), 77 (20). C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>N.

### Obtención de híbridos entre la CQ y tetrahydroquinolinas

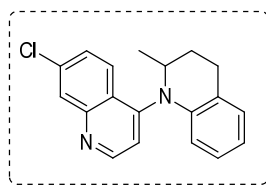
1.0 g (20.2 mmol) de dicloroquinolina **33** y tetrahydroquinolina (**45-47**) (5.1 mmol) fueron calentados a 80 °C por 1 h bajo agitación y subsecuentemente a 140 °C por 6–7 h con agitación continua. La masa de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se basificó con 70 mL de NaOH 10%. La mezcla resultante se extrajo con acetato-metanol (20:1, 4 x 50 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante fue purificado mediante cromatografía en columna, empleando una mezcla 5:1 de éter de petróleo -acetato de etilo obteniendo los productos **15-17** como aceites coloreados.

#### 7'-Cloro-3,4-dihidro-2H-1,4'-biquinolina (**15**)



Líquido amarillo, rendimiento 85 %,  $R_f = 0.5$ ; IR (KBr): 2931<sub>(CH<sub>2</sub>)</sub>, 1730<sub>(C=N)</sub>, 1514<sub>(CN)</sub> cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$  (ppm): 9.35 (2-H, d,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 8.61 (8-H, d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 8.33 (5-H, d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.91 (6-H, dd,  $J = 9.0, 2.0$  Hz, 1H), 7.74 (3-H, d,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 7.60 (5'-H, d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.38-7.22 (6'-H, 7'-H y 8'-H, m,  $J = 8.0$  Hz, 3H), 4.15-4.11 (2'-Hab, m, 2H), 3.72-3.67 (3'-Ha, m, 1H), 3.42-3.34 (4'-Hab, m, 2H), 3.17-3.10 (3'-Hb, m, 1H). <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$  (ppm): 152.7, 149.5, 149.3, 148.1, 134.9, 129.4, 126.8, 125.8, 124.8, 121.6, 121.4, 120.8, 119.7, 116.6, 113.0, 51.9, 27.3, 19.6. GC-MS:  $t_R = 25.43$  min. MS (EI)  $m/z$  (%): 294 (M<sup>+</sup>, 100), 279 (40), 258 (45) 133 (40). C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>.

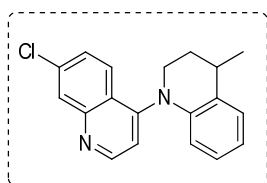
#### 7'-Cloro-2-metil-3,4-dihidro-2H-1,4'-biquinolina (**16**)



Líquido amarillo, rendimiento 75 %,  $R_f = 0.5$ ; IR (KBr): 2961<sub>(CH<sub>3</sub>)</sub>, 2922<sub>(CH<sub>2</sub>)</sub>, 1730<sub>(C=N)</sub>, 1514<sub>(CN)</sub> cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$  (ppm): 8.84 (2-H, d,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 8.07 (8-H, d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 8.05 (5-H, d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.57 (6-H, dd,  $J = 9.0, 2.2$  Hz, 1H), 7.36 (3-H, d,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 7.10-7.06 (5'-H y 7'-H, m, 2H), 6.63 (6'-H, d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.10 (8'-H, s, 1H), 2.91-2.60 (2'-H y 4'-Hab, m, 3H), 1.92-1.83 (3'-Hb, m,

1H), 1.50-1.40 (3'-Ha, m, 1H), 1.17 (CH<sub>3</sub>, d, *J* = 6.4 Hz, 3H). <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm): 152.7, 149.5, 149.3, 148.1, 134.9, 129.4, 126.7, 125.8, 124.8, 121.6, 120.5, 122.0, 119.7, 116.3, 113.0, 68.9, 29.3, 24.0, 18.2. GC-MS: *t<sub>R</sub>* = 24.31 min. MS (EI) *m/z* (%): 308 (M<sup>+</sup>, 50), 293 (100), 257 (35) 146 (40). C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>2</sub>.

#### 7'-Cloro-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4'-biquinolina (17)

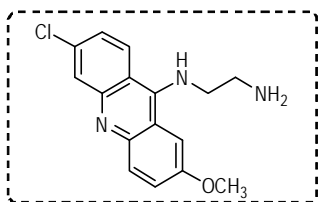


Sólido amarillo, rendimiento 85 %, *R<sub>f</sub>* = 0.5; IR (KBr): 2931<sub>(CH<sub>2</sub>)</sub> 1730<sub>(C=N)</sub>, 1514<sub>(CN)</sub> cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 8.84 (2-H, d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 8.07 (8-H, d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.05 (5-H, d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.57 (6-H, dd, *J* = 9.0, 2.2 Hz, 1H), 7.36 (3-H, d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.10-7.06 (5'-H, 7'-H, m, 2H), 6.63 (6'-H, d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.10 (8'-H, s, 1H), 2.91-2.60 (2'-H, 4'-Hab, m, 3H), 1.92-1.83 (3'-Hb, m, 1H), 1.50-1.40 (3'-Ha, m, 1H), 1.17 (CH<sub>3</sub>, d, *J* = 6.3 Hz, 3H). <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm): 152.7, 149.5, 148.1, 149.3, 134.9, 129.4, 128.9, 126.8, 124.8, 123.6, 121.6, 117.2, 119.7, 116.6, 113.0, 49.4, 40.8, 30.1, 20.8. GC-MS: *t<sub>R</sub>* = 25.42 min. MS (EI) *m/z* (%): 308 (M<sup>+</sup>, 100), 279 (40), 258 (45) 133 (40). C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>2</sub>.

#### 4.3.2 Síntesis de híbridos de quinacrina con sistemas heterocíclicos pequeños

##### *N*<sup>1</sup>-(6-Cloro-2-metoxiacridin-9-il)etano-1,2-diamina (49)

4.0 g (20.2 mmol) de 6,9-dicloro-2-metoxiacridina **48** y etilendiamina **34** (10.1 mmol) fueron calentados a 80 °C por 1 h bajo agitación y subsecuentemente a 140-150 °C por 7 h con agitación continua. La masa de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se basificó con 70 mL de NaOH 10%. La mezcla resultante se extrajo con cloroformo-metanol (20:1, 4 x 50 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo (10 mL) fue precipitado adicionando *n*-heptano (70 mL). El sólido resultante se purificó lavando con 40 mL de acetato de etilo.

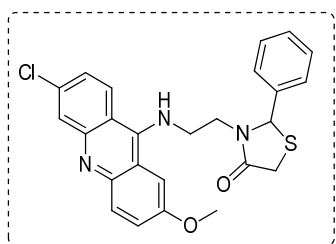


215 (90), 179 (55).

Sólido amarillo, rendimiento 89 % a partir de 6,9-dicloro-2-metoxiacridina y etilendiamina; pf 120-123 °C; IR (KBr): 3248<sub>(N-H)</sub>, 2893<sub>(CH<sub>2</sub>)</sub>, 1589<sub>(N-H)</sub>, 1142<sub>(C-N)</sub> cm<sup>-1</sup>. GC-MS: t<sub>R</sub> = 27.39 min. MS (EI) m/z (%): 284 (M<sup>+</sup>, 28), 258 (100), 243 (95),

### 3-(2-((6-Chloro-2-metoxiacridin-9-il)amino)etil)-2-feniltiazolidin-4-ona (**18**)

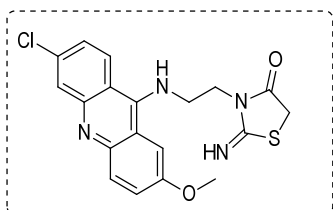
Una mezcla de aminoacridina **49** (4.51 mmol), benzaldehído (5.41 mmol) y ácido α-mercaptoacético (5.41 mmol) fue sometida a agitación y calentamiento a reflujo por 4-5 h, recolectando agua destilada como mezcla azeotrópica tolueno/agua en una trampa Dean-Stark. La masa de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el tolueno se removió por destilación al vacío. La masa obtenida fue disuelta en una mezcla de acetato de etilometanol (10:1, 150 mL), y sucesivamente basificada con 10% NaHCO<sub>3</sub> (50 mL), finalmente la fase orgánica fue separada, lavada con salmuera y secada sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Removiendo el disolvente a presión reducida se obtuvo el producto crudo que fue purificado por CC usando éter de petróleo y acetato de etilo.



Sólido naranja, rendimiento 80 %, *R<sub>f</sub>* = 0.4; pf 190-193 °C; IR (KBr): 3239<sub>(NH)</sub>, 1698<sub>(C=O)</sub> cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm): 8.68 (4-H, d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 8.17 (5-H, d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.07 (8-H, d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.91 (1-H, d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.70 (7-H, dd, *J* = 9.3, 1.9 Hz, 1H), 7.58 (3-H, dd, *J* = 9.3, 2.0 Hz, 1H), 7.35 (NH, t, 1H), 7.33-7.20 (2''-H, 3''-H, 4''-H, 5''-H y 6''-H, m, 5H), 4.01 (CH, s, 1H), 3.93-3.84 (1'-H, m, 2H), 3.70 (3'-H, s, 2H), 3.66-3.55 (2'-H, m, 2H), 2.08 (OCH<sub>3</sub>, s, 3H). <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm): 171.2, 161.3, 157.2, 148.0, 143.8, 141.6, 134.9, 129.4, 128.6 (2), 127.1, 126.9 (2), 124.8, 122.3, 121.6, 121.1, 119.7, 108.9, 108.3, 70.5, 55.8, 52.4, 46.5, 33.9. GC-MS: t<sub>R</sub> = 32.1 min. MS (IE) m/z (%): 329 (M<sup>+</sup>, No detectado). C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S.

*3-(2-((6-Cloro-2-metoxiacridin-9-il)amino)etil)-2-imino-tiazolidin-4-ona (19)*

0.50 g (4.50 mmol) de isotiocianato de potasio fueron disueltos en 5.0 mL de acetona anhidra bajo agitación vigorosa. Subsecuentemente, sobre esta solución se adicionó gota a gota 1.0 g (4.52 mmol) del compuesto **49** en acetona. La masa de reacción se agitó continuamente durante 7 h según monitoreo por TLC. Sin purificación posterior, sobre la masa resultante, 3.0 g de trietilamina (29.60 mmol) y una solución de cloruro de cloroacetilo en acetona anhidra (1.1 g, 9.30 mmol) fueron adicionadas durante 30 min a 0 °C. Posteriormente, se permitió que la masa de reacción alcanzara la temperatura ambiente y se prolongó la agitación por un periodo de 24 h. La masa amarilla resultante se neutralizó con 30 mL de bicarbonato de sodio 10 %, y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 mL). La fase orgánica se drenó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. Finalmente, el híbrido **19** fue purificado por CC usando mezclas de acetato de etilo y metanol (20:1) como fase móvil.

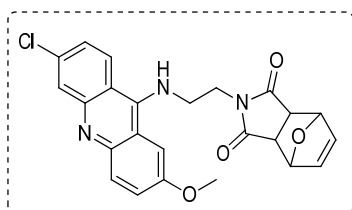


Sólido amarillo, rendimiento 65 %,  $R_f = 0.4$ ; pf 200-202 °C; IR (KBr): 3301<sub>(NH)</sub>, 1619<sub>(C=O)</sub>, 1558<sub>(C=N)</sub> cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$  (ppm): 8.20 (4-H, d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.83 (NH, t,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 7.79 (8-H, d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.58 (5-H, d,  $J = 2.9$  Hz, 1H), 7.54 (1-H, d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.42 (7-H, dd,  $J = 9.0, 2.9$  Hz, 1H), 7.22 (3-H, dd,  $J = 8.7, 2.0$  Hz, 1H), 4.09 (C=NH, d,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 3.92 (3'-H, s, 2H), 3.85 (OCH<sub>3</sub>, s, 3H), 3.71-3.55 (2'-H, m, 2H), 3.48-3.45 (1'-H, m, 2H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$  (ppm): 171.1, 145.2, 142.5, 130.2, 124.8, 123.9, 122.9, 114.2, 112.8, 112.6, 112.4, 112.1, 109.6, 109.4, 108.3, 55.4, 51.7, 42.9, 30.2. GC-MS:  $t_R = 32.1$  min. MS (IE) m/z (%): 400 (M<sup>+</sup>, No detectado). C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S.

*2-(2-((6-Cloro-2-metoxiacridin-9-il)amino)etil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-4,7-epoxiisindolo-1,3(2H)-diona (20)*

1.0 g (4.24 mmol) del precursor **49** fue disuelto en 5.0 mL de diclorometano anhidro bajo agitación vigorosa. Posteriormente, sobre esta mezcla se adicionó lentamente una solución de anhídrido (**43**) (0.7 g, 4.24 mmol) en diclorometano durante 30 min at 0 °C,

agitando el sólido formado por 2 h. El exceso de solvente se destiló a presión reducida, y el sólido remanente se filtró y se lavó con éter etílico. Sin purificación adicional, el ácido ámico obtenido (**20a**) se mezcló con 0.05 g (0.61 mmol) de acetato de sodio y se disolvió en 1.0 mL de anhídrido acético. La temperatura de reacción se ajustó a 60 °C y se mantuvo constante por un periodo de 5 h. Finalmente, la masa de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se neutralizó usando bicarbonato de sodio (1 mol/L). El precipitado formado fue filtrado, lavado con agua fría y secado al vacío. El híbrido **20** fue finalmente purificado por CC usando mezclas de acetato de etilo y metanol (20:1) como fase móvil y monitoreada por TLC.



Sólido amarillo, rendimiento 87 %,  $R_f = 0.7$ ; pf 115-120 °C; IR (KBr): 3440<sub>(NH)</sub>, 1697<sub>(C=O)</sub>  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 8.29 (4-H, d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 7.85 (8-H, d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.81 (5-H, d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 7.54 (1-H, d, 1H), 7.40 (7-H, dd,  $J = 1.5, 7.9$  Hz, 1H), 7.31 (3-H, dd,  $J = 1.5, 4.8$  Hz, 1H), 6.88 (NH, s, 1H), 6.50 (5'-H, s, 2H), 5.03 (4'-H, s, 2H), 3.95 (OCH<sub>3</sub>, s, 3H), 3.83-3.82 (2'-H, m, 2H), 3.73 (1'-H, t,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 2.76 (3'-H, s, 2H).  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 171.1 (2), 170.2, 145.2, 142.5 (2), 130.2, 128.7, 124.8, 123.9, 122.9, 114.8, 112.8, 112.6, 112.4, 112.1, 109.6, 109.4, 108.3 (2), 55.4, 55.2, 51.7 (2). GC-MS:  $t_R = 35.0$  min. MS (IE)  $m/z$  (%): 449 ( $\text{M}^{+\bullet}$ , No detectado).  $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_4$ .

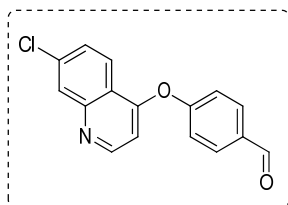
#### 4.3.3 Síntesis de híbridos de quinolina y diversas unidades bioactivas

##### *Procedimiento general para la síntesis de precursores quinolínicos 4-fenoxi-(formil)-sustituidos 21-24*

0.50 g (2.5 mmol) de 4,7-dicloroquinolina **33**, 0.37 g (3.01 mmol) de fenol **50-53** y 1.0 g (7.60 mmol) de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  fueron disueltos en 8 mL de DMF. La mezcla se sometió a reflujo bajo agitación vigorosa durante 8 h, según monitoreo por cromatografía de capa fina. La masa de reacción fue diluida en agua y extraída con diclorometano (2x30 mL). Posteriormente la fase orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se concentró al vacío y fue

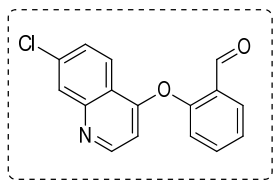
purificada por CC usando mezclas de éter de petróleo:acetato de etilo como eluentes con aumento gradual de polaridad, obteniendo los derivados quinolínicos 4-fenoxisustituídos **21-24**.

*4-(7-Cloroquinolin-4-iloxi)-benzaldehído (21)*



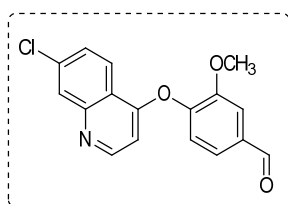
Sólido blanco, rendimiento 80 %,  $R_f = 0.5$ ; pf 130-135 °C; IR (KBr): 1698<sub>(C=O)</sub>, 1604<sub>(C=N)</sub>  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 10.03 (-CHO, s, 1H) 7.98-8.02 (3'-5'-H, dd,  $J = 8.6, 1.9$  Hz, 2H), 7.30-7.34 (2'-6'-H, dd,  $J = 8.5, 2.2$  Hz, 2H), 7.52-7.55 (6-H, dd,  $J = 8.9, 2.0$  Hz, 1H), 8.12 (8-H, d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 8.22 (5-H, d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 6.71 (3-H, d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 8.76 (2-H, d,  $J = 5.1$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 187.9, 161.5, 156.2, 152.2, 150.3, 136.5, 136.2, 129.6, 128.3, 128.3, 127.7, 126.4, 123.0, 121.9, 119.5, 104.9. CG-MS;  $t_R = 24.0$  min. EM (IE)  $m/z$  (%): 283 ( $\text{M}^{+\bullet}$ , 99), 219 (33), 121(100), 99 (49).  $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{NO}_2\text{Cl}$ .

*2-(7-Cloroquinolin-4-iloxi)-benzaldehído (22)*



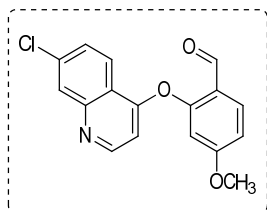
Sólido blanco, rendimiento 65 %,  $R_f = 0.5$ ; pf 80-83 °C; IR (KBr): 3239<sub>(C=N)</sub>, 1698<sub>(C=O)</sub>  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 10.03 (1H, s, -CHO) 7.98-8.02 (3'-5'-H, dd,  $J = 8.6, 1.9$  Hz, 2H), 7.30-7.34 (2'-6'-H, dd,  $J = 8.5, 2.2$  Hz, 2H), 7.52-7.55 (6-H, dd,  $J = 8.9, 2.0$  Hz, 1H), 8.12 (8-H, d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 8.22 (5-H, d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 6.71 (3-H, d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 8.76 (2-H, d,  $J = 5.1$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 187.9, 161.5, 156.2, 152.2, 150.3, 136.5, 136.2, 129.6, 128.3, 128.3, 127.7, 126.4, 123.0, 121.9, 119.5, 104.9. CG-MS.;  $t_R = 24.0$  min. EM (IE)  $m/z$  (%): 283 ( $\text{M}^{+\bullet}$ , 99), 219 (33), 121(100), 99 (49).  $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{NO}_2\text{Cl}$ .

#### 4-(7-Cloroquinolin-4-iloxi)-3-metoxibenzaldehído (23)



Sólido blanco, rendimiento 65 %,  $R_f = 0.4$ ; pf 140-143 °C; IR (KBr): 3239<sub>(C=N)</sub>, 1698<sub>(C=O)</sub> cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 10.02 (CHO, s, 1H), 3.85 (OCH<sub>3</sub>, s, 3H), 8.70 (2-H, d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 6.45 (3-H, d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 8.10 (8-H, d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 7.35 (6-H, d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.32 (5-H, d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.61 (2'-H, d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.53-7.58 (5'-6'-H, t,  $J = 9.1$  Hz, 2.0 Hz, 2H). <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 190.7, 160.8, 152.3, 152.2, 150.3, 147.6, 136.2, 135.1, 128.1, 127.2, 125.2, 123.4, 122.8, 119.4, 111.6, 104.1, 56.1. CG-MS.;  $t_R = 25.8$  min. EM (IE) m/z (%): 313 (M<sup>+</sup>, 98), 282 (32), 176 (100), 162 (35), 151 (34), 135 (48). C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>3</sub>Cl.

#### 3-(7-Cloroquinolin-4-iloxi)-4-metoxibenzaldehído (24)



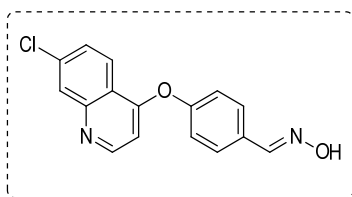
Sólido blanco, rendimiento 73 %,  $R_f = 0.4$ ; pf 70-73 °C; IR (KBr): IR (KBr): 1696<sub>(C=O)</sub>, 1604<sub>(C=N)</sub> cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 9.92 (CHO, s, 1H), 3.86 (OCH<sub>3</sub>, s, 3H), 8.64 (2-H, d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 6.39 (3-H, d,  $J = 5.2$ , 1H), 8.09 (8-H, d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.20 (6-H, d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 8.34 (5-H, d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.53-7.56 (3'-H, dd,  $J = 8.9$ , 2.0 Hz, 1H), 7.85-7.88 (4'-H, dd,  $J = 8.4$  Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.76 (6'-H, d,  $J = 2.0$ , 1H). <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 189.7, 161.2, 156.7, 152.1, 150.2, 142.8, 136.2, 130.5, 130.2, 128.1, 127.2, 123.4, 123.2, 119.4, 112.8, 103.4, 56.2. CG-MS.  $t_R = 26.4$  min. EM (IE) m/z (%): 313 (M<sup>+</sup>, 100), 282 (35), 176 (98), 162 (36), 151 (34), 135 (50). C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>3</sub>Cl.

#### Procedimiento general para la obtención de híbridos quinolínicos con el fragmento hidroxilamina 25-28

Una mezcla de benzaldehído **21-24** (14.13 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (17 mmol) y carbonato de sodio (17 mmol) fue homogeneizada en un mortero y adicionada a

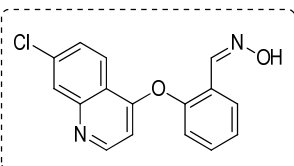
un Erlenmeyer de 25 mL. La mezcla fue irradiada en un horno microondas doméstico ajustado en potencia media-baja por un periodo de 5 min monitoreado por cromatografía en capa fina (CCF) señaló el fin de la reacción. Sobre la masa de reacción se adicionaron 15 mL de agua destilada, precipitando y filtrando la oxima formada. El producto crudo se fue lavado con agua (2x10 mL) y secado al vacío. Finalmente los productos puros fueron obtenidos por cromatografía en columna usando mezclas de éter de petróleo-acetato de etilo como fase móvil.

*3-((7-Chloroquinolin-4-il)oxi)-4-metoxibenzaldehído oxima (25)*



Sólido blanco, rendimiento cuant.,  $R_f = 0.4$ ; pf 170-173 °C; IR (KBr): 3239<sub>(C=N)</sub>, 1698<sub>(C=O)</sub>  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ),  $\delta$  (ppm): 10.02 (HC=N, s, 1H), 8.74 (2-H, d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 8.32 (5-H, d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 8.22 (N-OH, s, 1H), 8.10 (8-H, d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 7.75 (2',6'-H, d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.69 (6-H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz, 1H), 7.35 (3',5'-H, d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.71 (3-H, d,  $J = 5.1$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ),  $\delta$  (ppm): 187.9, 161.5, 156.2, 152.2, 150.3, 136.5, 136.2, 129.6, 128.3, 128.3, 127.7, 126.4, 123.0, 121.9, 119.5, 104.9. GC-MS:  $t_R = 27.5$  min. MS (IE)  $m/z$  (%): 280 ( $\text{M}^+$ , 100), 245 (60), 162 (50), 99 (45).  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_2$ .

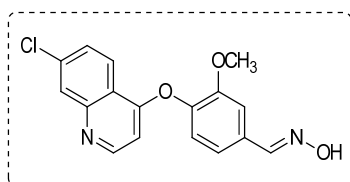
*2-((7-Chloroquinolin-4-il)oxi)-4-metoxibenzaldehído oxima (26)*



Sólido blanco, rendimiento cuant.,  $R_f = 0.4$ ; pf 158-160 °C; IR (KBr): 3239<sub>(C=N)</sub>, 1698<sub>(C=O)</sub>  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ),  $\delta$  (ppm): 10.02 (HC=N, s, 1H), 8.74 (2-H, d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 8.32 (5-H, d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 8.22 (N-OH, s, 1H), 8.10 (8-H, d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 7.75 (2',6'-H, d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.69 (6-H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz, 1H), 7.35 (3',5'-H, d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.71 (3-H, d,  $J = 5.1$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ),  $\delta$  (ppm): 187.9, 161.5, 156.2, 152.2, 150.3, 136.5, 136.2, 129.6, 128.3, 128.3, 127.7, 126.4, 123.0, 121.9,

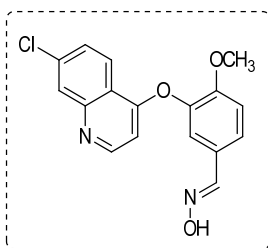
119.5, 104.9. GC-MS:  $t_R = 27.5$  min. MS (IE)  $m/z$  (%): 280 ( $M^+$ , 100), 245 (50), 162 (60), 99 (45).  $C_{16}H_{11}ClN_2O_2$ .

*4-((7-Cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxibenzaldehído oxima (27)*



Sólido blanco, rendimiento cuant.,  $R_f = 0.4$ ; pf 190-192 °C; IR (KBr): 3239<sub>(C=N)</sub>, 1698<sub>(C=O)</sub>  $cm^{-1}$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.02 (HC=N, s, 1H), 8.69 (2-H, d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 8.36 (5-H, d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 8.13 (N-OH, s, 1H), 8.09 (8-H, d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 7.69 (6-H, dd,  $J = 8.9, 2.0$  Hz, 1H), 7.59 (6'-H, dd,  $J = 8.7, 1.7$  Hz, 1H), 7.53 (2'-H, d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 7.32 (5'-H, d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 6.51 (3-H, d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 3.75 (OCH<sub>3</sub>, s, 3H).  $^{13}C$  RMN (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 190.7, 160.8, 152.3, 152.2, 150.3, 147.6, 136.2, 135.1, 128.1, 127.2, 125.2, 123.4, 122.8, 119.4, 111.6, 104.1, 56.1. GC-MS:  $t_R = 30.0$  min. MS (IE)  $m/z$  (%): 310 ( $M^+$ , 100), 279 (40), 176 (90), 99 (45).  $C_{17}H_{13}ClN_2O_3$ .

*3-((7-Cloroquinolin-4-il)oxi)-4-metoxibenzaldehído oxima (28)*

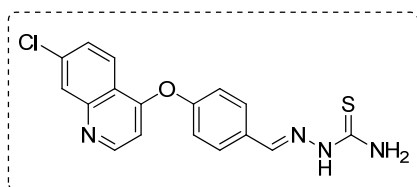


Sólido blanco, rendimiento cuant.,  $R_f = 0.4$ ; pf 180-183 °C; IR (KBr): 3239<sub>(C=N)</sub>, 1698<sub>(C=O)</sub>  $cm^{-1}$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.02 (HC=N, s, 1H), 8.68 (2-H, d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 8.35 (5-H, d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 8.21 (N-OH, s, 1H), 8.09 (8-H, d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.69 (6-H, dd,  $J = 8.9, 2.1$  Hz, 1H), 7.49 (2'-H, d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.36 (5'-H, d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.31 (6'-H, dd,  $J = 8.2, 1.6$  Hz, 1H), 6.51 (3-H, d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 3.74 (CH<sub>3</sub>, s, 3H).  $^{13}C$  RMN (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 189.7, 161.2, 156.7, 152.1, 150.2, 142.8, 136.2, 130.5, 130.2, 128.1, 127.2, 123.4, 123.2, 119.4, 112.8, 103.4, 56.2. GC-MS:  $t_R = 29.3$  min. MS (IE)  $m/z$  (%): 310 ( $M^+$ , 100), 279 (40), 176 (80), 99 (35).  $C_{17}H_{13}ClN_2O_3$ .

*Procedimiento general para la obtención de híbridos quinolínicos con fragmentos tiosemicarbazona*

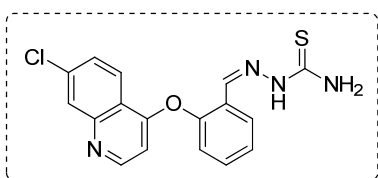
Una mezcla de 0.2 g de benzaldehído **21-24** (14.13 mmol) y 0.08 g de tiosemicarbazida (17 mmol) en 5 mL de etanol se sometieron a calentamiento (60 °C) en un balón de 25 mL hasta disolución completa. Posteriormente, sobre la solución resultante se agregaron gotas de ácido acético glacial. El precipitado formado se mantuvo bajo agitación y calentamiento durante 1 hora, según el monitoreo por CCF que señaló el fin de la reacción. Finalmente la masa de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el sólido formado se filtró y lavó con etanol frío, obteniendo los productos **29-32**.

*2-(4-((7-Cloroquinolin-4-il)oxi)benciliden)hidracincarbotioamida (29)*



Sólido blanco, rendimiento 90 %,  $R_f = 0.4$ ; pf 190-193 °C; IR (KBr): 3176<sub>(NH)</sub>, 3070-3065<sub>(NH<sub>2</sub>)</sub>, 1573<sub>(C=N)</sub>, 1265<sub>(S=O)</sub> cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$  (ppm): 11.51 (HC=N, s, 1H), 8.73 (2-H, d,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 8.22-8.26 (NH y 5-H, m, 2H), 8.13-8.06 (8-H, NH<sub>2</sub>, m, 3H), 7.97 (3'-H y 5'-H, d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 7.66 (6-H, d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.32 (2'-H y 6'-H, d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 6.69 (3-H, d,  $J = 4.6$  Hz, 1H). <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$  (ppm): 178.5, 159.0, 157.5, 153.5, 148.4, 146.8, 135.7, 130.2 (2), 129.6, 128.9, 128.7, 123.2, 121.4 (2), 115.9, 109.8. GC-MS:  $t_R = 32.9$  min. MS (IE) m/z (%): 353 (M<sup>+</sup>, No detectado). C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>4</sub>OS.

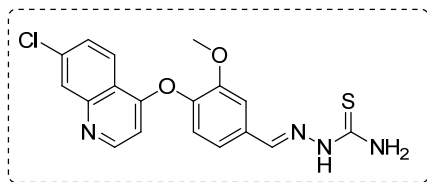
*2-(2-((7-Cloroquinolin-4-il)oxi)benciliden)hidracincarbotioamida (30)*



Sólido blanco, rendimiento 80 %,  $R_f = 0.3$ ; pf 180-183 °C; IR (KBr): 3175<sub>(NH)</sub>, 3071-3065<sub>(NH<sub>2</sub>)</sub>, 1573<sub>(C=N)</sub>, 1264<sub>(S=O)</sub> cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$  (ppm): 11.53 (HC=N, s, 1H), 8.74 (2-H, d,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 8.22-8.26 (NH y 5-H, m, 2H), 8.14-8.08 (8-H y NH<sub>2</sub>, m, 3H), 7.99 (3'-H y 5'-H, d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 7.70 (6-H, d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.29 (2'-H y 6'-H, d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 7.06 (3-H, d,  $J = 4.6$

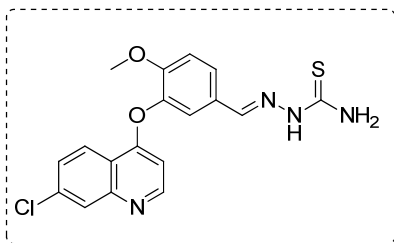
Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 178.5, 158.9, 159.0, 153.5, 148.4, 146.0, 135.7, 135.1, 131.7, 128.7, 128.9, 124.7 (2), 123.9, 123.2, 115.9, 109.8. GC-MS:  $t_R$  = 32.9 min. MS (IE) m/z (%): 353 ( $M^+$ , No detectado).  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{ClN}_4\text{OS}$ .

*2-(4-((7-Cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxibenciliden)hidracincarbotioamida (31)*



Sólido amarillo, rendimiento 76 %,  $R_f$  = 0.3; pf 145-148 °C; IR (KBr): 3178 $_{(\text{NH})}$ , 3070-3065 $_{(\text{NH}_2)}$ , 1573 $_{(\text{C}=\text{N})}$ , 1265 $_{(\text{S}=\text{O})}$ , 2916 $_{(\text{OCH}_3)}$   $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 11.54 (HCN, s, 1H), 8.68 (2-H, d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 8.34 (5-H, d,  $J$  = 9.0 Hz, 1H), 8.32 (NH, s, 1H), 8.20 (NH $_2$ , s, 2H), 8.09 (8-H, d,  $J$  = 4.5 Hz, 1H), 7.78 (2'-H, s, 1H), 7.68 (6-H, d,  $J$  = 9.0 Hz, 1H), 7.40 (6'-H, d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.34 (5'-H, d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 6.50 (3-H, d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 3.78 (OCH $_3$ , s, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 178.5, 159.0, 153.5, 151.7, 148.4, 146.8, 146.5, 135.7, 134.2, 128.9, 128.7, 128.6, 123.2, 122.5, 115.9, 111.7, 109.8, 56.1. GC-MS (IE) m/z (%): 329 ( $M^{+\bullet}$ , No detectado).  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$ .

*2-(3-((7-Cloroquinolin-4-il)oxi)-4-metoxibenciliden)hidracincarbotioamida (32)*



Sólido opaco, rendimiento 77 %,  $R_f$  = 0.3; pf 155-158 °C; IR (KBr): 3177 $_{(\text{NH})}$ , 3071-3065 $_{(\text{NH}_2)}$ , 1573 $_{(\text{C}=\text{N})}$ , 1264 $_{(\text{S}=\text{O})}$ , 2915 $_{(\text{OCH}_3)}$   $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 11.40 (HC=N, s, 1H), 8.70 (2-H, d,  $J$  = 5.0 Hz, 1H), 8.38 (5-H, d,  $J$  = 9.0 Hz, 1H), 8.13-8.08 (NH y 8-H, m, 2H), 8.08-8.02 (NH $_2$  y 6'-H, m, 3H), 7.71 (6-H, dd,  $J$  = 9.0, 1.4 Hz, 1H), 7.63 (2'-H, dd,  $J$  = 9.0, 1.5 Hz, 1H), 7.29 (3'-H, d,  $J$  = 9.0 Hz, 1H), 6.50 (3-H, d,  $J$  = 5.0 Hz, 1H), 3.74 (OCH $_3$ , s, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 178.5, 157.1, 153.5, 151.7, 148.4, 146.8, 146.5, 135.7, 134.2, 130.8, 128.7, 126.1, 123.2, 121.3, 115.9, 111.9, 109.8, 56.1. GC-MS (IE) m/z (%): 329 ( $M^{+\bullet}$ , No detectado).  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$ .

## REFERENCIAS

1. Ahmed, N.; Brahmhatt, K. G.; Sabde, S.; Mitra, D.; Singh, I. P.; Bhutani, K. K. Synthesis and anti-HIV activity of alkylated quinoline 2,4-diols. *Bioorg. Med. Chem.* 2010, 18, 2872-79.
2. Andries, K.; Verhasselt, P.; Guillemont, J.; Gohlmann, W. H.; Neefs, J.; Winkler, J.; Timmerman, P.; Zhu, M.; Lee, E.; Williams, P.; Chaffoy, D.; Huitric, E.; Hoffner, S.; Cambau, E.; Pernot, C.; Lounis, N.; Jarlier, V. *Science* 2005, 307, 223-7.
3. Archana, V. K.; Kumar, V. S. Synthesis of newer thiadiazolyl and thiazolidinonyl quinazolin-4(3H)-ones as potential anticonvulsant agents. *Eur. J Med Chem.* 2002, 37, 873-82.
4. Ameya, A.; Nandini, R. Synthesis and antimicrobial screening of 5-arylidene-2-imino-4-thiazolidinones. *Arkivoc.* 2007, 16, 148-55.
5. Andricopulo, D. A.; Yunes, A. R.; Filho, C. V.; Correa, R.; Filho, W. A.; Santos, R. A. Synthesis and analgesic properties of cyclic imides: Naphthalimide and bis-naphthalimide derivatives. *Acta Farm. Bonaerense* 1998, 17, 219-24.
6. Artursson, P. Prediction of drug absorption: Caco-2 and beyond. *PAMPA*. San Francisco, 2002.
7. An Information Portal to Biological Macromolecular Structures. <http://www.rcsb.org/pdb/explore.do?structureId=1M17>. Junio de 2010.
8. Bedoyaa, L. M.; Abadb, M. J.; Calongea, E.; Astudillo, S. L.; Gutierrez, C. M.; Kouznetsov, V. V.; Alcamia, J.; Bermejo, P. Quinoline-based compounds as modulators of HIV transcription through NF- $\kappa$ B and Sp1 inhibition. *Antiviral Res.* 2010, 87, 338-44.
9. Burgess, S.; Salzer, A.; Kelly, X. J.; Smilkstain, M. J.; Riscoe, K. M.; Peyton, H. D. A chloroquine like molecule designed to reverse resistance in *P. falciparum*. *J. Med. Chem.* 2006, 49, 5623-25.
10. Berlinier, R.; Earle, D.P. Studies on the chemotherapy of the human malarías. *J. Clin. Invest.* 1948, 27, 98-107.

11. Blanchet, J.; Zhu, J. Reeve's synthesis of 2-imino-4-thiazolidinone from alkyl (aryl) trichloromethylcarbinol revisited, a three-component process from aldehyde, chloroform and thiourea. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 4449-52.
12. Borhardt, R. T. Pharmaceutical profiling in drug discovery for lead selection. Arlington VA, AAPS, 2004, 451-466.
13. 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. *Mol. Pharm.* 2007, 4, 556-60.
14. Bighely, L. D.; Berge, S. M.; Monkhouse, D. C. Salt forms of drugs and absorption. *Encyclopedia of pharmaceutical technology.* Marcel Dekker, New York, 1995, Vol 3, 453-99.
15. Breitmaier, E. "Structure elucidation by NMR in organic chemistry a practical guide". John Wiley and Sons, England 2002, 3th, 21-23.
16. Banfi, E.; Scialino G.; Bragadin, C. M. Development of a microdilution method to evaluate Mycobacterium tuberculosis drug susceptibility. *J. Antimicrobial Chemotherapy* 2003, 52, 796-800.
17. Chauhan, P. M. S.; Agarwal, A.; Srivastaba, K.; Puri, S. K. Synthesis of substituted indole derivatives as a new class of antimalarial agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2005, 15, 3133-36.
18. Chibale, K.; Chiyanzu, I., Clarkson, C., Smith, P. J.; Lehman, J., Gut, J., Rosenthal, P. Design, synthesis and anti-plasmodial evaluation in vitro of new 4-aminoquinoline isatin derivatives. *Bioorg. Med. Chem.* 2005, 13, 3249-61.
19. Chibale, K.; Chipeleme, A.; Gut, J.; Rosenthal, P. Synthesis and biological evaluation of phenolic Mannich bases of benzaldehyde and (thio)semicarbazone derivatives against the cysteine protease falcipain-2 and a chloroquine resistant strain of Plasmodium falciparum. *Bioorg. Med. Chem.* 2007, 15, 273-82.
20. Coateny, R. Pitfalls in a Discovery: The Chronicle of Chloroquine. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1963, 12, 121-28.
21. Canete, R.; Escobedo, A. A.; Gonzalez, M. E.; Almirall, P. Randomized clinical study of five days apostrophe therapy with mebendazole compared to quinacrine in the treatment of symptomatic giardiasis in children. *World J. Gastroenterol.* 2006, 63, 6366-70.

22. Chang, C.; Lin-Hua, T.; Jantanavivat, C. Studies of a new antimalarial compound: Pyronaridine. *Trop. Med. Hyg.* 1992, 86, 7-10.
23. Calhoun, W.; Carlson, R.; Crossley, R.; Datko, L.; Dietrich, S.; Heatherington, D.; Marshall, L.; Meade, P.; Opalko, A.; Shepherd, R. Synthesis and Antiinflammatory Activity of Certain 5,6,7,8-Tetrahydroquinolines and Related Compounds. *J. Med. Chem.* 1996, 38, 1473-81.
24. Crousse, B.; Bégué, J.-P.; Bonnet-Delpon, D. Synthesis of 2-CF<sub>3</sub>-Tetrahydroquinoline and Quinoline Derivatives from CF<sub>3</sub>-N-Aryl-aldimine. *J. Org. Chem.* 2000, 65, 5009-13.
25. Comer, J. E. A. High throughput measurement of log D and pKa. *Methods and principles in medicinal chemistry*. Wiley-VCH 2003, Vol 18, 21-45.
26. Clark, D. E. In silico prediction of blood-brain barrier permeation. *Drug. Disc. Today* 2003, 8, 927-33.
27. Calculation of Molecular Properties and Bioactivity Score. [www.molinspiration.com/services](http://www.molinspiration.com/services). Marzo 22 de 2011.
28. Dascombe, M. J.; Drew, M.; Morris, H.; Wilairat, P.; Auparakkitanon, S.; Moule, W.; Alizadeh-Shekalgourabi, S.; Evans, P.; Lloid, M.; Dyas, A.; Carr, P.; Ismail, F. Mapping Antimalarial Pharmacophores as a Useful Tool for the Rapid Discovery of Drugs Effective in Vivo: Design, Construction, Characterization, and Pharmacology of Metaquine. *J. Med. Chem.* 2005, 48, 5423-36.
29. Deharo, E.; García, R. N.; Oporto, P.; Gimenez, A.; Sauvain, M.; Jullian, V.; Ginsburg, H. A non-radiolabeled ferriprotoporphyrin IX biomineralization inhibition test (FBIT) for the high throughput screening of antimalarial compounds. *Exp. Parasitology* 2002, 100, 252-56.
30. Diurno, M. V.; Mazzoni, O.; Izzo, A. A.; Bolognese, A. Synthesis and structure-activity relationships of 2-(substituted phenyl)-3-[3-(N,N-dimethylamino)propyl]-1,3-thiazolidin-4-ones acting as H<sub>1</sub>-histamine antagonists. *Il Farmaco* 1999, 54, 579-83.
31. Doran, A.; Obach, R. S.; Smith, B. J.; Hosea, N. A.; Becker, S.; Callegari, E. The impact of P-glycoprotein on the disposition of drugs targeted for indications of central nervous system. *Drug Metabol. Disp.* 2005, 33, 165-74.
32. Deng, L. and Hu, Y. Synthesis of novel norcantharidin derivatives with improved 1,3-dipolar cycloaddition. *Synth. Comm.* 2007, 37, 157-63.

33. Deng, L.; Hu, Y. Synthesis of novel norcantharidin derivatives of substituted aromatic amines with improved 1,3-dipolar cycloaddition. *Synth. Comm.* 2007, 42, 157-63.
34. Deng, L.; Liu, F.-M.; Wang, H.-Y. 1,3-dipolar cycloaddition reaction of novel 5,6-dehydronorcantharidin derivatives of substituted aromatic amines with potential antitumor activities. *J. Heterocyclic Chem.* 2005, 42, 13-18.
35. Deharo, E.; García, R. N.; Oporto, P.; Gimenez, A.; Sauvain, M.; Jullian, V.; Ginsburg, H. A non-radiolabeled ferriprotoporphyrin IX biomineralization inhibition test (FBIT) for the high throughput screening of antimalarial compounds. *Exp. Parasitology* 2002, 100, 252-56.
36. Di, L.; Kerns, E. H. Profiling drug-like properties in discovery research. *Curr. Opin. Chem. Biol.* 2003, 7, 402-08.
37. Egan, T.; Hunter, R.; Kaschula, C.; Marques, H.; Mispion, A.; Walderen, J. Structure-function relationship in aminoquinolines: effect of amino and chloro groups on quinoline hematine complex formation. *J. Med. Chem.* 2000, 43, 283-291.
38. Egan, W. J.; Merz, K. M.; Baldwin, J. J. Prediction of drug absorption using multivariate statistics. *J. Med. Chem.* 2000, 43, 3867-77.
39. El-Azab, A. S.; Al-Omar, M. A.; Ala, A. M. Naglaa, A. A. Design, synthesis and biological evaluation of novel quinazoline derivatives as potential antitumor agents: Molecular docking study. *Eur. J. Med. Chem.* 2010, 45, 4188-98.
40. Filho, V. C.; de Campos, F.; Correa, R.; Yunes, R. A.; Nunes, R. J. Aspectos químicos e potencial terapêutico de imidas cíclicas: uma revisão da literatura. *Quim. Nova* 2003, 26, 230-41.
41. Gerster, J.; Rohlfing, S.; Pecore, S.; Winandy, R.; Stern, R.; Landmesser, J.; Olsen, R.; Gleason, W. Synthesis, Absolute Configuration, and Antibacterial Activity of 6,7-Dihydro-5,8-dimethyl-9-fluoro-1-oxo-1H,5H-benzo[*ij*]quinolizine-2b-carboxylic Acid. *J. Med. Chem.* 1987, 30, 839-43
- Idan, C.; Cailean, C.; Smith, J.; Lehman, J.; Gut, J.; Philip, J.; Chibalea, K. Design, synthesis and anti-plasmodial evaluation in vitro of new 4-aminoquinoline isatin derivatives. *Bioorg. Med. Chem.* 2005, 13, 3249-61.
42. Goodell, J.; Madhok, A.; Hiasa, H.; Ferguson, D. Synthesis and evaluation of acridine- and acridone-based anti-herpes agents with topoisomerase activity. *Bioorg. Med. Chem.* 2006, 14, 5467-80.

43. Happi, C.; Gbotosho, G.; Folarin, O.; Bolaji, O.; Sowunmi, O.; Kyle, D.; Milhous, W.; Wirth, D.; Oduola, A. M. Association between mutations in plasmodium falciparum chloroquine resistance transporter and *P. falciparum* multidrug resistance 1 genes and in vivo amodiaquine resistance in *P. falciparum* malaria-infected children in Nigeria. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2006, 75, 155–61.
44. Hansch, C.; Leo, A.; Hoekaman, D. Exploring QSAR fundamentals and applications in chemistry and biology, John Wiley & Sons Ltd. New York, 1995, Vol 1.
45. Hattori, Y.; Nakanishi, N. Effects of Cyclosporin A and FK506 on Nitric Oxide and Tetrahydrobiopterin Synthesis in Bacterial Lipopolysaccharide-Treated J774 Macrophages. *Cell. Immunology* 1995, 165, 7-11.
46. Hansch, C.; Leo, A.; Mekapati, S. B.; Kurup, A. QSAR and ADME. *Bioorg. Med. Chem.* 2004, 12, 3391-400.
47. Idan, C.; Cailean, C.; Smith, J.; Lehman, J.; Gut, J.; Philip, J.; Chibalea, K. Design, synthesis and anti-plasmodial evaluation in vitro of new 4-aminoquinoline isatin derivatives. *Bioorg. Med. Chem.* 2005, 13, 3249-61.
48. Jain, M.; Vangapandu, S.; Sachdeva, S.; Sigh, S.; Singh, P. P.; Gena, G. B.; Tikoo, K.; Ramaro, P.; Kaul, C. L.; Jain, R. Discovery of a Bulky 2-tert-Butyl Group Containing Primaquine Analogue That Exhibits Potent Blood-Schizontocidal Antimalarial Activities and Complete Elimination of Methemoglobin Toxicity. *J. Med. Chem.* 2004, 47, 285-87.
49. Jindal, D. P.; Bedi, V.; Jit, B.; Karkra, N.; Guleria, S.; Bansal, R.; Paluszczak, A.; Hartmann, R. Synthesis and study of some new N-substituted imide derivatives as potential anticancer agents. *Il. Farmaco* 2005, 60, 283-90.
50. Jacquemond-Collet, I.; Hannedouche, S.; Fabre, N.; Fourasté, I; Moulis, C. Two tetrahydroquinoline alkaloids from *Galipea officinalis*. *Phytochemistry* 1999, 51, 1167-69.
51. Johnson, R. L. *Physiology of gastrointestinal Trac.* Academic Press. New York, 4<sup>th</sup> Ed, 1999, Vol 1, 1261-66.
52. Johnson, K. C.; Swindell, A. C. Guidance in the setting of drug particle size specification to minimize variability in absorption. *Pharm. Res.* 1996, 13, 1795-98.
53. Jorgensen, W. L.; Duffy, E. M. Prediction of drug solubility from structure. *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 2002, 54, 355-66.

54. Kouznetsov, V. V.; Gómez-Barrio, A. Recent developments in the design and synthesis of hybrid molecules based on aminoquinoline ring and their antiplasmodial evaluation. *Eur. J. Med. Chem.* 2009, 44, 3091-113.
55. Krogstad, D. J.; De, D.; Krogstad, F. M.; Byers, L. D. Structure–Activity Relationships for Antiplasmodial Activity among 7-Substituted 4-Aminoquinolines. *J. Med. Chem.* 1998, 41, 4918-26.
56. Kontoyiannis, D.; Mantadakis, E.; Samonis, G. Systemic mycoses in the immunocompromised host: an update in antifungal therapy. *J. Hosp. infec.* 2003, 53, 243-58.
57. Kumar, A.; Srivastava, K.; Kumar, R.; Puri, S. K.; Chauhan, P. M. S. Synthesis of new 4-aminoquinolines and quinoline-acridine hybrids as antimalarial agents. *Bioorg. Med. Chem.* 2010, 15, 7059-63.
58. Kobayashi, Y.; Hirata, K.; Tanaka, H.; Yamada, T. Quinacrine administration to a patient with Creutzfeldt-Jakob disease who received a cadaveric dura mater graft--an EEG evaluation. *Rinsho Shinkeigaku* 2003, 50, 403-08.
59. Kok, S.; Gambari, R.; Yuen, M.; Lin, E. Synthesis and anti-cancer activity of benzothiazole containing phthalimide on human carcinoma cell lines. *Bioorg. Med. Chem.* 2008, 16, 3626-31.
60. 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, 2721-50.
61. Kerns, E.; Di, L. Drug-like Properties: Concepts, Structure Design and Methods. *From ADME to Toxicity optimization*. Academic Press, San Diego, 2008, 37-312.
62. Kuhn, B.; Gerber, P.; Schulz, T.; Stahl, M. Validation and use of the MM-PBSA approach for drug discovery. *J. Med. Chem.* 2005, 48, 4040-48.
63. le Maréchal, M. A.; Robert, A.; Leban, I. Gem dicyano epoxides synthetic equivalents of ketene dications: synthesis of thiazolidinone-4 by reaction with substituted thioureas and evolution in particular (cyanoformyl aryl) methylene-2 by reaction with benzoxazole thioxo-2-benzoxazole. *Tetrahedron* 1990, 46, 453-64.
64. Lipinski, C. A. Drug-like properties and the causes of poor solubility and poor permeability. *J. Pharm. Toxicol. Methods* 2000, 44, 235-49.

65. 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. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 1997, 23, 3-25.
66. Lombardo, F.; Obach, R. S.; Shalaeva, M. Y.; Gao, F. Prediction of volume of distribution values in humans for neutral and basic drugs using physicochemical measurements and plasma protein binding data. *J. Med. Chem.* 2002, 45, 2867-76.
67. Madrid, P.; Liou, A.; DeRisi, J.; Guy, R. Incorporation of an intramolecular hydrogen-bonding motif in the side chain of 4-Aminoquinolines enhances activity against drug-resistant *P. falciparum*. *J. Med. Chem.* 2006, 49, 4535-43.
68. Macherey, A. C.; Dansette, P. Chemical mechanisms of toxicity: *The practice of medicinal chemistry*. 2th, Elsevier Ac. Press, Amsterdam, 2003, 545-560.
69. Martirosyana, A. R.; Rahim-Bata, R.; Freeman, A. B.; Clarke, C. D.; Howard, R. L.; Strobla, J. S. Differentiation-inducing quinolines as experimental breast cancer agents in the MCF-7 human breast cancer cell model. *Biochem. Pharm.* 2004, 68, 1729-38.
70. McCormick, J. L. McKee, T. C.; Cardellina, J. H.; Boyd, M. R. HIV Inhibitory Natural Products. 26.1 Quinoline Alkaloids from *Euodia roxburghiana*. *J. Nat. Prod.* 1996, 59, 469-71.
71. Melendez, M. C.; Kouznetsov, V. V.; Sortino, M. A.; Álvarez, S. L. Zacchino, A. S. In vitro antifungal activity of polyfunctionalized 2-(hetero)arylquinolines prepared through imino Diels–Alder reactions. *Bioorg. Med. Chem.* 2008, 16, 7908-20.
72. Musonda, C. C; Whitlock, A.; Witty, M. J.; Burn, R.; Kaiser, Marcel. Chloroquine-astemizole hybrids with in vitro and in vivo antiplasmodial activity. *Bioorg. Med. Chem.* 2009, 19, 481-84.
73. Mandagere, A. K.; Thompson, T. N.; Hwang, K. K. Graphical model for estimating oral bioavailability of drugs in humans and other species from their Caco-2 permeability and in vivo liver enzyme metabolic stability rates. *J. Med. Chem.* 2002, 45, 304-11.
74. Mandal, S.; Moudgil, M.; Mandal, S. K. Rational drug design. *Eur. J. Pharm.* 2009, 625, 90-100.
75. Nam, S. B.; Kim, H.; Oh, C-H.; Lee, H. S.; Cho, S. J.; Sim, B. T.; Hah, J.-M.; Kim, J. D.; Choi, H. J.; Yoo, H. K. Aminoquinoline derivatives with antiproliferative activity against

- melanoma cell line. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2009, 19, 3517-20.
76. Nallan, L.; Bauer, K.; Bendale, P.; Rivas, K.; Yokoyama, K.; Horne, C.; Pendyala, P.; Floyd, D.; Lombardo, L. "Protein Farnesyltransferase Inhibitors Exhibit Potent Antimalarial Activity. *J. Med. Chem.* 2005, 48, 3704-13.
77. Nose, A.; Kudo, T. Reduction of Heterocyclic Compounds. II. Reduction of Heterocyclic Compounds with Sodium Borohydride-Transition Metal Salt Systems. *Chem. Pharm. Bull.* 1984, 32, 2421-25.
78. Natarajan, J. K.; Alumasa, J. N.; Yearick, K.; Ekoue-Kovi, K. A.; Casabianca, L. B.; de Dios, A. C.; Wolf, C.; Roepe, P. D. 4-N-, 4-S-, and 4-O-Chloroquine Analogues: Influence of Side Chain Length and Quinolyl Nitrogen pKa on Activity vs Chloroquine Resistant Malaria. *J. Med. Chem.* 2008, 51, 3466-79.
79. Ottaná, R.; Maccari, R.; Barreca, M.; Bruno, G.; Rotodndo, A.; Rossi, A.; Chiricosta, G.; Vigorita, M. 5-arylidene-2-imino-4-thiazolidinones: Design and synthesis of novel anti-inflammatory agents. *Bioorg. Med. Chem.* 2005, 13, 4243-52.
80. Opera, T. I.; Davis, A. M.; Teage, S. J.; Leeson, P. D. Is there a difference between leads and drugs? A historical perspective. *J. Chem. Info. and . Comp. Sciences* 2001, 41, 1308-15.
81. Piarulli, U.; Regalia, N.; Mortoni, A.; Martinelli, M.; Gagliardia, S. Microwave-assisted solvent-free synthesis of a quinoline-3,4-dicarboximide library on inorganic solid supports. *Tetrahedron Lett.* 2004, 43, 6623-27.
82. Pardridge, W. M. Transport of small molecules through the blood-brain barrier: biology and methodology. *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 1995, 15, 5-36.
83. Pardige, W. M. Log BB, PS prodrugs and in silico models of drug brain penetration. *Drug. Disc. Today* 2004, 9, 392-93.
84. Pardige, W. M. Transport of small molecules through the blood-brain barrier: biology and methodology. *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 1995, 15, 5-36.
85. Pardige, W. M. CNS drug design based on principles of blood-brain barrier transport. *J. Neurochem.* 1998, 70, 1781-92.
86. Raja, V.; Haq, W.; Srivastava, K.; Puri, K.; Katti, S. Synthesis and Antimalarial Activity of Side Chain Modified 4-Aminoquinoline Derivatives. *J. Med. Chem.* 2007, 50, 394-98.

87. Rawal, R. K.; Prabhakar, Y. S.; Katti, S. B.; De Clercq, E. 2-(Aryl)-3-furan-2-ylmethyl-thiazolidin-4-ones as selective HIV-RT Inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* 2005, 13, 6771-76.
88. Reichel, A. The role of blood-brain barrier studies in the pharmaceutical industry. *Curr. Drug. Metab.* 2006, 7, 183, 183-203.
89. Rueping, M.; Theissmann, T.; Antonchick, A. P. Metal-Free Brønsted Acid Catalyzed Transfer Hydrogenation - New Organocatalytic Reduction of Quinolines. *Synlett* 2006, 1071-74.
90. Silverman, R.B. The organic chemistry of drug design and drug action. Academic Press, San Diego., 1992, p. 1-4.
91. Stork, G.; Niu, D.; Fujimoto, A.; Koft, E. R.; Balkovec, J. M.; Tata, J. R. ; Dake, G. R. The First Stereoselective Total Synthesis of Quinine. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 3239-42.
92. Schlittler, E. Treatises of the Medical-chemical research sites of Farbenfabriken Bayer Aktiengesellschaft. *J. Am. Chem. Soc.* 1957, 79, 4820-21.
93. Singh, T.; Stein, R. G.; Biel, J. H. Antimalarials. 3,3'-Dinitro(or amino)-4,4'-di(substituted amino)diphenyl sulfones. *J. Med. Chem.* 1969, 12, 68-71.
94. Singh, T.; Stein, R. G.; Hoops, J. F.; Biel, J. H.; Hoya, W. K.; Cruz, D. R. Antimalarials. Some 9-substituted amino-6-chloro-2-methoxyacridines. *J. Med. Chem.* 1971, 14, 283-86.
95. Stauffer, F.; Maira, S.-M.; Furet, P.; Echeverría, C. G. Imidazo[4,5-c]quinolines as inhibitors of the PI3K/PKB-pathway. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2008, 18, 1027-30.
96. Solomon, R. V.; Hu, C.; Lee, H. Hybrid pharmacophore design and synthesis of isatin-benzothiazole analogs for their anti-breast cancer activity. *Bioorg. Med. Chem.* 2009, 17, 7585-92.
97. Shi, A.; Nguyen, A. T.; Battina, S K.; Rana, S.; Takemoto, J. D.; Chiangd, P. K.; Huaa, D. H. Synthesis and anti-breast cancer activities of substituted quinolines. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2008, 18, 3364-68.
98. Singh, I. P.; Bharate, S. B.; Ghutani, K. K. Anti-HIV natural products. *Curr. Sci.* 2005, 89, 269-90.
99. Sunduru, N.; Srivastava, K.; Kumar, R. S.; Puri, S. K.; Saxena, J. K.; Chauhan, P. M.

- S. Synthesis of novel thiourea, thiazolidinedione and thioparabanic acid derivatives of 4-aminoquinoline as potent antimalarials. *Bioorg. Med. Chem.* 2009, 19, 2570-73.
100. Sedlák, M.; Hanusek, J.; Macháek, V.; Hejtmánková, L. Synthesis and ring transformation of substituted S-(1-phenylpyrrolidine-2-ones-3-yl)isothiuronium salts to substituted 2-imino-5-[2 (phenylamino)ethyl]thiazolidin-4-ones. *J. Heterocyc. Chem.* 2002, 39, 1105-07. Yavari, I.; Hosseini, N.; Moradi, L. Efficient synthesis of highly functionalized thiazolidine-4-ones under solvent free conditions. *Monatsh. Chem.* 2008, 139, 133-36.
101. Schrodinger Inc. [www.schrodinger.com](http://www.schrodinger.com).
102. Stenberg, P.; Norinder, U. S.; Luthman, K.; Artursson, P. Experimental and computational screening models for the prediction of intestinal drug absorption. *J. Med. Chem.* 2001, 44, 1927-37.
103. Smilkstein, M.; Sriwilaijaroen, N.; Kelly, J. X.; Wilairat, P.; Riscoe, M. Simple and inexpensive fluorescence-based technique for high-throughput antimalarial drug screening. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2004, 48, 1803-06.
104. Toubi, E.; Kessel, A.; Rosner, I.; Rozenbaum, M.; Paran, D.; Shoenfeld, Y. The reduction of serum B-lymphocyte activating factor levels following quinacrine add-on therapy in systemic lupus erythematosus. *Scand. J. Immunol.* 2006, 12, 299-303.
105. Tomašić, T.; Zidar, N.; Mueller-Premru, M.; Kikelj, D.; Peterlin, L. Synthesis and antibacterial activity of 5-ylidenethiazolidin-4-ones and 5-benzylidene-4,6-pyrimidinediones. *Eur. J. Med. Chem.* 2010, 45, 1667-72.
106. Trager, W.; Jensen, J. Human malaria parasites in continuous culture. *Science* 1976, 193, 673-75.
107. Unangst, P.; Connor, D.; Cetenko, W.; Sorenson, R.; Kostland, C.; Sircar, J.; Wright, C.; Scherier, D.; Dyer, R. Synthesis and biological evaluation of 5-[[3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyphenyl]methylene]oxazoles, -thiazoles, and -imidazoles: novel dual 5-lipoxygenase and cyclooxygenase inhibitors with anti-inflammatory activity. *J. Med. Chem.* 1994, 37, 322-28.
108. United States Environmental Protection Agency. <http://www.epa.gov/oppt/sf/pubs/oncologic.htm>. Marzo 22 de 2011.
109. Vargas, M. L. Y.; Castelli, M. V.; Kouznetsov, V. V.; Urbina, G. J.; Lopez, 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. *Bioorg. Med. Chem.* 2003, 11, 1531-50.
110. Vangapandu, S.; Jain, M.; Jain, R.; Kaur, S.; Singh, P. P. Ring-substituted quinolines as potential anti-tuberculosis agents. *Bioorg. Med. Chem.* 2004, 12, 2501-208.
111. Van Dyke, K.; Lantz, C. Quinacrine: mechanisms of antimalarial action. *Science* 1970, 169, 492-93.
112. Veber, D. F.; Jhonson, S. R.; Cheng, H-Y.; Smith, B. R.; Ward, K. W.; Kopple, K. D. Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. *J. Med. Chem.* 2002, 45, 2615-23.
113. van de Waterbeemd, H.; Smith, D. A.; Beament, K.; Walker, D. K. Property-based design: optimization of drug absorption and pharmacokinetics. *J. Med. Chem.* 2001, 44, 1313-33.
114. Valko, K.; Du, C. M.; Bevan, C. D.; Reynolds, D.; Abraham, M. H. High throughput lipophylicity determination: Comparison with measured and calculated log P/log D values. *Helvetica Chim. Acta* 2001, 45, 127-82.
115. Woster, P.M. Annual reports in medicinal chemistry, Chapter 10: New therapies for parasitic infection. Academic press, San Diego, 2001, p. 99-101.
116. Wiesner, J.; Hassan, J.; Schlitzer, M. New antimalarial drugs. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2003, 42, 5274-93.
117. Ward, S. A.; O'Neill, P. M.; Stocks, P. A.; Raynes, K. J.; Bray, P. G.; Park, B. K. Novel Short Chain Chloroquine Analogues Retain Activity Against Chloroquine Resistant K1 Plasmodium falciparum. *J. Med. Chem.* 2002, 45, 4975-83.
118. Wang, G.; Yang, G.; Ma, Z.; Tian, W.; Fang, B.; Li, L. Synthesis and Antifungal Activity of Some 6H-thiochromeno[4,3-b]quinolines. *Int. J. Chem.* 2010, 2, 19-25.
119. World Health Organization. Global Tuberculosis control; Report 2001; Geneva, Switzerland; WHO/TB/2001.287.
120. Yalkowsky, S.; Banerjee, S. Aqueous solubility: methods of estimation for organic compounds. Marcel Dekker, New York, 1992.
121. Zhang, H.; Solomon, R. V.; Hu, C.; Ulibarri, G.; Lee, H. Synthesis and in vitro

cytotoxicity evaluation of 4-aminoquinoline derivatives. *Biomed. Pharmacother.* 2008, 62, 65-67.

122. Zimichev, A. V.; Zemtsova, M. N.; Trakhtenber, P. L. Synthesis and antibacterial activity and antifungal activity of 2-R-4R'-quinolines. *Pharm. Chem. J.* 2009, 43, 11-12.

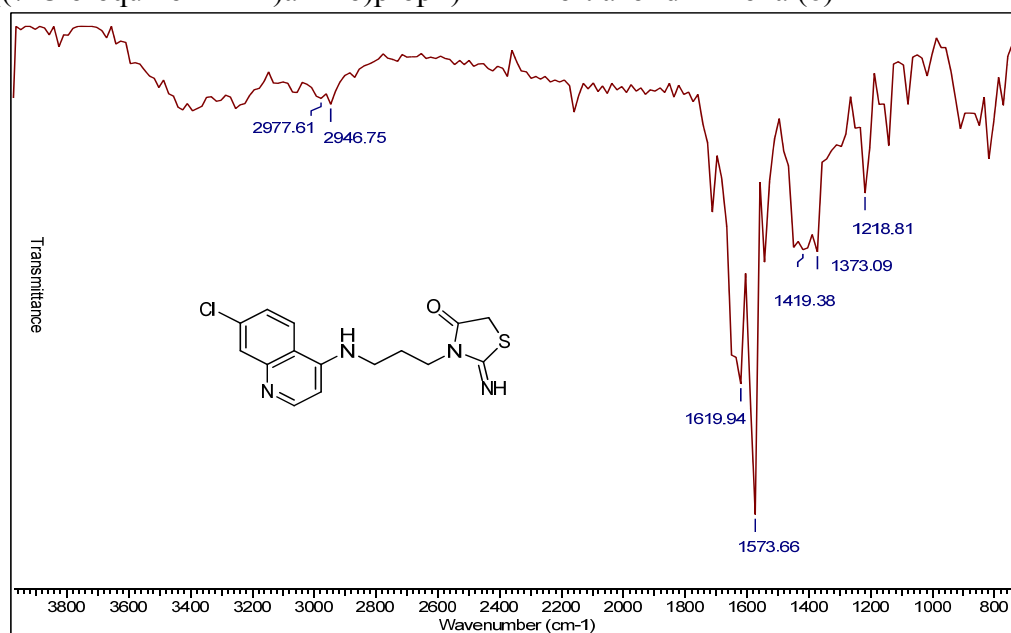
123. Zipper, J.; Mendel, M. Alterations in fertility induced by unilateral intrauterine insatalation of cytotoxic compounds. *Gyneacol. Obstet.* 1968, 30, 971-80.

124. Zhou, H.; Wu, S.; Zhai, S.; Liu, A.; Sun, Y.; Li, R.; Zhang, Y.; Ekins, S.; Swaan, P. W.; Fang, B.; Zhang, B.; Yan, B. Design, Synthesis, Cytoselective Toxicity, Structure-Activity Relationships, and Pharmacophore of Thiazolidinone Derivatives Targeting Drug-Resistant Lung Cancer Cells. *J. Med. Chem.* 2008, 51, 1242-51.

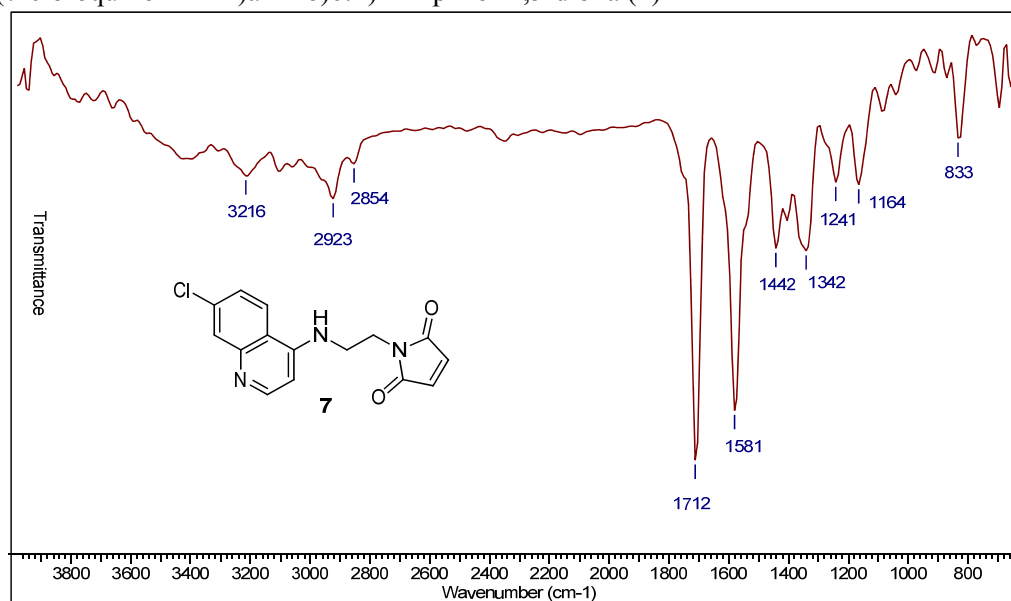
## ANEXOS

### Anexo A. Espectros IR de compuestos seleccionados

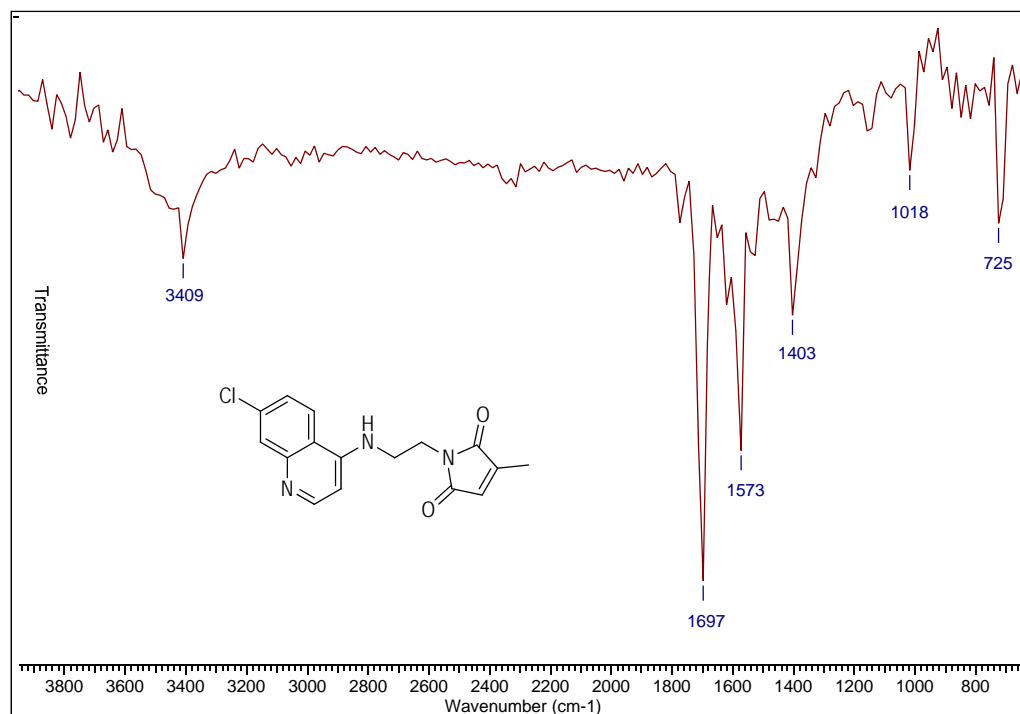
3-(3-((7-Cloroquinolin-4-il)amino)propil)-2-imino-tiazolidin-4-ona (6)



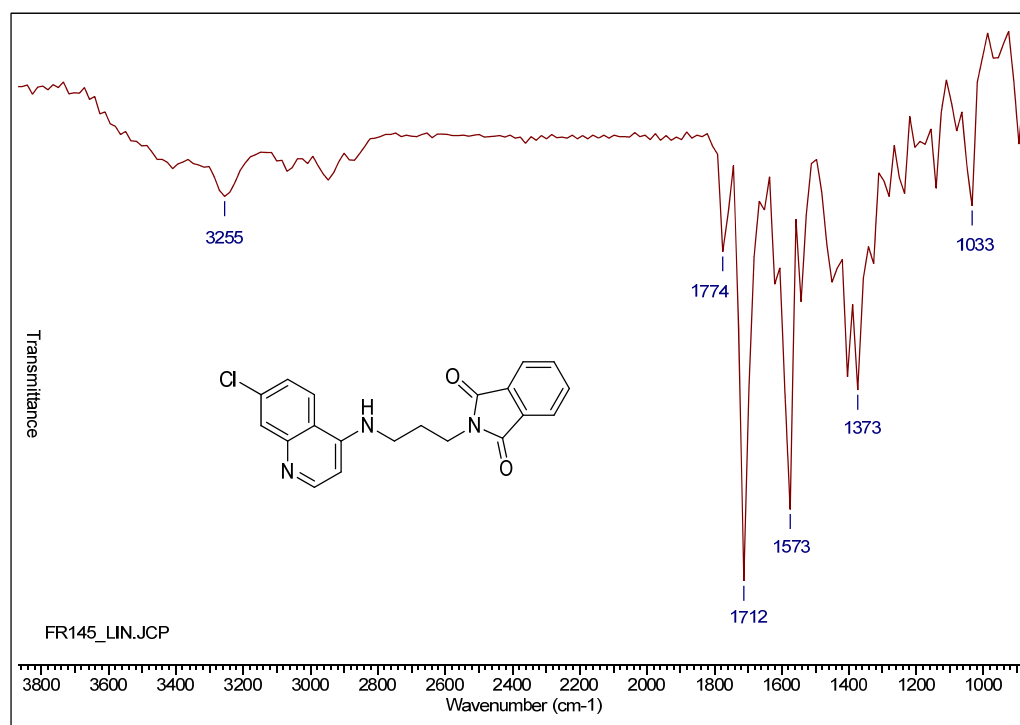
1-(2-((7-cloroquinolin-4-il)amino)etil)-1H-pirrol-2,5-diona (7)



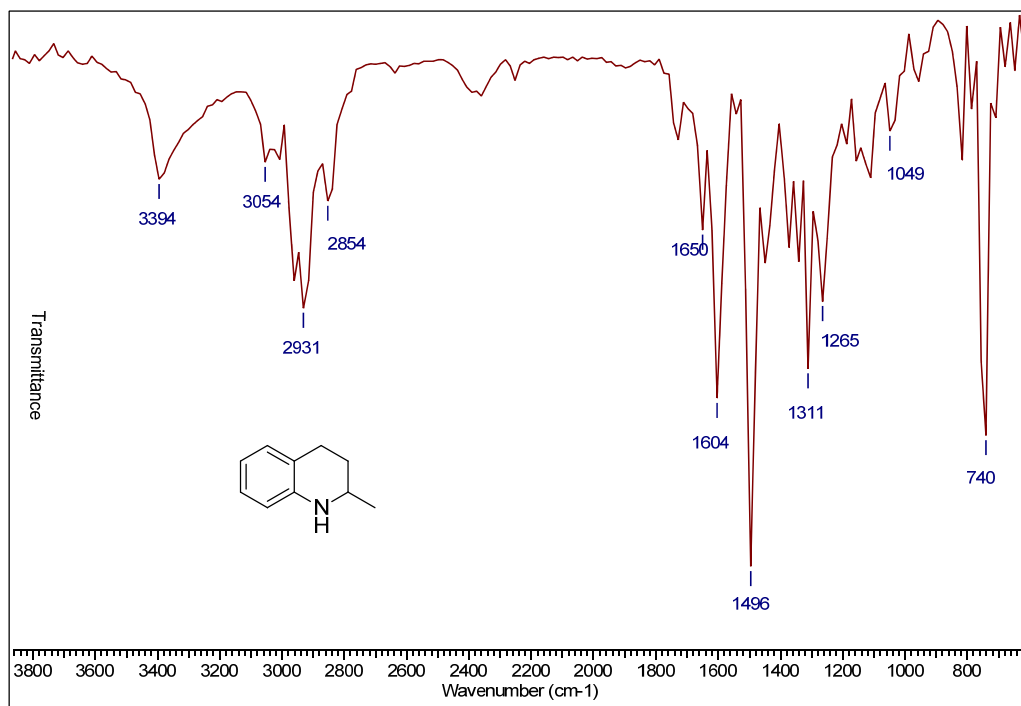
1-(2-((7-Chloroquinolin-4-il)amino)etil)-3-metil-1H-pirrol-2,5-diona (**9**)



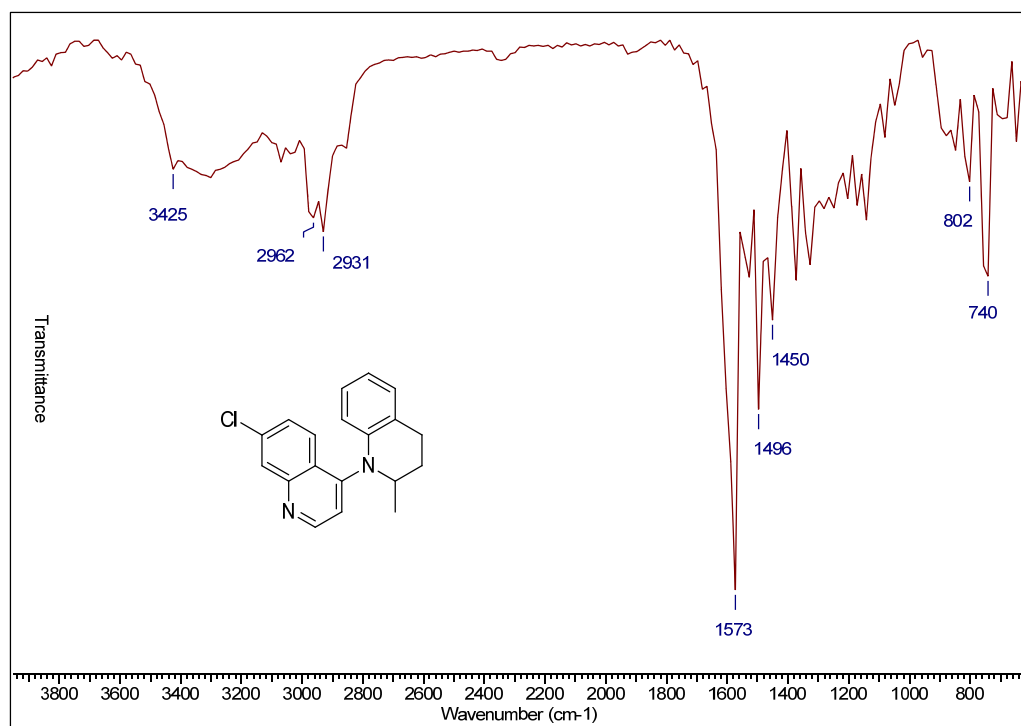
2-(3-((7-Chloroquinolin-4-il)amino)propil)isoindolin-1,3-diona (**14**)



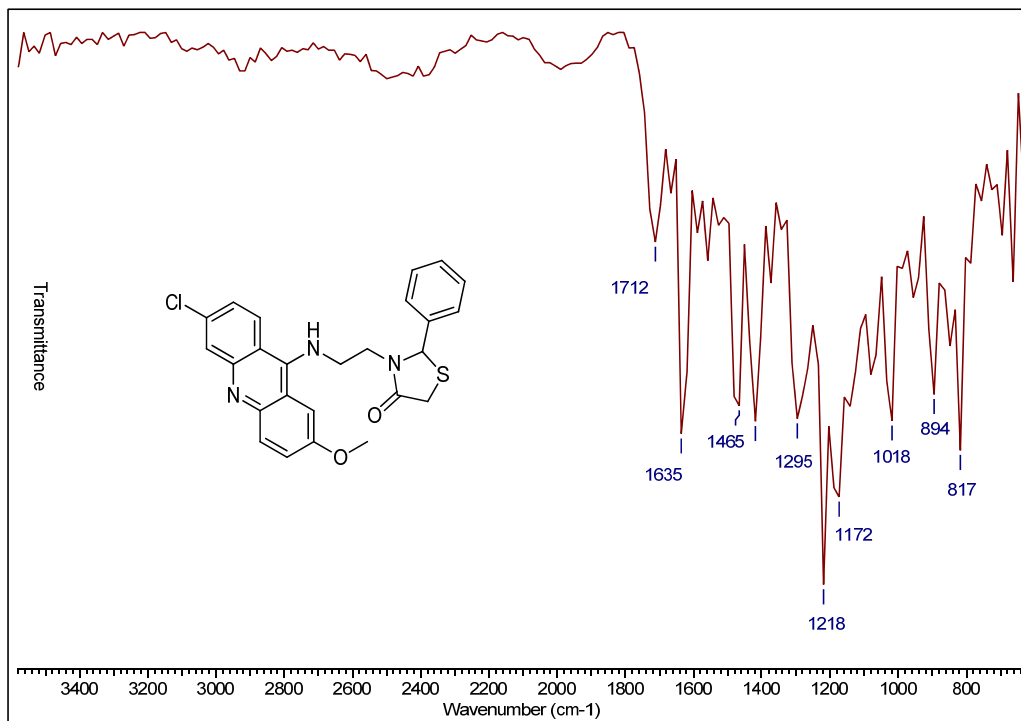
2-Metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (**46**)



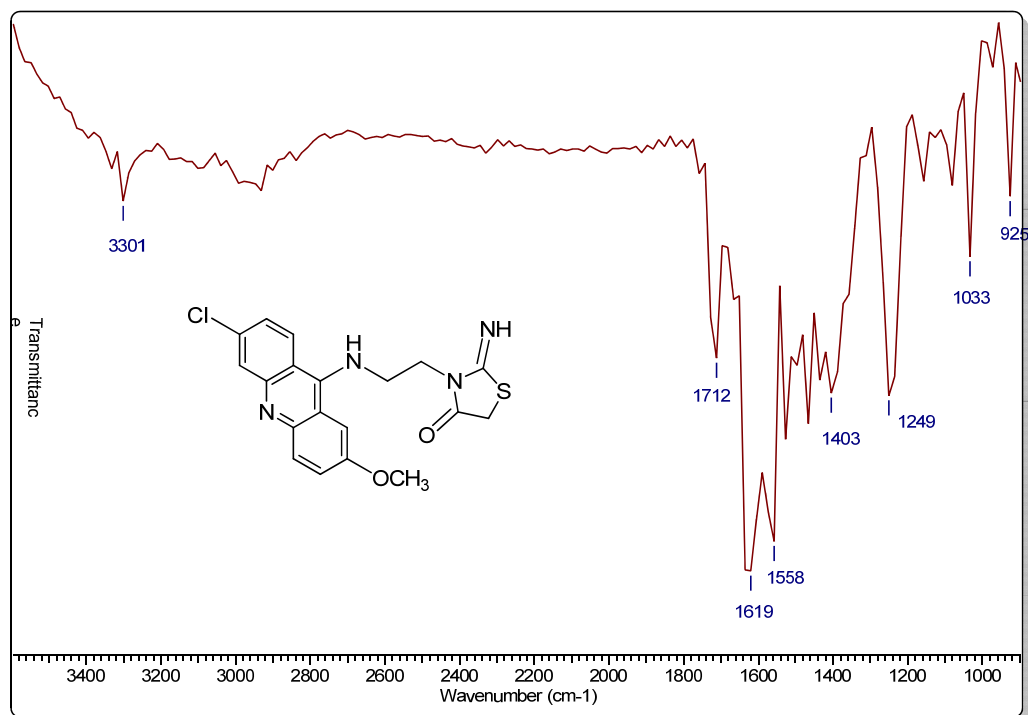
7'-Cloro-2-metil-3,4-dihidro-2H-1,4'-biquinolina (**16**)



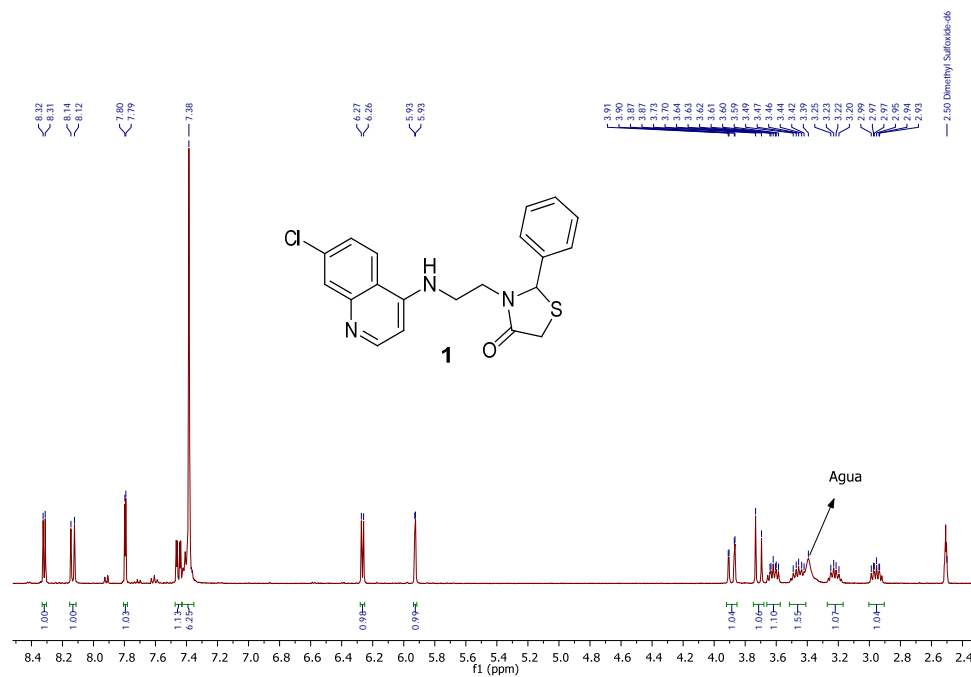
3-(2-((6-Chloro-2-metoxiacridin-9-il)amino)etil)-2-feniltiazolidin-4-ona (**18**)



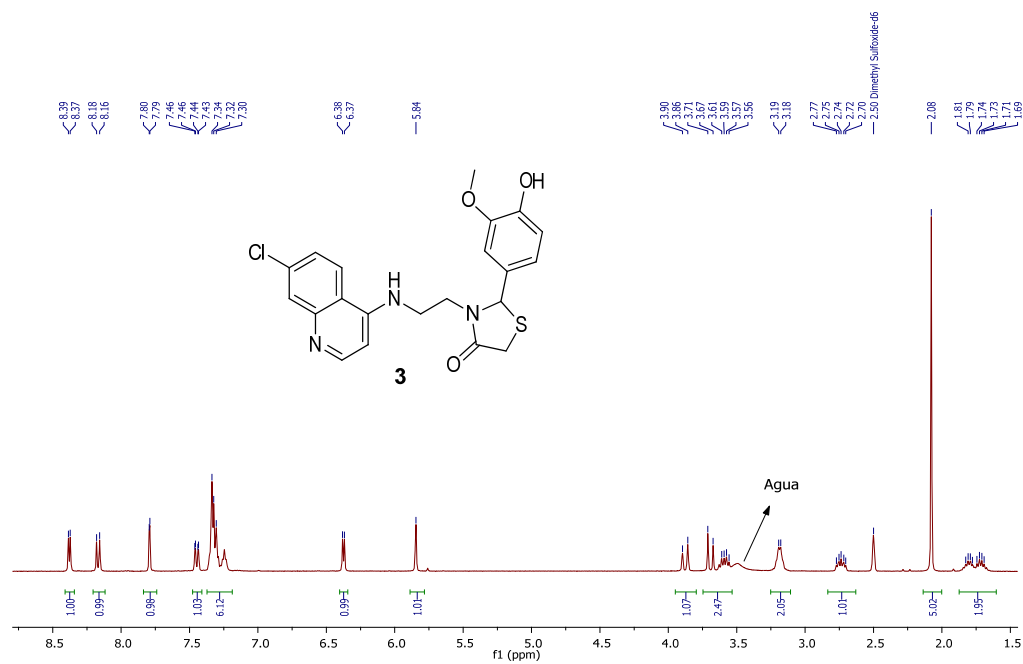
3-(2-((6-Chloro-2-metoxiacridin-9-il)amino)etil)-2-imino-tiazolidin-4-ona (**19**)



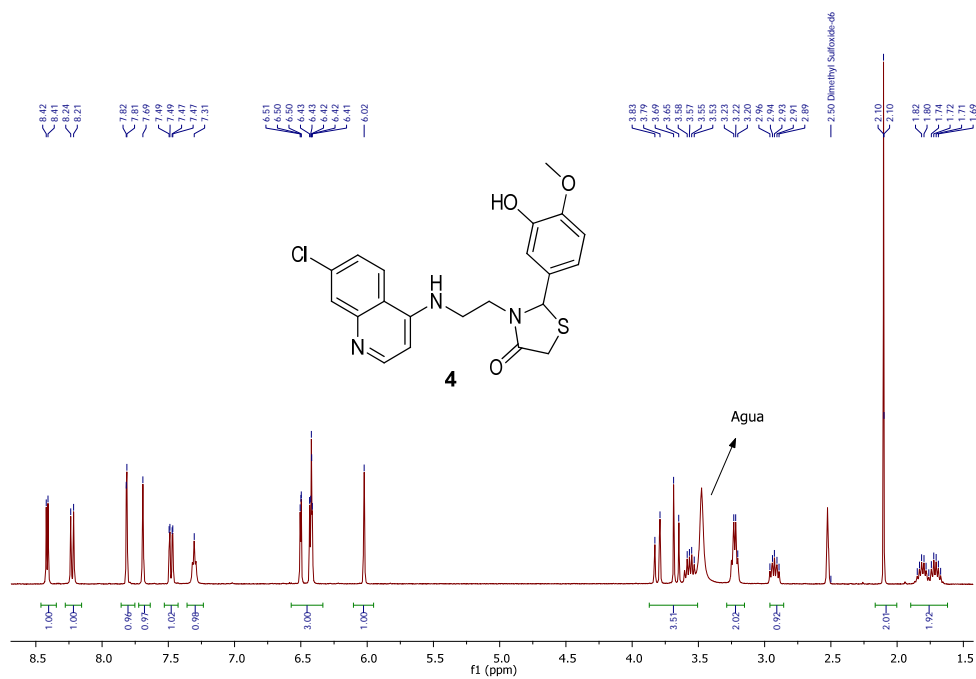
## Anexo B. Espectros RMN de compuestos seleccionados



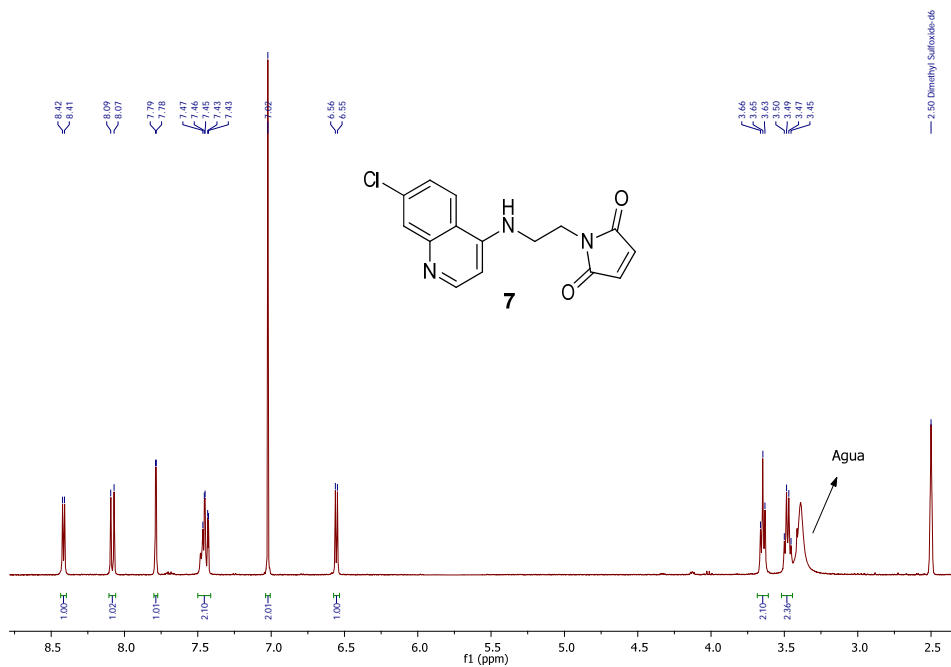
## 3-(2-((7-Chloroquinolin-4-il)amino)etil)-2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)tiiazolidin-4-one (**3**)



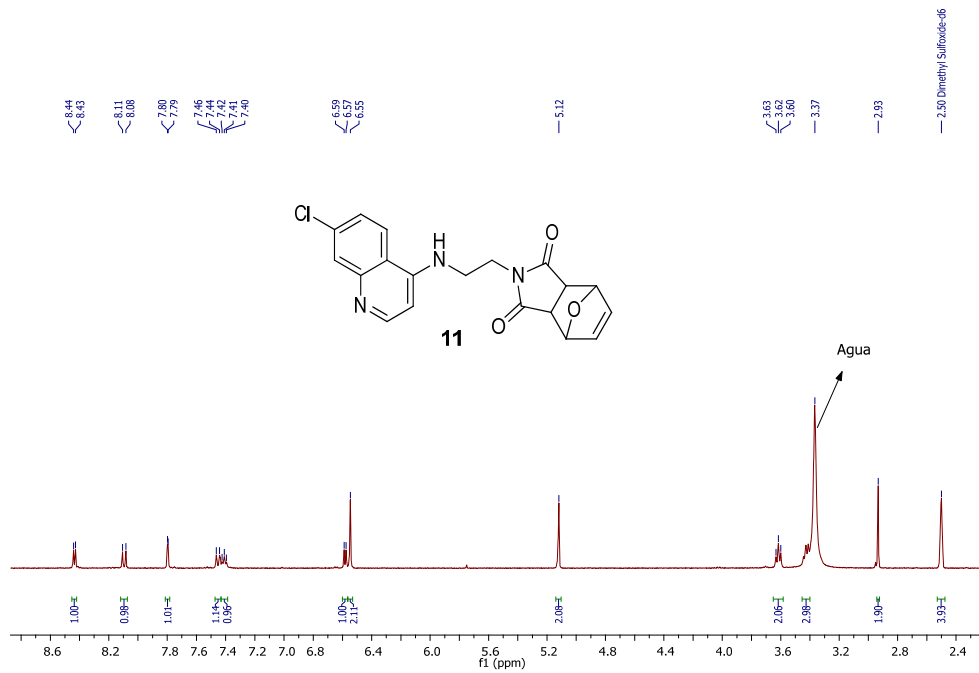
3-(2-((7-cloroquinolin-4-il)amino)etil)-2-(3-hidroxi-4-metoxifenil)tiiazolidin-4-ono (4)



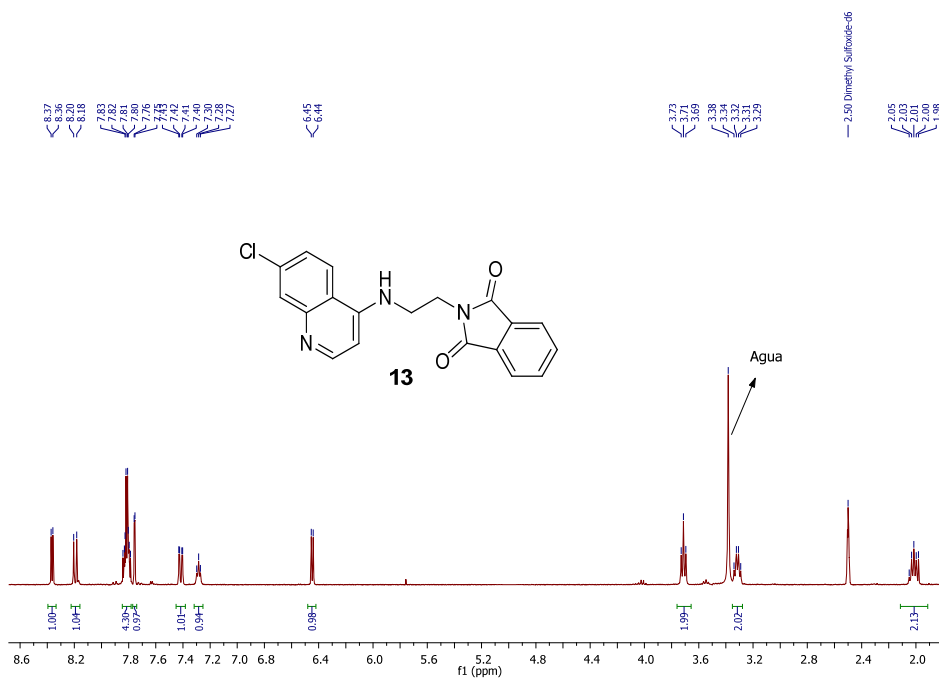
1-(2-((7-Cloroquinolin-4-il)amino)etil)-1H-pirrol-2,5-diona (7)



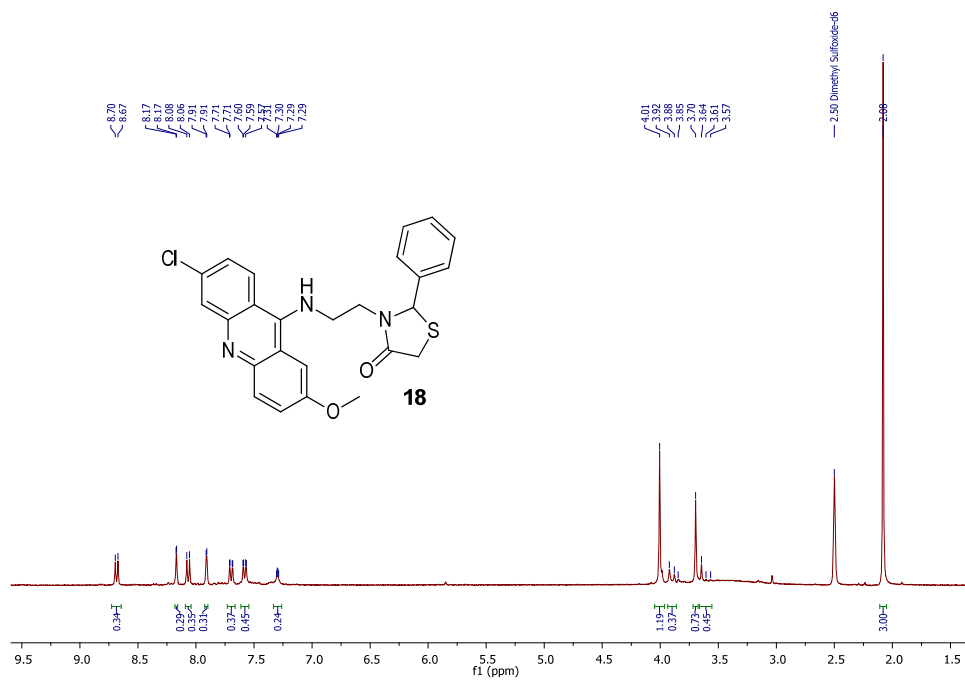
2-(2-((7-Cloroquinolin-4-il)amino)etil)-4,7-dihidro-1H-4,7-epoxiisindol-1,3(2H)-diona (**11**)



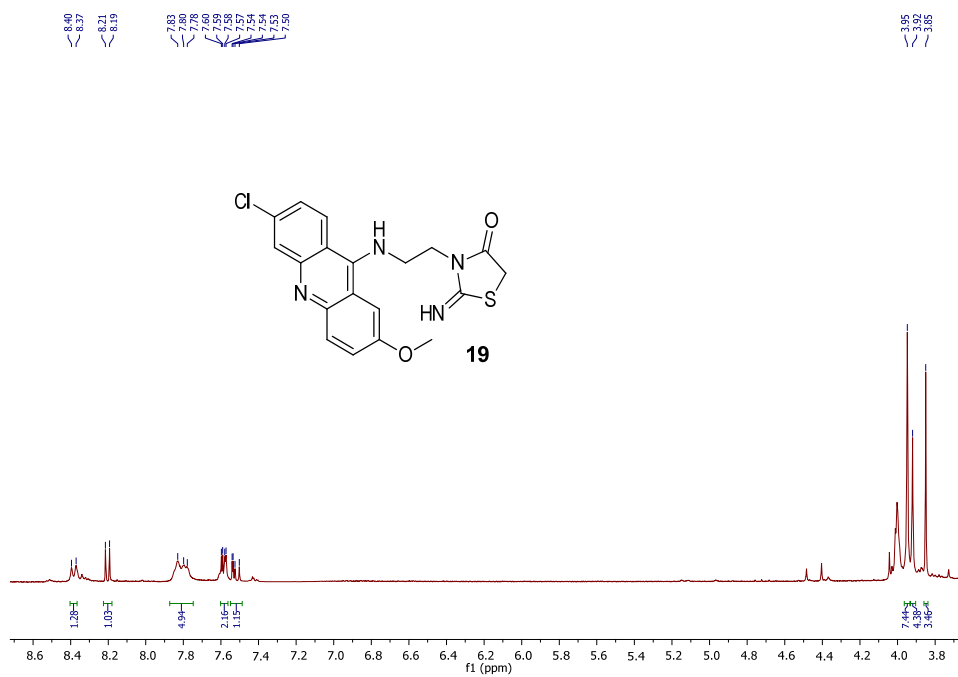
2-(2-((7-Cloroquinolin-4-il)amino)etil)isindolin-1,3-diona (**13**)



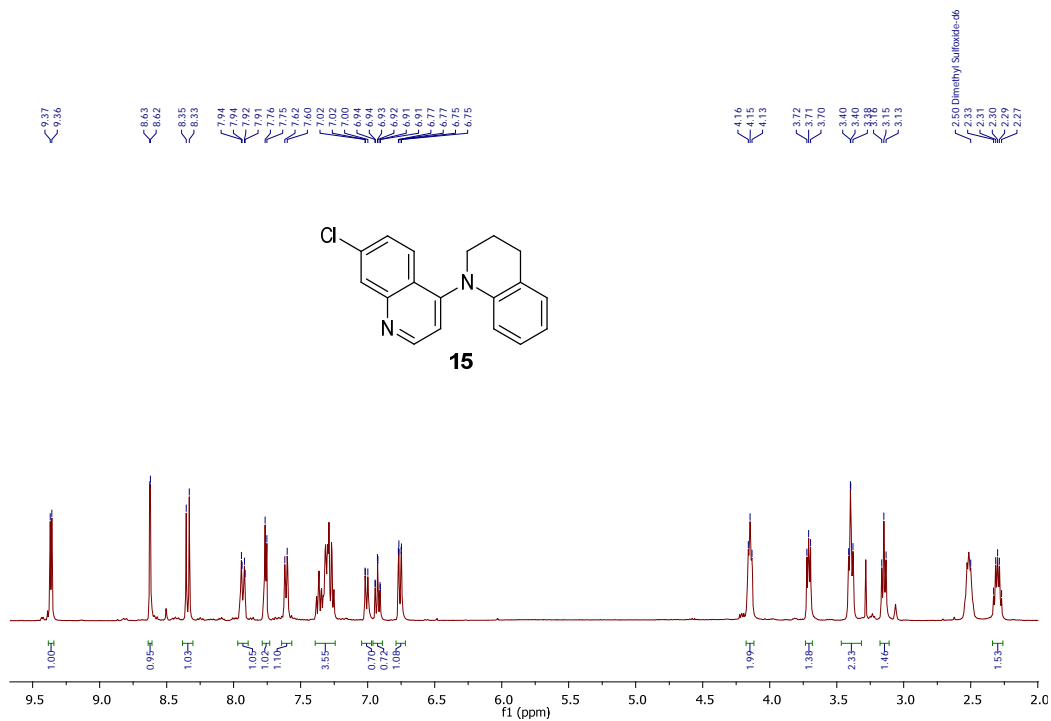
3-(2-((6-Chloro-2-metoxiacridin-9-il)amino)etil)-2-feniltiazolidin-4-ona (**18**)



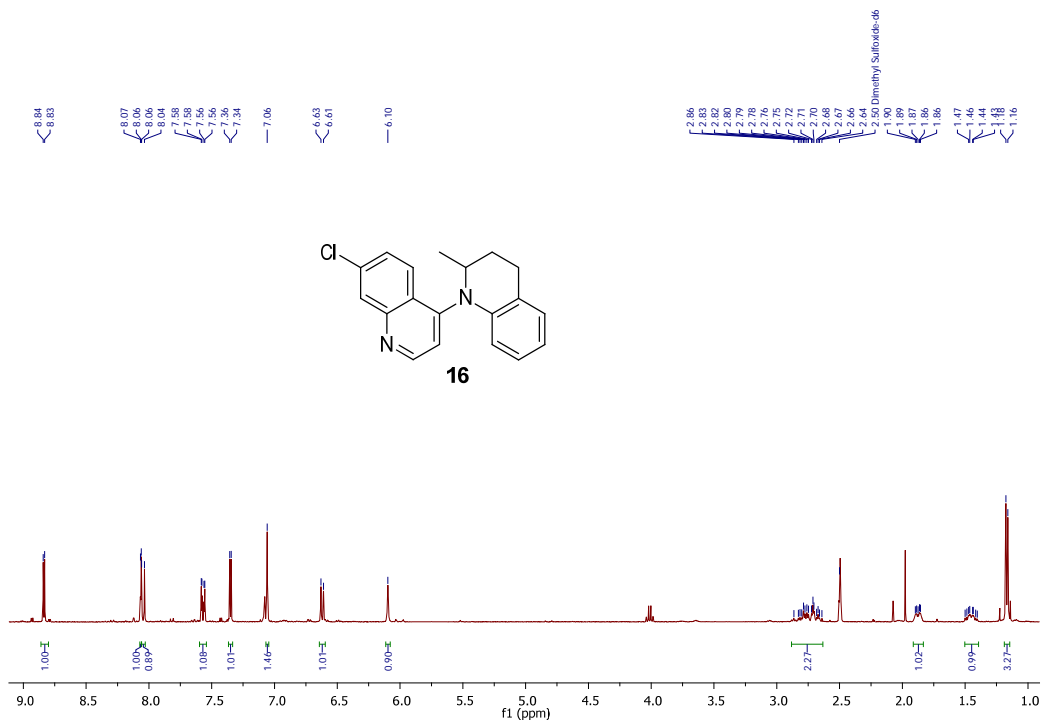
3-(2-((6-Chloro-2-metoxiacridin-9-il)amino)etil)-2-imino-tiazolidin-4-ona (**19**)



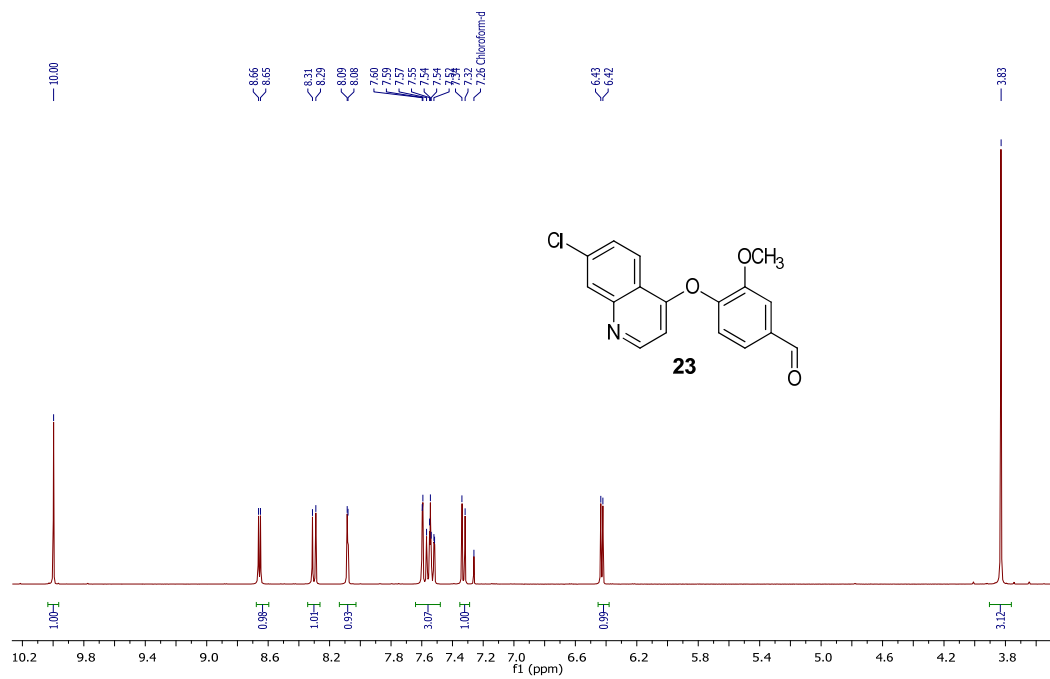
7'-Cloro-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4'-biquinolina (**15**)



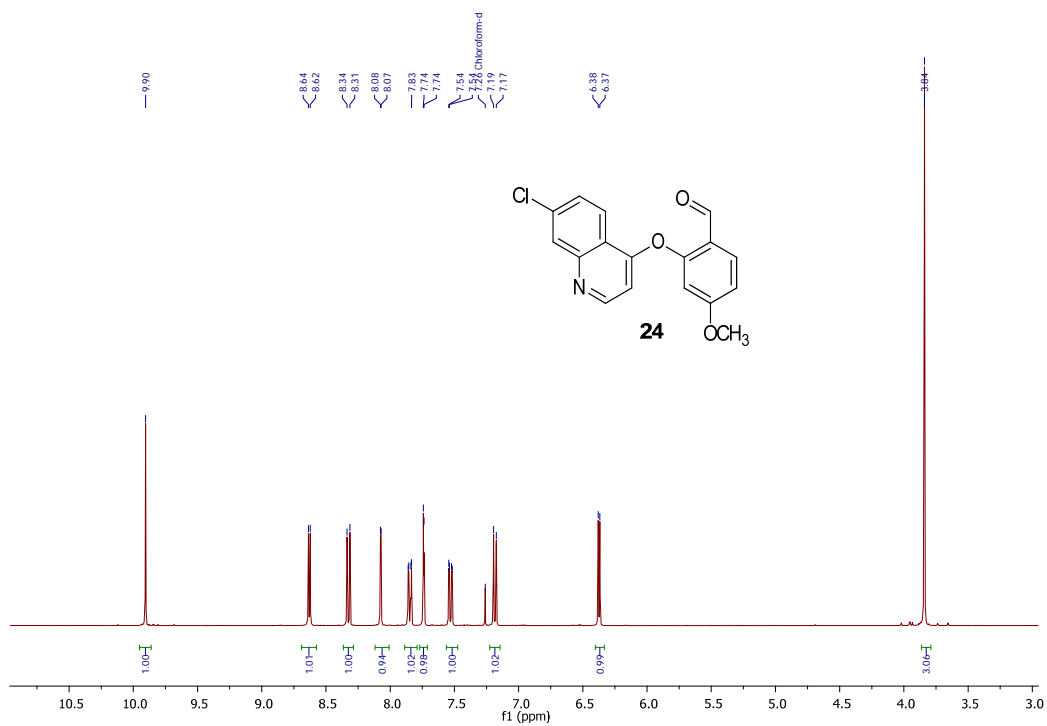
7'-Cloro-2-metil-3,4-dihidro-2H-1,4'-biquinolina (**16**)



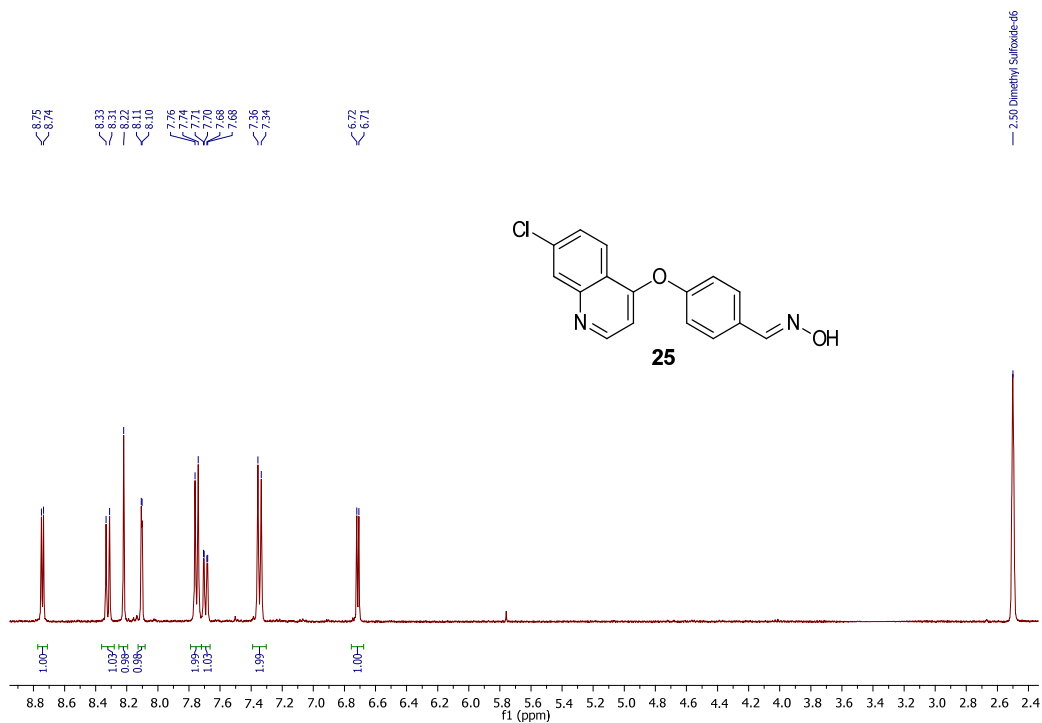
4-(7-Cloroquinolin-4-iloxi)-3-metoxibenzaldehído (**23**)



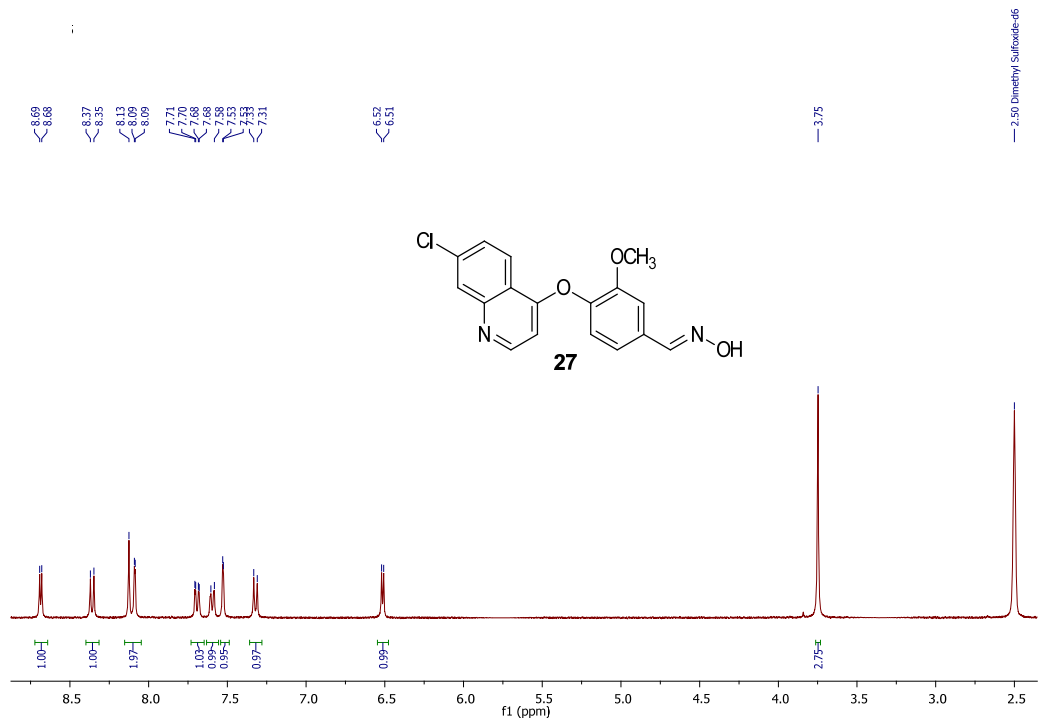
3-(7-Cloroquinolin-4-iloxi)-4-metoxibenzaldehído (**24**)



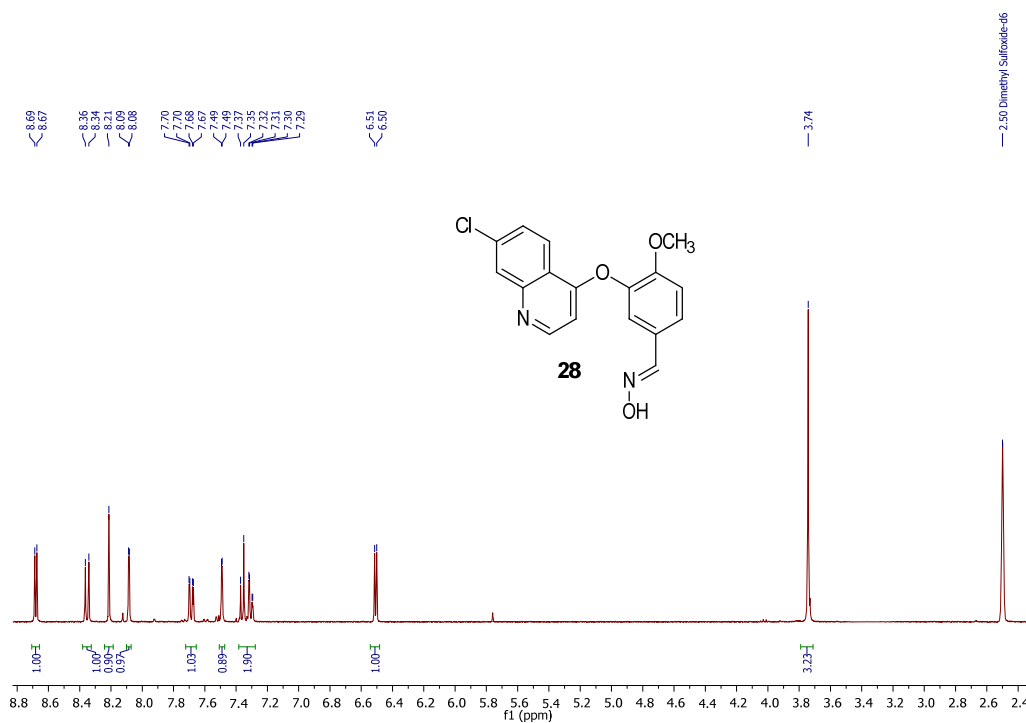
3-((7-Cloroquinolin-4-il)oxi)-4-metoxibenzaldehído oxima (**25**)



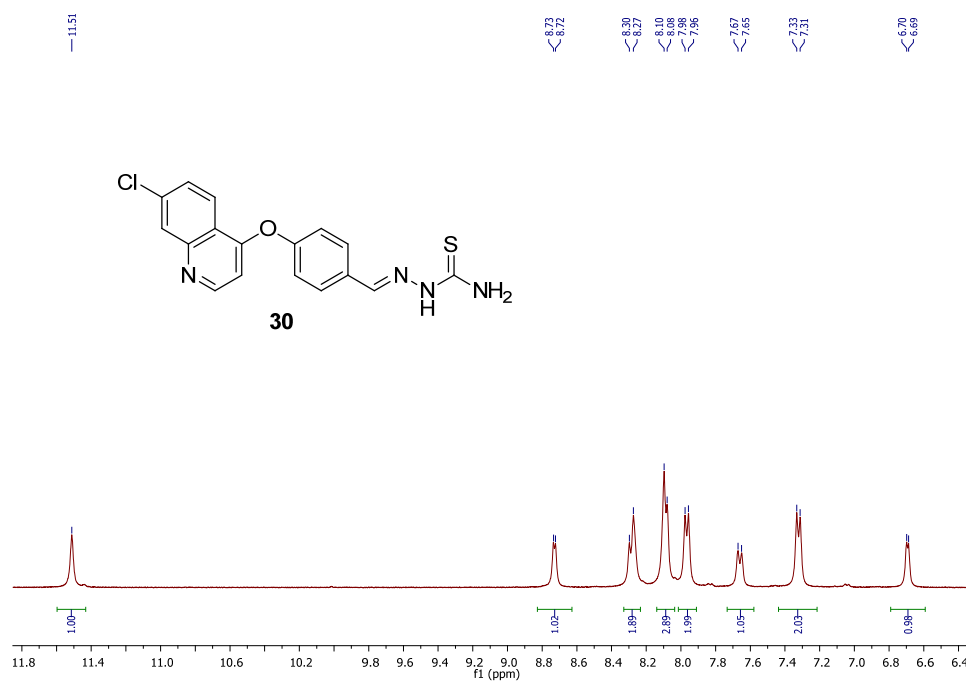
4-((7-Cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxibenzaldehído oxima (**27**)



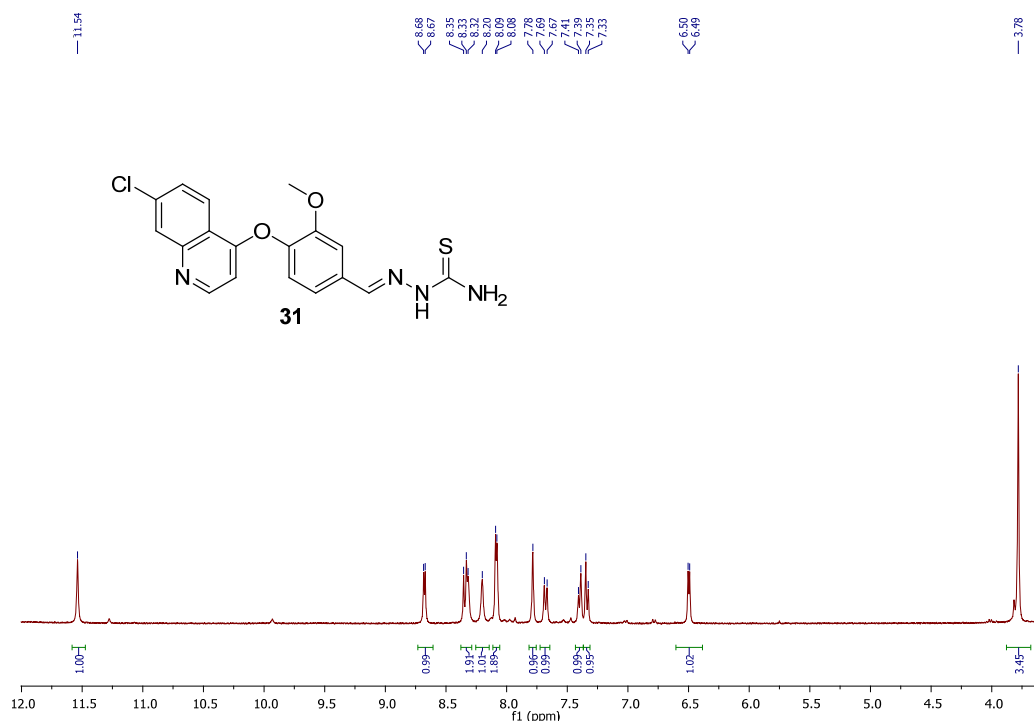
3-((7-Cloroquinolin-4-il)oxi)-4-metoxibenzaldehido oxima (**28**)



2-(4-((7-Cloroquinolin-4-il)oxi)benzilen)hidracincarbotoamida (**29**)



## 2-(4-((7-Cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxibenciliden)hidracincarbotoamida (**31**)



### Anexo C. Ensayos biológicos

#### *Actividad antimalárica*

#### *Actividad antimalárica contra Plasmodium falciparum*

El microensayo SYBR<sup>®</sup>GreenI descrito por Smilkstein *et al.*<sup>120</sup> se siguió para evaluar la actividad antimalárica. Estadios eritrocíticos de *P. falciparum* 3D7 sensibles a chloroquina y cepas multiresistentes Dd2 fueron mantenidos de acuerdo con el método de Trager y Jensen,<sup>121</sup> con pequeñas modificaciones. Se preparó un medio de cultivo RPMI 1640 suplementado con 0.5% de Albumax II a 37°C bajo una atmósfera con 5% CO<sub>2</sub>. Empleando los cultivos mencionados anteriormente, se prepare una suspensión eritrocítica, con parasitemia inicial del 1% y 4% hematocritos. Posteriormente el cultivo fue distribuido

<sup>120</sup> Smilkstein, M.; Sriwilajaroen, N.; Kelly, J. X.; Wilairat, P.; Riscoe, M. Simple and inexpensive fluorescence-based technique for high-throughput antimalarial drug screening. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2004, 48, 1803-06.

<sup>121</sup> Trager, W.; Jensen, J. Human malaria parasites in continuous culture. *Science* 1976, 193, 673-75.

en una microplaca de 96 pozos, 50 µL por pozo. Consecutivamente, fueron preparadas soluciones stock de cada uno de los compuestos en DMSO y diluidos en el medio RPMI con el propósito de obtener concentraciones de 10 a 0.01 µg/mL. La concentración final de DMSO nunca sobrepasó el 0.1%. 50 µL de cada solución fueron finalmente adicionados en cada pozo. DMSO y cloroquina fueron incluidos como controles negativos y positivos, respectivamente.

Todos los compuestos y los controles fueron evaluados por triplicado. Cada una de las placas fue incubada bajo las mismas condiciones. Después de 48 h, la placa es removida de la incubadora y congelada por alrededor de 1 h a -70°C. Finalmente, 100 µL de SYBR<sup>®</sup>GreenI en buffer lisina (0.2 µL/mL) fue adicionado a cada pozo y luego agitado por 5 minutos hasta no observar la precipitación de eritrocitos. La placa es dejada en reposo y en la oscuridad por 1 h a temperatura ambiente. La intensidad de fluorescencia (F.I.) para cada uno de las placas es medida a 485 nm de excitación y 530 nm de emisión. El blanco de eritrocitos no parasitados es sustraído de cada uno de los pozos ensayados. El porcentaje de inhibición del crecimiento de parasites a cada concentración fue calculado empleando la siguiente fórmula:

$$\% \text{ inhibición} = 100 \times [(F.I.\text{control} - F.I.\text{comp}) / (F.I.\text{control})]$$

Los valores de IC<sub>50</sub> son estimados mediante la gráfica de concentración de compuesto versus porcentaje de inhibirían.

#### *Ensayos de hepatotoxicidad y citotoxicidad no específica*

Los macrófagos murinicos J774 y las células de hepatocarcinoma humano (HepG2) fueron mantenidos en el medio RPMI 1640 suplementado con 10% de FBS a 37°C en una atmósfera de 5% CO<sub>2</sub>. Para estos ensayos se empleó el método basado en MTT, de acuerdo con Hattori y Nakanishi.<sup>122</sup> En una placa de 96 pozos de fondo plano, 100 µL de células

---

<sup>122</sup> Hattori, Y.; Nakanishi, N. Effects of Cyclosporin A and FK506 on Nitric Oxide and Tetrahydrobiopterin Synthesis in Bacterial Lipopolysaccharide-Treated J774 Macrophages. *Cell. Immunology* 1995, 165, 7-11.

suspendidas en RPMI, conteniendo  $5 \times 10^4$  células, fueron distribuidas en cada pozo, permitiendo que éstas actúan durante 24 h a 37°C. Posteriormente, el medio fue reemplazado por 200 µL una solución de 10 µg/mL de compuesto en el medio, o DMSO a la misma concentración como control. Las células fueron expuestas a estas soluciones por un periodo de 24 h. Pasado este tiempo, el medio fue eliminado adicionando una solución de 100 µL/pozo de bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio (MTT) y 0.4 mg/mL en PBS, retornando las placas a incubación por 1 h. La suspensión fue removida y el efecto tóxico de cada compuesto fue evaluado mediante la reducción de MTT a cristales (indicador de supervivencia celular). Los cristales fueron solubilizados adicionando 100 µL de DMSO, luego de descartar la fracción sobrenadante, y la densidad óptica (O.D.) se midió at 595 nm. Los porcentajes de citotoxicidad fueron calculados de la siguiente manera:

$$\% \text{ Toxicidad} = [(O.D.\text{control} - O.D.\text{comp}) / (O.D.\text{control})] \times 100.$$

#### *Prueba de inhibición de biomineralización de ferriprotoporfirina IX (FBIT)*

El procedimiento para la evaluación de biomineralización de FP fue efectuada de acuerdo con la metodología descrita por Deharo *et al.*<sup>123</sup> Una mezcla conteniendo: 50 µL de una solución de 10 mg/mL de compuesto o 50 µL de solvente (control), 50 µL de 0.5 mg/mL de cloruro de hemina (Sigma H 5533) disuelta en DMSO y 100 µL de buffer acetato 0.5 M pH 4.4, fue incubada en una microplaca de 96 pozos no-estéril a 37°C por 18-24 h. Después de la incubación, la placa fue centrifugada a 1600 g por 5 min descartando la fracción sobrenadante. La porción remanente fue re suspendida con 200 µL de DMSO para remover la FP que no reacciona. La placa fue centrifugada nuevamente descartando el sobrenadante. La fracción resultante (precipitado de β-hematina), fue disuelta en 150 µL de solución 0.1 M de NaOH y la absorbancia fue cuantificada a 405 nm

---

<sup>123</sup> Deharo, E.; García, R. N.; Oporto, P.; Gimenez, A.; Sauvain, M.; Jullian, V.; Ginsburg, H. A non-radiolabeled ferriprotoporphyrin IX biomineralization inhibition test (FBIT) for the high throughput screening of antimalarial compounds. *Exp. Parasitology* 2002, 100, 252-56.

con un lector de microplacas. Los datos fueron expresados como porcentaje de inhibición de biomineralización calculados usando la siguiente ecuación:

$$\% \text{ inhibición} = 100 \times [(\text{O.D.control} - \text{O.D.drug})/(\text{O.D.control})]$$

#### *Ensayo de actividad antimalárica in vivo*

La actividad antimalárica *in vivo* de los compuestos fue determinada mediante la metodología clásica de supresión a los 4 días.<sup>124</sup> Brevemente, en el día 0, grupos de cinco ratones NMRI machos, con un peso de 20±2 g, fueron inoculados con 2 x 10<sup>7</sup> glóbulos rojos (RBCs) infectados por estadios eritrocíticos del parásito *P. berghei* ANKA causante de malaria en roedores. Dos horas después, cada grupo de ratones fue tratado con una dosis intraperitoneal de 50 mg/kg de los compuestos seleccionados, los cuales fueron previamente disueltos en DMSO. El tratamiento fue repetido desde el día 1 al 3, siempre a la misma hora de dosificación. En el día número 4, fueron tomadas muestras sanguíneas de la cola de cada ratón inoculado y examinadas al microscopio con 1000x de magnificación. El valor de parasitemia (Par.) de cada grupo de 5 roedores fue calculado en un total de 1000 RBCs, y el porcentaje de inhibición de crecimiento fue estimado en relación al grupo control, los cuales fueron tratados únicamente con DMSO.

$$\% \text{ inhibición} = [(\text{Par. control} - \text{Par. comp})/(\text{Par. control})] \times 100$$

#### *Evaluación antimicobacteriana*

##### *Microorganismos y medio*

Las diferentes especies de *Mycobacterium* fueron obtenidas del Laboratorio de Micobacterias, Instituto Nacional de Salud, Bogotá, Colombia, *Mtb* H37Rv (ATCC 27294), sus variantes resistentes (ATCC 35837 resistente a etambutol, ATCC 35838 resistente a

---

<sup>124</sup> Natarajan, J. K.; Alumasa, J. N.; Yearick, K.; Ekoue-Kovi, K. A.; Casabianca, L. B.; de Dios, A. C.; Wolf, C.; Roepe, P. D. 4-N-, 4-S-, and 4-O-Chloroquine Analogues: Influence of Side Chain Length and Quinolyyl Nitrogen pKa on Activity vs Chloroquine Resistant Malaria. *J. Med. Chem.* 2008, 51, 3466-79.

rifampina, ATCC 35822 resistente a isoniazida y ATCC 35820 resistente a streptomycin), cinco cepas de *Mtb* genotipo Beijing pertenecen al Colombia National Study of Drug resistance y cinco aislamientos clínicos de humanos con mesoterapia asociada al brote causado por micobacterias no-tuberculosas: Se emplearon cepas de *M. chelonae*, *M. fortuitum*, *M. intracellulare*, *M. scrofulaceum*, and *M. szulgai*. Todos los organismos se mantuvieron a 37°C en medio Lowenstein-Jensen hasta fase de crecimiento logarítmico.

#### *Determinación de concentraciones mínimas inhibitorias MIC*

La actividad Antimicobacteriana de los derivados quinolónicos disueltos en DMSO (Sigma, New Jersey, USA) fue evaluada siguiendo el protocolo de microdilución colorimétrica, descrito por Banfi con modificaciones.<sup>125</sup> La suspensión de microorganismos se preparó a una concentración de aproximadamente  $2 \times 10^6$  UFC/mL y posteriormente diluida 1:20 en un medio Middlebrook 7H9 (Becton Dickinson and Co., Sparks MD, USA) suplementado con OADC 10 % (oleic acid-albumin-dextrose-catalase) (Becton Dickinson and Co., Sparks MD, USA) y 0.001 % de Tween 80 (Sigma, New Jersey, USA); 100 µL de la suspensión bacteriana fue adicionada a cada pozo de una microplaca flat-bottom junto con los compuestos a concentraciones finales de 1 a 16 µg/mL, alcanzando un volumen final de 200 µL. Después de 7 días de incubación para micobacterias de crecimiento lento y 5 días para micobacterias de crecimiento rápido, se adicionaron sobre las placas 10 µL de bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difenil tetrazolio (MTT) (5 mg/mL) (Sigma, New Jersey, USA) con 20% Tween 80 (Sigma, New Jersey, USA). La coloración violeta indicó el crecimiento bacteriano. Los resultados fueron leídos pasadas 24 horas. Para la prueba de estándares, los valores de MIC para rifampina y isoniazida, (Sigma, New Jersey, USA) fueron determinados cada vez. La concentración mínima inhibitoria (MIC) de cada molécula correspondió a la concentración más baja en la cual las bacterias evaluadas no presentaron crecimiento. La prueba de susceptibilidad fue efectuada por triplicado. Los resultados se expresan como el promedio obtenido de los tres diferentes ensayos. Los

---

<sup>125</sup> Banfi, E.; Scialino G.; Bragadin, C. M. Development of a microdilution method to evaluate Mycobacterium tuberculosis drug susceptibility. *J. Antimicrobial Chemotherapy* 2003, 52, 796–800.

resultados se presentan como media geométrica (GM)  $\pm$  error estándar del promedio (*s*) de las MICs.

### *Ensayos de susceptibilidad antifúngica*

La concentración mínima inhibitoria (MIC) de cada compuesto fue determinada empleando técnicas de microdilución de acuerdo con los lineamientos para levaduras (M27-A2) y para hongos filamentosos (M 38 A) del Comité Nacional para Estándares de laboratorios clínicos de Argentina. Los valores de MIC fueron determinados en RPMI 1640 (Sigma, St Louis, Mo, USA) con solución buffer a pH 7.0 con MOPS. Las microplacas fueron incubadas a 35 °C para las levaduras y hialohifomicetos, entre 28-30 °C para las cepas de dermatofitos en una cámara oscura, bajo condiciones de humedad adecuadas. Las MICs fueron registradas visualmente pasadas 48 h después del ensayo para las levaduras. El mismo tiempo de exposición previo a la lectura de MIC, se permitió para los hongos de acuerdo al control de crecimiento.

Para el ensayo, soluciones stock de los compuestos quinolínicos puros fueron diluidos dos veces con RPMI de 256 a 0.98  $\mu\text{g/ml}$  (volumen final = 100  $\mu\text{L}$ ) para una concentración final  $\leq 1\%$  en DMSO. Un volumen de 100  $\mu\text{L}$  de suspensión inoculada fueron adicionados a cada pozo a excepción del control de esterilidad donde por el contrario se adicionó agua esterilizada. Ketoconazol, terbinafina y amfotericina B fueron usados como controles positivos.

Los puntos finales fueron definidos como la concentración más baja de compuesto que permite la inhibición total (MIC<sub>100</sub>) determinada por comparación visual del crecimiento en los pozos de control que no contienen antifúngico.

La concentración mínima fungicida (MFC) de cada compuesto y para cada aislamiento fue también determinada de la siguiente manera: Después de determinar los valores de MIC, una alícuota de 5  $\mu\text{L}$  de muestra fue retirada de cada uno de los pozos en los que no había crecimiento y sembrado en una placa de agar de 150-mm RPMI 1640 con

buffer y MOPS (Remel, Lenexa, Kans.). Las placas inoculadas fueron incubadas a 30°C, y los valores de MFCs se registraron pasadas 48 h desde la siembra. Las MFC se definieron como las concentraciones más bajas de cada compuesto en las cuales se observó inhibición total de crecimiento.

## Anexo D. Abstracts de artículos publicados.

*J. Braz. Chem. Soc.* (Published online since Jun 30 2011);

### Article

*J. Braz. Chem. Soc.*, Vol. 00, No. 00, 1-8, 2011.  
Printed in Brazil - ©2011 Sociedade Brasileira de Química  
0103 - 5053 \$6.00+0.00



#### Property-Based Design and Synthesis of New Chloroquine Hybrids via Simple Incorporation of 2-Imino-thiazolidin-4-one or 1*H*-Pyrrol-2,5-dione Fragments on the 4-Amino-7-chloroquinoline Side Chain

*Fernando A. Rojas and Vladimir V. Kouznetsov\**

*Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular, Escuela de Química, Universidad Industrial de Santander, A. A. 678, Bucaramanga, Colombia*

No presente trabalho realizou-se a síntese de novos *N*-derivados da 4-amino-7-cloroquinolina modificando seletivamente o grupo amino terminal das *N*-(7-cloroquinolin-4-il)-alquildiaminas, a base do fármaco cloroquina (CQ) mediante a incorporação de sistemas heterocíclicos da 2-imino-tiazolidin-4-ona e 1*H*-pirrol-2,5-diona. Esses derivados foram selecionados graças às suas propriedades características, e avaliados mediante crivado virtual empregando as plataformas OSIRIS e Molinspiration. Os derivados quinolínicos assim desenhados e sintetizados poderiam incrementar a atividade antimalárica dos análogos da CQ sem afetar a lipofilia como tem se descrito na literatura, postulando-se como candidatos em posteriores testes biológicos.

In the present work, the syntheses of new 4-amino-7-chloroquinoline *N*-derivatives were performed by selective modification of the side chain amino group of *N*-(7-chloroquinolin-4-yl) alkyldiamines, basis framework of chloroquine (CQ) drug through the incorporation of heterocyclic 2-imino-thiazolidin-4-one and 1*H*-pyrrol-2,5-dione systems. These potential activity modulators were selected thanks to their characteristic properties, and evaluated by virtual screening employing the OSIRIS and Molinspirations platforms. Designed and synthesized quinolinic derivatives could increase the antimalarial activity of CQ analogues without affecting the lipophilicity as described in literature, suggesting them as candidates for further biological assessments.

**Keywords:** 4-amino-7-chloroquinolines, 2-imino-thiazolidin-4-ones, 1*H*-pyrrol-2,5-diones, molecular hybrids, property-based design, drug-like properties, antimalarial agents



Contents lists available at ScienceDirect

Bioorganic & Medicinal Chemistry

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/bmc](http://www.elsevier.com/locate/bmc)



## Synthesis and antimalarial activity of new heterocyclic hybrids based on chloroquine and thiazolidinone scaffolds

Fernando A. Rojas Ruiz<sup>a</sup>, Rory N. García-Sánchez<sup>b,c</sup>, Santiago Villabona Estupiñan<sup>a</sup>, Alicia Gómez-Barrio<sup>b</sup>, Diego F. Torres Amado<sup>a</sup>, Berta Martín Pérez-Solórzano<sup>b</sup>, Juan J. Nogal-Ruiz<sup>b</sup>, Antonio R. Martínez-Fernández<sup>b</sup>, Vladimir V. Kouznetsov<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup>Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular, Escuela de Química, Universidad Industrial de Santander, A. A. 678, Bucaramanga, Colombia

<sup>b</sup>Departamento de Parasitología, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid, 28040 Madrid, España, Spain

<sup>c</sup>Laboratorio de Investigación de Productos Naturales Antiparasitarios de la Amazonía, Universidad Nacional de la Amazonía Peruana, Iquitos, Perú

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 17 March 2011

Revised 31 May 2011

Accepted 5 June 2011

Available online 15 June 2011

#### Keywords:

Chloroquine

Thiazolidin-4-ones

Heterocyclic hybrids

Synthesis

Antimalarial activity

### ABSTRACT

A series of new 21 chloroquine heterocyclic hybrids containing either benzylamino fragment or *N*-(aminoalkyl)thiazolidin-4-one moiety were synthesized and screened for their antimalarial activity against chloroquine (CQ)-sensitive 3D7 and multidrug-resistance Dd2 strains of *Plasmodium falciparum*. Although no compounds more active than CQ against 3D7 was found; against Dd2 strain, six compounds, four of them with benzylamino fragment, showed an excellent activity, up to 3-fold more active than CQ. Non specific cytotoxicity on J774 macrophages was observed in some compounds whereas only two of them showed liver toxicity on HepG2 cells. In addition, all active compounds inhibited the ferroprotoporphyrin IX biocrystallization process in concentrations around to CQ. In vivo preliminary results have shown that at least two compounds are as active as CQ against *Plasmodium berghei* ANKA.

© 2011 Elsevier Ltd. All rights reserved.

*Review*

## **Challenges and Perspectives of Chemical Biology, a Successful Multidisciplinary Field of Natural Sciences**

**Fernando A. Rojas-Ruiz<sup>1</sup>, Leonor Y. Vargas-Méndez<sup>2</sup> and Vladimir V. Kouznetsov<sup>1,\*</sup>**

<sup>1</sup> Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular, Facultad de Ciencias, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia; E-Mail: fernandorjas799@gmail.com

<sup>2</sup> Grupo de Investigaciones Ambientales, Facultad de Química Ambiental, Universidad Santo Tomás, A. A. 1076, Bucaramanga, Colombia; E-Mail: leyavar@gmail.com

\* Author to whom correspondence should be addressed; E-Mail: kouznet@uis.edu.co;  
Tel.: +57-7-634-90-69; Fax: ++57-7-634-90-69.

*Received: 9 February 2011; in revised form: 9 March 2011 / Accepted: 15 March 2011 /*

*Published: 23 March 2011*