

SÍNTESIS ONE-POT DE QUINOLINIL-PIRIDOPIRIMIDINAS

Desarrollo e implementación de un protocolo de síntesis “one-pot” de nuevos híbridos moleculares 7-(2,4-dimetil-quinolin-3-il)-1,3-dimetil-5-arylpirido[2,3-*d*]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona a partir de la 3-acetil-2,4-dimetilquinolina

Elizabeth Nicole Gómez García

Trabajo de Grado para optar el título de Química

Director:

Alirio Palma Rodríguez

Químico, Doctor en Química.

Codirector:

Diego Fernando Rodríguez Ibáñez

Químico, Doctor en Química.

Escuela de Química

Facultad de Ciencias

Universidad Industrial de Santander

Bucaramanga

2025

*A mi mamá, Rosalba García,
por su amor incondicional, aliento constante y fe inquebrantable en mí. Lo eres todo.*

*A mis tíos, Ivonne Gómez y Sergio Nieto,
por su guía sabia, apoyo incondicional e iluminar mi camino con su ejemplo.*

*A mis hermanos, Andrés y Fernando,
por sus palabras de aliento y motivación en los días grises.*

Agradecimientos

La autora expresa sus agradecimientos a:

Al profesor Alirio Palma Rodríguez, director del presente Trabajo de Grado, por su invaluable guía, por permitirme ser parte de su grupo de investigación, por su confianza, paciencia y todo el conocimiento transmitido a lo largo de este proceso.

A Diego F. Rodríguez, codirector del presente Trabajo de Grado, por su amistad, confianza y motivación, así como su valiosa orientación y el conocimiento que compartió conmigo. Expreso mi total admiración por su excelencia.

A los profesores Juan Manuel Urbina y Julio Pinzón, por su valiosa colaboración como evaluadores del presente Trabajo de Grado.

Al Dr. Daniel Molina y a Mary Helena Torres del laboratorio de RMN de la UIS, por la toma de los espectros de RMN.

Al Instituto Nacional del Cáncer (NCI), por los datos de la evaluación de la actividad anticancerígena.

A mis compañeros del LSO, por su grata acogida y por hacerme sentir en familia. A Diana A, Dianita V y Geraldine A, gracias por la infinidad de risas, por su confianza, amistad e invaluable apoyo. Su conocimiento, exigencia y pulcritud hicieron de cada día una oportunidad para aprender y mejorar. A Diego Padilla, por su amabilidad y ayuda en cada proceso.

A mi padre, Mauricio Gómez, por su apoyo y sacrificio, por hacerme una mujer más preservante y fuerte.

SÍNTESIS ONE-POT DE QUINOLINIL-PIRIDOPIRIMIDINAS

A mis primos, Nicolás y Santiago, por ser como unos hermanos para mí y motivarme a querer convertirme en un ejemplo para ustedes.

A mis amigas incondicionales, Paula M. y Silvia C., por ser mi refugio y mi apoyo constante, por acompañarme y verme crecer, tropezar y levantarme. Gracias por estar presente en cada capítulo de mi historia.

A mis queridas amigas de la carrera y de la vida, Paula Bonza y Ana Báez, por hacer este largo proceso algo más ameno, por compartir conmigo risas, desafíos, sueños, conocimiento y aliento.

A Mateo Correa, por su amor incondicional, paciencia infinita y apoyo inquebrantable a lo largo de este camino. Gracias por creer en mí.

A mis mascotas, Timón y Olivia, por ser mi más grande amor y soporte emocional durante su permanencia en mi vida.

Tabla de contenido

Introducción.....	16
1. Objetivos	20
1.1 Objetivo General.....	20
1.2 Objetivos Específicos	20
2. Estado del arte	21
2.1 Aspectos biológicos y sintéticos de las quinolinas.....	21
2.2 Aspectos biológicos y síntesis de las estilquinolinas	26
2.3 Aspectos biológicos y sintéticos de las chalconas.....	31
2.4 Aspectos biológicos y síntesis de los híbridos quinolinil-chalcona	34
2.5 Aspectos biológicos y síntesis de pirido[2,3- <i>d</i>]pirimidinas.....	38
2.6 Aspectos biológicos y síntesis de híbridos quinolina-pirido[2,3- <i>d</i>]pirimidina.....	43
3. Planteamiento del problema e hipótesis	44
4. Parte experimental.....	46
4.1 Síntesis de las (<i>E</i>)-1-(2-metil-4-estiril(metil)quinolin-3-il)etan-1-onas 1a-k.....	48
4.2 Síntesis de las (<i>E</i>)-1-(2-metil-4-((<i>E</i>)-estiril(metil)quinolin-3-il)-3-fenil(aril)prop-2-en-1-onas 2a-v.	50
4.3 Síntesis de las 7-(2,4-dimetilquinolin-3-il)-1,3-dimetil-5-arilpirido[2,3- <i>d</i>]pirimidina-2,4(1H,3H)-dionas 3a-v.....	54

SÍNTESIS ONE-POT DE QUINOLINIL-PIRIDOPIRIMIDINAS

5. Resultados y análisis	69
5.1 Síntesis de las 2,4-dimetilquinolinil-chalconas 2a-1.....	70
5.2 Síntesis de las (2,4-dimetilquinolin-3-il)-1,3-dimetil-5-arilpirido[2,3- <i>d</i>]pirimidina-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-dionas 3	81
6. Predicción de las propiedades fisicoquímicas <i>in silico</i>	95
7. Evaluación de la actividad anticancerígena de los nuevos híbridos moleculares y sus precursores.....	108
7.1 Generalidades.	108
7.2 Protocolo y parámetros utilizados para la evaluación de la actividad anticancerígena.	111
7.3 Resultados de los compuestos 2 seleccionados a una única dosis (10 μ M)	114
7.4 Resultados del híbrido molecular 3a a una única dosis (10 μ M).....	117
7.5 Resultados del ensayo a cinco dosis (100, 10, 1, 0.1, 0.01 μ M) para los derivados 2b, 2g y 2l	120
8. Conclusiones	125
9. Perspectivas.....	126
Bibliografía.....	127
Anexos.....	140

Lista de figuras

Figura 1. Ejemplos representativos de híbridos moleculares.	18
Figura 2. Fármacos que presentan en su estructura el anillo de la quinolina.	22
Figura 3. Estirilquinolinas biológicamente activas.	27
Figura 4. Ejemplos representativos de chalconas biológicamente activas.	32
Figura 5. Ejemplos representativos de híbridos moleculares quinolinil-chalcona biológicamente activos.	35
Figura 6. Compuestos biológicamente activos centrados en el sistema de la pirido[2,3-d]pirimidina.	39
Figura 7. Estructuras generales de los tipos de compuestos involucrados en las dos metodologías implementadas en esta investigación.	70
Figura 8. Espectro de RMN ¹ H de 2d (CDCl ₃ , 400 MHz).	76
Figura 9. Espectro HMBC de la quinolinil-chalcona 2d (CDCl ₃ , 400 MHz).	78
Figura 10. Expansión de la zona aromática del espectro HMBC de la quinolinil-chalcona 2d (CDCl ₃ , 400 MHz).	79
Figura 11. Espectro bidimensional HSQC de la quinolinil-chalcona 2d (CDCl ₃ , 400 MHz).	80
Figura 12. Expansión de la zona aromática del espectro HSQC de la quinolinil-chalcona 2d (CDCl ₃ , 400 MHz).	81
Figura 13. Espectro de RMN ¹ H y expansión de la zona aromática del híbrido 2,4-dimetilquinolina-piridopirimidina 3k (CDCl ₃ , 400 MHz).	91
Figura 14. Espectro HMBC del híbrido 2,4-dimetilquinolinil-piridopirimidina 3k (CDCl ₃ , 400 MHz).	94

SÍNTESIS ONE-POT DE QUINOLINIL-PIRIDOPIRIMIDINAS

Figura 15. Expansión de la zona aromática del espectro HMBC del híbrido 2,4-dimetilquinolina-piridopirimidina 3k (CDCl ₃ , 400 MHz).	95
Figura 16. Rango de la región “Drug-like”.	101
Figura 17. <i>Radars de biodisponibilidad calculados para los derivados 2b,c,j,l</i>	103
Figura 18. Radars de biodisponibilidad calculados para los derivados 3b, 3c, 3g, 3h, 3j y 3l	104
Figura 19. Diagrama de flujo correspondiente al programa de desarrollo de agentes terapéuticos del NCI.	110

Lista de anexos

Anexo 1. Espectro IR del compuesto **2d**.....; **Error! Marcador no definido.**

Anexo 2. Espectro de RMN ^{13}C del compuesto **2d**.....; **Error! Marcador no definido.**

Anexo 3. Espectro IR del híbrido molecular **3k**.....; **Error! Marcador no definido.**

Anexo 4. Espectro de RMN ^{13}C del híbrido molecular **3k**. ; **Error! Marcador no definido.**

Lista de tablas

Tabla 1. Condiciones experimentales evaluadas para la optimización de la síntesis “one-pot” de **3a**. 85

Tabla 2. Tiempos de reacción y porcentajes de rendimiento de los híbridos moleculares **3a-v**. 87

Tabla 3. Valores ideales para los parámetros de Lipinski. 97

Tabla 4. Parámetros de la Regla de los 5 de Lipinski y ADMET calculados para los derivados **2** y **3**. 99

Tabla 5. Porcentaje de inhibición de crecimiento (GI%) de los compuestos **2b-e**, **2g**, **2l** evaluados in vitro a 10 μ M sobre un panel de 60 líneas celulares tumorales humanas. 115

Tabla 6. Porcentaje de inhibición del crecimiento (GI%) del compuesto **3a** evaluado in vitro a 10 μ M sobre un panel de 60 líneas celulares tumorales humanas. 118

Tabla 7. Concentración de la inhibición del crecimiento (GI₅₀, μ M), concentración de la inhibición total del crecimiento (TGI, μ M) y concentración letal (LC₅₀ μ M) del compuesto **2l** evaluado con cinco concentraciones sobre todas las líneas celulares 121

Tabla 8. Valores promedio (MG-MID) de las concentraciones de inhibición del crecimiento GI₅₀ (μ M)/selectividad para los sub-paneles I-IX, TGI (μ M) y LC₅₀ (μ M) ejercido por el compuesto **2l**. 124

Abreviaturas y acrónimos

6-ADMU	6-amino-1,3-dimetiluracilo
AcOH	Ácido acético
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ARN	Ácido ribonucleico
ATR	Reflectancia Total Atenuada
C	Crecimiento
CAN	Nitrato de amonio cérico
Cat	Catalizador
CCF	Cromatografía en Capa Fina
CDCl ₃	Cloroformo Deuterado
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
DES	Disolvente Eutéctico Profundo
Et ₃ N	Trietilamina
EtOH	Etanol
h	Horas
HCl	Ácido clorhídrico
HF	Hibridación Farmacofórica
HMBC	Heteronuclear Multiple-Bond Correlation
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Correlation
Hz	Hertzios
H ₂ O	Agua
H ₂ SO ₄	Ácido sulfúrico

SÍNTESIS ONE-POT DE QUINOLINIL-PIRIDOPIRIMIDINAS

<i>i</i> PrOH	Isopropanol
InCl ₃	Cloruro de Indio (III)
IR	Infrarrojo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
KOH	Hidróxido de potasio
LSO	Laboratorio de Síntesis Orgánica
MHz	Megahertzios
mmol	milimol
MS	Mass Spectrometry
<i>m/z</i>	Relación masa sobre carga
MW	Radiación microondas
NaHCO ₃	Bicarbonato de sodio
NaOH	Hidróxido de sodio
NCI	National Cancer Institute
<i>p.f</i>	Punto de fusión
PC	Porcentaje de crecimiento
ppm	Partes por millón
<i>R_f</i>	Factor de retención
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
RMN ¹³ C	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono-13
RMN ¹ H	Resonancia Magnética Nuclear de protones
SeO ₂	Dióxido de selenio
SNC	Sistema nervioso central

SÍNTESIS ONE-POT DE QUINOLINIL-PIRIDOPIRIMIDINAS

t.amb.	Temperatura ambiente
TGI	Total Growth Inhibition
T _i	Crecimiento celular en presencia del compuesto en evaluación
T _z	Tiempo cero
UV-VIS	Espectroscopía Ultravioleta Visible

Resumen

Título: Desarrollo e implementación de un protocolo de síntesis “one-pot” de nuevos híbridos moleculares 7-(2,4-dimetil-quinolin-3-il)-1,3-dimetil-5-arylpirido[2,3-*d*]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona a partir de la 3-acetil-2,4-dimetilquinolina *

Autor: Elizabeth Nicole Gómez García **

Palabras Clave: Quinolinil-pirido[2,3-*d*]pirimidinas, quinolinil-chalconas, “one-pot”.

Descripción: Los compuestos heterocíclicos nitrogenados y oxigenados han sido ampliamente estudiados debido a sus múltiples aplicaciones en la química medicinal. Dentro de los heterociclos nitrogenados destacan ampliamente la quinolina y pirido[2,3-*d*]pirimidina debido a su gran potencial biológico, convirtiéndolos en andamios fundamentales para el diseño y desarrollo de nuevas estructuras moleculares con potenciales aplicaciones terapéuticas. Sin embargo, es poco lo que se conoce acerca de los híbridos moleculares que conjuguen el anillo de la quinolina con el núcleo de la pirido[2,3-*d*]pirimidina, siendo la ausencia de metodologías de síntesis para su obtención la principal causa de dicha situación. Dicho esto, siguiendo los principios de hibridación farmacofórica y aprovechando la versatilidad de las reacciones de clásicas como la reacción de *Friedländer*, la condensación de *Claisen-Schmidt* y la adición nucleofílica tipo *Michael*, en el presente Trabajo de Grado se desarrolló una metodología en dos etapas independientes y su versión “one-pot” para acceder a los nuevos híbridos moleculares del tipo (2,4-dimetilquinolin-3-il)-1,3-dimetil-5-arylpirido[2,3-*d*]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona a partir de la 1-(2,4-dimetilquinolin-3-il)etanona empleando como intermediarios claves los híbridos moleculares del tipo quinolinil-chalcona. Todos los nuevos híbridos moleculares intermediarios y finales fueron caracterizados por las técnicas espectroscópicas convencionales y adicionalmente, se sometieron a un cribado sobre un panel de 60 líneas celulares de nueve tipos de cáncer humano en las instalaciones del Instituto Nacional del Cáncer (NCI) de los Estados Unidos de América.

* Trabajo de Grado

** Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Alirio Palma Rodríguez. *Ph. D.* Codirector: Diego Fernando Rodríguez Ibáñez. *Ph. D.*

Abstract

Title: Development and implementation of a "one-pot" synthesis protocol for novel 7-(2,4-dimethylquinolin-3-yl)-1,3-dimethyl-5-arylpyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione molecular hybrids from 3-acetyl-2,4-dimethylquinoline*

Author: Elizabeth Nicole Gómez García**

Key Words: Quinoliny-pyrido[2,3-d]pyrimidines, quinoliny-chalcones, "one-pot"

Description: Nitrogen and oxygen-containing heterocyclic compounds have been extensively studied due to their multiple applications in medicinal chemistry. Among nitrogen-containing heterocycles, quinoline and pyrido[2,3-d]pyrimidine stand out remarkably due to their great biological potential, making them fundamental scaffolds for the design and development of new molecular structures with potential therapeutic applications. However, little is known about molecular hybrids conjugating the quinoline ring with the pyrido[2,3-d]pyrimidine core, with the absence of synthesis methodologies for their obtainment being the main cause of this situation. That said, following the principles of pharmacophoric hybridization and leveraging the versatility of classic reactions such as the *Friedländer* reaction, *Claisen-Schmidt* condensation, and *Michael-type* nucleophilic addition, this Thesis developed a two-stage independent methodology and its "one-pot" version to access novel 7-(2,4-dimethylquinolin-3-yl)-1,3-dimethyl-5-arylpyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione molecular hybrids starting from 1-(2,4-dimethylquinolin-3-yl)ethanone, employing quinoliny-chalcone-type molecular hybrids as key intermediates. All new intermediate and final molecular hybrids were characterized by conventional spectroscopic techniques and, additionally, were subjected to screening against a panel of 60 human cancer cell lines of nine cancer types at the National Cancer Institute (NCI) facilities in the United States of America.

* Degree Work

** Sciences Faculty. Chemistry School. Director: Alirio Palma Rodríguez. *Ph. D.* Codirector: Diego Fernando Rodríguez Ibáñez. *Ph. D.*

Introducción

En paralelo con el acelerado deterioro del medio ambiente en los últimos años, la salud y la calidad de vida de los seres humanos también han sufrido un notable y alarmante empeoramiento. Según diversos informes consultados en la literatura especializada,(Keri & Patil, 2014; Pawełczyk *et al.*, 2018; Ebenezer *et al.*, 2022; Kabir & Uzzaman, 2022; Qadir *et al.*, 2022) los problemas de salud asociados con estrés inducido por choques térmicos, hipertermia, síndrome de disfunción multiorgánica, agravamiento de enfermedades preexistentes, patologías neurodegenerativas, cáncer y enfermedades transmitidas por vectores de origen acuático o terrestre — así como por patógenos bacterianos, fúngicos, parasitarios y virales— se han intensificado de manera alarmantemente.(Afzal *et al.*, 2015; Chung *et al.*, 2018; Weyesa & Mulugeta, 2020)

Este escenario preocupante ha impulsado el desarrollo urgente de estrategias terapéuticas novedosas o alternas a las existentes, con fármacos más eficaces y, en lo posible, con menos efectos adversos. La búsqueda constante y rigurosa de nuevos candidatos a fármacos o profármacos ha avanzado en paralelo con el desarrollo de estrategias de diseño racional y, afortunadamente, de agentes terapéuticos más prometedores.(Jana, Mandlekar & Marathe, 2010; Wang *et al.*, 2018) Actualmente, para la construcción de estas nuevas entidades moleculares se emplean diversas técnicas; entre ellas destaca la Hibridación Farmacofórica (HF), que consiste en fusionar fragmentos farmacofóricos conocidos por su interacción selectiva con ciertas dianas biológicas para generar respuestas específicas. Gracias a la HF se han creado numerosos candidatos a fármacos más potentes y con efectos terapéuticos mejorados, resultado de la sinergia entre los farmacóforos involucrados.(Chaker *et al.*, 2021; Okolo *et al.*, 2021; V.H. and Mulyani S., 2022)

SÍNTESIS ONE-POT DE QUINOLINIL-PIRIDOPIRIMIDINAS

Dependiendo de cómo se unan estos fragmentos farmacofóricos, se identifican diferentes tipos de híbridos: los híbridos conjugados, en los que los fragmentos activos están conectados mediante un “linker” o espaciador — que puede ser hidrolizable o no —; los híbridos superpuestos, donde los fragmentos comparten átomos comunes en sus estructuras; y los híbridos fusionados, en los que los fragmentos se unen directamente mediante enlaces covalentes. Un ejemplo destacado de los primeros es la bis-tacrina, un inhibidor selectivo y potente de la enzima acetilcolinesterasa utilizado en el tratamiento del Alzheimer. Como ilustración visual, en la Figura 1 se muestran ejemplos representativos de estos tres tipos de híbridos moleculares.(Pawelczyk *et al.*, 2018)

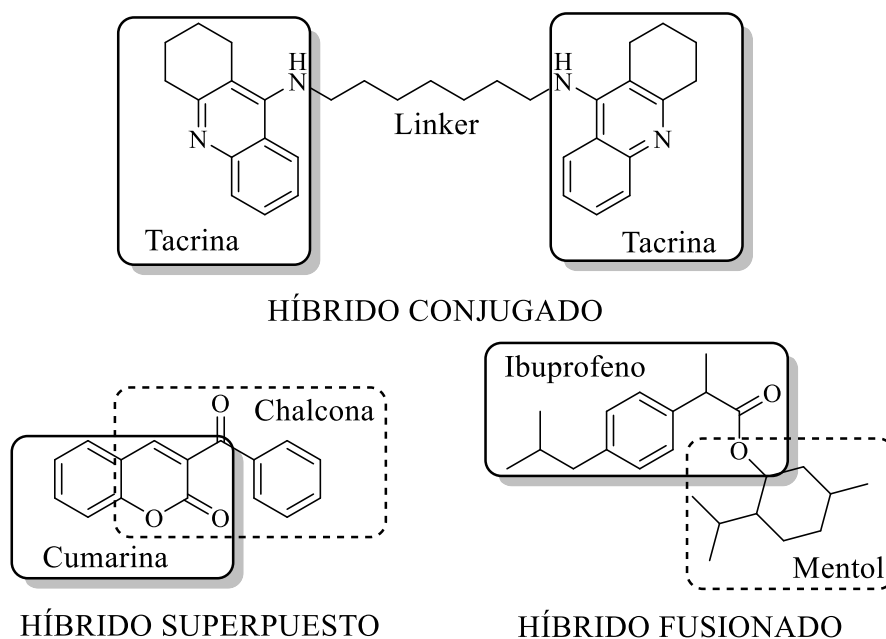
Los compuestos heterocíclicos nitrogenados y oxigenados han sido ampliamente estudiados debido a su abundancia en la naturaleza y a sus múltiples aplicaciones en química medicinal, bioquímica, agroquímica y farmacéutica.(Qadir *et al.*, 2022) Estas familias constituyen más del 85% de los compuestos biológicamente activos actualmente reconocidos.(Amin *et al.*, 2022; Kumar *et al.*, 2023) Dentro de los heterocíclicos nitrogenados destacan especialmente sistemas privilegiados como la quinolina y la pirido[2,3-*d*]pirimidina. La literatura especializada reporta que muchos derivados de estos sistemas han encontrado aplicaciones terapéuticas sobresalientes: derivados de la quinolina como agentes leishmanicidas, antivirales, antiasmáticos y anticancerígenos;(Nayak, 2004; Kumar, Bawa & Gupta, 2009; Hussain *et al.*, 2014; Keri & Patil, 2014; Afzal *et al.*, 2015; Chung *et al.*, 2018; Weyesa & Mulugeta, 2020) mientras que los derivados de la pirido[2,3-*d*]pirimidina muestran actividades antiinflamatorias, citotóxicas, antimicrobianas, anticancerígenas y antidiabéticas.(Edupuganti *et al.*, 2014; Mohammadi Ziarani *et al.*, 2015; Toobaei *et al.*, 2015; Abdelaziz *et al.*, 2019; Yadav & Shah, 2021) Por ello, estos sistemas

SÍNTESIS ONE-POT DE QUINOLINIL-PIRIDOPIRIMIDINAS

heterocíclicos continúan siendo fundamentales como andamios para el diseño y desarrollo de nuevas estructuras moleculares con potenciales aplicaciones terapéuticas.

Figura 1.

Ejemplos representativos de híbridos moleculares.



En línea con lo anterior y utilizando la hibridación farmacofórica como herramienta principal — combinada con reacciones clásicas como la ciclocondensación de *Friedländer*, la condensación de *Claisen-Schmidt* y adiciones nucleofílicas tipo *Michael*— en este Trabajo de Grado se propuso desarrollar una ruta sintética eficiente y sencilla para obtener una librería representativa de nuevos híbridos moleculares del tipo (2,4-dimetilquinolin-3-il)-1,3-dimetil-5-arilpirido[2,3-*d*]pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona **3** a partir de la 1-(2,4-dimetil-quinolin-3-il)etan-1-ona **1**. Como valor agregado al trabajo presentado aquí, también se incluyó el estudio preliminar de la actividad antiproliferativa de los híbridos moleculares finales

SÍNTESIS ONE-POT DE QUINOLINIL-PIRIDOPIRIMIDINAS

mediante ensayos *in vitro* realizados en el Instituto Nacional de Cáncer (NCI) en los Estados Unidos sobre un panel compuesto por 60 líneas celulares humanas cancerígenas. Además, se calcularon parámetros relacionados con la regla Lipinski e indicadores farmacocinéticos (ADMET-PREADMET), con el fin de obtener información objetiva sobre su potencial biológico.

1. Objetivos

1.1 Objetivo General

Desarrollar una metodología de síntesis “one-pot” sencilla y eficiente, basada en reacciones clásicas de condensación aldólica y ciclocondensación, con el fin de generar una pequeña quimioteca de nuevos híbridos moleculares que integren los sistemas heterocíclicos privilegiados de la quinolina y la pirido[2,3-*d*]pirimidina del tipo 3.

1.2 Objetivos Específicos

- Preparar el precursor estratégico 1-(2,4-dimetilquinolin-3-il)etan-1-ona 1
- Transformar 1 en las 2,4-dimetilquinolinil-chalconas 2
- Estudiar la transformación de estas últimas en los híbridos moleculares 2,4-dimetilquinolinil-uracilo 3.
- Optimizar la síntesis “one-pot” de los híbridos de interés 3 a partir de la 3-acetilquinolina 1.
- Realizar la elucidación estructural de los compuestos intermediarios y finales obtenidos, así como la determinación de sus propiedades fisicoquímicas y espectroscópicas.

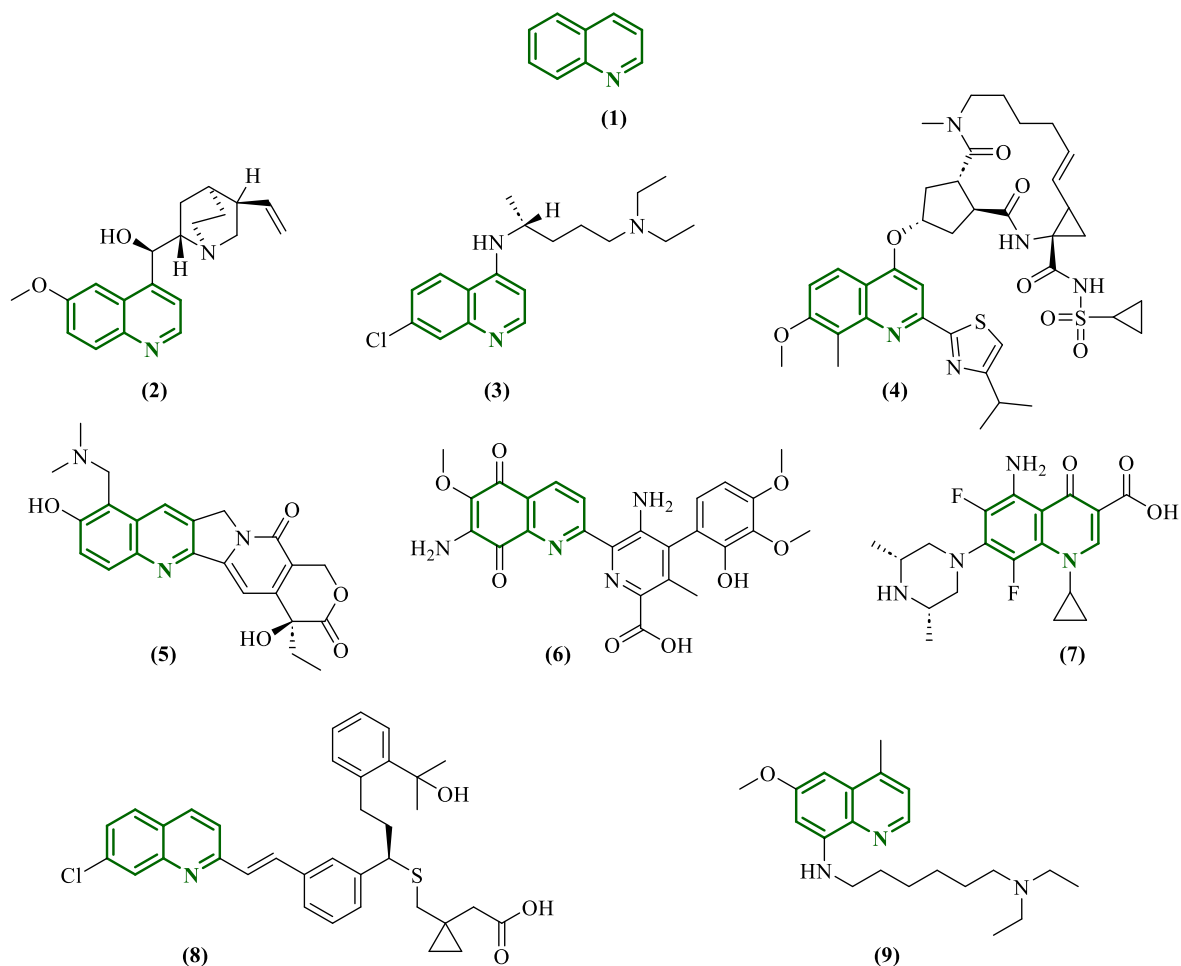
2. Estado del arte

2.1 Aspectos biológicos y sintéticos de las quinolinas

La quinolina (**1**), también conocida como benzopiridina, benzo[*b*]piridina o 1-benzazina, es un compuesto heterocíclico que resulta de la fusión de un anillo de benceno con la cara *b* del anillo de piridina.(Jain *et al.*, 2019) Este sistema azaheterocíclico, considerado como uno de los sistemas heterocíclicos privilegiados,(Keri & Patil, 2014) ha sido objeto de intenso estudio en la química medicinal debido a que constituye la estructura central de numerosos compuestos naturales y sintéticos que actúan como moduladores de diversas dianas biológicas relevantes en distintas patologías. Por ejemplo, la Quinina (**2**) y la Cloroquina (**3**) se han utilizado como agentes antimaláricos,(Keri & Patil, 2014) el Simeprevir (**4**) destaca como un antiviral,(Chung *et al.*, 2018) el Topotecán (**5**) es un fármaco anticancerígeno en uso clínico,(Afzal *et al.*, 2015) la Estreptonigrina (**6**) y el Esparfloxacino (**7**) son antibióticos,(Kumar, Bawa & Gupta, 2009) mientras que el Montelukast (**8**)(Nayak, 2004) y la Sitamaquina B (**9**)(Dueñas-Romero, Loiseau & Saint-Pierre-Chazalet, 2007; Hussain *et al.*, 2014) se emplean como agentes antiasmáticos y leishmanicidas, respectivamente. Las estructuras de estos agentes terapéuticos se muestran en la Figura 2.

Figura 2.

Fármacos que presentan en su estructura el anillo de la quinolina.



Este amplio espectro de actividades biológicas asociado a numerosos derivados quinolínicos ha impulsado continuamente el desarrollo de nuevas estrategias sintéticas, así como la modificación y perfeccionamiento de metodologías clásicas para facilitar su síntesis eficiente. (Jain *et al.*, 2019) A pesar del tiempo transcurrido desde su descubrimiento, las metodologías tradicionales para preparar compuestos quinolínicos siguen siendo válidas y útiles para los químicos sintéticos. Esas generalmente involucran reacciones de condensación

SÍNTESIS ONE-POT DE QUINOLINIL-PIRIDOPIRIMIDINAS

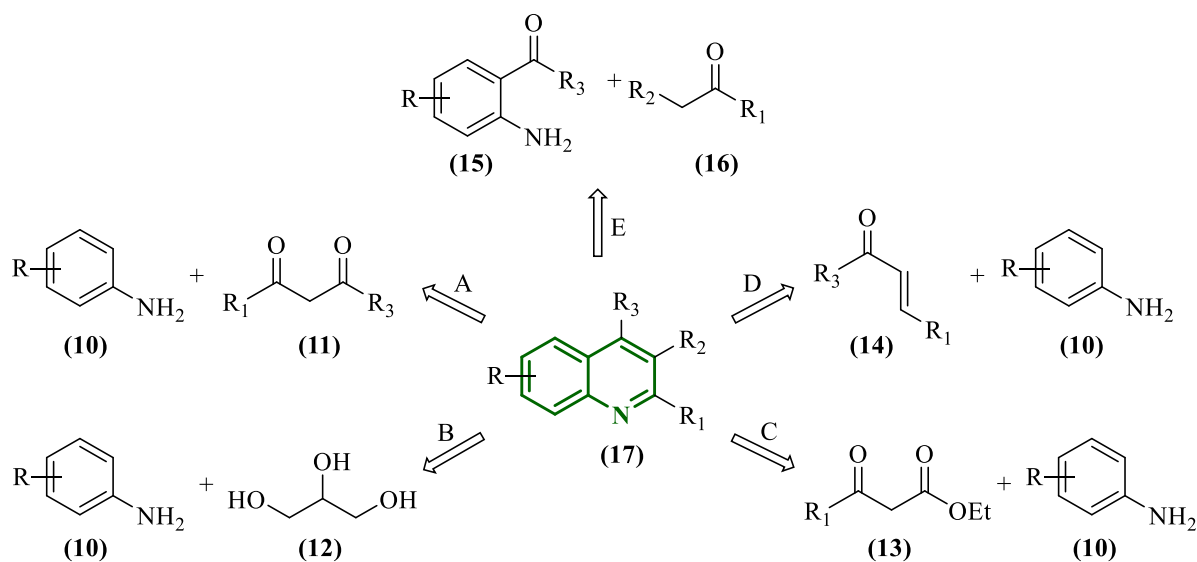
y ciclación intramolecular a partir de derivados de la anilina (**10**) con compuestos 1,3-dielectrofilicos, ejemplificadas por las reacciones de *Combes* (ruta A), *Skraup* (ruta B), *Conrad-Limpach* (ruta C), y *Doebner-Von-Miller* (ruta D), (Esquema 1). (Born, 1972; Brouet *et al.*, 2009; Manske & Kulka, 2011; Ramann & Cowen, 2016)

En la reacción de *Combes* (ruta A), derivados de la anilina (**10**) se ciclocondensan con 1,3-dicetonas (**11**) en presencia de ácido sulfúrico como catalizador para obtener las quinolinas 2,3-disustituidas (**17**). (Born, 1972) La reacción de *Skraup* (ruta B), por otro lado, consiste en una adición nucleofílica conjugada tipo *aza*-Michael entre anilinas (**10**) y la acroleína, generada *in situ* por deshidratación del glicerol (**12**), catalizada por ácido sulfúrico, lo que conduce al sistema quinolínico (**17**). (Manske & Kulka, 2011) La reacción de *Conrad-Limpach* (ruta C) implica una condensación-ciclación intramolecular entre anilinas sustituidas (**10**) y β -cetoésteres (**13**), catalizada por ácido, produciendo las correspondientes 2-alkil-4-hidroxiquinolinas. (Brouet *et al.*, 2009) Finalmente, en la reacción de *Doebner-von-Miller* (ruta D), las anilinas sustituidas (**10**) reaccionan con compuestos carbonílicos α,β -insaturados (**14**) en presencia simultánea de catalizadores ácidos y un agente oxidante que promueve la aromatización del producto inicial de ciclación, formando las quinolinas finales (**17**). (Ramann & Cowen, 2016)

Otra de metodología clásica ampliamente utilizada para sintetizar derivados quinolínicos es la reacción de *Friedländer* (Esquema 1, Ruta E). Esta se basa en la ciclocondensación entre *o*-aminoarilcetonas(aldehídos) (**15**) y compuestos carbonílicos enolizables (**16**), pudiendo ser catalizada por ácidos o bases. (Friedlaender, 1882; Marco-Contelles *et al.*, 2009) Debido a que esta reacción fue fundamental en esta investigación para construir eficazmente el precursor clave a partir del cual se obtuvieron los productos finales

SÍNTESIS ONE-POT DE QUINOLINIL-PIRIDOPIRIMIDINAS

del presente Trabajo de Grado, a continuación, se presenta una visión general de algunas modificaciones recientes realizadas a esta reacción. La mayoría han consistido en ajustes en las condiciones de reacción —como nuevos catalizadores o su ausencia— más que en cambios en los componentes involucrados.

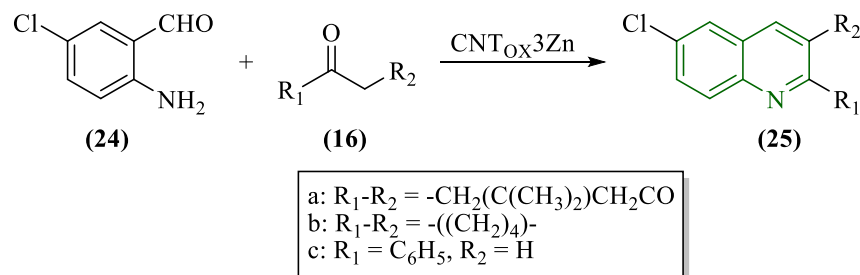


Esquema 1. Metodologías clásicas para la síntesis de quinolinas.

Una extensión significativa fue reportada por *Mali y colaboradores*, (Mali, Sharma & Chaturbhuj, 2020) quienes sintetizaron las quinolinas (20) mediante ciclo-condensación de *Friedländer* entre las 2-amino-arilcetonas sustituidas (18) y los compuestos carbonílicos enolizables (19), empleando poliborato monosulfatado como catalizador ácido a 80 °C sin disolventes (Esquema 2).

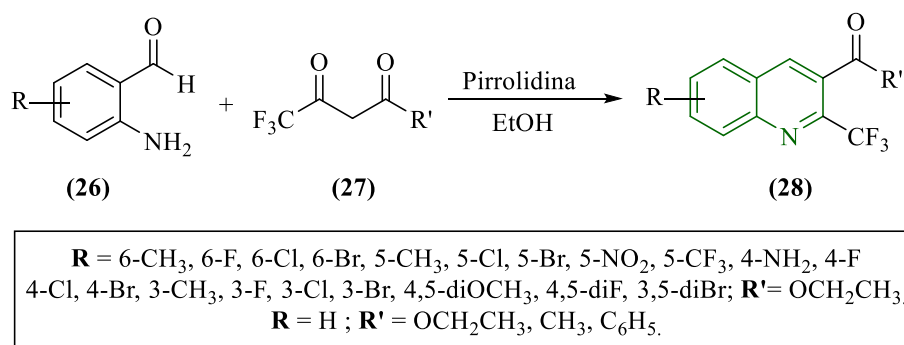
SÍNTESIS ONE-POT DE QUINOLINIL-PIRIDOPIRIMIDINAS

clorobenzaldehído (**24**) con las cetonas con metilenos activos (**16**), utilizando nanotubos con óxido de zinc soportado (ZnO/C) como catalizador (Esquema 4).



Esquema 4. Síntesis de las quinolinas (25) reportada por Godino y colaboradores.

Finalmente, otros componentes 1,3-dicarbonílicos como los β -trifluorometilcetoésteres (cetonas) (**27**) reaccionan selectivamente con los *o*-aminobenzaldehídos (**26**) en etanol a reflujo en presencia de pirrolidina sin necesidad de catalizadores metálicos, produciendo las 2-trifluorometilquinolinas (**28**) (Esquema 5). (Fan *et al.*, 2023)



Esquema 5. Síntesis de las quinolinas (28) reportada por Fan y colaboradores.

2.2 Aspectos biológicos y síntesis de las estililquinolinas

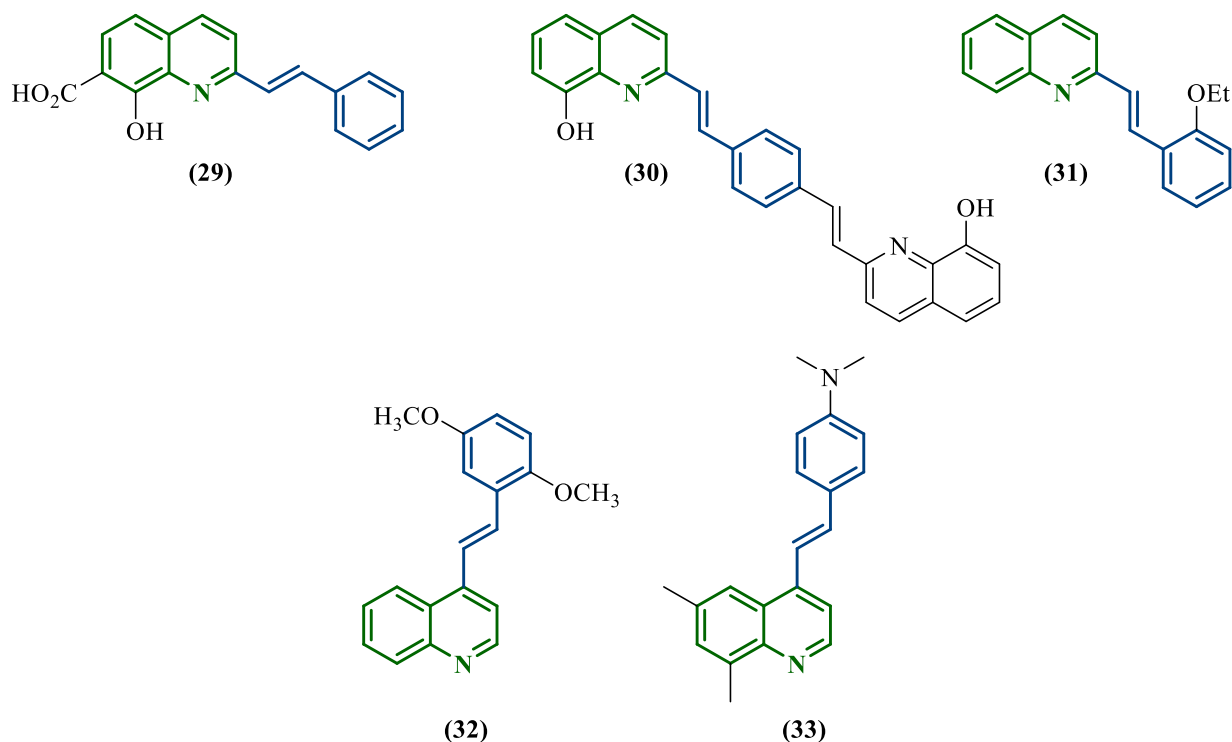
Dentro del amplio grupo de derivados de la quinolina, las 2(3-/4-)-estirilquinolinas ocupan un lugar destacado debido a su amplio espectro de actividades biológicas. Como ejemplos representativos de esta clase de compuestos, se pueden mencionar: la (*E*)-2-

SÍNTESIS ONE-POT DE QUINOLINIL-PIRIDOPIRIMIDINAS

estirilquinolina (**29**), un potente inhibidor de la replicación del VIH-1;(Zouhiri *et al.*, 2000) la bis-2-estirilquinolina (**30**) y la 2-estirilquinolina (**31**), desarrolladas como agentes antimicrobianos;(Cieslik *et al.*, 2012) y las 4-estirilquinolinas (**32**) y (**33**), que exhiben actividad antiproliferativa en líneas celulares de cáncer de mama (Martirosyan *et al.*, 2004) y de cuello uterino,(Musiol, 2020) respectivamente.

Figura 3.

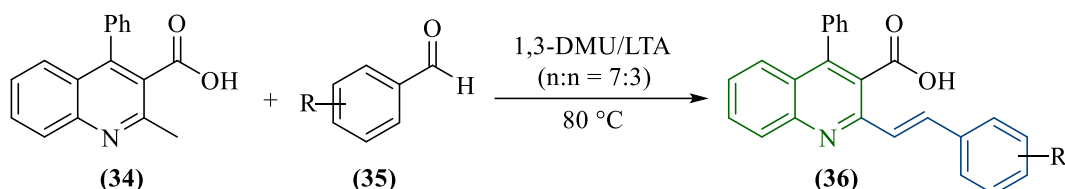
Estirilquinolinas biológicamente activas.



La relevancia biológica de las estirilquinolinas ha impulsado el desarrollo de diversos enfoques sintéticos para su obtención eficiente. Un ejemplo destacado es el trabajo de *Li* y colaboradores,(*Li, Yuan & Zhao, 2023*) quienes describieron una síntesis ecológica de los ácidos (*E*)-2-estiril-quinolina-3-carboxílicos (**36**). En este método, se calienta a 80 °C,

SÍNTESIS ONE-POT DE QUINOLINIL-PIRIDOPIRIMIDINAS

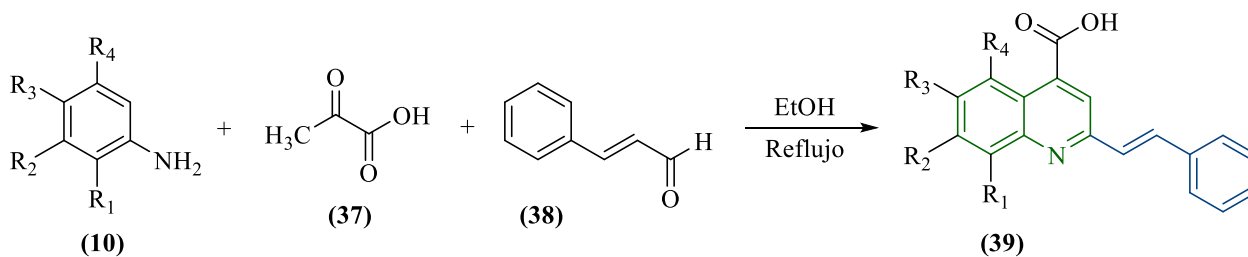
mediante calentamiento convencional, el ácido (2-metil-4-fenilquinolin-3-il)carboxílico (**34**) con los aldehídos aromáticos (**35**), en un disolvente eutéctico profundo (DES) formado por 1,3-dimetilurea (1,3-DMU) y ácido *L*-(+)-tartárico (LTA), que actúan como medio de reacción y catalizador (Esquema 6).



R = H, 4-CH₃, 3-OCH₃, 2,3-diOCH₃, 2,4-diOCH₃, 2,4,5-triOCH₃, 3,4,5-triOCH₃, 4-Cl, 3,5-diCl, 3-Br, 4-Br, 4-CN.

Esquema 6. Síntesis de las 2-estirilquinolinas (**36**) reportada por Li y colaboradores.

Alternativamente, *Omidkhah* y colaboradores (*Omidkhah et al.*, 2023) emplearon la reacción de Doebner-von-Miller para sintetizar la serie de derivados del ácido (*E*)-2-estirilquinolina-4-carboxílico (**39**). En su procedimiento, las anilinas sustituidas (**10**) reaccionan autocatalíticamente con el ácido pirúvico (**37**) y el cinamaldehído (**38**) en etanol a reflujo (Esquema 7).



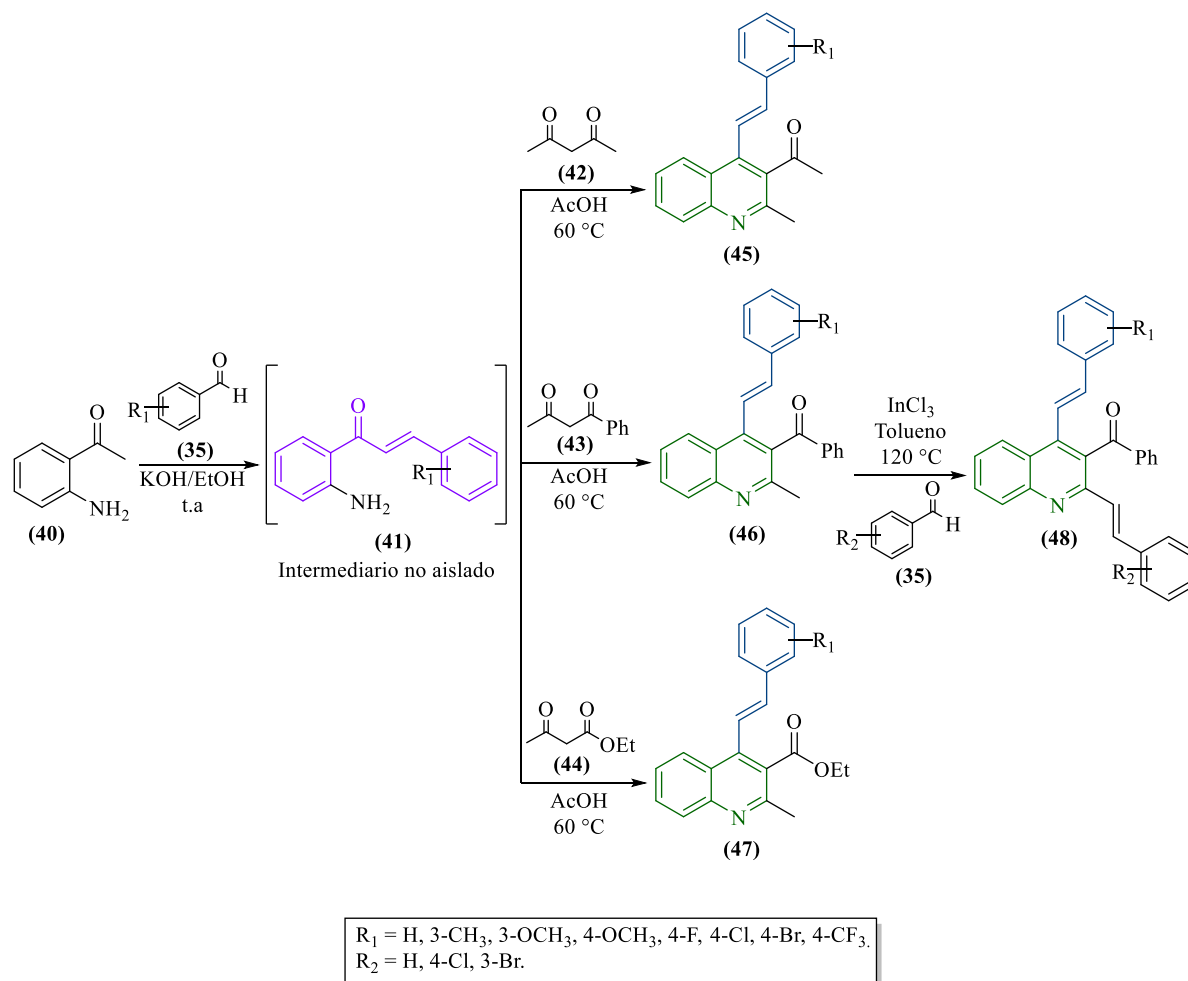
a: R₁=R₃=R₄=H, R₂=CH₃ ; b: R₁=R₂=R₄=H, R₃=CH₃ ; c: R₁=R₄=H, R₂=R₃=CH₃
 d: R₁=R₂=R₄=H, R₃=OCH₃ ; e: R₁=R₂=R₄=H, R₃=OCH₂CH₃ ; f: R₁=R₄=H, R₂=R₃=OCH₃

Esquema 7. Síntesis de las 2-estirilquinolinas (**39**) reportada por *Omidkhah* y colaboradores.

SÍNTESIS ONE-POT DE QUINOLINIL-PIRIDOPIRIMIDINAS

Años atrás, en el laboratorio de síntesis orgánica (LSO) de la UIS se desarrolló una metodología “one-pot” en dos pasos que combina la condensación de Claisen-Schmidt con la ciclo-condensación de *Friedländer* para obtener directamente las 4-estirilquinolinas (**45-47**) (Esquema 8). (Ardila, 2020; Lipez, 2020; Vera, 2020) Este método permite construir el bloque de la 4-estirilquinolina en un solo paso sin necesidad de aislar previamente la chalcona intermediaria (**41**). Para ello, se reaccionan la 2-aminoacetofenona (**40**) con los aldehídos aromáticos (**35**) en una mezcla de KOH/EtOH a temperatura ambiente. Tras verificar la formación del intermediario tipo (*E*)-3-aryl(heteroaryl)-1-(2'-aminofenil)prop-2-en-1-onas (**41**), se añade exceso de ácido acético glacial hasta alcanzar un pH cercano a 4. Luego, se incorporan los compuestos 1,3-dicarbonílicos correspondientes (**42-44**), y la mezcla se somete a agitación a 60 °C.

SÍNTESIS ONE-POT DE QUINOLINIL-PIRIDOPIRIMIDINAS



Esquema 8. Síntesis “one-pot” de las 4-estirilquinolinas (45-47) y su uso en la preparación de las 2,4-bis-estirilquinolinas (48).

Además, para ampliar las posibilidades sintéticas de esta metodología, se exploró la obtención de las 2,4-bis-estirilquinolinas del tipo (48). (Vera, 2020; Vera *et al.*, 2023) Esto se logró cuando los productos obtenidos mediante la reacción de Friedländer (46) fueron empleados en un proceso de alquencilación —una condensación tipo *Knoevenagel*— con los aldehídos aromáticos (35) a 120 °C en tolueno anhidro, usando cloruro de indio (III) como catalizador.

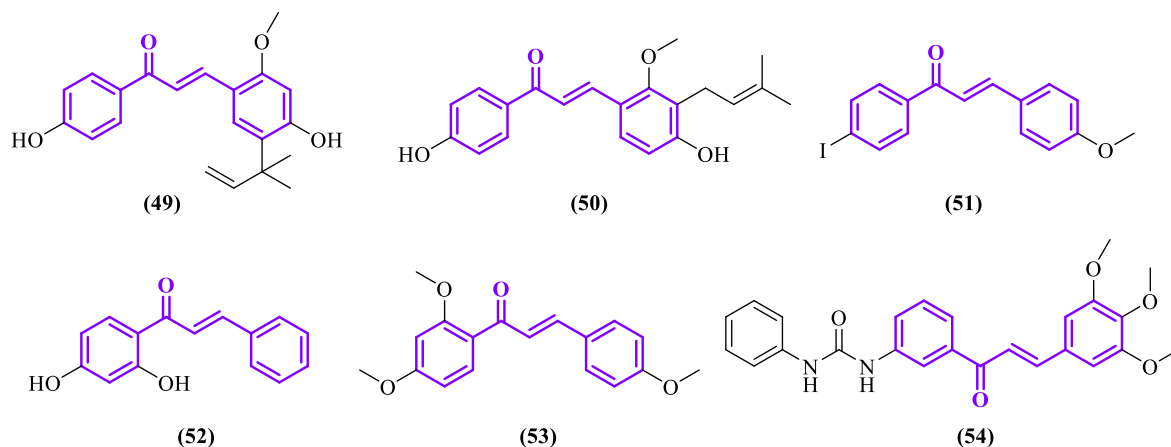
2.3 Aspectos biológicos y sintéticos de las chalconas

Las chalconas, o 1,3-diaril(fenil)prop-2-en-1-onas, constituyen una familia de compuestos carbonílicos α, β -insaturados de gran importancia biológica. Son los bloques de construcción principales de flavonoides e isoflavonoides, compuestos esenciales en los organismos vegetales que participan en la protección contra radicales libres, en la pigmentación y la atracción de polinizadores.(Kar Mahapatra, Asati & Bharti, 2019) Diversos estudios han demostrado que muchas chalconas exhiben múltiples actividades biológicas, actuando como agentes antimicrobianos,(Suwito *et al.*, 2016) anticancerígenos,(Ouyang *et al.*, 2021) antituberculosos,(Lin *et al.*, 2002) antimaláricos,(Syahri *et al.*, 2017) y leishmanicidas,(Escrivani *et al.*, 2021) entre otras aplicaciones.

En la Figura 4 se muestran algunos ejemplos de chalconas con actividad biológica significativa. Entre ellas destacan las Licochalconas A y C (**49**) y (**50**), reconocidas por su actividad antibacteriana;(Xu *et al.*, 2019) la chalcona antimicrobiana (**51**);(A.L. Choudhary & V. Juyal, 2011) la chalcona antifúngica (**52**), utilizada para tratar infecciones vaginales causadas por *Candida albicans*;(Andrade *et al.*, 2018) la metochalcona (**53**), que actúa como un agente colerético y diurético;(Ouyang *et al.*, 2021) y la chalcona (**54**), que exhibe actividad antimalárica contra *Plasmodium falciparum*, un protozoo que suele mostrar resistencia a diversos fármacos antiparasitarios actualmente en uso.(Domínguez *et al.*, 2005)

Figura 4.

Ejemplos representativos de chalconas biológicamente activas.



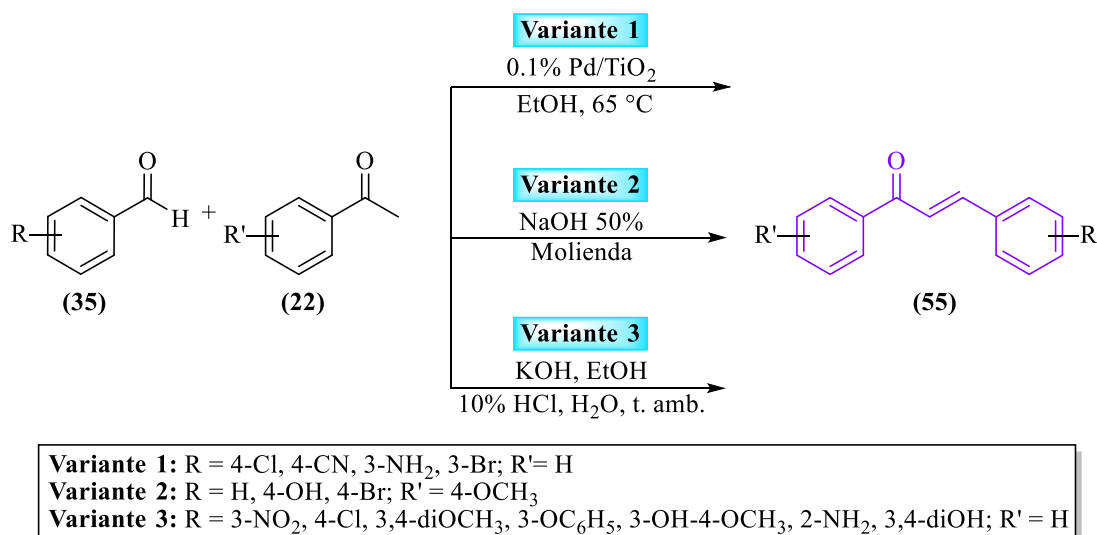
El amplio espectro de actividades biológicas demostradas por diferentes clases de chalconas ha impulsado el desarrollo constante de metodologías sintéticas para su preparación. Entre las conocidas y empleadas se encuentran: los acoplamientos cruzados de *Heck*, (Wu *et al.*, 2010) y *Suzuki-Miyaura*, (Eddarir *et al.*, 2003) así como la acilación de *Friedel-Crafts* en combinación con la condensación de *Claisen-Schmidt*. (Zhou *et al.*, 2012) Aunque estas metodologías han demostrado ser efectivas para sintetizar una amplia variedad de chalconas, presentan ciertas limitaciones, principalmente debido al uso de catalizadores basados en metales costosos.

Por otro lado, la condensación de *Claisen-Schmidt* destaca por su sencillez, versatilidad química y condiciones suaves de reacción. Es, sin duda, la metodología predominante en la síntesis de chalconas. Esta reacción consiste en la condensación entre arilcetonas enolizables y aldehídos aromáticos en presencia de catalizadores ácidos o básicos accesibles y económicos. Dado que esta metodología está estrechamente relacionada con los

SÍNTESIS ONE-POT DE QUINOLINIL-PIRIDOPIRIMIDINAS

objetivos y enfoque metodológico del presente Trabajo de Grado, a continuación, se describirán algunas modificaciones (extensiones) que se han realizado a esta reacción clásica. Estas extensiones —al igual que las aplicadas a la reacción de *Friedländer*— están relacionadas principalmente con las condiciones de reacción más que con los sustratos.

En el Esquema 9 se observa que las chalconas (**55**) pueden prepararse eficazmente mediante la reacción entre las acetofenonas (**22**) y los aldehídos aromáticos (**35**) bajo tres condiciones de reacción diferentes: 1) catalizando con nanopartículas de paladio soportadas sobre dióxido de titanio mesoporoso (PdNP/TiO₂) en etanol;(Chaker *et al.*, 2021) 2) mediante mecanoquímica, es decir, moliendo los reactivos en presencia de hidróxido de sodio sólido;(Mulyani S, 2022) y 3) usando las condiciones tradicionales de la condensación de *Claisen-Schmidt* en solución etanólica con hidróxido de potasio.(Okolo *et al.*, 2021)



Esquema 9. Síntesis de las chalconas (55) usando diferentes condiciones de reacción.

2.4 Aspectos biológicos y síntesis de los híbridos quinolinil-chalcona

Como se mencionó anteriormente, las prometedoras propiedades biológicas y aplicaciones farmacológicas de las chalconas y los derivados de la quinolina han impulsado el desarrollo de metodologías sintéticas eficaces para construir estas estructuras privilegiadas. Asimismo, en la literatura especializada existe un gran número de reportes que demuestran que la combinación de estas dos unidades farmacofóricas en una sola entidad molecular, mediante la estrategia de hibridación farmacofórica, resulta en compuestos híbridos con propiedades biológicas mejoradas respecto a sus componentes independientes.

Actualmente, gracias a la utilización de la HF se han desarrollado numerosos compuestos con mayor afinidad hacia ciertas dianas biológicas, efectos terapéuticos superiores y, muy especialmente, con menos efectos secundarios en los pacientes en tratamiento.(Mohamed & Abuo-Rahma, 2020) Estudios biológicos han revelado que los híbridos moleculares quinolina-chalcona destacan por sus prometedoras propiedades antibacteriana, antifúngica, analgésica, antiinflamatoria, antimalárica y anticancerígena, entre otras.(Atukuri *et al.*, 2020)

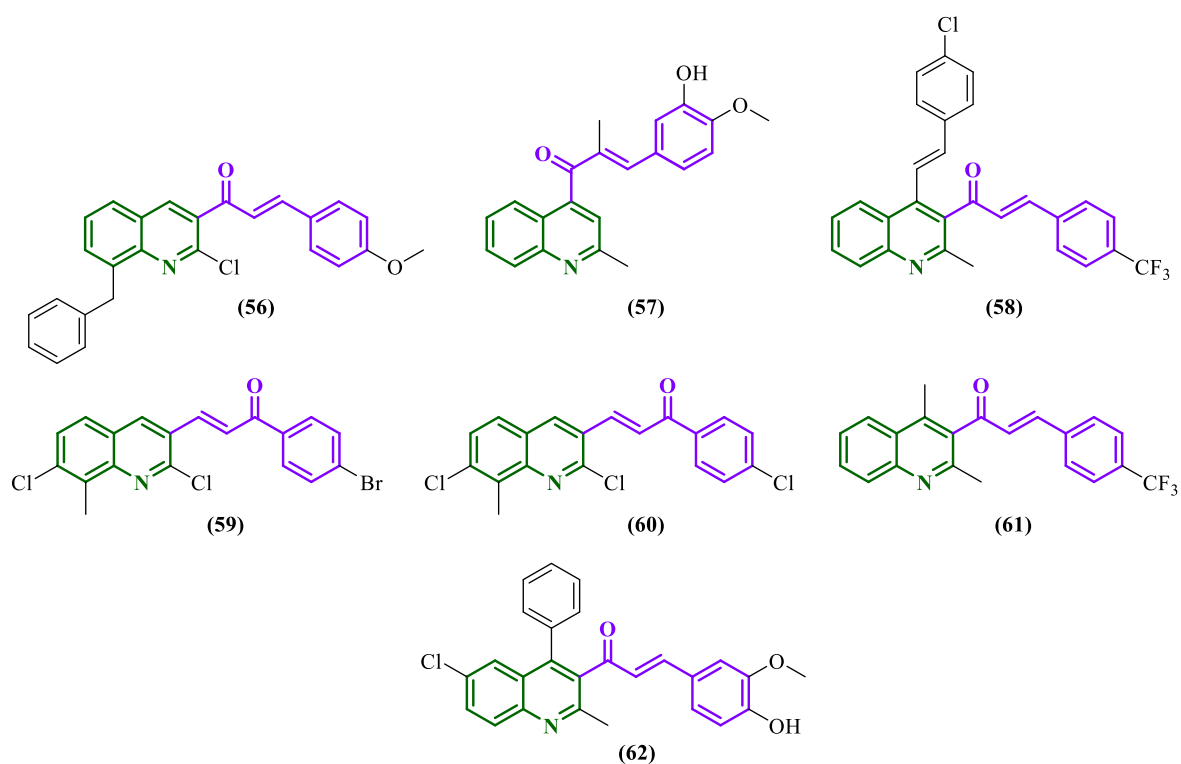
Como ejemplos, en la Figura 5 se muestran las estructuras de algunos de esos compuestos: los híbridos **(56)-(58)** que resultaron ser promisorios agentes anticancerígenos;(Li *et al.*, 2019; Ardila, 2020; Mirzaei *et al.*, 2020) los híbridos **(59)** y **(60)**, que mostraron actividad anti-VIH al inhibir la enzima transcriptasa inversa;(Hameed *et al.*, 2016) y los híbridos **(61)** y **(62)** que actúan como agentes antifúngicos frente a *Candida albicans*.(Rao *et al.*, 2017)

SÍNTESIS ONE-POT DE QUINOLINIL-PIRIDOPIRIMIDINAS

La mayoría de las metodologías sintéticas empleadas para construir esta importante clase de híbridos moleculares se basan principalmente en la condensación de *Claisen-Schmidt* como etapa clave.

Figura 5.

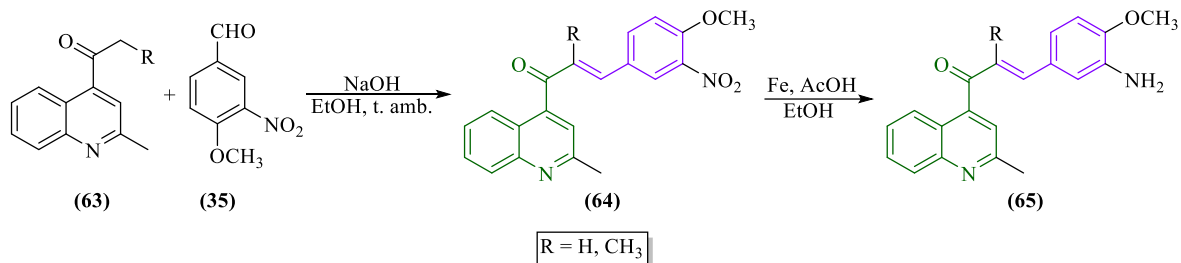
Ejemplos representativos de híbridos moleculares quinolinil-chalcona biológicamente activos.



Este enfoque sintético fue establecido en el trabajo de *Li y colaboradores*, (Li *et al.*, 2019) quienes describieron la preparación de los híbridos (65) a partir de las 1-(quinolin-4-il)cetonas preformadas (63) y el 4-metoxi-3-nitrobenzaldehído (35), en una mezcla etanólica con hidróxido de sodio. Posteriormente, el grupo nitro del producto obtenido por condensación de *Claisen-Schmidt* (64) fue reducido a su correspondiente amina (65) usando

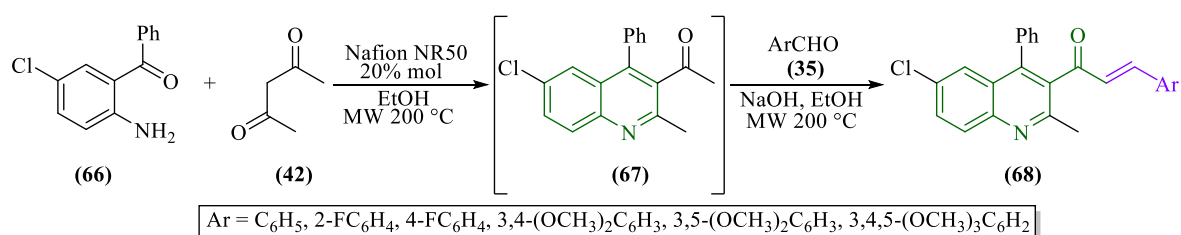
SÍNTESIS ONE-POT DE QUINOLINIL-PIRIDOPIRIMIDINAS

hierro metálico en ácido acético y etanol bajo reflujo, sin afectar el fragmento enona de la chalcona (Esquema 10).



Esquema 10. Síntesis de los híbridos quinolinil-chalcona (64) y (65) desarrollada por Li y colaboradores.

En el Esquema 11 se presenta una síntesis “one-pot” en dos pasos desarrollada por Chan y colaboradores, (Chan, Lai & Wang, 2020) para obtener los híbridos quinolina-chalcona (68). En este método se combina con éxito la ciclo-condensación de *Friedländer* con la condensación de *Claisen-Schmidt*. Primero, mediante microondas se promovió la formación de la 3-acetil-6-cloro-4-fenil-2-metilquinolina (67), que reaccionó *in situ* directamente con los aldehídos aromáticos (35) para dar los híbridos (68). La formación de (67) fue catalizada por una membrana de intercambio iónico perfluorado Nafion NR50.

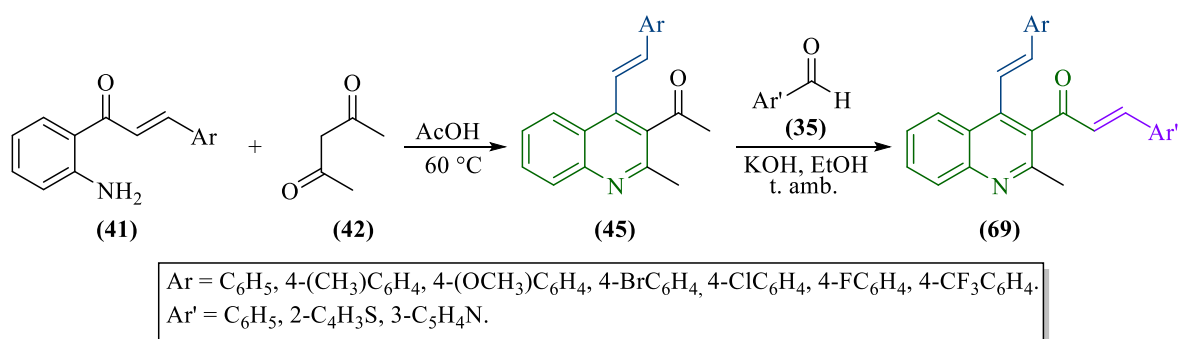


Esquema 11. Síntesis de los híbridos quinolinil-chalcona (68) reportada por Chan y colaboradores.

De manera similar, pero con un enfoque diferente, Palma y colaboradores describieron la síntesis en dos etapas independientes de las 4-estirilquinolinil-chalconas (69), partiendo de las 1-(2'-aminofenil)prop-2-en-1-onas (41) y la 2,4-pentanodiona (42). (Ardila,

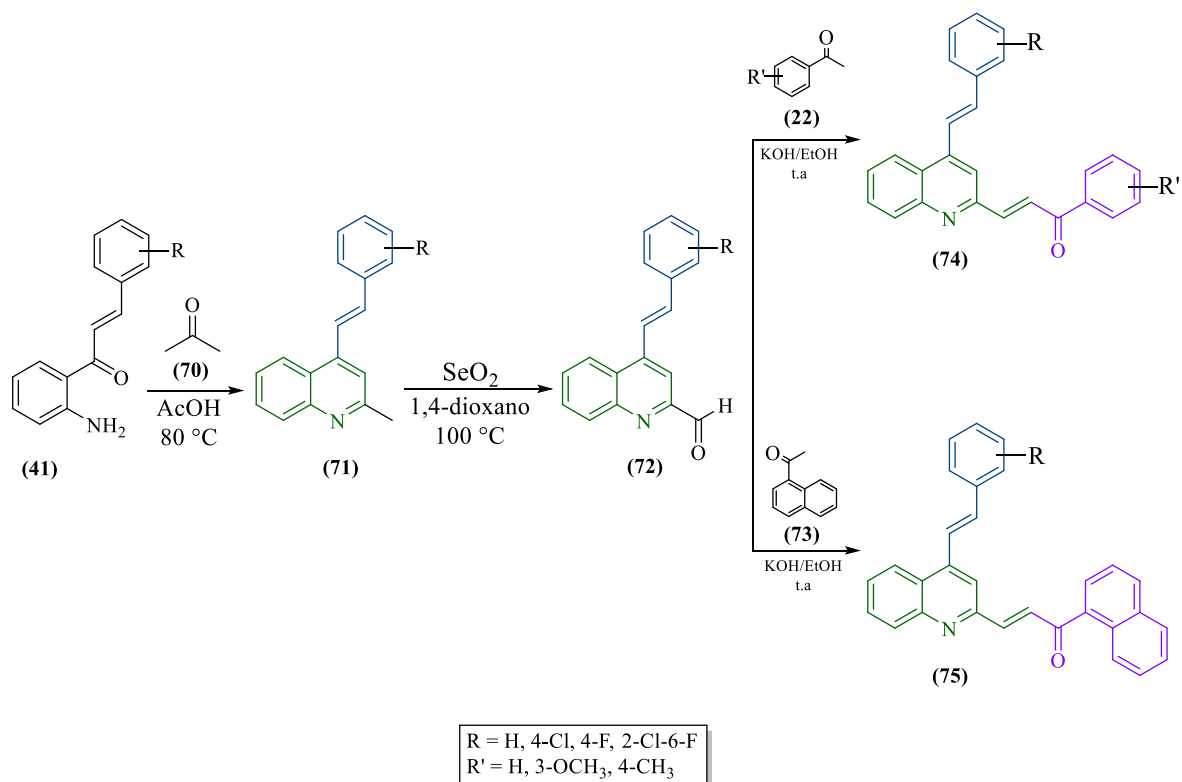
SÍNTESIS ONE-POT DE QUINOLINIL-PIRIDOPIRIMIDINAS

2020; Meléndez *et al.*, 2020) La ciclocondensación en ácido acético glacial de estos dos componentes produjo las correspondientes 1-(4-estirilquinolin-3-il)etanonas (**45**), que posteriormente fueron transformadas en los híbridos de interés mediante condensación de *Claisen-Schmidt* con los aldehídos aromáticos (**35**) (Esquema 12). Como extensión del trabajo anterior, estos autores también desarrollaron una metodología sintética en tres etapas —que combina la ciclo-condensación de *Friedländer*, oxidación selectiva de 2-metilazaarenos y condensación de *Claisen-Schmidt*— para sintetizar los híbridos (*E*)-1-aril-(*E*)-4-estirilquinolinil-chalcona (**74**) y (*E*)-1-naftalenil-(*E*)-4-estirilquinolinil-chalcona (**75**), cuyas condiciones de reacción específicas se detallan en el Esquema 13.(Mantilla, 2023; Alvarez, 2022)



Esquema 12. Síntesis de los híbridos 4-estirilquinolinil-chalcona (**69**) reportada por Palma y colaboradores.

SÍNTESIS ONE-POT DE QUINOLINIL-PIRIDOPIRIMIDINAS



Esquema 13. Síntesis de los híbridos 4-estirilquinolinil-chalcona (74) y (75) reportada por Palma y colaboradores.

2.5 Aspectos biológicos y síntesis de pirido[2,3-*d*]pirimidinas

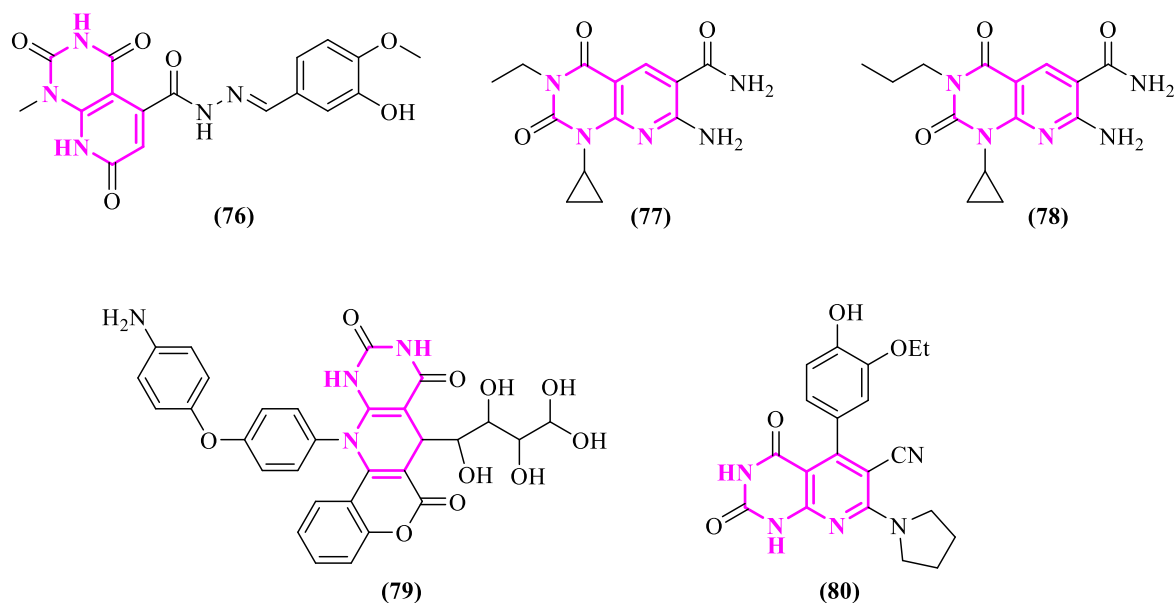
El sistema heterocíclico de la pirido[2,3-*d*]pirimidina, que surge por la fusión de un anillo de piridina en la cara “*d*” del núcleo de la pirimidina, (Yadav & Shah, 2021) ha sido un foco constante de interés en la química medicinal. Esto se debe a que numerosas moléculas basadas en este sistema heterocíclico han exhibido propiedades biológicas prometedoras, además de que constituye una unidad estructural análoga a las bases nitrogenadas del ADN. (Abdelaziz *et al.*, 2019) Entre el amplio espectro de actividades biológicas reportadas para los derivados piridopirimidínicos, las más estudiadas son las propiedades antiinflamatorias, citotóxicas, antimicrobianas, anticancerígenas, antioxidantes y antihistamínicas. (Yadav & Shah, 2021) Por ejemplo, el compuesto (76) (Abdelaziz *et al.*,

SÍNTESIS ONE-POT DE QUINOLINIL-PIRIDOPIRIMIDINAS

2019) destaca por su actividad anticancerígena e inhibidora de la dihidrofolato reductasa, impidiendo que las células cancerosas utilicen el folato como nutriente para su proliferación; los compuestos (77) y (78) (Edupuganti *et al.*, 2014) también demostraron actividad antiproliferativa al inhibir la enzima quinasa “eEF-2K”, implicada en el desarrollo del cáncer de mama; el compuesto (79) (Toobaei *et al.*, 2015) es un potente agente antidiabético que controla la hiperglucemia posprandial; mientras que el compuesto (80) (Mohammadi Ziarani *et al.*, 2015) actúa como un agente antimicrobiano (Figura 6).

Figura 6.

Compuestos biológicamente activos centrados en el sistema de la pirido[2,3-d]pirimidina.

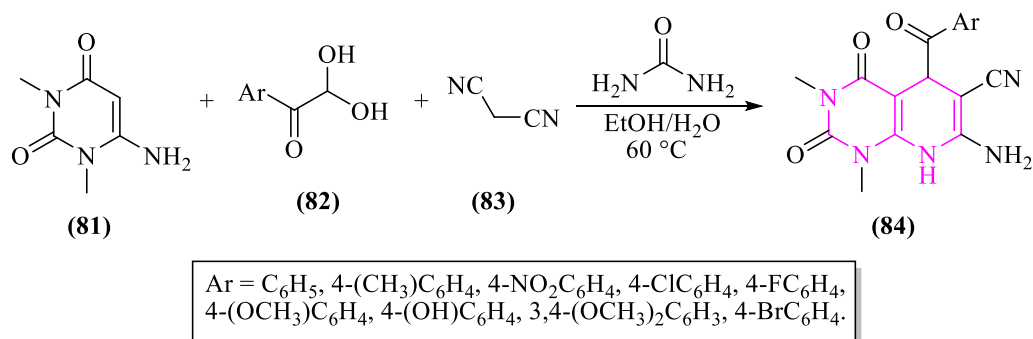


El perfil terapéutico promisorio que exhiben estos derivados ha impulsado el diseño y desarrollo de metodologías eficientes para su síntesis.

Una de estas metodologías es la descrita por *Javahershenas y Khadafy*, (Javahershenas & Khadafy, 2017) quienes lograron sintetizar las

SÍNTESIS ONE-POT DE QUINOLINIL-PIRIDOPIRIMIDINAS

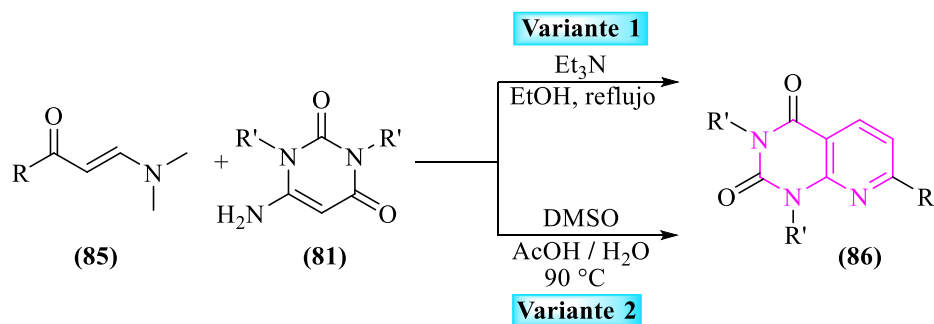
hexahidropirido[2,3-*d*]pirimidinas (**84**). Como se muestra en el Esquema 14, esta reacción corresponde a un proceso tri-componentes en un solo paso que involucra al malononitrilo (**83**), los hidratos de los arilgloxales (**82**) y al 6-amino-1,3-dimetiluracilo (**81**), en presencia de urea como organocatalizador y una mezcla etanol-agua (1:1) a 60 °C. La función de la urea es facilitar la desprotonación del malononitrilo.



Esquema 14. Síntesis de las hexahidropirido[2,3-*d*]pirimidinas (**84**) reportada por Javahershenas y Khaday.

De manera independiente, *Abdel-Megid* (Abdel-Megid, 2010) y *Churchill* y colaboradores, (Churchill, Raw & Powell, 2011) utilizaron las 1-aryl-3-dimetilaminoprop-2-en-1-onas (**85**) como componentes bielectrofilicos y el aminouracilo (**81**) como componente binucleofílico para preparar las piridopirimidindionas (**86**) (Esquema 15).

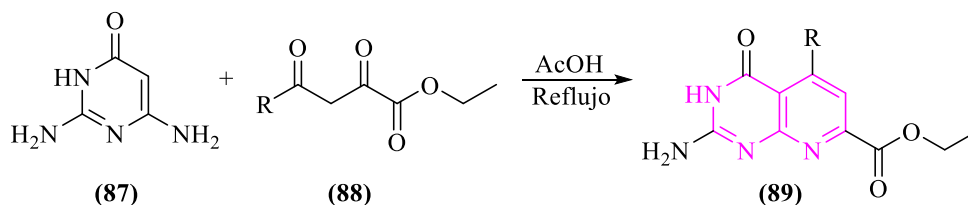
SÍNTESIS ONE-POT DE QUINOLINIL-PIRIDOPIRIMIDINAS



Variante 1: R = C₆H₅, CH=CH(C₆H₅); R' = CH₃
Variante 2: R = 2-furil, 4-(OCH₃)C₆H₄, 4-BrC₆H₄, 4-NO₂C₆H₄, 2,4-(CH₃)₂C₆H₃, 4-N(CH₃)₂C₆H₄; R' = H

Esquema 15. Síntesis de las pirido[2,3-*d*]pirimidinas (**86**) descritas por Abdel-Megid (variante 1) y Churcill y colaboradores (variante 2).

Por otro lado, Ghaedi y colaboradores, (Ghaedi *et al.*, 2019) reportaron la síntesis eficiente de la serie de derivados de la piridopirimidinona (**89**), mediante adición nucleofílica regioselectiva del binucleófilo 2,6-diaminopirimidin-4(3*H*)-ona (**87**) al grupo carbonilo (4-C=O) de los 2,4-dioxo-4-fenil(aril)butanoatos de etilo (**88**), seguida por una ciclocondensación oxidativa intramolecular entre los grupos amino en posición C6 y carbonilo en posición 2 (α respecto de la función éster) del intermediario inicial; todo ello catalizado por ácido acético a reflujo (Esquema 16).

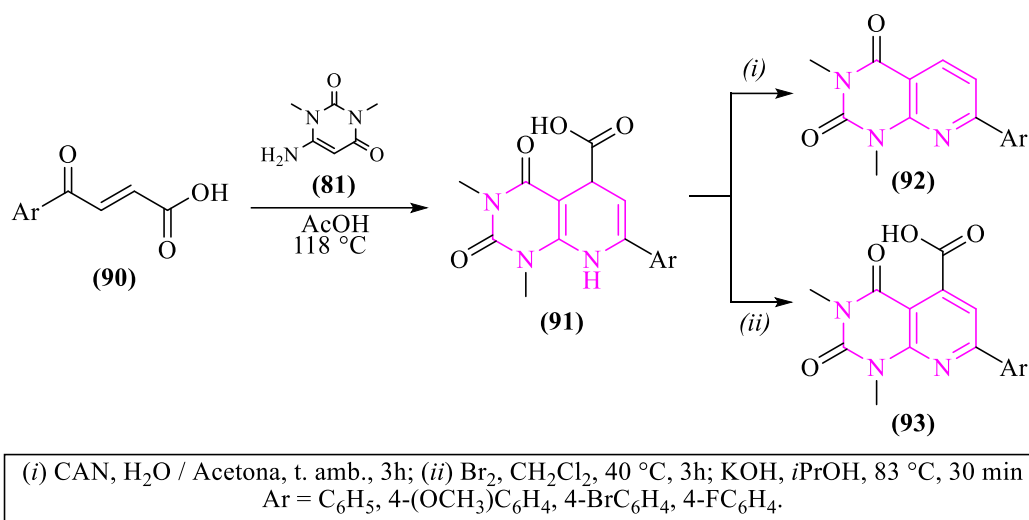


R = C₆H₅, 4-FC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 2-ClC₆H₄, 2,4-(Cl)₂C₆H₃, 4-(CH₃)C₆H₄, 3-(CH₃)C₆H₄,
 4-(OCH₃)C₆H₄, 3,4-(OCH₃)₂C₆H₃, 3-(OCH₃)C₆H₄, 3,4,5-(OCH₃)₃C₆H₂.

Esquema 16. Síntesis de las piridopirimidinonas (**89**) reportada por Akbarzadeh y colaboradores.

Cuando en algunas de las chalconas (**85**) el grupo 3-dimetilamino —que es fácilmente desplazable mediante sustitución nucleofílica sobre un carbono sp^2 — es reemplazado por un grupo electroatractor carboxilo se obtienen ácidos bielectrofilicos como los 3-benzoil-acrílicos (**90**). Estos compuestos son propensos a sufrir procesos de adición nucleofílica seguidos por ciclocondensación oxidativa cuando reaccionan con binucleófilos como los uracilos (**81**) en condiciones de reacción adecuadas. Tal como reportó *Tolstoluzhsky* y colaboradores, (*Tolstoluzhsky et al.*, 2013) dicha transformación en ácido acético conduce a la formación de las correspondientes hexahidropirido[2,3-*d*]pirimidinas (**91**), que contienen un grupo carboxilo en posición C5. En este proceso, tras aromatizar el anillo 1,4-dihidropiridínico usando nitrato de amonio y cerio (IV) en agua-acetona a temperatura ambiente —con eliminación concomitante del ácido fórmico— se obtienen las pirido[2,3-*d*]pirimidinas descarboxiladas (**92**). Alternativamente, la bromación de (**91**) con bromo molecular en diclorometano a reflujo produce dihaluros vecinales que pueden someterse a doble deshidrohalogenación con hidróxido de potasio en isopropanol bajo reflujo para obtener los ácidos pirido[2,3-*d*]pirimidina-5-carboxílicos correspondientes (**93**) (Esquema 17).

SÍNTESIS ONE-POT DE QUINOLINIL-PIRIDOPIRIMIDINAS



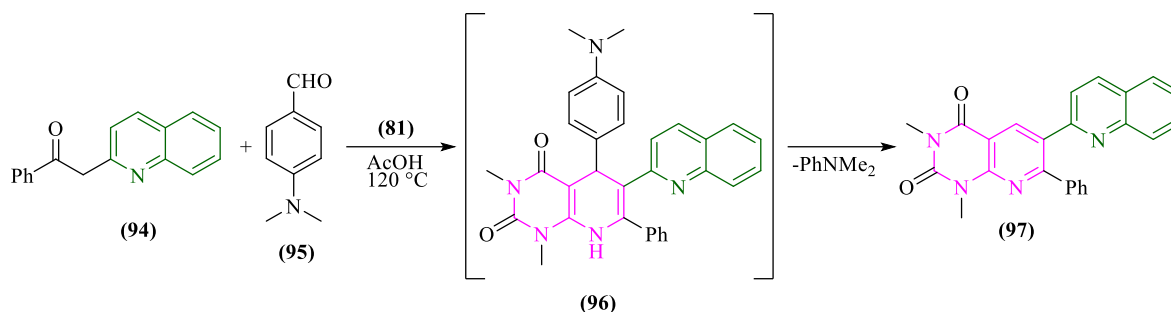
Esquema 17. Síntesis de las piridopirimidinonas (92) y (93) reportada por Tolstoluzhsky y colaboradores.

2.6 Aspectos biológicos y síntesis de híbridos quinolina-pirido[2,3-*d*]pirimidina

Como se destacó anteriormente, los sistemas privilegiados de la quinolina y de la pirido[2,3-*d*]pirimidina son de gran interés en la química medicinal debido a que constituyen unidades estructurales farmacofóricas promisorias. Con base en esto, se puede conjeturar que, al igual que en el caso de los híbridos quinolinil-chalcona, la conjugación de estos dos sistemas heterociclos en una sola estructura molecular mediante hibridación farmacofórica podría dar lugar a nuevos compuestos con perfiles farmacocinéticos mejorados. Sin embargo, llama la atención que, tras realizar una revisión exhaustiva de la literatura, hasta ahora no existen reportes publicados sobre su síntesis, propiedades fisicoquímicas o potencial biológico. El único trabajo relevante en este contexto es el de *Dzvinchuck*, (*Dzvinchuk*, 2009) quien describe la preparación de la (6-quinolin-2-il)pirido[2,3-*d*]pirimidina (**97**) mediante una reacción “one-pot” tricompente. En este proceso participaron la 1-fenil-2-(quinolin-2-il)etan-1-ona (**94**), el *p*-(*N,N*-dimetilamino)benzaldehído (**95**) y el binucleófilo 6-amino-1,3-dimetiluracilo (**81**), en ácido acético a 120 °C. La reacción se realiza a través del producto de

SÍNTESIS ONE-POT DE QUINOLINIL-PIRIDOPIRIMIDINAS

Hantzsch (**96**), que en las condiciones de reacción se oxida con eliminación de la *N,N*-dimetilanilina (Esquema 18).



Esquema 18. Síntesis del híbrido molecular quinolina-pirido[2,3-*d*]pirimidina (**97**) reportado por *Dzvinchuck*.

3. Planteamiento del problema e hipótesis

De lo expuesto en el estado actual del arte —que representa solo una pequeña fracción del vasto cúmulo de información existente en la literatura especializada sobre los sistemas privilegiados quinolina, chalcona, y pirido[2,3-*d*]pirimidina— se puede concluir que estos sistemas desempeñan un papel trascendental en el desarrollo de moléculas cada vez más complejas y con potenciales manifestaciones biológicas mejoradas. Estos antecedentes sustentan la hipótesis de que la construcción de híbridos moleculares que conjuguen el anillo de la quinolina con fragmentos chalcona (híbridos quinolinil-chalcona) y especialmente con los núcleos pirido[2,3-*d*]pirimidina (híbridos (quinolin-3-il)pirido[2,3-*d*]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona) podrían presentar un potencial biológico promisorio.

Con esta idea en mente y siguiendo los principios de la hibridación farmacofórica — así como aprovechando la versatilidad de reacciones clásicas como la anulación de *Friedländer*, la condensación de *Claisen-Schmidt* y la adición nucleofílica conjugada tipo

SÍNTESIS ONE-POT DE QUINOLINIL-PIRIDOPIRIMIDINAS

Michael— en este Trabajo de Grado se propuso desarrollar una metodología sencilla y eficiente para crear una pequeña pero representativa librería de nuevos híbridos moleculares con estructura general (2,4-dimetilquinolin-3-il)-1,3-dimetil-5-arilpirido[2,3-*d*]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona **3**. Como precursor estratégico se ha seleccionado la 1-(2,4-dimetilquinolin-3-il)etanona **1**, previamente sintetizada mediante metodologías desarrolladas recientemente por nuestro Grupo de Investigación en el Laboratorio de Síntesis Orgánica (LSO) de la UIS. Este proyecto constituye una extensión lógica de trabajos recientes realizados en el LSO y tiene como objetivo principal conferir mayor valor sintético a los precursores mencionados.

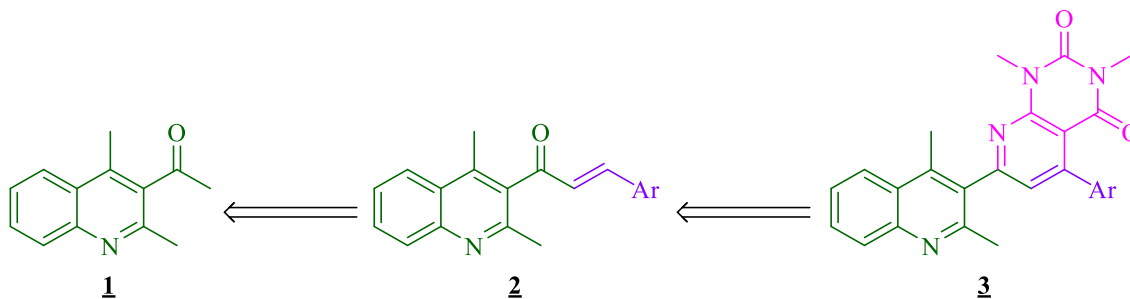
La pregunta central que guía esta investigación es: ¿será posible utilizar la 1-(2,4-dimetil-quinolin-3-il)etanona **1** como bloque constructivo para sintetizar de manera fácil y eficiente los híbridos moleculares objeto de estudio **3**?

Es importante destacar que este Trabajo de Grado también forma parte del marco temático de la Tesis Doctoral de Diego Rodríguez Ibáñez. Hasta ahora no existe en la literatura especializada información sobre la síntesis ni evaluación biológica de los compuestos objeto de estudio. Por ello, su preparación y caracterización fisicoquímicas y espectroscópica —así como su posible estudio biológico— resultan altamente relevantes para avanzar en el campo de los sistemas heterocíclicos, aspectos que justifican plenamente su realización.

Retomando nuestra hipótesis principal —que puede visualizarse mediante el esquema retro sintético simplificado 19— se infiere claramente que la síntesis de estos híbridos moleculares a partir del precursor **1** es factible mediante un enfoque sintético basado en dos

SÍNTESIS ONE-POT DE QUINOLINIL-PIRIDOPIRIMIDINAS

etapas independientes o bien mediante un protocolo “one-pot”, sin necesidad de aislar las chalconas intermedias 2.



Esquema 19. Retro síntesis simplificada para los nuevos híbridos (2,4-dimetilquinolin-3-il)-1,3-dimetil-5-arylpirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona 3.

4. Parte experimental

En la realización del presente Trabajo de Grado se emplearon reactivos y disolventes de la categoría “para síntesis” de las marcas Merck, Sigma-Aldrich, J. T. Baker y Alfa Aesar. El progreso de las reacciones fue monitoreado mediante cromatografía en capa fina (CCF), utilizando cromatofolios Merck AL TLC de gel de sílice 60 F₂₅₄. Las láminas de gel de sílice se visualizaron en una cámara UV-VIS SPECTROLINE Model CM-10 ($\lambda = 366$ y 254 nm) o se revelaron con una solución etanólica de ácidos fosfomolibdico y sulfúrico. Los productos intermediarios (chalconas) se aislaron por filtración, empleando un embudo con capa filtrante de porosidad 4 ($15 \mu\text{m}$). La purificación de los compuestos finales se realizó mediante cromatografía en columna, usando gel de sílice (70-230 y 230-400 Mesh) como fase estacionaria y mezclas de *n*-heptano-acetato de etilo como fase móvil. Las fracciones que contenían los productos fueron concentradas en un roto-evaporador Büchi R-200 acoplado a un sistema de vacío Büchi V-700. Los compuestos aislados en forma sólida se recrystalizaron de mezclas de *n*-heptano y acetato de etilo; sus puntos de fusión (p.f.), no corregidos, se

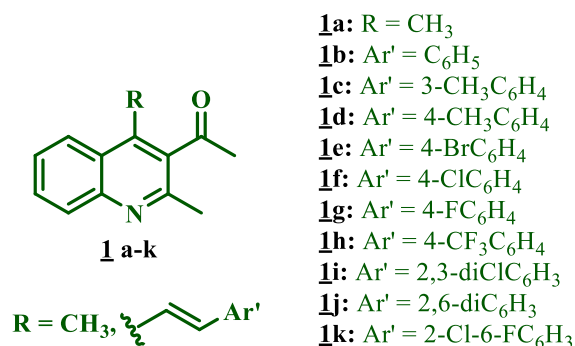
SÍNTESIS ONE-POT DE QUINOLINIL-PIRIDOPIRIMIDINAS

determinaron en un fusiómetro Mel-Temp 1201D, reportándose el valor promedio de tres determinaciones consecutivas.

Los espectros FT-IR de todos los compuestos obtenidos se registraron en un espectrómetro Jasco modelo 4X con módulo de platino ATR con rango de medición entre 400 y 3500 cm^{-1} .

Los espectros HRMS se adquirieron en un espectrómetro Q-TOF G6520B acoplado a un sistema HPLC bajo las siguientes condiciones: flujo móvil 300 $\mu\text{L}/\text{min}$, fases A (agua + 0.2% ácido fórmico) y B (acetonitrilo + 0.2% ácido fórmico); ionización por ESI positiva con parámetros: Voltaje del capilar 3500 V, fragmentor 175 V, skimmer 65 V, gas seco a 5 L/min a 300 $^{\circ}\text{C}$.

Los espectros de resonancia magnética nuclear unidimensionales RMN ^1H y ^{13}C , así como los bidimensionales de correlación homonuclear (COSY) y heteronuclear (HMBC y HSQC) fueron registrados en un espectrómetro BRUKER AVANCE III-400, empleando cloroformo deuterado (CDCl_3) como disolvente y estándar interno. Los desplazamientos químicos (δ) de los hidrógenos y carbonos se reportan en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (J), en hertzios (Hz). Las multiplicidades de los hidrógenos y carbonos se reportan de la siguiente manera: q = cuartete, t = triplete, d = doblete, s = singulete, y m = multiplete.

4.1 Síntesis de las (*E*)-1-(2-metil-4-estiril(metil)quinolin-3-il)etan-1-onas **1a-k**.**Metodología general.**

La síntesis de los precursores estratégicos, las (4-estiril(metil)quinolin-3-il)etan-1-onas **1a-k**, se llevó a cabo mediante la ciclo-condensación de *Friedländer* utilizando las condiciones de reacción previamente estandarizadas en nuestro Grupo de Investigación.(Meléndez *et al.*, 2020)

Para obtener las 3-acetilquinolinas **1b-k**, inicialmente se colocaron en balones de fondo redondo de 100 mL, 5 mL de etanol y dos perlas de hidróxido de potasio. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Luego, se añadieron 1.0 mmol de 2'-amino-acetofenona y 1.2 mmol de los aldehídos aromáticos seleccionados. Estas mezclas se agitaron nuevamente a temperatura ambiente durante 2 a 3 horas. Una vez confirmado el consumo de la 2'-aminoacetofenona (control por CCF) y la formación de las 2'-aminochalconas intermediarias, se detuvo la reacción y se añadió una pequeña cantidad de agua destilada (10 mL). Los sólidos formados se filtraron en un embudo con capa filtrante, lavándose con una mezcla fría de etanol-agua al 20% (3x10mL), y posteriormente se secaron al vacío en un horno Büchi a 60 °C.

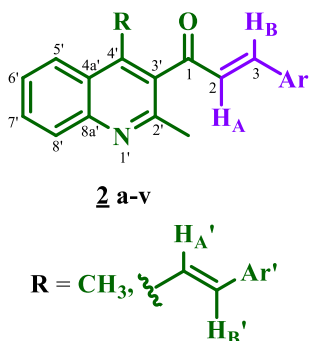
SÍNTESIS ONE-POT DE QUINOLINIL-PIRIDOPIRIMIDINAS

A continuación, en balones de fondo redondo de 50 mL, se mezclaron 1.0 mmol de las 2'-aminochalconas obtenidas, 1.2 mmol de la 2,4-pentanodiona y 3.5 mL (61.2 mmol) de ácido acético glacial. Es importante destacar que para la síntesis de **1a**, la 2'-aminoacetofenona reaccionó directamente con la 2,4-pentanodiona. Las mezclas resultantes se calentaron a 80 °C bajo agitación constante durante un período de 5 a 12 horas. Una vez confirmado el consumo total de los reactantes (control por CCF), las reacciones se enfriaron hasta temperatura ambiente. Posteriormente, las mezclas se lavaron con agua destilada (10 mL), se neutralizaron con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (NaHCO₃) y se extrajeron con diclorometano (3x30 mL). Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y finalmente se concentraron mediante destilación a presión atmosférica y reducida.

Los residuos orgánicos obtenidos fueron purificados mediante cromatografía en columna usando gel de sílice como fase estacionaria y mezclas gradualmente más polares de *n*-heptano-acetato de etilo (de 4:1 hasta 1:1, v/v) como fase móvil. Los productos finales fueron aislados como sólidos puros.

Las propiedades fisicoquímicas y espectroscópicas de los derivados **1a-k** no serán discutidas en este trabajo, ya han sido reportadas previamente en trabajos previos del LSO.(Meléndez *et al.*, 2020; Rodríguez, 2024)

4.2 Síntesis de las (*E*)-1-(2-metil-4-((*E*)-estiril(metil)quinolin-3-il)-3-fenil(aril)prop-2-en-1-onas **2a-v**.

**2a:** R = CH₃, Ar = C₆H₅**2b:** R = CH₃, Ar = 3-CH₃C₆H₄**2c:** R = CH₃, Ar = 4-CH₃C₆H₄**2d:** R = CH₃, Ar = 3-OCH₃C₆H₄**2e:** R = CH₃, Ar = 4-OCH₃C₆H₄**2f:** R = CH₃, Ar = 3-OH-4-OCH₃C₆H₃**2g:** R = CH₃, Ar = 4-BrC₆H₄**2h:** R = CH₃, Ar = 4-ClC₆H₄**2i:** R = CH₃, Ar = 4-FC₆H₄**2j:** R = CH₃, Ar = 4-CF₃C₆H₄**2k:** R = CH₃, Ar = 2-C₄H₃S**2l:** R = CH₃, Ar = 3-C₅H₄N**2m:** Ar' = C₆H₅, Ar = C₆H₅**2n:** Ar' = 3-CH₃C₆H₄, Ar = C₆H₅**2o:** Ar' = 4-CH₃C₆H₄, Ar = C₆H₅**2p:** Ar' = 4-BrC₆H₄, Ar = C₆H₅**2q:** Ar' = 4-ClC₆H₄, Ar = C₆H₅**2r:** Ar' = 4-FC₆H₄, Ar = C₆H₅**2s:** Ar' = 4-CF₃C₆H₄, Ar = C₆H₅**2t:** Ar' = 2,3-diClC₆H₃, Ar = C₆H₅**2u:** Ar' = 2,6-diC₆H₃, Ar = C₆H₅**2v:** Ar' = 2-Cl-6-FC₆H₃, Ar = C₆H₅

Metodología general.

La síntesis de las 4-estiril(metil)quinolinil-chalconas **2a-v** se realizó mediante la condensación de *Claisen-Schmidt*, empleando las condiciones experimentales previamente estandarizadas y reportadas por nuestro Grupo de Investigación.(Meléndez *et al.*, 2020)

De manera resumida, en balones de fondo redondo de 50 mL de capacidad se mezclaron con agitación constante a temperatura ambiente las 3-acetilquinolinas **1** (1.0 mmol), los aldehídos aromáticos seleccionados (1.1 mmol) e hidróxido de potasio (1.2 mmol) en etanol (3 mL). Las mezclas de reacción se agitaron hasta comprobar el consumo total del reactante **1** (entre 1-5 h), controlado mediante cromatografía en capa fina (CCF).

Una vez finalizada la reacción, se detuvo el proceso y se añadieron 10 mL de agua destilada fría. Posteriormente, se incorporó, gota a gota, un volumen adecuado de una solución acuosa de ácido clorhídrico al 0.1 M hasta alcanzar un pH cercano a 7. Los sólidos formados en los crudos de reacción, correspondientes a las quinolinil-chalconas **2a-v**, se filtraron en embudos con capa filtrante, lavándose con agua destilada (5x10 mL) y posteriormente con una mezcla fría de etanol-agua al 20% (10 mL).

SÍNTESIS ONE-POT DE QUINOLINIL-PIRIDOPIRIMIDINAS

Los sólidos aislados se secaron en un horno Büchi a 60 °C bajo condiciones de vacío. De la serie completa de quinolinil-chalconas **2a-v**, únicamente los compuestos **2d-f** y **2k,l** (que corresponden a las 2,4-dimetilquinolinil-chalconas) son nuevos; para estos compuestos se reportan a continuación sus propiedades fisicoquímicas y espectroscópicas. Las demás sustancias ya han sido descritas completamente en trabajos previos del grupo. (Meléndez *et al.*, 2020; Rodríguez, 2024)

(E)-3-(3-Metoxifenil)-1-(2,4-dimetilquinolin-3-il)prop-2-en-1-ona 2d. A partir de 0.100 g (0.50 mmol) de la 3-acetilquinolina **1a**, 0.07 mL (0.55 mmol) del 3-metoxibenzaldehído y 0.035 g (0.60 mmol) de hidróxido de potasio en 3.0 mL de etanol, se llevó a cabo la reacción durante una hora. Como resultado, se obtuvo 0.152 g (0.48 mmol, 95%) de **2d**, C₂₁H₁₉NO₂ (317.39 g/mol). Sólido amarillo pálido con p.f. 98-100 °C y R_f = 0.56 (50% *n*-heptano-acetato de etilo).

IR (ATR): ν_{\max} (cm⁻¹) 2920 (C_{arom}-H), 1641 (C=O), 1577 (C=N), 1494 (C=C_{arom}), 1040 (C-O), 996 (=C-H_{trans}), 858 y 784 (C_{arom}-H, benceno *m*-sustituido).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.08 (dd, *J* = 8.4, 1.3 Hz, 1H, H8'), 8.03 (dd, *J* = 8.4, 1.4 Hz, 1H, H5'), 7.75 (ddd, *J* = 8.4, 6.9, 1.4 Hz, 1H, H7'), 7.59 (ddd, *J* = 8.4, 6.9, 1.3 Hz, 1H, H6'), 7.30 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, H5''), 7.13 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H, =CH_B), 7.09 (da, *J* = 7.8 Hz, 1H, H6''), 7.04 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H, H_AC=), 7.00 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H, H2''), 6.97 (dd, *J* = 8.1, 2.5 Hz, 1H, H4''), 3.81 (sa, 3H, 3''-OCH₃), 2.63 (s, 3H, 2'-CH₃), 2.58 (s, 3H, 4'-CH₃).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 199.3 (C=O), 160.1 (C3''), 154.4 (C2'), 148.0 (=CH_B), 147.2 (C8'a), 140.7 (C4'), 135.3 (C1''), 133.1 (C3'), 130.1 (C5''), 129.9 (C7'), 129.4 (C8'), 128.5 (H_AC=), 126.4 (C6'), 126.1 (C4'a), 123.8 (C5'), 121.3 (C6''), 117.5 (C4''), 113.2 (C2''), 55.4 (3''-OCH₃), 23.9 (2'-CH₃), 15.6 (4'-CH₃).

SÍNTESIS ONE-POT DE QUINOLINIL-PIRIDOPIRIMIDINAS

(E)-3-(4-Metoxifenil)-1-(2,4-dimetilquinolin-3-il)prop-2-en-1-ona 2e. A partir de 0.100 g (0.50 mmol) de la 3-acetilquinolina **1a**, 0.07 mL (0.55 mmol) del 4-metoxibenzaldehído y 0.035 g (0.60 mmol) de hidróxido de potasio en 3.0 mL de etanol, se llevó a cabo la reacción durante una hora. Como resultado se obtuvo 0.154 g (0.49 mmol, 96%) de **2e**, C₂₁H₁₉NO₂ (317.39 g/mol). Sólido amarillo pálido con p.f. 136-138 °C y R_f = 0.53 (50% *n*-heptano-acetato de etilo).

IR (ATR): ν_{\max} (cm⁻¹) 2930 (C_{arom}-H), 1629 (C=O), 1598 (C=N), 1573 (C=C_{arom}), 1029 (C-O), 1000 (=C-H_{trans}), 827 (C_{arom}-H, benceno *p*-sustituido).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.07 (dd, *J* = 8.4, 1.3 Hz, 1H, H8'), 8.02 (dd, *J* = 8.4, 1.4 Hz, 1H, H5'), 7.74 (ddd, *J* = 8.4, 6.9, 1.4 Hz, 1H, H7'), 7.58 (ddd, *J* = 8.3, 6.9, 1.3 Hz, 1H, H6'), 7.46-7.43 (m, 2H, H2''/H6''), 7.12 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H, =CH_B), 6.94 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H, H_AC=), 6.91-6.88 (m, 2H, H3''/H5''), 3.81 (s, 3H, 4''-OCH₃), 2.63 (s, 3H, 2'-CH₃), 2.50 (sa, 3H, 4'-CH₃).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 199.1 (C=O), 162.3 (C4''), 154.6 (C2'), 147.9 (=CH_B), 147.2 (C8'a), 140.6 (C4'), 133.4 (C3'), 130.5 (C2''/C6''), 129.8 (C7'), 129.4 (C8'), 126.7 (C1''), 126.3 (C6'), 126.2 (C4'a), 126.1 (H_AC=), 123.8 (C5'), 114.6 (C3''/C5''), 55.5 (4''-OCH₃), 23.8 (2'-CH₃), 15.6 (4'-CH₃).

(E)-3-(3-Hidroxi-4-metoxifenil)-1-(2,4-dimetilquinolin-3-il)prop-2-en-1-ona 2f. A partir de 0.100 g (0.50 mmol) de la 3-acetilquinolina **1a**, 0.083 g (0.55 mmol) del 3-hidroxi-4-metoxibenzaldehído y 0.035 g (0.60 mmol) de hidróxido de potasio en 3.0 mL de etanol, se llevó a cabo la reacción durante cinco horas. Como resultado, se obtuvo 0.128 g (0.38 mmol, 77%) de **2f**, C₂₁H₁₉NO₃ (333.39 g/mol). Sólido amarillo pálido. Las propiedades

SÍNTESIS ONE-POT DE QUINOLINIL-PIRIDOPIRIMIDINAS

fisicoquímicas y espectroscópicas de este derivado coinciden con las reportadas por Rao y colaboradores. (Rao *et al.*, 2017)

(E)-3-(Tiofen-2-il)-1-(2,4-dimetilquinolin-3-il)prop-2-en-1-ona 2k. A partir de 0.100 g (0.50 mmol) de la 3-acetilquinolina **1a**, 0.05 mL (0.55 mmol) del tiofeno-2-carbaldehído y 0.035 g (0.60 mmol) de hidróxido de potasio en 3.0 mL de etanol, se llevó a cabo la reacción durante una hora. Como resultado, se obtuvo 0.129 g (0.44 mmol, 87%) de **2k**, C₁₈H₁₅NOS (293.38 g/mol). Sólido blanco. Las propiedades fisicoquímicas y espectroscópicas de este derivado coinciden con las reportadas por Prasath y colaboradores. (Prasath *et al.*, 2011)

(E)-3-(Piridin-3-il)-1-(2,4-dimetilquinolin-3-il)prop-2-en-1-ona 2l. A partir de 0.100 g (0.50 mmol) de la 3-acetilquinolina **1a**, 0.05 mL (0.55 mmol) del 3-piridincarboxaldehído y 0.035 g (0.60 mmol) de hidróxido de potasio en 3.0 mL de etanol, se llevó a cabo la reacción durante una hora. Como resultado, se obtuvo 0.113 g (0.39 mmol, 78%) de **2l**, C₁₉H₁₆N₂O (288.35 g/mol). Sólido marrón claro con p.f. 144-146 °C y R_f = 0.43 (33.3% acetato de etilo-cloroformo).

IR (ATR): ν_{\max} (cm⁻¹). 2990 (C_{arom}-H), 1639 (C=O), 1621 (C=N), 1495 (C=C_{arom}), 1001 (=C-H_{trans}).

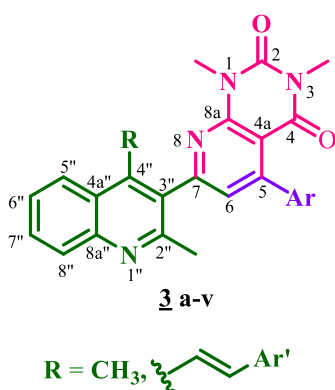
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.67 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, H₂''), 8.62 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H, H₄''), 8.07 (dd, *J* = 8.4, 1.4 Hz, 1H, H₅''), 8.02 (dd, *J* = 8.5, 1.4 Hz, 1H, H₈''), 7.85 (dd, *J* = 8.0, 4.8 Hz, 1H, H₆''), 7.75 (ddd, *J* = 8.4, 6.9, 1.4 Hz, 1H, H₇''), 7.59 (ddd, *J* = 8.4, 6.9, 1.4 Hz, 1H, H₆''), 7.34 (dd, *J* = 8.0, 4.8 Hz, 1H, H₅''), 7.18 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H, =CH_B), 7.10 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H, H_AC=), 2.62 (s, 3H, 2'-CH₃), 2.58 (s, 3H, 4'-CH₃).

SÍNTESIS ONE-POT DE QUINOLINIL-PIRIDOPIRIMIDINAS

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 198.7 (C=O), 154.2 (C2'), 151.8 (C4''), 150.2 (C2''), 147.3 (C8'a), 143.8 (=CH_B), 140.9 (C4'), 134.6 (C6''), 132.7 (C3'), 103.1 (C7'), 129.9 (H_AC=), 129.8 (C1''), 129.4 (C8'), 126.6 (C6'), 126.0 (C4'a), 123.9 (C5''), 123.8 (C5'), 23.9 (2'-CH₃), 15.7 (4'-CH₃).

LC-ESI⁺-MS: *m/z* calculado para C₁₉H₁₆N₂O [M+H]⁺: 289.1335, encontrada: 289.1324.

4.3 Síntesis de las 7-(2,4-dimetilquinolin-3-il)-1,3-dimetil-5-arilpirido[2,3-*d*]pirimidina-2,4(1H,3H)-dionas **3a-v**.



3a: R = CH₃, Ar = C₆H₅
3b: R = CH₃, Ar = 3-CH₃C₆H₄
3c: R = CH₃, Ar = 4-CH₃C₆H₄
3d: R = CH₃, Ar = 3-OCH₃C₆H₄
3e: R = CH₃, Ar = 4-OCH₃C₆H₄
3f: R = CH₃, Ar = 3-OH-4-OCH₃C₆H₃
3g: R = CH₃, Ar = 4-BrC₆H₄
3h: R = CH₃, Ar = 4-ClC₆H₄
3i: R = CH₃, Ar = 4-FC₆H₄
3j: R = CH₃, Ar = 4-CF₃C₆H₄
3k: R = CH₃, Ar = 2-C₄H₃S
3l: R = CH₃, Ar = 3-C₅H₄N

3m: Ar' = C₆H₅, Ar = C₆H₅
3n: Ar' = 3-CH₃C₆H₄, Ar = C₆H₅
3o: Ar' = 4-CH₃C₆H₄, Ar = C₆H₅
3p: Ar' = 4-BrC₆H₄, Ar = C₆H₅
3q: Ar' = 4-ClC₆H₄, Ar = C₆H₅
3r: Ar' = 4-FC₆H₄, Ar = C₆H₅
3s: Ar' = 4-CF₃C₆H₄, Ar = C₆H₅
3t: Ar' = 2,3-diClC₆H₃, Ar = C₆H₅
3u: Ar' = 2,6-diC₆H₃, Ar = C₆H₅
3v: Ar' = 2-Cl-6-FC₆H₃, Ar = C₆H₅

Metodología general

La conversión de las 4-estiril(metil)quinolinil-chalconas **2a-v** en los híbridos moleculares quinolina-pirido[2,3-*d*]pirimidina **3a-v** se llevó a cabo mediante dos metodologías paralelas: una en dos pasos independientes y otra en su modalidad “one-pot”.

Metodología de dos pasos independientes.

En sendos tubos de un multi-reactor en paralelo Radleys se depositaron 1.0 mmol de cada una de las quinolinil-chalconas **2a-v**, 1.3 mmol del 6-amino-1,3-dimetiluracilo (6-ADMU), 1.6 mmol de hidróxido de litio y 2.0 mL de etanol. Los tubos se sellaron y las mezclas se agitaron continuamente mientras se calentaban a reflujo del etanol durante un

SÍNTESIS ONE-POT DE QUINOLINIL-PIRIDOPIRIMIDINAS

periodo entre 10 y 20 horas. Una vez confirmado el consumo total de **2a-v** (mediante controles por CCF) y la formación de los productos esperados (compuestos **3**), se detuvo el calentamiento y las mezclas se enfriaron hasta la temperatura del ambiente. A continuación, a cada reacción se añadieron 20 mL de agua destilada y un volumen determinado de una solución de ácido clorhídrico 0.1 M, adicionando gota a gota hasta alcanzar un pH cercano a 7.0.

Las fases acuosas resultantes fueron extraídas con acetato de etilo (3x30 mL). Las fases orgánicas se lavaron con salmuera y luego se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Finalmente, el disolvente fue eliminado mediante destilación a presión reducida. Los residuos orgánicos obtenidos se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice, empleando mezclas gradualmente más polares de *n*-heptano-acetato de etilo (de 3:1 hasta 1:1, v/v) como fase móvil. Todos los productos objetivo (compuestos **3**) fueron aislados como sólidos.

Metodología “one-pot”

En sendos tubos del multi-reactor Radleys, se depositaron 1.0 mmol de las 3-acetilquinolinas **1**, 1.1 mmol de los aldehídos aromáticos seleccionados y 1.6 mmol de hidróxido de litio en etanol (2.5 mL). Las mezclas se agitaron a temperatura ambiente durante 1 a 5 horas.

Una vez confirmado el consumo completo del producto inicial **1** y la formación de las quinolinil-chalconas intermediarias **2a-v** (mediante controles por CCF usando como patrones las quinolinil-chalconas obtenidas por la metodología anterior), se añadió a cada

SÍNTESIS ONE-POT DE QUINOLINIL-PIRIDOPIRIMIDINAS

reacción 1.3 mmol del compuesto 6-ADMU. Las mezclas resultantes se calentaron a 80 °C bajo agitación constante durante 12 a 23 horas.

Tras verificar el consumo total de las quinolinil-chalconas **2a-v** (mediante controles por CCF comparando con los productos obtenidos por la metodología anterior) y la formación de los productos esperados **3a-v**, las reacciones se sometieron al mismo procedimiento que en la metodología en dos pasos: lavado con agua y salmuera, extracción con acetato de etilo, secado sobre sulfato de sodio anhidro y purificación mediante cromatografía en columna.

De la serie completa de híbridos moleculares quinolina-pirido[2,3-*d*]pirimidinas **3a-v**, los híbridos **3a-c**, **3g-j** y **3m-v** ya han sido reportados en trabajos recientes del grupo.(Rodríguez, 2024) Por ello, en este documento solo se presentan las propiedades fisicoquímicas y espectroscópicas correspondientes a los híbridos que fueron sintetizados por primera vez.

7-(2,4-Dimetilquinolin-3-il)-1,3-dimetil-5-fenilpirido[2,3-*d*]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-

diona 3a. *Síntesis en modalidad “one-pot”*: Se reaccionaron 0.100 g (0.50 mmol) de **1a**, 0.05 mL (0.55 mmol) de benzaldehído, y 0.019 g (0.80 mmol) de hidróxido de litio en 2.0 mL de etanol durante una hora. Posteriormente, se añadió 0.101 g (0.65 mmol) de 6-ADMU y la mezcla se calentó durante 14 horas. Como resultado, se obtuvieron 0.156 g (0.37 mmol, 74%) de **3a**, C₂₆H₂₂N₄O₂ (422.49 g/mol). *Síntesis en dos etapas*: Partiendo de 0.100 g (0.35 mmol) de **2a**, junto con 0.07 g (0.46 mmol) de 6-ADMU y 0.013 g (0.56 mmol) de hidróxido de litio en 2.0 mL de etanol, la reacción se llevó a cabo durante 14 horas a la temperatura indicada. Tras este período, se obtuvo 0.118 g (0.28 mmol, 77%) de **3a**, C₂₆H₂₂N₄O₂ (422.49 g/mol).

7-(2,4-Dimetilquinolin-3-il)-1,3-dimetil-5-(3-metilfenil)pirido[2,3-*d*]pirimidina-

2,4(1*H*,3*H*)-diona 3b. *Síntesis en modalidad “one-pot”*: Se reaccionaron 0.100 g (0.50 mmol) de 1a, 0.06 mL (0.55 mmol) de *m*-tolualdehído, y 0.019 g (0.80 mmol) de hidróxido de litio en 2.0 mL de etanol durante una hora. Posteriormente, se añadió 0.101 g (0.65 mmol) de 6-ADMU y la mezcla se calentó durante 15 horas. Como resultado, se obtuvieron 0.175 g (0.39 mmol, 75%) de 3b, C₂₇H₂₄N₄O₂ (436.52 g/mol). *Síntesis de dos etapas*: Partiendo de 0.100 g (0.33 mmol) de 2b, junto con 0.067 g (0.43 mmol) de 6-ADMU y 0.013 g (0.53 mmol) de hidróxido de litio en 2.0 mL de etanol, la reacción se llevó a cabo durante 18 horas a la temperatura indicada. Tras este periodo, se obtuvo 0.116 g (0.27 mmol, 81%) de 3b.

7-(2,4-Dimetilquinolin-3-il)-1,3-dimetil-5-(4-metilfenil)pirido[2,3-*d*]pirimidina-

2,4(1*H*,3*H*)-diona 3c. *Síntesis en modalidad “one-pot”*: Se reaccionaron 0.100 g (0.50 mmol) de 1a, 0.06 mL (0.55 mmol) de *p*-tolualdehído, y 0.019 g (0.80 mmol) de hidróxido de litio en 2.0 mL de etanol durante una hora. Posteriormente, se añadió 0.101 g (0.65 mmol) de 6-ADMU y la mezcla se calentó durante 15 horas. Como resultado, se obtuvieron 0.142 g (0.32 mmol, 65%) de 3c, C₂₇H₂₄N₄O₂ (436.52 g/mol). *Síntesis en dos etapas*: Partiendo de 0.100 g (0.33 mmol) de 2c, junto con 0.067 g (0.43 mmol) de 6-ADMU y 0.013 g (0.53 mmol) de hidróxido de litio en 2.0 mL de etanol, la reacción se llevó a cabo durante 18 horas a la temperatura indicada. Tras este período, se obtuvo 0.107 g (0.25 mmol, 72%) de 3c.

7-(2,4-Dimetilquinolin-3-il)-1,3-dimetil-5-(3-metoxifenil)pirido[2,3-*d*]pirimidina-

2,4(1*H*,3*H*)-diona 3d. *Síntesis en modalidad “one-pot”*: Se reaccionaron 0.100 g (0.50 mmol) de 1a, 0.07 mL (0.55 mmol) de 3-metoxibenzaldehído, y 0.019 g (0.80 mmol) de hidróxido de litio en 2.0 mL de etanol durante una hora. Posteriormente, se añadió 0.101 g (0.65 mmol) de 6-ADMU y la mezcla se calentó durante 16 horas. Como resultado, se

SÍNTESIS ONE-POT DE QUINOLINIL-PIRIDOPIRIMIDINAS

obtuvieron 0.175 g (0.38 mmol, 77%) de **3d**, C₂₇H₂₄N₄O₃ (452.51 g/mol). *Síntesis en dos etapas*: Partiendo de 0.100 g (0.31 mmol) de **2d**, junto con 0.05 g (0.35 mmol) de 6-ADMU y 0.012 g (0.50 mmol) de hidróxido de litio en 2.0 mL de etanol, la reacción se llevó a cabo durante 17 horas a la temperatura indicada. Tras este período, se obtuvo 0.123 g (0.27 mmol, 86%) de **3d**, C₂₇H₂₄N₄O₃ (452.51 g/mol). Sólido amarillo con p.f. 176-178 °C y *R_f* = 0.36 (50% acetato de etilo-*n*-heptano).

IR (ATR): ν_{\max} (cm⁻¹) 2959 (C_{sp3}-H), 1711 y 1661 (C=O_{lactama}), 1545 (C=N), 1486 (C=C_{arom}), 1044 (C-O), 1001 (C-N), 748 (C_{arom}-H, benceno *m*-sustituido).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.07 (dt, *J* = 8.5, 0.8 Hz, 1H, H8''), 8.03 (ddd, *J* = 8.4, 1.4, 0.6 Hz, 1H, H5''), 7.74 (ddd, *J* = 8.4, 6.9, 1.4 Hz, 1H, H7''), 7.57 (ddd, *J* = 8.3, 6.9, 1.3 Hz, 1H, H6''), 7.38 (dd, *J* = 8.3, 7.6 Hz, 1H, H5'), 7.06 (s, 1H, H6), 6.98 (ddd, *J* = 8.3, 2.6, 1.0 Hz, 1H, H6'), 6.95 (ddd, *J* = 7.6, 1.6, 1.0 Hz, 1H, H4'), 6.89 (dd, *J* = 2.6, 1.6 Hz, 1H, H2'), 3.84 (s, 3H, 3'-OCH₃), 3.75 (s, 3H, 3-NCH₃), 3.43 (s, 3H, 1-NCH₃), 2.53 (s, 3H, 4''-CH₃), 2.51 (s, 3H, 2''-CH₃).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 161.5 (C7), 160.3 (C8a), 159.1 (C3'), 155.9 (C2''), 154.8 (C5), 152.0 (4-C=O), 151.4 (2-C=O), 147.1 (C8''a), 141.5 (C4''), 140.2 (C1'), 132.5 (C3''), 129.7 (C7''), 129.4 (C8''), 129.0 (C5'), 126.4 (C4''a), 126.3 (C6''), 124.1 (C5''), 123.3 (C6), 120.4 (C4'), 114.1 (C6'), 113.4 (C2'), 106.8 (C4a), 55.3 (3-OCH₃), 30.3 (3-NCH₃), 28.6 (1-NCH₃), 24.9 (2''-CH₃), 15.9 (4''-CH₃).

7-(2,4-Dimetilquinolin-3-il)-1,3-dimetil-5-(4-metoxifenil)pirido[2,3-*d*]pirimidina-

2,4(1H,3H)-diona 3e. *Síntesis en modalidad "one-pot"*: Se reaccionaron 0.100 g (0.50 mmol) de **1a**, 0.07 mL (0.55 mmol) de 4-metoxibenzaldehído, y 0.019 g (0.80 mmol) de

SÍNTESIS ONE-POT DE QUINOLINIL-PIRIDOPIRIMIDINAS

hidróxido de litio en 2.0 mL de etanol durante una hora. Posteriormente, se añadió 0.101 g (0.65 mmol) de 6-ADMU y la mezcla se calentó durante 16 horas. Como resultado, se obtuvieron 0.181 g (0.39 mmol, 80%) de **3e**, C₂₇H₂₄N₄O₃ (452.51 g/mol). *Síntesis en dos etapas*: Partiendo de 0.100 g (0.31 mmol) de **2e**, junto con 0.05 g (0.35 mmol) de 6-ADMU y 0.012 g (0.50 mmol) de hidróxido de litio en 2.0 mL de etanol, la reacción se llevó a cabo durante 17 horas a la temperatura indicada. Tras este período, se obtuvo 0.127 g (0.29 mmol, 89%) de **3e**, C₂₇H₂₄N₄O₃ (452.51 g/mol). Sólido naranja pálido con p.f. 211-213 °C y R_f= 0.33 (50% acetato de etilo-*n*-heptano).

IR (ATR): ν_{\max} (cm⁻¹) 2922 (C_{sp3}-H), 1710 y 1659 (C=O_{lactama}), 1540 (C=N), 1419 (C=C_{arom}), 1030 (C-O), 995 (C-N), 803 (C_{arom}-H, benceno *p*-sustituido).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.07 (ddd, *J* = 8.4, 1.4, 0.6 Hz, 1H, H8''), 8.03 (ddd, *J* = 8.4, 1.4, 0.6 Hz, 1H, H5''), 7.74 (ddd, *J* = 8.4, 6.9, 1.4 Hz, 1H, H7''), 7.57 (ddd, *J* = 8.4, 6.9, 1.4 Hz, 1H, H6''), 7.35-7.32 (m, 2H, H2'/H6'), 7.05 (s, 1H, H6), 7.00-6.97 (m, 2H, H3'/H5'), 3.86 (s, 3H, 4'-OCH₃), 3.74 (s, 3H, 3-NCH₃), 3.44 (s, 3H, 1-NCH₃), 2.53 (s, 3H, 4''-CH₃), 2.51 (s, 3H, 2''-CH₃).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 161.4 (C7), 160.3 (C8a), 160.0 (C4'), 156.0 (C2''), 154.9 (C5), 152.2 (4-C=O), 151.4 (2-C=O), 147.1 (C8''a), 141.5 (C4''), 132.6 (C3''), 130.8 (C1'), 129.7 (C2'/C6', C7''), 129.3 (C8''), 126.4 (C4''a), 126.2 (C6''), 124.1 (C5''), 123.6 (C6), 113.4 (C3'/C5'), 106.4 (C4a), 55.3 (4'-OCH₃), 30.3 (3-NCH₃), 28.6 (1-NCH₃), 24.9 (2''-CH₃), 15.9 (4''-CH₃).

7-(2,4-Dimetilquinolin-3-il)-1,3-dimetil-5-(3-hidroxi-4-metoxifenil)pirido[2,3-*d*]-

pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona **3f.** *Síntesis en modalidad "one-pot"*: Se reaccionaron 0.100

SÍNTESIS ONE-POT DE QUINOLINIL-PIRIDOPIRIMIDINAS

g (0.50 mmol) de **1a**, 0.083 g (0.55 mmol) de 3-hidroxi-4-metoxibenzaldehído, y 0.019 g (0.80 mmol) de hidróxido de litio en 2.0 mL de etanol durante cinco horas. Posteriormente, se añadió 0.101 g (0.65 mmol) de 6-ADMU y la mezcla se calentó durante 18 horas. Como resultado, se obtuvieron 0.181 g (0.38 mmol, 77%) de **3f**, C₂₇H₂₄N₄O₄ (468.51 g/mol).

Síntesis de dos etapas: Partiendo de 0.100 g (0.30 mmol) de **2f**, junto con 0.06 g (0.39 mmol) de 6-ADMU y 0.012 g (0.48 mmol) de hidróxido de litio en 2.0 mL de etanol, la reacción se llevó a cabo durante 20 horas a la temperatura indicada. Tras este período, se obtuvo 0.116 g (0.25 mmol, 83%) de **3f**, C₂₇H₂₄N₄O₄ (468.51 g/mol). Sólido amarillo con p.f. 238-240 °C y $R_f = 0.33$ (50% acetato de etilo-*n*-heptano).

IR (ATR): ν_{\max} (cm⁻¹): 3211 (-OH), 2925 (C_{sp3}-H), 1706 y 1661 (C=O_{lactama}), 1540 (C=N), 1415 (C=C_{arom}), 1270 (C-O), 1141 (C-O), 1028 (C-N), 797 y 750 (C_{arom}-H, benceno *p*- y *m*-sustituido).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.07 (dd, $J = 8.4, 1.4$ Hz, 1H, H8''), 8.03 (ddd, $J = 8.4, 1.4, 0.7$ Hz, 1H, H5''), 7.73 (ddd, $J = 8.4, 6.9, 1.4$ Hz, 1H, H7''), 7.57 (ddd, $J = 8.4, 6.9, 1.4$ Hz, 1H, H6''), 7.04 (s, 1H, H6), 6.96 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H2'), 6.93 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H5'), 6.89 (dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz, 1H, H6'), 5.90 (sa, 1H, 3'-OH), 3.94 (s, 3H, 4'-OCH₃), 3.73 (s, 3H, 3-NCH₃), 3.43 (s, 3H, 1-NCH₃), 2.52 (s, 3H, 2''-CH₃), 2.50 (s, 3H, 4''-CH₃).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 161.3 (C7), 160.4 (C8a), 156.0 (C2''), 154.8 (C5), 152.1 (4-C=O), 151.4 (2-C=O), 147.1 (C4'), 147.0 (C8''a), 145.2 (C3'), 141.6 (C4''), 132.6 (C3''), 131.8 (C1'), 129.7 (C7''), 129.3 (C8''), 126.4 (C4''a), 126.2 (C6''), 124.1 (C5''), 123.5 (C6), 120.2 (C6'), 114.8 (C2'), 110.0 (C5'), 106.8 (C4a), 55.9 (4'-OCH₃), 30.3 (3-NCH₃), 28.6 (1-NCH₃), 24.9 (2''-CH₃), 15.9 (4''-CH₃).

7-(2,4-Dimetilquinolin-3-il)-1,3-dimetil-5-(4-bromofenil)pirido[2,3-*d*]pirimidina-

2,4(1*H*,3*H*)-diona 3g. *Síntesis en modalidad “one-pot”*: Se reaccionaron 0.100 g (0.50 mmol) de **1a**, 0.102 g (0.55 mmol) de *p*-bromobenzaldehído, y 0.019 g (0.80 mmol) de hidróxido de litio en 2.0 mL de etanol durante una hora. Posteriormente, se añadió 0.101 g (0.65 mmol) de 6-ADMU y la mezcla se calentó durante 17 horas. Como resultado, se obtuvieron 0.173 g (0.34 mmol, 70%) de **3g**, C₂₆H₂₁BrN₄O₂ (501.38 g/mol). *Síntesis en dos etapas*: Partiendo de 0.100 g (0.27 mmol) de **2g**, junto con 0.054 g (0.35 mmol) de 6-ADMU y 0.010 g (0.43 mmol) de hidróxido de litio en 2.0 mL de etanol, la reacción se llevó a cabo durante 19 horas a la temperatura indicada. Tras este período, se obtuvo 0.102 g (0.21 mmol, 75%) de **3g**.

7-(2,4-Dimetilquinolin-3-il)-1,3-dimetil-5-(4-clorofenil)pirido[2,3-*d*]pirimidina-

2,4(1*H*,3*H*)-diona 3h. *Síntesis en modalidad “one-pot”*: Se reaccionaron 0.100 g (0.50 mmol) de **1a**, 0.08 mL (0.55 mmol) de *p*-clorobenzaldehído, y 0.019 g (0.80 mmol) de hidróxido de litio en 2.0 mL de etanol durante una hora. Posteriormente, se añadió 0.101 g (0.65 mmol) de 6-ADMU y la mezcla se calentó durante 16 horas. Como resultado, se obtuvieron 0.210 g (0.46 mmol, 92%) de **3h**, C₂₆H₂₁ClN₄O₂ (456.93 g/mol). *Síntesis en dos etapas*: Partiendo de 0.100 g (0.31 mmol) de **2h**, junto con 0.062 g (0.40 mmol) de 6-ADMU y 0.012 g (0.50 mmol) de hidróxido de litio en 2.0 mL de etanol, la reacción se llevó a cabo durante 18 horas a la temperatura indicada. Tras este período, se obtuvo 0.110 g (0.24 mmol, 97%) de **3h**.

7-(2,4-Dimetilquinolin-3-il)-1,3-dimetil-5-(4-fluorofenil)pirido[2,3-*d*]pirimidina-

2,4(1*H*,3*H*)-diona 3i. *Síntesis en modalidad “one-pot”*: Se reaccionaron 0.100 g (0.50 mmol) de **1a**, 0.07 mL (0.55 mmol) de *p*-fluorobenzaldehído, y 0.019 g (0.80 mmol) de

SÍNTESIS ONE-POT DE QUINOLINIL-PIRIDOPIRIMIDINAS

hidróxido de litio en 2.0 mL de etanol durante una hora. Posteriormente, se añadió 0.101 g (0.65 mmol) de 6-ADMU y la mezcla se calentó durante 15 horas. Como resultado, se obtuvieron 0.156 g (0.35 mmol, 71%) de **3i**, C₂₆H₂₁FN₄O₂ (440.48 g/mol). *Síntesis en dos etapas*: Partiendo de 0.100 g (0.33 mmol) de **2i**, junto con 0.067 g (0.43 mmol) de 6-ADMU y 0.013 g (0.53 mmol) de hidróxido de litio en 2.0 mL de etanol, la reacción se llevó a cabo durante 15 horas a la temperatura indicada. Tras este período, se obtuvo 0.110 g (0.25 mmol, 75%) de **3i**.

7-(2,4-Dimetilquinolin-3-il)-1,3-dimetil-5-(4-trifluorometilfenil)pirido[2,3-d]-

pirimidina-2,4(1H,3H)-diona 3j. *Síntesis en modalidad “one-pot”*: Se reaccionaron 0.100 g (0.50 mmol) de **1a**, 0.08 mL (0.55 mmol) de *p*-trifluorobenzaldehído, y 0.019 g (0.80 mmol) de hidróxido de litio en 2.0 mL de etanol durante una hora. Posteriormente, se añadió 0.101 g (0.65 mmol) de 6-ADMU y la mezcla se calentó durante 10 horas. Como resultado, se obtuvieron 0.172 g (0.35 mmol, 70%) de **3j**, C₂₇H₂₁F₃N₄O₂ (490.49 g/mol). *Síntesis en dos etapas*: Partiendo de 0.100 g (0.28 mmol) de **2j**, junto con 0.056 g (0.36 mmol) de 6-ADMU y 0.011 g (0.45 mmol) de hidróxido de litio en 2.0 mL de etanol, la reacción se llevó a cabo durante 10 horas a la temperatura indicada. Tras este período, se obtuvo 0.105 g (0.22 mmol, 75%) de **3j**.

7-(2,4-Dimetilquinolin-3-il)-1,3-dimetil-5-(tiofen-2-il)pirido[2,3-d]pirimidina-

2,4(1H,3H)-diona 3k. *Síntesis en modalidad “one-pot”*: Se reaccionaron 0.100 g (0.50 mmol) de **1a**, 0.05 mL (0.55 mmol) de tiofeno-2-carbaldehído, y 0.019 g (0.80 mmol) de hidróxido de litio en 2.0 mL de etanol durante una hora. Posteriormente, se añadió 0.101 g (0.65 mmol) de 6-ADMU y la mezcla se calentó durante 15 horas. Como resultado, se obtuvieron 0.169 g (0.39 mmol, 79%) de **3k**, C₂₄H₂₀N₄O₂S (428.51 g/mol). *Síntesis en dos*

SÍNTESIS ONE-POT DE QUINOLINIL-PIRIDOPIRIMIDINAS

etapas: Partiendo de 0.100 g (0.34 mmol) de **2k**, junto con 0.068 g (0.44 mmol) de 6-ADMU y 0.013 g (0.55 mmol) de hidróxido de litio en 2.0 mL de etanol, la reacción se llevó a cabo durante 17 horas a la temperatura indicada. Tras este período, se obtuvo 0.139 g (0.33 mmol, 85%) de **3k**, C₂₄H₂₀N₄O₂S (428.51 g/mol). Sólido marrón con p.f. 204-206 °C y *R*_f = 0.43 (50% acetato de etilo-*n*-heptano).

IR (ATR): ν_{\max} (cm⁻¹) 2922 (C_{sp3}-H), 1708 y 1661 (C=O_{lactama}), 1544 (C=N), 1491 (C=C_{arom}), 1034 (C-N).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.07 (da, *J* = 8.4 Hz, 1H, H8''), 8.04 (da, *J* = 8.4 Hz, 1H, H5''), 7.74 (ddd, *J* = 8.3, 6.9, 1.4 Hz, 1H, H7''), 7.58 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H6''), 7.51 (dd, *J* = 5.1, 1.2 Hz, 1H, H3'), 7.32 (dd, *J* = 3.7, 1.2 Hz, 1H, H5'), 7.19 (s, 1H, H6), 7.14 (dd, *J* = 5.1, 3.7 Hz, 1H, H4'), 3.73 (s, 3H, 3-NCH₃), 3.47 (s, 3H, 1-NCH₃), 2.53 (s, 3H, 4''-CH₃), 2.51 (s, 3H, 2''-CH₃).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 161.5 (C7), 160.3 (C8a), 155.9 (C2''), 152.3 (4-C=O), 151.5 (2-C=O), 147.6 (C5), 147.2 (C8''a), 141.6 (C4''), 138.5 (C1'), 132.3 (C3''), 129.8 (C7''), 129.4 (C8''), 129.2 (C5'), 127.8 (C3'), 127.1 (C4'), 126.4 (C4''a), 126.3 (C6''), 124.1 (C6, C5''), 106.7 (C4a), 30.4 (3-NCH₃), 28.7 (1-NCH₃), 24.9 (2''-CH₃), 15.9 (4''-CH₃).

7-(2,4-Dimetilquinolin-3-il)-1,3-dimetil-5-(piridin-3-il)pirido[2,3-*d*]pirimidina-

2,4(1H,3H)-diona 3l. *Síntesis en modalidad "one-pot":* Se reaccionaron 0.100 g (0.50 mmol) de **1a**, 0.05 mL (0.55 mmol) de 3-piridincarboxaldehído, y 0.019 g (0.80 mmol) de hidróxido de litio en 2.0 mL de etanol durante una hora. Posteriormente, se añadió 0.101 g (0.65 mmol) de 6-ADMU y la mezcla se calentó durante 15 horas. Como resultado, se

SÍNTESIS ONE-POT DE QUINOLINIL-PIRIDOPIRIMIDINAS

obtuvieron 0.107 g (0.25 mmol, 51%) de **3l**, C₂₅H₂₁N₅O₂ (423.48 g/mol). *Síntesis en dos etapas*: Partiendo de 0.100 g (0.35 mmol) de **2l**, junto con 0.070 g (0.45 mmol) de 6ADMU y 0.013 g (0.56 mmol) de hidróxido de litio en 2.0 mL de etanol, la reacción se llevó a cabo durante 16 horas a la temperatura indicada. Tras este período, se obtuvo 0.078 g (0.19 mmol, 61%) de **3l**, C₂₅H₂₁N₅O₂ (423.48 g/mol). Sólido amarillo pálido con p.f. 248-250 °C y $R_f = 0.43$ (75% acetato de etilo-cloroformo).

IR (ATR): ν_{\max} (cm⁻¹) 2922 (C_{sp3}-H), 1703 y 1658 (C=O_{lactama}), 1551 (C=N), 1418 (C=C_{arom}), 997 (C-N).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.69 (dd, $J = 4.8, 1.6$ Hz, 1H, H4'), 8.63 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, H2'), 8.08 (da, $J = 8.4$ Hz, 1H, H8''), 8.04 (da, $J = 8.4$ Hz, 1H, H5''), 7.77-7.73 (m, 2H, H6', H7''), 7.58 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, H6''), 7.40 (dd, $J = 7.9, 4.8$ Hz, 1H, H5'), 7.05 (s, 1H, H6), 3.76 (s, 3H, 3-NCH₃), 3.43 (s, 3H, 1-NCH₃), 2.54 (s, 3H, 4''-CH₃), 2.52 (s, 3H, 2''-CH₃).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 162.2 (C7), 160.5 (C8a), 155.7 (C5), 152.2 (4-C=O), 151.2 (2-C=O), 151.2 (C2''), 149.6 (C4'), 148.3 (C2'), 147.4 (C8''a), 141.6 (C4''), 135.6 (C6'), 134.6 (C1'), 132.3 (C3''), 129.9 (C7''), 129.4 (C8''), 126.4 (C6''), 126.3 (C4''a), 124.1 (C5''), 123.2 (C6), 122.5 (C5'), 106.7 (C4a), 30.4 (3-NCH₃), 28.6 (1-NCH₃), 25.0 (2''-CH₃), 15.9 (4''-CH₃).

(E)-1,3-Dimetil-7-(4-estiril-2-metilquinolin-3-il)-5-fenilpirido[2,3-d]pirimidina-

2,4(1H,3H)-diona 3m. *Síntesis en modalidad "one-pot"*: Se reaccionaron 0.100 g (0.35 mmol) de **1b**, 0.04 mL (0.39 mmol) de benzaldehído, y 0.013 g (0.56 mmol) de hidróxido de litio en 2.0 mL de etanol durante una hora. Posteriormente, se añadió 0.07 g (0.45 mmol) de

SÍNTESIS ONE-POT DE QUINOLINIL-PIRIDOPIRIMIDINAS

6-ADMU y la mezcla se calentó durante 10 horas. Como resultado, se obtuvieron 0.132 g (0.26 mmol, 75%) de **3m**, $C_{33}H_{26}N_4O_2$ (510.60 g/mol). *Síntesis en dos etapas*: Partiendo de 0.100 g (0.27 mmol) de **2m**, junto con 0.054 g (0.35 mmol) de 6-ADMU y 0.010 g (0.43 mmol) de hidróxido de litio en 2.0 mL de etanol, la reacción se llevó a cabo durante 11 horas a la temperatura indicada. Tras este período, se obtuvo 0.112 g (0.22 mmol, 81%) de **3m**.

(E)-1,3-Dimetil-7-(2-metil-4-(3-metilestiril)quinolin-3-il)-5-fenilpirido[2,3-d]-

pirimidina-2,4(1H,3H)-diona 3n. *Síntesis en modalidad “one-pot”*: Se reaccionaron 0.100 g (0.33 mmol) de **1c**, 0.04 mL (0.37 mmol) de benzaldehído, y 0.012 g (0.53 mmol) de hidróxido de litio en 2.0 mL de etanol durante una hora. Posteriormente, se añadió 0.07 g (0.43 mmol) de 6-ADMU y la mezcla se calentó durante 15 horas. Como resultado, se obtuvieron 0.157 g (0.30 mmol, 90%) de **3n**, $C_{34}H_{28}N_4O_2$ (524.62 g/mol). *Síntesis en dos etapas*: Partiendo de 0.100 g (0.26 mmol) de **2n**, junto con 0.053 g (0.34 mmol) de 6-ADMU y 0.010 g (0.42 mmol) de hidróxido de litio en 2.0 mL de etanol, la reacción se llevó a cabo durante 17 horas a la temperatura indicada. Tras este período, se obtuvo 0.115 g (0.22 mmol, 84%) de **3n**.

(E)-1,3-Dimetil-7-(2-metil-4-(4-metilestiril)quinolin-3-il)-5-fenilpirido[2,3-d]-

pirimidina-2,4(1H,3H)-diona 3o. *Síntesis en modalidad “one-pot”*: Se reaccionaron 0.100 g (0.33 mmol) de la **1d**, 0.04 mL (0.37 mmol) de benzaldehído, y 0.010 g (0.43 mmol) de hidróxido de litio en 2.0 mL de etanol durante una hora. Posteriormente, se añadió 0.07 g (0.43 mmol) de 6-ADMU y la mezcla se calentó durante 13 horas. Como resultado, se obtuvieron 0.136 g (0.26 mmol, 79%) de **3o**, $C_{34}H_{28}N_4O_2$ (524.62 g/mol). *Síntesis en dos etapas*: Partiendo de 0.100 g (0.26 mmol) de **2o**, junto con 0.053 g (0.34 mmol) de 6-ADMU y 0.010 g (0.42 mmol) de hidróxido de litio en 2.0 mL de etanol, la reacción se llevó a cabo

SÍNTESIS ONE-POT DE QUINOLINIL-PIRIDOPIRIMIDINAS

durante 17 horas a la temperatura indicada. Tras este período, se obtuvo 0.110 g (0.21 mmol, 81%) de **3o**.

(E)-1,3-Dimetil-7-(4-(4-bromoestiril)-2-metilquinolin-3-il)-5-fenilpirido[2,3-d]-

pirimidina-2,4(1H,3H)-diona 3p. *Síntesis en modalidad “one-pot”:* Se reaccionaron 0.100 g (0.27 mmol) de **1e**, 0.03 mL (0.30 mmol) de benzaldehído, y 0.010 g (0.44 mmol) de hidróxido de litio en 2.0 mL de etanol durante una hora. Posteriormente, se añadió 0.05 g (0.36 mmol) de 6-ADMU y la mezcla se calentó durante 12 horas. Como resultado, se obtuvieron 0.138 g (0.23 mmol, 86%) de **3p**, C₃₃H₂₅BrN₄O₂ (589.49 g/mol). *Síntesis en dos etapas:* Partiendo de 0.100 g (0.22 mmol) de **2p**, junto con 0.045 g (0.29 mmol) de 6-ADMU y 0.008 g (0.35 mmol) de hidróxido de litio en 2.0 mL de etanol, la reacción se llevó a cabo durante 16 horas a la temperatura indicada. Tras este período, se obtuvo 0.100 g (0.17 mmol, 78%) de **3p**.

(E)-1,3-Dimetil-7-(4-(4-cloroestiril)-2-metilquinolin-3-il)-5-fenilpirido[2,3-d]-

pirimidina-2,4(1H,3H)-diona 3q. *Síntesis en modalidad “one-pot”:* Se reaccionaron 0.100 g (0.31 mmol) de **1f**, 0.03 mL (0.34 mmol) de benzaldehído, y 0.012 g (0.50 mmol) de hidróxido de litio en 2.0 mL de etanol durante una hora. Posteriormente, se añadió 0.06 g (0.40 mmol) de 6-ADMU y la mezcla se calentó durante 11 horas. Como resultado, se obtuvieron 0.140 g (0.26 mmol, 82%) de **3q**, C₃₃H₂₅ClN₄O₂ (545.04 g/mol). *Síntesis en dos etapas:* Partiendo de 0.100 g (0.24 mmol) de **2q**, junto con 0.048 g (0.31 mmol) de 6-ADMU y 0.009 g (0.38 mmol) de hidróxido de litio en 2.0 mL de etanol, la reacción se llevó a cabo durante 16 horas a la temperatura indicada. Tras este período, se obtuvo 0.098 g (0.18 mmol, 75%) de **3q**.

(E)-1,3-Dimetil-7-(4-(4-fluoroestiril)-2-metilquinolin-3-il)-5-fenilpirido[2,3-

d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona 3r. *Síntesis en modalidad “one-pot”:* Se reaccionaron 0.100 g (0.33 mmol) de **1g**, 0.04 mL (0.36 mmol) de benzaldehído y 0.013 g (0.52 mmol) de hidróxido de litio en 2.0 mL de etanol durante una hora. Posteriormente, se añadió 0.06 g (0.43 mmol) de 6-ADMU y la mezcla se calentó durante 12 horas. Como resultado, se obtuvieron 0.128 g (0.24 mmol, 73%) de **3r**, C₃₃H₂₅FN₄O₂ (528.59 g/mol). *Síntesis en dos etapas:* Partiendo de 0.100 g (0.25 mmol) de **2r**, junto con 0.051 g (0.33 mmol) de 6-ADMU y 0.010 g (0.40 mmol) de hidróxido de litio en 2.0 mL de etanol, la reacción se llevó a cabo durante 13 horas a la temperatura indicada. Tras este período, se obtuvo 0.106 g (0.20 mmol, 72%) de **3r**.

(E)-1,3-Dimetil-7-(4-(4-trifluorometilestiril)-2-metilquinolin-3-il)-5-fenilpirido[2,3-

d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona 3s. *Síntesis en modalidad “one-pot”:* Se reaccionaron 0.100 g (0.28 mmol) de **1h**, 0.03 mL (0.31 mmol) de benzaldehído, y 0.010 g (0.45 mmol) de hidróxido de litio en 2.0 mL de etanol durante una hora. Posteriormente, se añadió 0.05 g (0.37 mmol) de 6-ADMU y la mezcla se calentó durante 12 horas. Como resultado, se obtuvieron 0.105 g (0.18 mmol, 65%) de **3s**, C₃₄H₂₅F₃N₄O₂ (578.60 g/mol). *Síntesis en dos etapas:* Partiendo de 0.100 g (0.22 mmol) de **2s**, 0.045 g (0.29 mmol) de 6-ADMU y 0.008 g (0.35 mmol) de hidróxido de litio en 2.0 mL de etanol, la reacción se llevó a cabo durante 13 horas a la temperatura indicada. Tras este período, se obtuvo 0.080 g (0.15 mmol, 68%) de **3s**.

(E)-1,3-Dimetil-7-(4-(2,3-dicloroestiril)-2-metilquinolin-3-il)-5-fenilpirido[2,3-d]-

pirimidina-2,4(1H,3H)-diona 3t. *Síntesis en modalidad “one-pot”:* Se reaccionaron 0.100 g (0.28 mmol) de **1i**, 0.03 mL (0.31 mmol) de benzaldehído, y 0.010 g (0.45 mmol) de

SÍNTESIS ONE-POT DE QUINOLINIL-PIRIDOPIRIMIDINAS

hidróxido de litio en 2.0 mL de etanol durante una hora. Posteriormente, se añadió 0.05 g (0.37 mmol) de 6-ADMU y la mezcla se calentó durante 12 horas. Como resultado, se obtuvieron 0.090 g (0.15 mmol, 55%) de **3t**, $C_{33}H_{24}Cl_2N_4O_2$ (579.48 g/mol). *Síntesis en dos etapas*: Partiendo de 0.100 g (0.22 mmol) de **2t**, 0.045 g (0.29 mmol) de 6-ADMU y 0.008 g (0.35 mmol) de hidróxido de litio en 2.0 mL de etanol, la reacción se llevó a cabo durante 13 horas a la temperatura indicada. Tras este período, se obtuvo 0.093 g (0.16 mmol, 60%) de **3t**.

(E)-1,3-Dimetil-7-(4-(2,6-dicloroestiril)-2-metilquinolin-3-il)-5-fenilpirido[2,3-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona 3u. *Síntesis en modalidad “one-pot”*: Se reaccionaron 0.100 g (0.23 mmol) de **1j**, 0.02 mL (0.25 mmol) de benzaldehído, y 0.010 g (0.45 mmol) de hidróxido de litio en 2.0 mL de etanol durante una hora. Posteriormente, se añadió 0.05 g (0.37 mmol) de 6-ADMU y la mezcla se calentó durante 12 horas. Como resultado, se obtuvieron 0.108 g (0.18 mmol, 66%) de **3u**, $C_{33}H_{24}Cl_2N_4O_2$ (579.48 g/mol). *Síntesis en dos etapas*: Partiendo de 0.100 g (0.22 mmol) de **2u**, 0.045 g (0.29 mmol) de 6-ADMU y 0.008 g (0.35 mmol) de hidróxido de litio en 2.0 mL de etanol, la reacción se llevó a cabo durante 13 horas a la temperatura indicada. Tras este período, se obtuvo 0.097 g (0.20 mmol, 78%) de **3u**.

(E)-1,3-Dimetil-7-(4-(2-cloro-6-fluoroestiril)-2-metilquinolin-3-il)-5-fenil-pirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona 3v. *Síntesis en modalidad “one-pot”*: Se reunieron 0.100 g (0.30 mmol) de **1k**, 0.03 mL (0.33 mmol) de benzaldehído, y 0.011 g (0.48 mmol) de hidróxido de litio en 2.0 mL de etanol durante una hora. Posteriormente, se añadió 0.06 g (0.39 mmol) de 6-ADMU y la mezcla se calentó durante 10 horas. Como resultado, se obtuvieron 0.110 g (0.20 mmol, 65%) de **3v**, $C_{33}H_{24}ClFN_4O_2$ (563.03 g/mol). *Síntesis en dos*

SÍNTESIS ONE-POT DE QUINOLINIL-PIRIDOPIRIMIDINAS

etapas: Partiendo de 0.100 g (0.23 mmol) de **2v**, 0.047 g (0.30 mmol) de 6-ADMU y 0.008 g (0.37 mmol) de hidróxido de litio en 2.0 mL de etanol, la reacción se llevó a cabo durante 10 horas a la temperatura indicada. Tras este período, se obtuvo 0.090 g (0.16 mmol, 60%) de **3v**.

5. Resultados y análisis

En este apartado se presentan y discuten los resultados obtenidos durante el desarrollo e implementación de un protocolo de síntesis “one-pot” que permite acceder de manera eficiente y sencilla a una nueva serie de híbridos moleculares del tipo 2,4-dimetilquinolinil-pirido[2,3-*d*]pirimidina **3**, empleando la 3-acetil-2,4-dimetilquinolina **1** como precursor estratégico. Como se mostrará posteriormente, en este protocolo no es necesario aislar ni purificar los productos de la condensación de Claisen-Schmidt, las quinolinil-chalconas **2**.

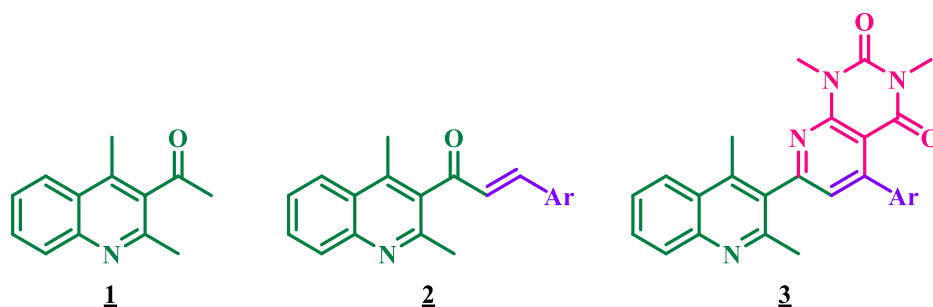
Para establecer este protocolo de síntesis “one-pot”, fue fundamental primero preparar y realizar la elucidación estructural inequívoca de los compuestos de interés **3**, utilizando una metodología de dos pasos independientes que sido implementada con éxito en trabajos recientes del Laboratorio de Síntesis Orgánica (LSO). (Rodríguez, 2024) El primer paso consiste en una condensación de Claisen-Schmidt, mientras que el segundo implica una ciclocondensación oxidativa de las quinolinil-chalconas intermediarias con el reactivo binucleofílico *N,N*-6-aminouracilo. Siguiendo esta estrategia, se logró sintetizar con altos rendimientos tanto los productos intermediarios (quinolinil-chalconas **2**) como los compuestos finales **3**, los cuales, en el contexto del protocolo one-pot, sirvieron como patrones reales para verificar el progreso de las reacciones mediante cromatografía en capa fina.

SÍNTESIS ONE-POT DE QUINOLINIL-PIRIDOPIRIMIDINAS

De esta forma, los resultados obtenidos permitieron realizar un análisis comparativo entre ambas metodologías, estableciendo cuál ofrece mayores ventajas en términos de economía atómica, tiempos de reacción y rendimientos globales. Las estructuras químicas de la 3-acetilquinolina de partida **1**, las quinolinil-chalconas intermediarias **2** y los compuestos finales de interés **3** se muestran en la Figura 7.

Figura 7.

Estructuras generales de los tipos de compuestos involucrados en las dos metodologías implementadas en esta investigación.



5.1 Síntesis de las 2,4-dimetilquinolinil-chalconas **2a-l**

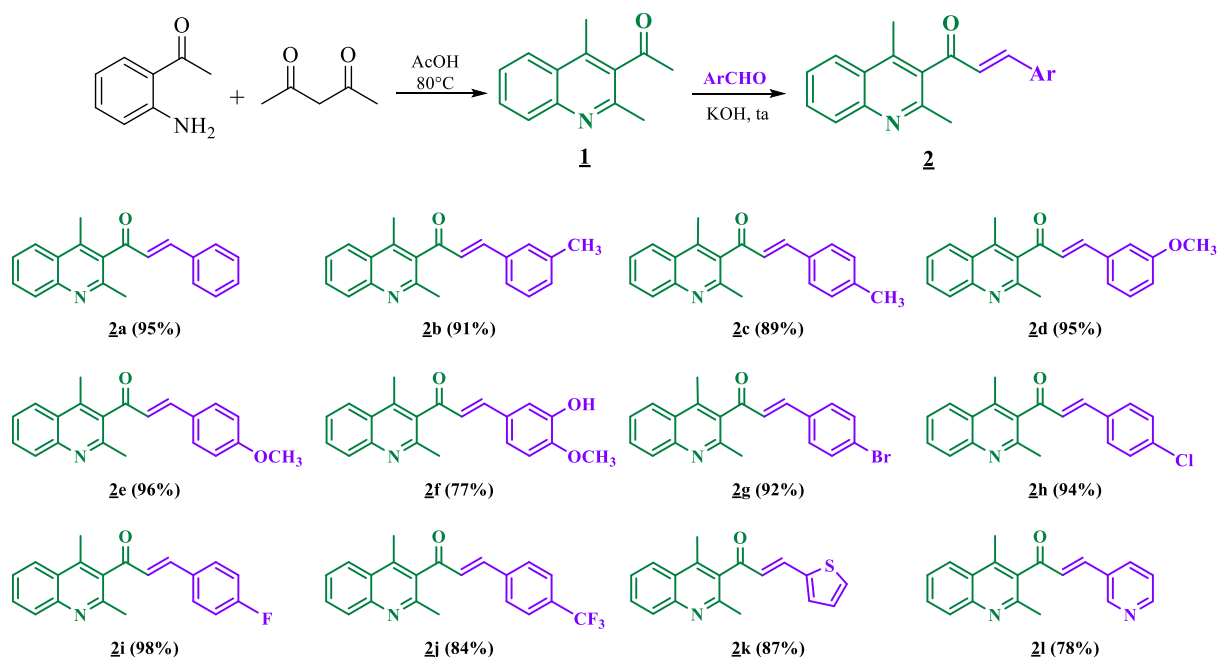
Antes de abordar el tema principal, es importante recordar que todo lo realizado en esta investigación forma parte de uno de los objetivos de una tesis doctoral recientemente sustentada. (Rodríguez, 2024) En dicha tesis, la preparación de algunas de las 2,4-dimetilquinolinil-chalconas **2a-l** y de todas las estililquinolinil-chalconas **2m-v** se llevó a cabo mediante un enfoque de síntesis en dos pasos, implementado con éxito en trabajos recientes de nuestro Grupo. (Meléndez *et al.*, 2020) Como se demostrará a continuación, estas dos etapas reflejan, en esencia, la versatilidad y el gran potencial sintético que surge al combinar la ciclocondensación de *Friedländer* con la condensación de *Claisen-Schmidt*; en

SÍNTESIS ONE-POT DE QUINOLINIL-PIRIDOPIRIMIDINAS

otras palabras, la integración de estas dos reacciones clásicas permite explorar un amplio espacio químico.

Utilizando la reacción de *Friedländer* como herramienta sintética, la 2'-aminoacetofenona y la 2,4-pentanodiona se hicieron reaccionar en exceso de ácido acético glacial a 80 °C, logrando obtener con un alto rendimiento (87%) el producto inicial requerido: la (2,3-dimetilquinolin-3-il)etan-2-ona **1a**. En cuanto a las quinolinil-chalconas intermedias **2a-l**, éstas se prepararon eficientemente mediante la condensación de *Claisen-Schmidt*, haciendo reaccionar el compuesto **1a** con diferentes aldehídos aromáticos en una solución etanólica con KOH a temperatura ambiente (ver Esquema 20). Los controles por cromatografía en capa fina (CCF) indicaron que, tras 1-5 horas de reacción, el compuesto **1a** había sido completamente consumido y que se habían formado las quinolinil-chalconas esperadas **2a-l** como únicos productos. Estos compuestos fueron aislados como sólidos con puntos de fusión bien definidos en su mayoría y con rendimientos que oscilaron entre el 77 y el 98%.

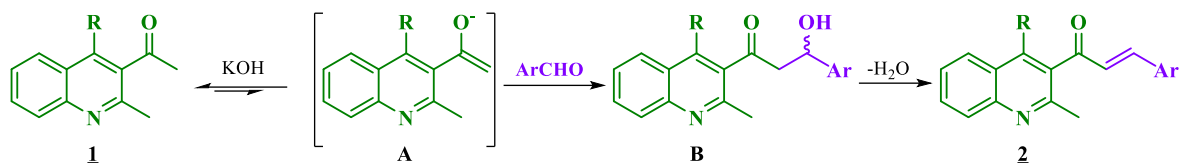
SÍNTESIS ONE-POT DE QUINOLINIL-PIRIDOPIRIMIDINAS



Esquema 20. Síntesis de las 2,4-dimetilquinolinil-chalconas **2a-l** usando KOH como catalizador básico.

Con base en reportes de la literatura, (Gasull *et al.*, 2000) en el Esquema 21 se presenta el mecanismo simplificado de la condensación de *Claisen-Schmidt* entre las quinolina-3-acetil sustituidas **1** y los aldehídos aromáticos seleccionados, que conduce a la formación de las correspondientes quinolinil-chalconas **2**. En primer lugar, el compuesto **1** sufre la desprotonación α del grupo acetilo por acción de la base, formando así el enolato correspondiente **A**. Posteriormente, el enolato **A** ataca nucleofílicamente al grupo carbonilo del aldehído, generando el intermediario aldólico (o β -hidroxicetona) **B**. Finalmente, bajo la acción continua de la misma base, **B** se deshidrata para dar lugar a las quinolinil-chalconas finales **2**.

SÍNTESIS ONE-POT DE QUINOLINIL-PIRIDOPIRIMIDINAS



Esquema 21. Mecanismo de reacción simplificado de la condensación de Claisen-Schmidt para la formación de las 2,4-dimetilquinolinil-chalconas **2**.

Como se indicó en la Parte Experimental, la síntesis y caracterización estructural de las quinolinil-chalconas intermediarias **2a-c**, **2g-j** y **2m-v** ya fueron reportadas en trabajos previos de nuestro grupo de investigación, (Rodríguez, 2018; Meléndez *et al.*, 2020; Rodríguez, 2024) por lo que no se abordarán nuevamente en este apartado. Lo mismo aplica para los compuestos **2f** y **2k**, cuyas propiedades físicas y espectroscópicas coinciden plenamente con las reportadas por Rao y colaboradores y Prasath y colaboradores. (Prasath *et al.*, 2011; Rao *et al.*, 2017) En cambio, en este apartado se centra la atención en la caracterización estructural de los compuestos **2d**, **2e** y **2l**. Estos fueron analizados mediante técnicas instrumentales de elucidación estructural como Espectroscopia Infrarroja (IR), Resonancia Magnética Nuclear unidimensional (^1H RMN y ^{13}C RMN), bidimensional (HMBC y HSQC) y Espectrometría de Masas de Alta Resolución (HR-MS).

En los espectros IR de **2d,e,l**, al compararlos con el de su precursor común **1a**, (Palimkar *et al.*, 2003) se observó un cambio significativo en la frecuencia de vibración del grupo carbonilo: desde aproximadamente 1703 cm^{-1} en el precursor **1a** hasta $1629\text{-}1641\text{ cm}^{-1}$ en los productos. Este desplazamiento indica la transformación del grupo cetónico normal en uno cetónico α,β -insaturado. Además, se detectó una banda en torno a $996\text{-}1001\text{ cm}^{-1}$ correspondiente a la vibración de flexión fuera del plano del enlace $=\text{C-H}$ *trans*, confirmando así la formación del fragmento enónico presente en las chalconas. Las bandas

SÍNTESIS ONE-POT DE QUINOLINIL-PIRIDOPIRIMIDINAS

relacionadas con otros grupos funcionales presentes en estos compuestos no mostraron cambios relevantes respecto a sus valores en el espectro de **1a**: las vibraciones de tensión del enlace C=N del anillo piridínico aparecieron entre 1577-1621 cm^{-1} ; las vibraciones C=C aromáticos entre 1494-1573 cm^{-1} ; las bandas correspondientes a la vibración de estiramiento C–O del grupo -OCH₃ presente en fragmento chalcona se registraron alrededor de 1040 cm^{-1} para **2d** y en 1020 cm^{-1} para **2e**. Además, en los espectros se observaron bandas características de vibraciones fuera del plano del C-H aromático en rangos de 784-858 cm^{-1} , asociadas a patrones de sustitución en los anillos bencénicos.

El análisis minucioso de los espectros monodimensionales (¹H RMN y ¹³C RMN) junto con los experimentos bidimensionales (HSQC y HMBC) permitió una elucidación estructural inequívoca de los compuestos **2d**, **2e** y **2l**. La primera evidencia que confirmó su formación fue la desaparición de las señales correspondientes a los hidrógenos metílicos del grupo acetilo del precursor **1a** —que aparecían alrededor de ~2.60 ppm— y la aparición de dos nuevas señales con forma de dobletes asignadas a los hidrógenos vinílicos H_A (α al carbonilo) y H_B (β al carbonilo). En particular, el doblete localizado entre 7.18-7.12 ppm con constante $^3J \approx 16$ Hz fue asignado H_B; mientras que el doblete entre 7.10-6.94 ppm correspondió a H_A. La magnitud elevada de la constante 3J indica una configuración *E* para el fragmento enónico, de donde se infiere que la condensación de Claisen-Schmidt entre **1a** y los aldehídos aromáticos transcurrió con completa estereoespecificidad.

Asimismo, se observaron señales correspondientes a los hidrógenos aromáticos de los anillos bencénicos o heterocíclicos acoplados al fragmento enónico: para los derivados **2d** y **2l** se detectaron 4 nuevas señales integrando un protón cada una de ellas; para el derivado **2e**, dos señales integrando también cuatro protones. En el caso específico del

SÍNTESIS ONE-POT DE QUINOLINIL-PIRIDOPIRIMIDINAS

compuesto sustituido con $-\text{OCH}_3$ en posición C3'' (compuesto **2d**), la señal correspondiente al hidrógeno 2''-H apareció como un triplete (~ 7.00 ppm) con constante ${}^4J = 2.1$ Hz; 4''-H mostró un doblete de dobletes (dd) (~ 6.97 ppm) con constante ${}^3J \approx 8.$ Hz y ${}^4J \approx 2.5$ Hz, sugiriendo acoplamiento con 5''-H y 2''-H. La señal para 5''-H fue un triplete (t) (~ 7.30 ppm), mientras que 6''-H se resolvió como un doblete ancho (da) (~ 7.09 ppm). En la región alifática, se detectó un singlete (s) a 3.81 ppm asignado a los protones metílicos del grupo metoxilo.

Para el compuesto sustituido con $-\text{OCH}_3$ en posición *para* (compuesto **2e**), las señales atribuidas a 2''-H/6''-H aparecieron como multiplete (m) entre ~ 7.46 - 7.43 ppm; 3''-H/5''-H también como multiplete entre ~ 6.91 - 6.88 ppm; también se observó un singlete a ~ 3.83 ppm para los protones del grupo metoxilo.

En el caso del compuesto con núcleo piridínico como sustituyente (compuesto **2i**), las señales asociadas a los protones 2''-H, 4''-H, 5''-H y 6''-H aparecieron como doblete (d) o doblete de dobletes (dd) con constantes J ajustadas a valores típicos para acoplamiento vecinales y ortogonales: por ejemplo, 2''-H como d (~ 8.67 ppm) con ${}^4J = 2.3$ Hz; 4''-H como dd (~ 8.62 ppm) con ${}^3J = 4.8$ Hz y ${}^4J = 1.6$ Hz; 5''-H como dd (~ 7.34 ppm) con ${}^3J = 8.0$ Hz y ${}^4J = 4.8$ Hz, y 6''-H también como dd (~ 7.85 ppm). Las señales correspondientes a los protones aromáticos del núcleo quinolínico también fueron claramente identificadas mediante sus patrones de acoplamiento: por ejemplo, 5'-H y 8'-H mostraron multiplicidades dd (~ 8.08 - 8.02 ppm) con constantes ${}^3J \approx 8.3$ Hz y ${}^4J \approx 1.3$ Hz; 6'-H y 7'-H aparecieron como doblete de dobletes (ddd) alrededor de ~ 7.59 - 7.58 ppm y 7.75 - 7.74 ppm con constantes 3J entre ~ 8.5 Hz y ~ 6.9 Hz y ${}^4J \approx 1.2$ Hz. Finalmente, las señales atribuidas a los

SÍNTESIS ONE-POT DE QUINOLINIL-PIRIDOPIRIMIDINAS

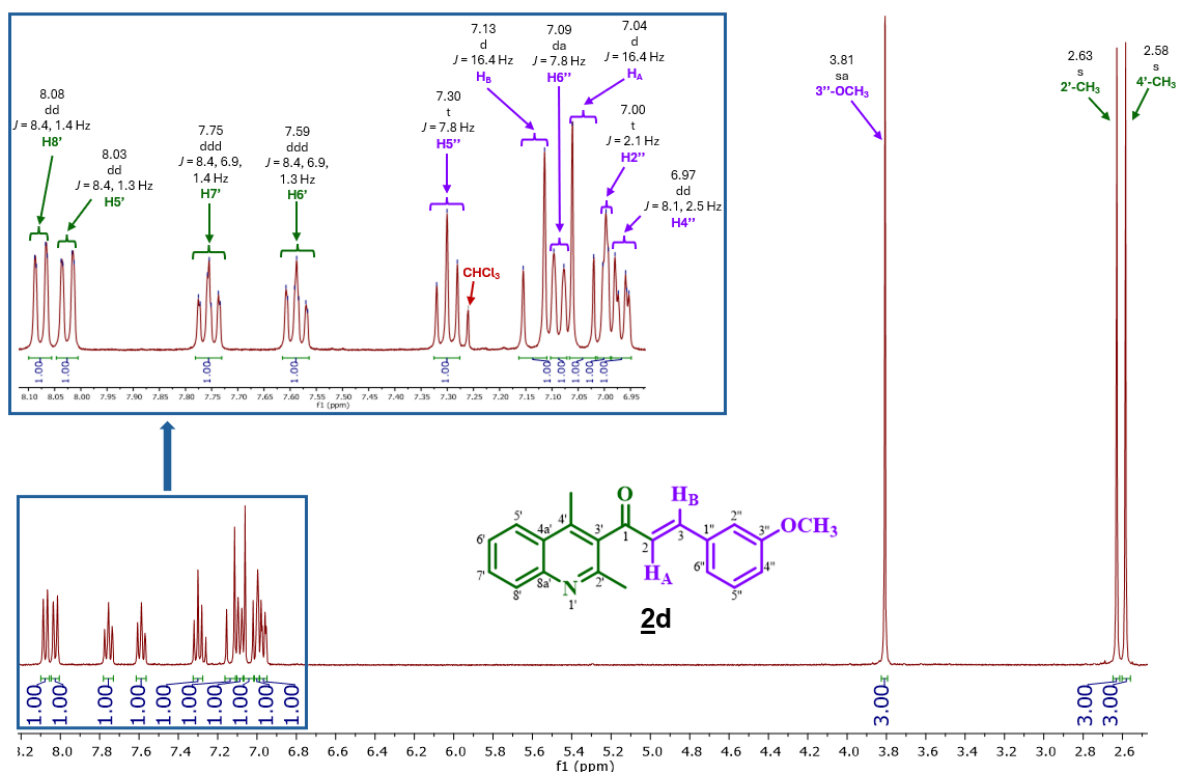
grupos metilo ubicados en C-2' y C-4' del núcleo de la quinolina aparecen como singletes alrededor de ~2.63-2.58 ppm

Como ejemplo representativo, en la **Figura 8** se muestra el espectro de RMN ^1H de la quinolinil-chalcona **2d** con todas las señales debidamente asignadas.

Este análisis exhaustivo permitió confirmar inequívocamente la estructura propuesta mediante correlaciones cruzadas HMBC e HSQC que relacionaron protones específicos con sus carbonos correspondientes.

Figura 8.

Espectro de RMN ^1H de **2d** (CDCl_3 , 400 MHz).



El análisis detallado de los espectros de RMN ^{13}C confirmó de manera inequívoca la formación de las quinolinil-chalconas **2d**, **2e** y **2l**. Las señales correspondientes a los

SÍNTESIS ONE-POT DE QUINOLINIL-PIRIDOPIRIMIDINAS

carbonos del nuevo fragmento enónico se asignaron de la siguiente manera: el carbono enónico =CH_B, debido a su menor densidad electrónica, resonó en un campo más bajo, registrándose y en 148.0-143.8 ppm; mientras que el carbono H_AC= se observó en 129.9-126.1 ppm. La señal del carbono carbonílico (1-C=O) mostró un desplazamiento hacia campo alto desde aproximadamente 206 ppm en el compuesto precursor **1** hasta 199.3-199.1 ppm en los productos, lo cual es coherente con la transformación de un carbono cetónico normal a uno acoplado a un sistema α,β -insaturado.

Otras señales relevantes corresponden a los carbonos de los anillos bencénicos o heterocíclico enlazados al carbono 3 del sistema enónico de las chalconas. En particular, la señal del carbono 1''-C en el espectro de **2d** se ubicó en 135.3 ppm; en los espectros de **2l** y **2e** estos valores se localizaron en 129.8 ppm y 126.7 ppm, respectivamente. La señal del carbono 2''-C en el espectro de **2l** se registró a 150.2 ppm, mientras que en el caso de **2d** se detectó a 113.2 ppm. Para el derivado **2e**, los carbonos equivalentes (2''-C y 6''-C) se registraron alrededor de 130.5 ppm. Respecto al carbono 3''-C, en el espectro de **2d** se observó a 160.1 ppm; para el compuesto **2e**, dicha señal —que también corresponde a 5''-C— se localizó en 114.6 ppm. La señal atribuida al carbono 4''-C apareció a 162.3 ppm en el espectro de **2e**; en cambio, para el compuesto **2l** se registró a 151.8 ppm y para el compuesto **2d** a 117.5 ppm. La señal correspondiente al carbono 5''-C fue detectada aproximadamente a 130.1 ppm para el compuesto **2d** y a 123.9 ppm para **2l**. Finalmente, la señal del carbono 6''-C resonó cerca de 134.6 ppm en el espectro de **2l** y aproximadamente a 121.3 ppm en el caso de **2d**.

SÍNTESIS ONE-POT DE QUINOLINIL-PIRIDOPIRIMIDINAS

Los desplazamientos químicos de los carbonos del anillo de la quinolina no presentaron cambios significativos respecto al compuesto precursor **1**, por lo que no se detallan aquí.

Todas estas asignaciones tanto para los protones como para los carbonos fueron corroboradas inequívocamente mediante correlaciones cruzadas HMBC y HSQC que relacionaron protones específicos con sus carbonos correspondientes. Como evidencia adicional, las Figuras 9-12 reproducen los espectros completos HMBC y HSQC junto con sus expansiones correspondientes a la zona aromática del derivado **2d**, sin comentarios o explicaciones adicionales.

Figura 9.

*Espectro HMBC de la quinolinil-chalcona **2d** (CDCl₃, 400 MHz).*

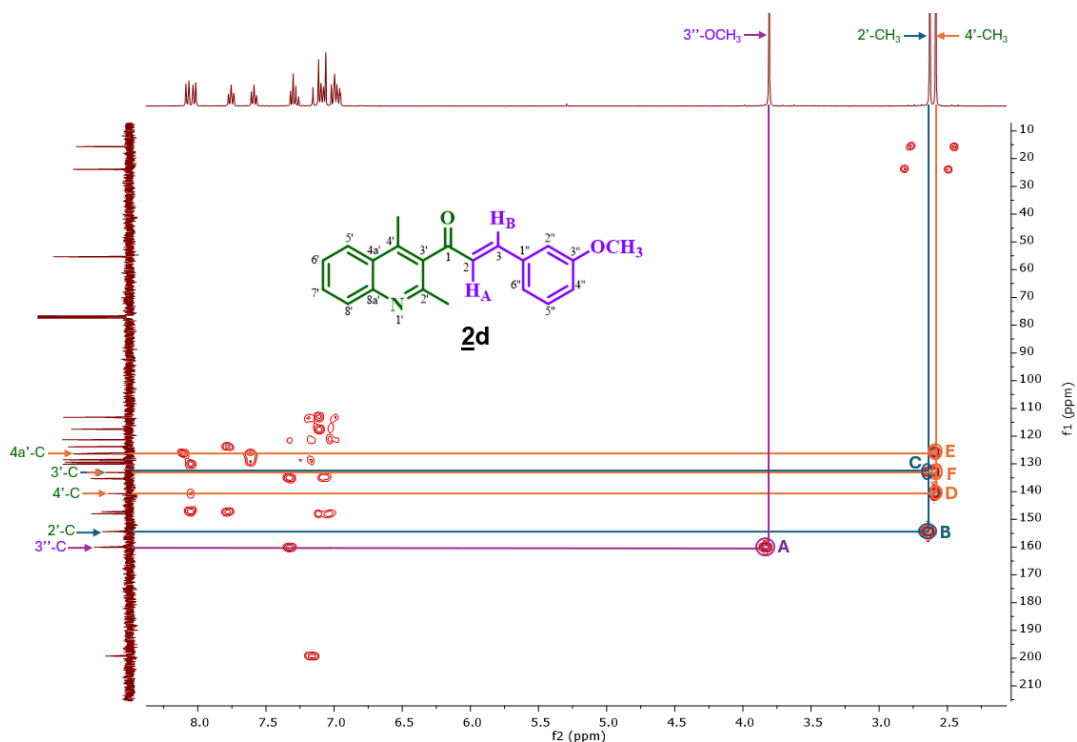


Figura 10.

*Expansión de la zona aromática del espectro HMBC de la quinolinil-chalcona **2d** (CDCl₃, 400 MHz).*

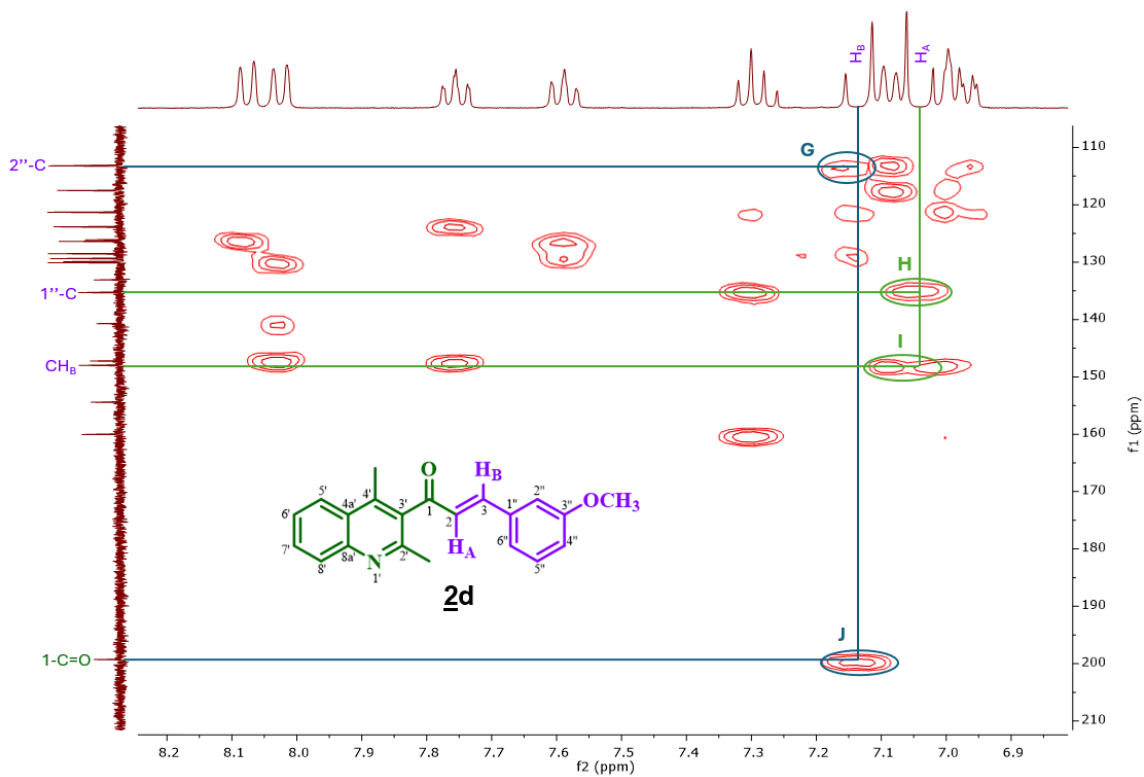


Figura 11.

*Espectro bidimensional HSQC de la quinolinil-chalcona **2d** (CDCl₃, 400 MHz).*

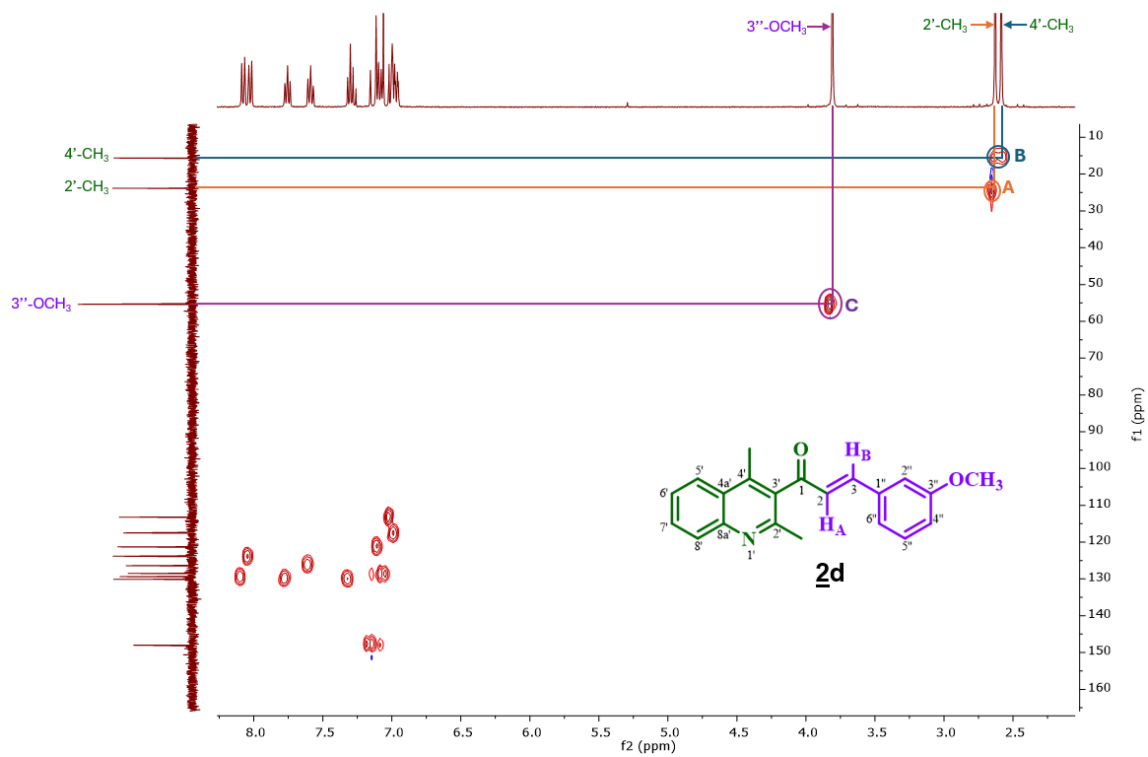
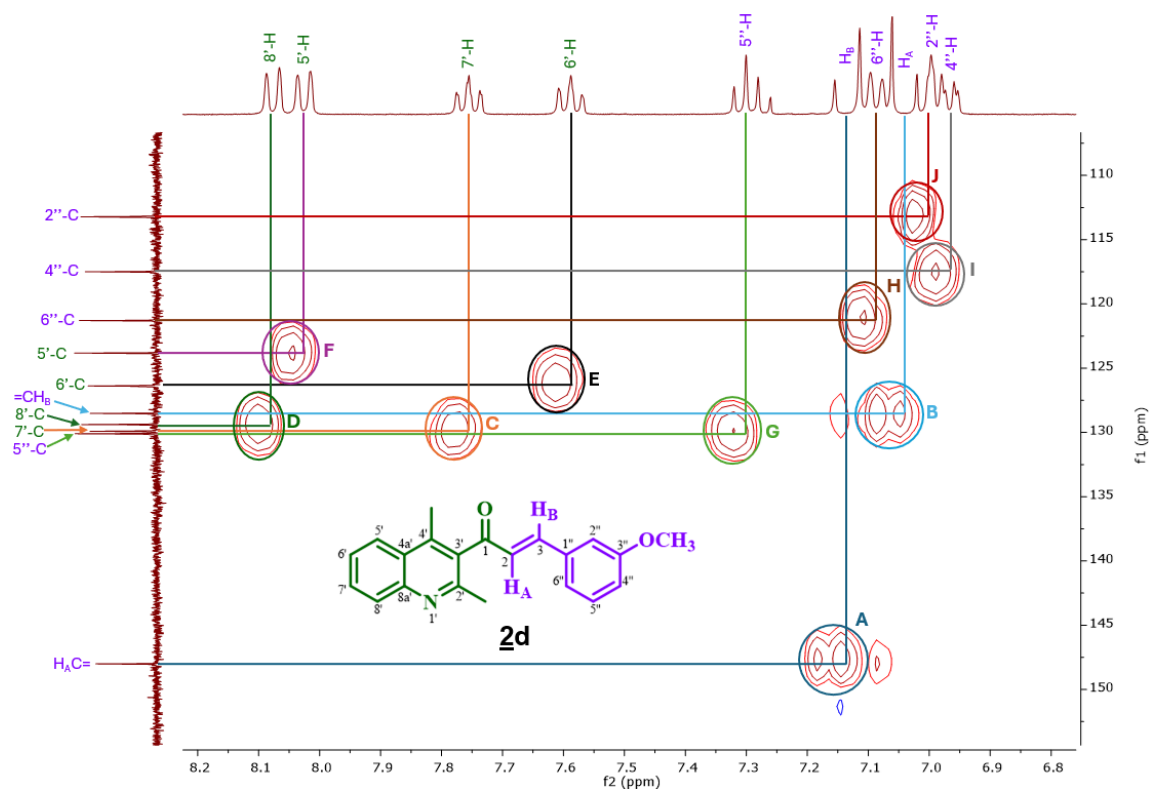


Figura 12.

Expansión de la zona aromática del espectro HSQC de la quinolinil-chalcona **2d** (CDCl_3 , 400 MHz).



5.2 Síntesis de las (2,4-dimetilquinolin-3-il)-1,3-dimetil-5-arylpirido[2,3-*d*]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-dionas **3**

Antes de abordar la descripción de la síntesis de los híbridos moleculares **3** en su modalidad “one-pot”, resulta muy pertinente mencionar un hallazgo plasmado en la tesis Doctoral de Diego Rodríguez. (Rodríguez, 2024) En el apartado dedicado a la síntesis de los híbridos moleculares del tipo estilquinolina-pirido[2,3-*d*]pirimidina **3**, se reporta que su preparación fue más eficiente y rápida cuando el proceso de ciclocondensación entre las

SÍNTESIS ONE-POT DE QUINOLINIL-PIRIDOPIRIMIDINAS

estirilquinolinil-chalconas **2** y el 6-amino-1,3-dimetiluracilo se catalizó con LiOH en lugar de KOH.

Teniendo en cuenta este hallazgo, en el presente trabajo se consideró la viabilidad de sustituir la síntesis tradicional, que consiste en dos pasos independientes para obtener los compuestos **3** a partir de **1**, por una versión “one-pot”, mucho más atractiva desde el punto de vista de economía atómica y, como se demostrará posteriormente, también en términos de rendimientos y tiempos globales de reacción. Con esta idea en mente, se planificó catalizar tanto la condensación de *Claisen-Schmidt* como la subsiguiente ciclocondensación de las quinolinil-chalconas **2a-l** con el binucleófilo 6-amino-1,3-dimetiluracilo (6-ADMU) utilizando LiOH como promotor básico.

Es importante aclarar, aunque esta estrategia no constituye un proceso tricomponente estricto, sí permite acceder a los híbridos moleculares deseados, las (2,4-dimetilquinolin-3-il)-1,3-dimetil-5-arylpirido[2,3-*d*]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-dionas **3a-l**, en un único recipiente sin necesidad de aislar ni purificar previamente las quinolinil-chalconas intermediarias **2**. Para lograr este objetivo, y siguiendo las condiciones experimentales estandarizadas por Diego Rodríguez en su Tesis Doctoral, (Rodríguez, 2024) inicialmente se hizo reaccionar cada uno de los compuestos **2a-l** (1.0 mmol) con el 6-ADMU (1.3 mmol) al reflujo del etanol en presencia de hidróxido de litio (1.6 mmol) como promotor básico (ver Esquema 22, metodología convencional). Bajo estas condiciones, los híbridos **3a-l** se obtuvieron como productos únicos tras un tiempo de calentamiento entre 10 y 20 horas. Posteriormente fueron purificados mediante cromatografía en columna y aislados como sólidos con rendimientos que oscilaron entre el 61 y el 97%.

SÍNTESIS ONE-POT DE QUINOLINIL-PIRIDOPIRIMIDINAS

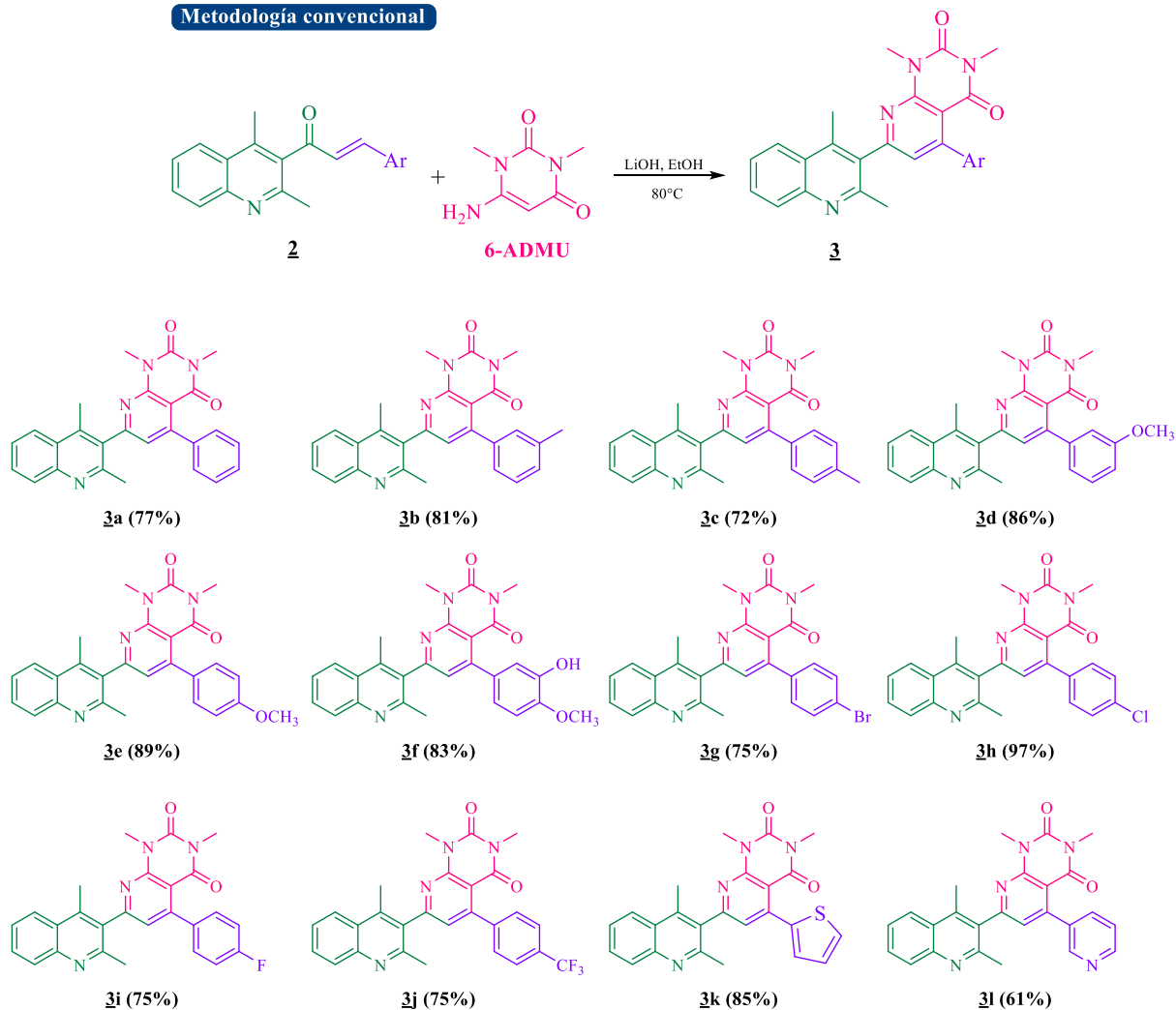
Estos híbridos **3a-l** —al igual que sus homólogos estirilsustituídos **3m-v**— sirvieron como patrones reales para controlar el avance de la reacción durante la síntesis “one-pot”.

Con los híbridos moleculares **3a-l** y **3m-v** ya caracterizados, se procedió a evaluar sus síntesis en la modalidad “one-pot”, con el objetivo de evitar el aislamiento previo de las quinolinil-chalconas intermediarias **2a-v**. Esta metodología permite ahorrar tiempo y reducir el consumo de disolventes y adsorbentes durante el proceso (ver Esquema 23).

Para ello, inicialmente, se hizo reaccionar la 1-(2,4-dimetilquinolinil)etanona **1** (1.0 mmol) y el benzaldehído (1.1 mmol) en una solución etanólica de hidróxido de litio (1.6 mmol) a temperatura ambiente. Una vez confirmado mediante cromatografía en capa fina (CCF) que los reactantes habían sido consumidos y que se había formado la quinolinil-chalcona **2a**, se adicionaron 1.3 mmol de 6-ADMU. La mezcla fue inmediatamente calentada hasta 80 °C. Tras 15 horas de reacción bajo estas condiciones, la CCF —utilizando como patrones muestras reales de **2a** y **3a**— evidenció que la chalcona **2a** había sido completamente consumida y que se había formado la quinolina-piridopirimidina esperada **3a** único producto.

SÍNTESIS ONE-POT DE QUINOLINIL-PIRIDOPIRIMIDINAS

Metodología convencional

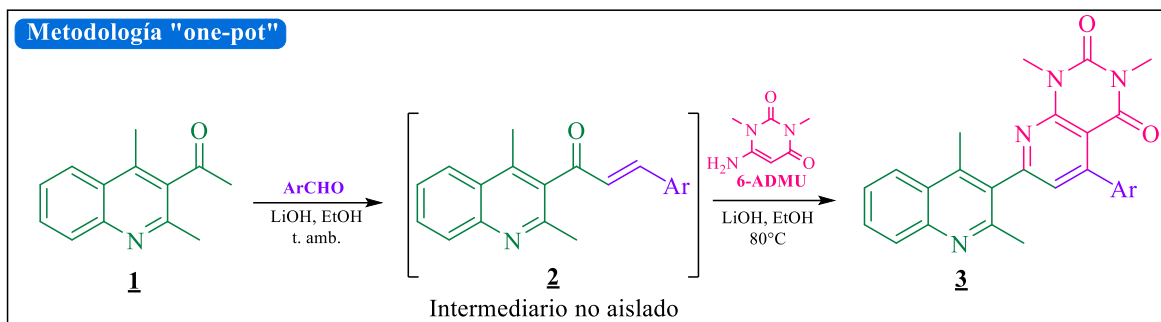


Esquema 22. Síntesis convencional de los híbridos moleculares 2,4-dimetilquinolina-piridopirimidinas **3a-l**

Luego del tratamiento correspondiente (ver Parte Experimental), el producto de ciclocondensación oxidativa **3a** fue aislado con un rendimiento global del 74%. El análisis por RMN confirmó la identidad del compuesto aislado como híbrido esperado **3a**.

Aunque en la modalidad “one-pot” el rendimiento de **3a** fue equiparable al obtenido mediante la síntesis convencional en dos etapas, se evaluaron diferentes condiciones de reacción (ver Tabla 1) con el fin de optimizar la eficiencia de esta aproximación sintética.

SÍNTESIS ONE-POT DE QUINOLINIL-PIRIDOPIRIMIDINAS



*Esquema 23. Síntesis "one-pot" de los híbridos moleculares 2,4-dimetilquinolina-piridopirimidinas **3a-l**.*

Tabla 1.

*Condiciones experimentales evaluadas para la optimización de la síntesis "one-pot" de **3a**.*

Ensayo	1a	Aldehído	6-ADMU	Promotor	t (h)	% Rend.
1	1.0 mmol	1.1 mmol	1.3 mmol	LiOH (1.6 mmol)	15 (1+14)	74
2	1.0 mmol	1.1 mmol	1.3 mmol	LiOH (1.3 mmol)	15 (1+14)	55
3	1.0 mmol	1.1 mmol	1.0 mmol	LiOH (1.6 mmol)	15 (1+14)	41
4	1.0 mmol	1.1 mmol	1.3 mmol	KOH (1.6 mmol)	18 (1+17)	50
5	1.0 mmol	1.1 mmol	1.3 mmol	K ₂ CO ₃ (1.6 mmol)	18 (1+17)	35
6	1.0 mmol	1.1 mmol	1.3 mmol	PTSA (1.6 mmol)	12	N.R.

Nota. Para todos los ensayos se utilizó EtOH como disolvente y calentamiento a 80 °C. % Rend. = rendimiento porcentual global. NR = no reacción. Las condiciones de reacción óptimas se resaltan en negrita.

De la información presentada en la **Tabla 1**, se concluye que la disminución en la cantidad molar de 6-ADMU y del promotor de la reacción afecta significativamente la eficiencia del proceso, evidenciándose reducciones en el rendimiento global del 19 y 33% (ensayos 1-3). Además, el reemplazo del LiOH por otras bases como KOH y K₂CO₃ o por el ácido PTSA no resultó beneficioso para la síntesis efectiva de **3a**, siendo especialmente ineficaz el uso de PTSA. Estos resultados sugieren que, entre las combinaciones evaluadas,

SÍNTESIS ONE-POT DE QUINOLINIL-PIRIDOPIRIMIDINAS

la más adecuada para construir el híbrido molecular **3a** a partir de **1a** fue la del ensayo 1: reaccionar 1.0 mmol de la acetilquinolina **1a** con 1.1 mmol de benzaldehído y 1.6 mmol de LiOH en etanol a temperatura ambiente, seguido de la adición de 1.3 mmol de 6-ADMU y un aumento de temperatura hasta el reflujo del etanol.

Una vez establecidas las condiciones óptimas para la síntesis “one-pot” del híbrido **3a**, se evaluó su aplicabilidad en la obtención del resto de los híbridos 2,4-dimetilquinolina-piridopirimidina (**3b-l**) y 4-estirilquinolina-piridopirimidina (**3m-v**), estos últimos previamente sintetizados por Diego Rodríguez en su Tesis Doctoral mediante una ruta convencional en dos pasos independientes. (Rodríguez, 2024) Como se muestra en la Tabla 2, las condiciones óptimas identificadas para la síntesis de **3a** también demostraron ser completamente efectivas para obtener los otros híbridos moleculares. Para facilitar comparaciones, en dicha tabla se incluyen tanto los rendimientos como los tiempos de reacción correspondientes a ambas metodologías.

Tabla 2.

Tiempos de reacción y porcentajes de rendimiento de los híbridos moleculares 3a-v.

Comp.	R	Ar	Met. Convencional		Met. "one-pot"	
			t (h)	% Rend.	t (h)*	% Rend.
3a	4'-CH ₃	C ₆ H ₅	14	77	15 (1+14)	74
3b	4'-CH ₃	3'-CH ₃ C ₆ H ₄	18	81	16 (1+15)	75
3c	4'-CH ₃	4'-CH ₃ C ₆ H ₄	18	72	16 (1+15)	65
3d	4'-CH ₃	3'-OCH ₃ C ₆ H ₄	17	86	17 (1+16)	77
3e	4'-CH ₃	4'-OCH ₃ C ₆ H ₄	17	89	17 (1+16)	80
3f	4'-CH ₃	3'OH-4'-OCH ₃ C ₆ H ₃	20	83	23 (5+18)	77
3g	4'-CH ₃	4'-BrC ₆ H ₄	19	75	18 (1+17)	70
3h	4'-CH ₃	4'-ClC ₆ H ₄	18	97	17 (1+16)	92
3i	4'-CH ₃	4'-FC ₆ H ₄	15	75	16 (1+15)	71
3j	4'-CH ₃	4'-CF ₃ C ₆ H ₄	10	75	11 (1+10)	70
3k	4'-CH ₃	2'-C ₄ H ₃ S	17	85	16 (1+15)	79
3l	4'-CH ₃	2'-C ₅ H ₄ N	17	61	16 (1+15)	51
3m	(E)-CH=CHC ₆ H ₅	C ₆ H ₅	11	81	11 (1+10)	75
3n	(E)-CH=CH(3''-CH ₃ C ₆ H ₄)	C ₆ H ₅	17	84	16 (1+15)	90
3o	(E)-CH=CH(4''-CH ₃ C ₆ H ₄)	C ₆ H ₅	17	81	14 (1+13)	79
3p	(E)-CH=CH(4''-BrC ₆ H ₄)	C ₆ H ₅	16	78	13 (1+12)	86
3q	(E)-CH=CH(4''-ClC ₆ H ₄)	C ₆ H ₅	16	75	12 (1+11)	82
3r	(E)-CH=CH(4''-FC ₆ H ₄)	C ₆ H ₅	13	72	13 (1+12)	73
3s	(E)-CH=CH(4''-CF ₃ C ₆ H ₄)	C ₆ H ₅	13	68	13 (1+12)	65
3t	(E)-CH=CH(2,3''-diClC ₆ H ₄)	C ₆ H ₅	13	60	13 (1+12)	55
3u	(E)-CH=CH(2,6''-diClC ₆ H ₄)	C ₆ H ₅	13	78	13 (1+12)	66
3v	(E)-CH=CH(2''-Cl-6''-FC ₆ H ₄)	C ₆ H ₅	10	60	11 (1+10)	65

Nota. *Tiempo global de reacción = tiempo de la condensación de Claisen-Schmidt + tiempo de la ciclocondensación.

Los resultados presentados en la **Tabla 2** indican claramente que, en general, los híbridos moleculares **3** se obtienen en tiempos de reacción más cortos mediante la metodología "one-pot" en comparación con la estrategia convencional de dos pasos independientes. Es importante destacar que los tiempos reportados para la metodología "one-

pot” corresponden al tiempo total de reacción desde el inicio, mientras que los tiempos de ruta en dos etapas solo consideran el paso final, es decir, la transformación de **2** en **3**.

Al analizar los rendimientos de las 2,4-dimetilquinolina-piridopirimidinas y 4-estiril-quinolina-piridopirimidinas, se observa que aquellos obtenidos mediante la ruta de dos etapas son generalmente iguales o superiores a los de la estrategia “one-pot”. La única excepción son los híbridos **3n**, **3p-r** y **3v**, cuyos rendimientos fueron ligeramente mayores con el método “one-pot”. En particular, al comparar los rendimientos en función del patrón de sustitución en los híbridos **3a-l**, no se detecta una relación clara entre estos parámetros.

Considerando los factores electrónicos de los sustituyentes en el anillo bencénico de las quinolinil-chalconas formadas *in situ*, sería esperable que las chalconas con grupos atractores de electrones (GAE), como en los casos de **2g**, **2h**, **2i** y **2j**, aumentaran la reactividad del fragmento enónico hacia el binucleófilo 6-ADMU. Esto debería reflejarse en mayores rendimientos para los híbridos correspondientes **3g**, **3h**, **3i** y **3j**. Sin embargo, estos compuestos presentan rendimientos similares a otros congéneres; destacando únicamente el híbrido *p*-clorosustituido **3h**, que alcanzó el rendimiento más alto de toda la serie.

Resulta paradójico el efecto ejercido por los núcleos heterocíclicos presentes en el fragmento enónico: por ejemplo, el anillo de tiofeno (un sistema π -electroexcedente) mejoró significativamente el rendimiento del híbrido **3k** (79%), mientras que el anillo de piridina (un sistema π -electrodeficiente) tuvo un efecto negativo notable sobre el rendimiento del híbrido **3l** (51%), como se muestra en la Tabla 2. Para los híbridos moleculares **3m-v**, donde solo un fenilo no sustituido está unido al C3 del fragmento enónico mientras que en el fenilo del fragmento estirilo diferentes sustituyentes están presentes en distintas posiciones, tampoco resulta evidente cómo influye la naturaleza electrónica y su localización sobre el rendimiento

global. Sin embargo, se observa claramente que grupos metilo en posición *meta* y átomos de bromo y cloro en posición *para* aumentan significativamente los rendimientos: así, los híbridos **3n** (90%), **3p** (86%) y **3q** (82%) fueron los mejores en la serie **3m-v**. Por otro lado, grupos fuertemente electroattractores como CF₃ en posición *para* o disustituciones con Cl o Cl y F en posiciones específicas redujeron notablemente los rendimientos: por ejemplo, los híbridos **3s** (65%), **3t** (55%), **3u** (66%), y **3v** (65%) mostraron los valores más bajos de la serie **3m-v**.

Todos los híbridos analizados fueron caracterizados mediante técnicas convencionales: Espectroscopía Infrarroja (IR), Resonancia Magnética Nuclear (¹H/¹³C RMN) tanto monodimensional como bidimensional (HMBC). Los detalles específicos de la caracterización de los compuestos **3a-c**, **3g-j** y **3m-v** no se incluyeron aquí porque ya están documentados en un capítulo de la Tesis Doctoral de Diego Rodríguez. (Rodríguez, 2024) Sin embargo, se confirma que los datos espectroscópicos reportados coinciden plenamente con las obtenidas mediante la estrategia “one-pot”. Esta información sirvió además como guía para confirmar las estructuras de los nuevos híbridos sintetizados por primera vez: **3d-f** y **3k-l**.

La identidad estructural de estos últimos fue corroborada inicialmente mediante análisis IR. Se observaron bandas de absorción características del sistema pirido[2,3-*d*]pirimidínico: específicamente, las vibraciones correspondientes a los grupos carbonilo lactámicos aparecieron entre aproximadamente 1661-1658 cm⁻¹ y 1711-1703 cm⁻¹. También se detectaron bandas relevantes por sus estiramientos del C-N lactámico (~ 1034-995 cm⁻¹), enlaces C-H sp₃ (~ 2959-2922 cm⁻¹), C=N piridínico (~ 1551-1540 cm⁻¹) y C=C_{arom} (~ 1491-1415 cm⁻¹). Además, vibraciones relacionadas con patrones específicos de sustitución del

anillo aromático enlazado al C5 del sistema piridopirimidínico también fueron identificadas: por ejemplo, las vibraciones del enlace $C_{\text{arom}}\text{-H}$ aparecieron aproximadamente a $\sim 803\text{-}797\text{ cm}^{-1}$ en compuestos *p*-sustituídos (como **3e** y **3f**) y a $\sim 750\text{-}748\text{ cm}^{-1}$ en *m*-sustituídos (como **3d** y **3f**).

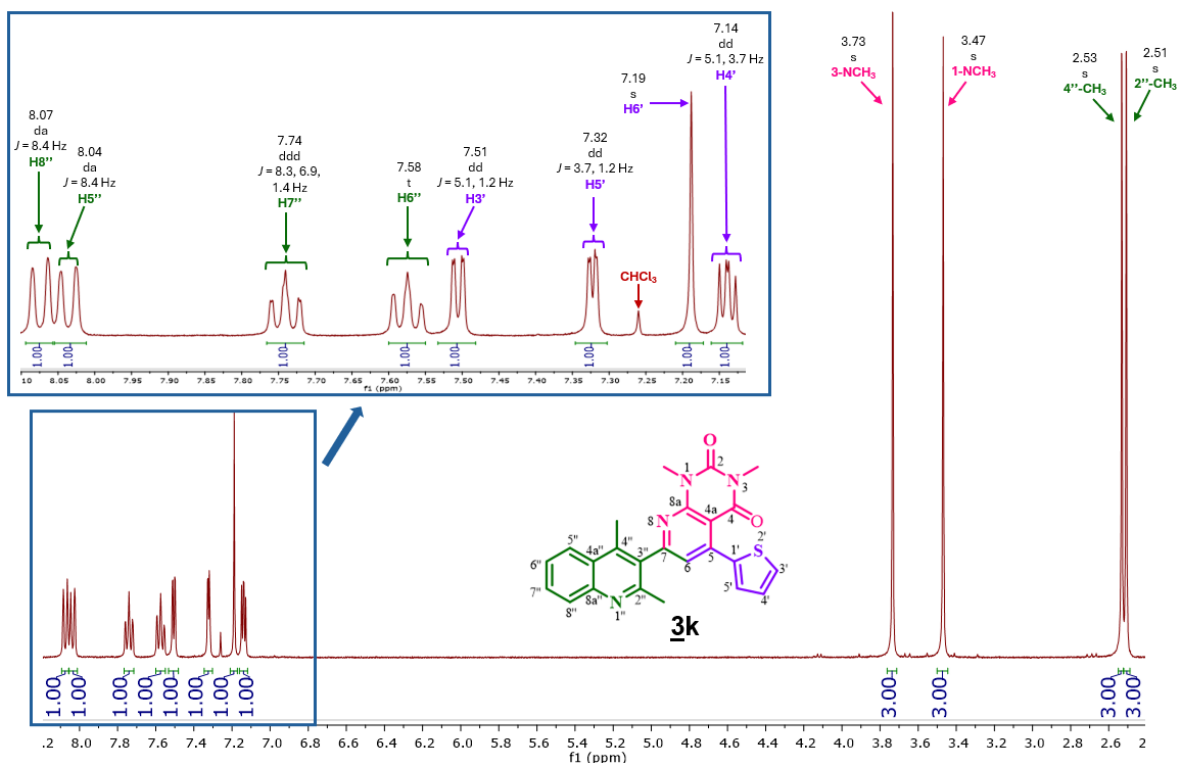
La estructura molecular definitiva fue además validada mediante análisis exhaustivo de espectros RMN monodimensional (^1H y ^{13}C) y bidimensional (HMBC). En particular, en los espectros de ^1H RMN se observa claramente la desaparición de los dobletes característicos de los hidrógenos vinílicos $\text{H}_\text{A}\text{C}=\text{}$ y $=\text{CH}_\text{B}$ presentes en las quinolinil-chalconas intermediarias **2**; éstos fueron reemplazados por una señal singlete correspondiente al hidrógeno H-6 del nuevo sistema pirido[2,3-*d*]pirimidínico. Asimismo, aparecen nuevas señales singletes entre 3.47-3.43 ppm y 3.76-3.73 ppm asignadas a 1-NCH₃ y 3-NCH₃ de los grupos lactámicos. Las señales correspondientes a los hidrógenos aromáticos, en general, no sufrieron cambios significativos en sus desplazamientos químicos y constantes de acoplamiento, por lo que su análisis no se presenta aquí.

En resumen, todos estos datos espectroscópicos confirman inequívocamente las estructuras propuestas para estos nuevos híbridos moleculares.

Como ejemplo representativo, en la **Figura 13** se reproduce el espectro de RMN ^1H del híbrido molecular **3k** con las asignaciones de todas las señales.

Figura 13.

Espectro de RMN ^1H y expansión de la zona aromática del híbrido 2,4-dimetilquinolina-piridopirimidina **3k** (CDCl_3 , 400 MHz).



Las señales registradas en los espectros de ^{13}C -RMN coincidieron en todos los casos con el número de carbonos que componen el esqueleto carbonado de los híbridos **3d,e,f,k,l**. Entre ellas, las más informativas, son aquellas que evidencian la presencia del nuevo sistema bicíclico pirido-pirimidina recién formado: específicamente, las señales de los dos carbonos *N*-metílicos, 1-NCH $_3$ y 3-NCH $_3$, que resonaron a 28.7-28.6 ppm y 30.4-30.3 ppm, respectivamente. Además, se detectaron siete nuevas señales en la región aromática y de bajo campo en los espectros; de éstas, seis corresponden a carbonos cuaternarios y una a un carbono metínico =CH. Los desplazamientos químicos de esos siete carbonos son los siguientes: los carbonos cuaternarios 5-C y 7-C se registraron a 155.7-147.6 y 162.2-161.3

SÍNTESIS ONE-POT DE QUINOLINIL-PIRIDOPIRIMIDINAS

ppm; los carbonos cabeza de puente 4a-C y 8a-C a 106.8-106.7 y 160.6-160.3 ppm; los dos carbonos lactámicos 2-C=O y 4-C=O aparecieron en la región baja de campo, entre 151.5-151.2 y 152.3-152.0 ppm; finalmente, el carbono metínico (=CH, 6-C) resonó a 124.1-123.2 ppm.

De estas siete señales, las más relevantes corresponden a los carbonos 5-C, 6-C y 7-C, ya que éstos derivan directamente del fragmento enónico original: el carbono carbonílico 1-C=O (que resonó entre 199.3-199.1 ppm), y los carbonos vinílicos H_AC= (129.9-126.1 ppm) y =CH_B (148.0-143.8 ppm) presentes en las quinolinil-chalconas intermediarias **2**. La comparación de sus desplazamientos químicos revela por qué la conversión del carbono β enónico (=CH_B) en un nuevo carbono cuaternario (5-C) se acompaña de un desplazamiento químico hacia campo bajo de aproximadamente 8 ppm; mientras que la transformación del carbono carbonílico enónico (1-C=O) en un carbono imínico (7-C) y del carbono α enónico (H_AC=) en un carbono metínico (=C-H, 6-C) se asocian a desplazamientos hacia campo alto de aproximadamente 38 ppm y 6 ppm, respectivamente.

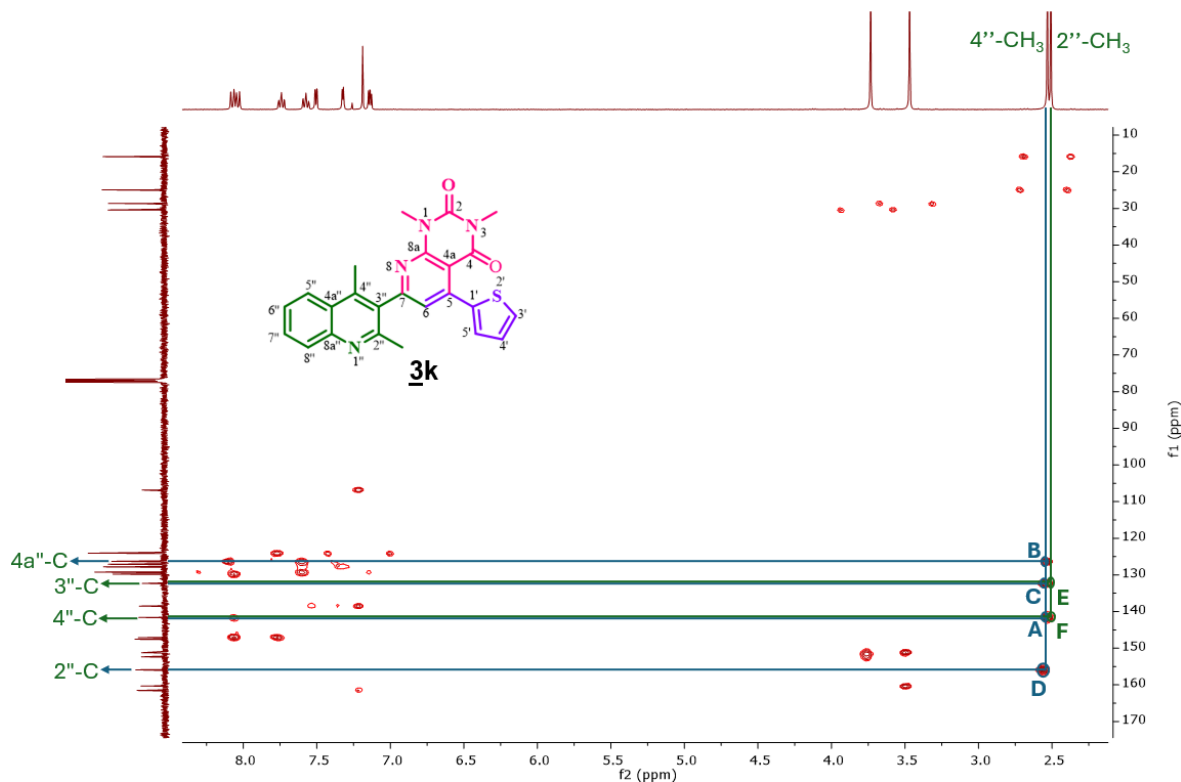
Estas diferencias en desplazamientos químicos pueden explicarse principalmente por causas electrónicas: por ejemplo, el desplazamiento hacia campo más bajo del carbono 5-C puede deberse a la polarización electrónica ejercida por el nitrógeno piridínico electroatractor sobre dicho carbono, lo cual disminuye su densidad electrónica mediante efectos resonantes. Por otro lado, el desplazamiento hacia campo alto del carbono imínico 7-C respecto al carbono carbonílico original se explica porque un grupo C=N es menos electrodeficiente que un C=O —incluso tratándose de un sistema α,β-insaturado— lo que resulta en menor corrimiento de resonancia.

En cuanto a las señales correspondientes a los carbonos del núcleo de la quinolina y sus anillos aromáticos enlazados al C-3' en las quinolinil-chalconas precursoras **2**, no se observaron cambios significativos en sus desplazamientos químicos tras la formación de los híbridos; por ello, no se discutirán aquí.

Todas estas asignaciones estructurales —de los hidrógenos y carbonos— así como la confirmación inequívoca de las estructuras propuestas para las nuevas (2,4-dimetilquinolin-3-il)-1,3-dimetil-5-arylpirido[2,3-*d*]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-dionas **3d,e,f,k,l** fueron corroboradas mediante análisis detallados de espectros bidimensionales de correlación heteronuclear a múltiples enlaces (HMBC). Como ejemplo representativo, en la **Figura 13** se reproduce el espectro HMBC del híbrido **3k**: allí se pueden visualizar claramente picos cruzados que indican interacciones C/H entre varios carbonos y sus hidrógenos asociados —por ejemplo— los picos correspondientes a los carbonos 4''-C (**A**), 4a''-C (**B**), 3''-C (**C**) y 2''-C (**D**), que muestran correlaciones con los hidrógenos metílicos del grupo 4''-CH₃ ubicado en esa posición; además, se observan interacciones similares entre los carbonos 3''-C (**E**) y 4''-C (**F**) con los hidrógenos del grupo 2''-CH₃ situado en la posición correspondiente.

Figura 14.

*Espectro HMBC del híbrido 2,4-dimetilquinolinil-piridopirimidina **3k** (CDCl₃, 400 MHz).*



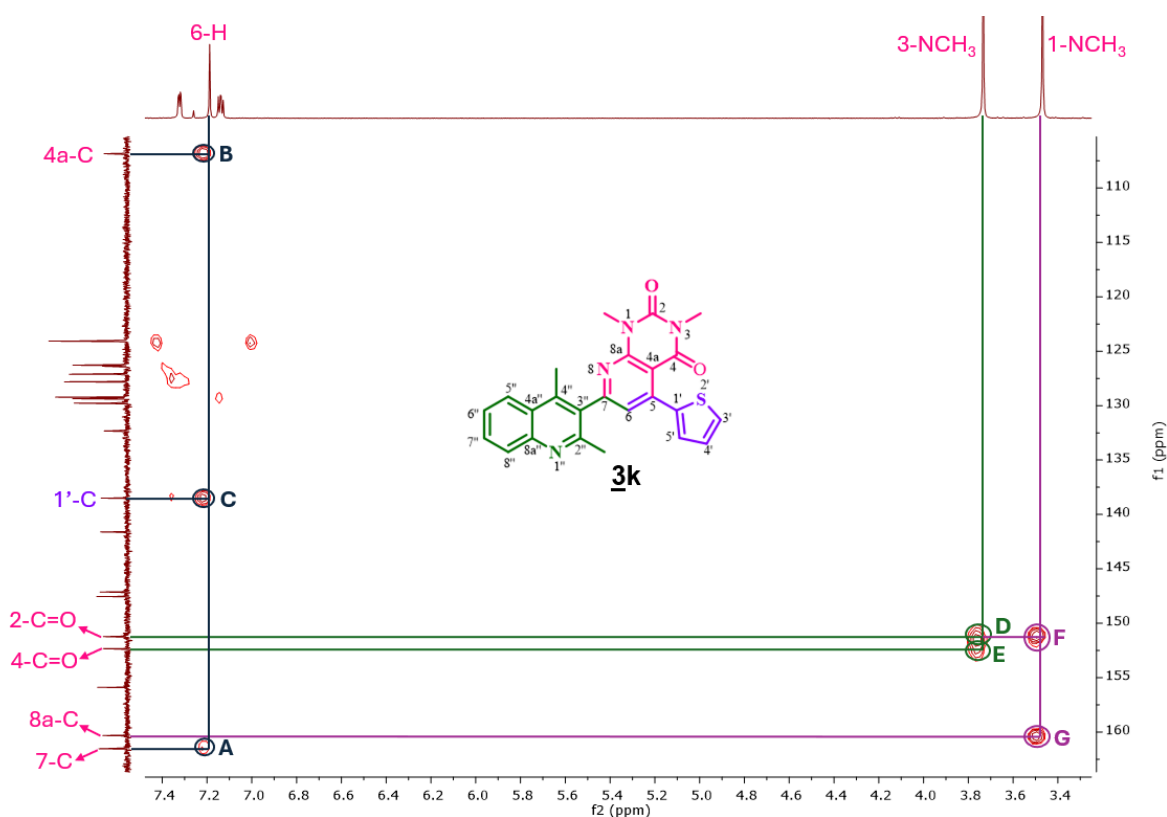
En la **Figura 14** se presenta una ampliación de la zona aromática del espectro, donde se pueden observar otros picos cruzados que confirman las interacciones a dos y tres enlaces entre los nuevos carbonos 7-C y 4a-C con el hidrógeno 6-H, correspondientes a las correlaciones (A) y (B), respectivamente. Además, se detecta un pico cruzado que indica la interacción a tres enlaces entre el carbono cuaternario 1'-C y el singlete del protón 6-H, correspondiente a la correlación (C), lo cual respalda la conectividad del anillo de tiofeno con la subunidad pirido[2,3-*d*]pirimidina. Asimismo, se evidencian interacciones a tres enlaces entre los carbonos lactámicos 2-C=O y 4-C=O con los hidrógenos metílicos del grupo 3-NCH₃, identificadas como correlaciones (D) y (E). También se observan picos cruzados

SÍNTESIS ONE-POT DE QUINOLINIL-PIRIDOPIRIMIDINAS

que reflejan las interacciones a tres enlaces entre el carbono lactámico 2-C=O y el cuaternario cabeza de puente 8a-C con los hidrógenos metílicos del grupo 1-NCH₃, correspondientes a las correlaciones (F) y (G).

Figura 15.

*Expansión de la zona aromática del espectro HMBC del híbrido 2,4-dimetilquinolina-piridopirimidina **3k** (CDCl₃, 400 MHz).*



6. Predicción de las propiedades fisicoquímicas *in silico*

A finales de la década de 1990, Lipinski y colaboradores publicaron un estudio computacional destinado a estimar la solubilidad y permeabilidad de una serie de medicamentos administrados por vía oral, así como de algunos candidatos a fármacos. Este

trabajo sentó las bases para definir cinco parámetros clave en las propiedades fisicoquímicas que un compuesto debe cumplir para ser clasificado como un potencial candidato a fármaco de administración oral. A este perfil se le conoce actualmente como la “**Regla de los Cinco de Lipinski (Ro5, rule of five)**.”(Pollastri, 2010)

En la actualidad, esta herramienta se emplea en química medicinal para predecir si un compuesto en desarrollo posee el perfil adecuado de solubilidad y permeabilidad característico de un fármaco (“drug-like”). Es importante señalar que la Ro5 proporciona una orientación valiosa, pero su aplicación está limitada a la predicción de la absorción oral y no es aplicable a otras vías de administración, como la intravenosa.(Chagas, Moss & Alisaraie, 2018) Además, esta regla ha sido complementada con el cálculo y evaluación de otros parámetros relevantes, tales como la permeabilidad a través de la barrera hematoencefálica (BBB), la permeabilidad en células Caco-2 (modelo del epitelio intestinal humano) y la absorción intestinal (HIA).

Los cinco criterios propuestos por *Lipinski* comprenden propiedades fisicoquímicas fundamentales:

- La masa molecular
- La lipofilia, expresada como la relación entre las concentraciones del compuesto en *n*-octanol y en agua
- La solubilidad en agua.
- El número de donadores y aceptores de enlaces de hidrógeno
- El número de enlaces rotables
- El área superficial polar total (TPSA)

En la **Tabla 3** se presentan los valores ideales para estos cinco parámetros, necesarios para que un compuesto sea considerado con un perfil “drug-like”.

Tabla 3.

Valores ideales para los parámetros de Lipinski.

Parámetro	
Masa molecular	≤ 500 Da
Lipofilia (MlogP)	≤ 4.15
Solubilidad en H ₂ O (LogS)	< 6
Donadores de enlaces de hidrógeno (HBD)	≤ 5
Aceptores de enlaces de hidrógeno (HBA)	≤ 10
Enlaces rotables	< 9
Área polar total superficial (TPSA)	20 – 130 Å ²

Con el fin de evaluar si los compuestos sintetizados de las series **2** y **3** presentaban características promisorias o aceptables para considerarlos como posibles candidatos a fármacos con propiedades “drug-like”, se calcularon los criterios previamente descritos utilizando la plataforma **SwissADME**, un programa en línea de acceso libre.

De manera complementaria, para obtener una visión más integral del potencial biológico de estos compuestos, se empleó la plataforma **PreADMET** para estimar sus perfiles ADMET (Administración, Distribución, Metabolismo, Excreción y Toxicidad). Entre los parámetros evaluados se incluyen:

- La afinidad porcentual a proteínas plasmáticas transportadoras (PPB)

SÍNTESIS ONE-POT DE QUINOLINIL-PIRIDOPIRIMIDINAS

- La afinidad a glicoproteínas transmembrana (Pg-p), responsables del eflujo al espacio extracelular
- El cociente de distribución [cerebro]/[sangre] para la barrera hematoencefálica (BBB)
- La permeabilidad en células Caco-2
- La absorción intestinal humana (HIA), definida como la proporción de la concentración del fármaco en sangre respecto a la cantidad administrada

Asimismo, se determinaron los perfiles de mutagenicidad mediante la prueba de Ames y de carcinogenicidad utilizando modelos en ratas.

SÍNTESIS ONE-POT DE QUINOLINIL-PIRIDOPYRIMIDINAS

Tabla 4.

Parámetros de la Regla de los 5 de Lipinski y ADMET calculados para los derivados 2 y 3.

Comp.	MW	MLogP	LogS	HBA	HBD	nRB	TPSA	Violaciones		P-gp sustrato	PPB (%)	BBB	P _{Caco-2}	HIA	AMES	Carc.
								Lipinski	LogK _p							
<u>2a</u>	287.36	3.39	-4.94	2	0	3	29.96	0	-4.7	NS	93.67	0.50	55.56	100.00	M	-
<u>2b</u>	301.38	3.61	-5.23	2	0	3	29.96	0	-4.52	NS	93.08	0.52	55.77	100.00	M	-
<u>2c</u>	301.38	3.61	-5.23	2	0	3	29.96	0	-4.52	NS	92.82	0.45	55.52	100.00	M	-
<u>2d</u>	317.38	3.00	-4.99	3	0	4	31.19	0	-4.91	NS	90.73	0.11	54.18	98.17	M	-
<u>2e</u>	317.38	3.00	-4.99	3	0	4	39.19	0	-4.91	NS	91.79	0.16	55.04	98.07	M	-
<u>2f</u>	333.38	2.42	-4.85	4	1	4	59.42	0	-5.24	NS	89.97	0.15	36.30	92.26	M	-
<u>2g</u>	366.25	3.99	-5.84	2	0	3	29.96	0	-4.69	NS	100.00	0.58	49.50	100.00	M	+
<u>2h</u>	321.80	3.88	-5.52	2	0	3	29.96	0	-4.46	NS	95.05	0.54	49.76	100.00	M	-
<u>2i</u>	305.35	3.77	-5.09	3	0	3	29.96	0	-4.74	NS	92.99	0.34	53.03	100.00	M	+
<u>2j</u>	355.35	4.21	-5.77	5	0	4	29.96	1	-4.48	NS	93.26	1.38	35.65	100.00	M	-
<u>2k</u>	292.38	2.97	-4.79	2	0	3	58.20	0	-4.94	NS	92.67	3.42	51.47	97.38	M	-
<u>2l</u>	287.36	3.12	-4.86	2	0	3	29.96	0	-4.79	NS	93.99	0.22	53.12	97.48	M	-
<u>3a</u>	422.48	3.48	-5.69	4	0	2	69.78	0	-5.76	NS	94.36	1.94	24.85	97.54	M	-
<u>3b</u>	436.51	3.68	-6.00	4	0	2	69.78	0	-5.58	NS	93.71	0.93	25.34	97.59	M	-
<u>3c</u>	436.51	3.68	-6.00	4	0	2	69.78	0	-5.58	NS	93.32	0.89	25.33	97.59	M	-
<u>3d</u>	452.50	3.56	-5.75	5	0	3	79.01	0	-5.96	NS	91.58	1.01	28.12	97.54	M	-

SÍNTESIS ONE-POT DE QUINOLINIL-PIRIDOPIRIMIDINAS

<u>3e</u>	452.50	3.56	-5.75	5	0	3	79.01	0	-5.96	NS	93.57	1.55	28.36	97.54	M	-
<u>3f</u>	468.50	3.04	-5.62	6	1	3	99.24	0	-6.31	S	90.19	0.31	23.14	96.75	M	-
<u>3g</u>	501.37	4.05	-6.61	4	0	2	69.78	1	-7.74	NS	87.84	0.94	35.33	97.96	M	-
<u>3h</u>	456.92	3.95	-6.29	4	0	2	69.78	0	-5.52	NS	90.22	0.98	34.94	97.78	M	-
<u>3i</u>	440.47	3.85	-5.86	5	0	2	69.78	0	-5.79	NS	89.40	0.66	45.93	97.86	M	-
<u>3j</u>	490.48	4.25	-6.54	7	0	3	69.78	1	-5.54	NS	91.44	0.06	24.25	97.60	NM	-
<u>3k</u>	428.51	3.10	-5.55	4	0	2	98.02	0	-6.00	NS	100.00	1.01	49.94	98.11	M	-
<u>3l</u>	423.47	2.48	-5.03	5	0	2	82.67	0	-6.53	NS	96.42	0.67	23.78	97.65	M	-

S = sustrato de P-gp, NS = no sustrato de P-gp, M = mutagénico, NM = no mutagénico, + = carcinogénico, - = no carcinogénico.

SÍNTESIS ONE-POT DE QUINOLINIL-PIRIDOPIRIMIDINAS

De acuerdo con los datos presentados en la **Tabla 4**, se observa que, entre los compuestos sintetizados, el derivado **2j** y los híbridos **3g**, **3h** y **3j** incumplieron la regla de Lipinski. Específicamente, los compuestos **2j** y **3g**, **3h** y **3j** superaron el umbral de lipofilia de 4.15 o el de solubilidad de <-6 , mientras que el compuesto **3g** excedió el límite de masa molecular de 500 Da.

Posteriormente, se realizó el cálculo del radar de biodisponibilidad para todos los compuestos sintetizados. Este gráfico permite visualizar la relación y similitud de las propiedades fisicoquímicas de los compuestos en estudio con las características promedio de numerosos fármacos registrados en las bases de datos de SwissADME.

El radar consiste en un hexágono donde cada vértice representa una propiedad clave según la regla de los cinco de Lipinski: tamaño molecular, lipofiliidad y solubilidad, polaridad (TPSA), flexibilidad e insaturación, así como saturación o fracción C_{sp^3} (ver Figura 15). Además, en estos gráficos se delimita un área ideal dentro del cual deberían ubicarse las propiedades de un compuesto con perfil “drug-like” para considerarlo potencialmente apto como fármaco.

Figura 16.

Rango de la región “Drug-like”.

Rangos de la región “Drug-like”	
LIPO (lipofiliidad):	$MlogP \leq 4.15$
SIZE (masa molecular):	$150 \text{ Da} < MM < 500 \text{ Da}$
POLAR (polaridad):	$20 \text{ \AA}^2 < TPSA < 130 \text{ \AA}^2$
INSOLU (insolubilidad):	$-6 < LogS < 0$
INSATU (insaturación):	$0.25 < \text{Fracción } sp^3 < 1$
FLEX (flexibilidad):	$0 < \text{Num. Enlaces rotables} < 9$

SÍNTESIS ONE-POT DE QUINOLINIL-PIRIDOPIRIMIDINAS

En las Figuras 16 y 17 se presentan los radares de biodisponibilidad calculados para los compuestos **2b**, **2c**, **2j**, **2l**, **3b**, **3c**, **3g**, **3h**, **3j** y **3l**. Estos compuestos fueron seleccionados como modelos representativos para simplificar el análisis. De estos radares, se observó que los compuestos de la serie **2a-j** exhiben propiedades adecuadas en cuanto a lipofilicidad, masa molecular, polaridad, solubilidad y flexibilidad; sin embargo, el factor de saturación (C_{sp3}) para todos ellos es inferior a 0.25. En particular, el derivado **2j** presenta valores fuera del rango ideal tanto en lipofilia como en saturación.

De manera similar, los radares de biodisponibilidad de los híbridos **3a-f**, **3i**, **3k** y **3l** indicaron que, en general, propiedades como lipofilicidad, masa molecular, polaridad, solubilidad y flexibilidad se encuentran dentro del rango considerado óptimo. Sin embargo, el factor de saturación para todos ellos también es inferior a 0.25. Algunos híbridos mostraron desviaciones en otras propiedades: por ejemplo, el híbrido **3h** presenta insolubilidad; el híbrido **3g** tiene problemas relacionados con la masa molecular e insolubilidad; y el híbrido **3j** presenta valores bajos tanto en lipofilia como en insolubilidad.

A partir de la información obtenida mediante los perfiles “drug-like” calculados, se puede inferir que los compuestos más prometedores son las quinolinil-chalconas **2b**, **2c** y **2l**, así como los híbridos quinolina-piridopirimidinas **3b**, **3c** y **3l**. Además, en términos generales, no se evidenció que la conversión de las chalconas **2** en sus correspondientes híbridos moleculares **3** haya mejorado significativamente sus perfiles “drug-like”.

Figura 17.

*Radares de biodisponibilidad calculados para los derivados **2b,c,j,l**.*

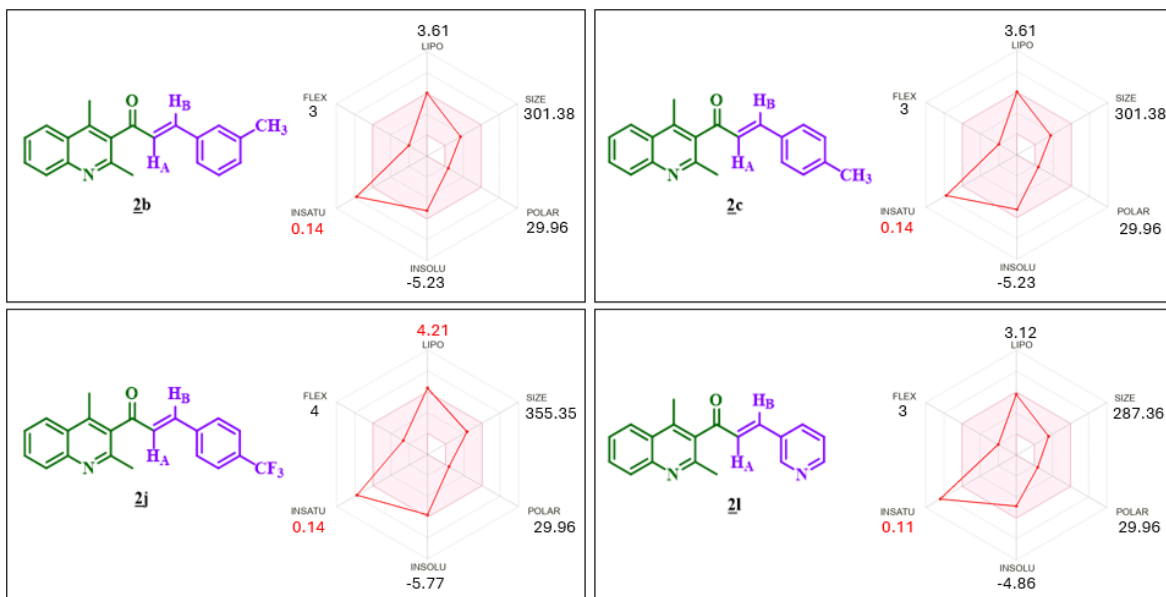
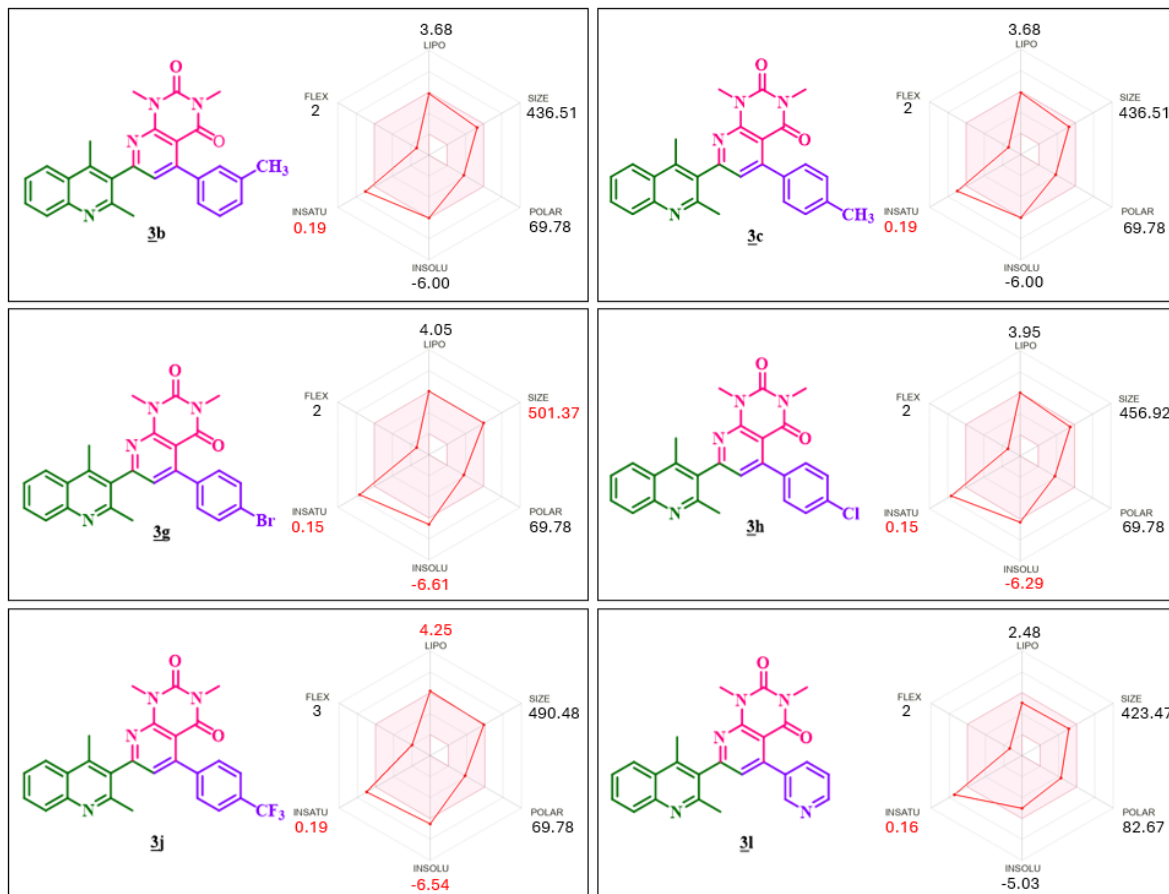


Figura 18.

Radars de biodisponibilidad calculados para los derivados **3b**, **3c**, **3g**, **3h**, **3j** y **3l**.



Adicionalmente, otros parámetros importantes en el desarrollo de candidatos a fármacos son aquellos relacionados con las propiedades farmacocinéticas, conocidas como ADMET (Administración, Distribución, Metabolismo, Excreción y Toxicidad). Estas propiedades proporcionan información valiosa sobre la posible respuesta de los compuestos al ingresar al organismo humano. (Kimura *et al.*, 2015) Entre ellas, la permeabilidad a las células intestinales humanas es fundamental para evaluar candidatos a fármacos de administración oral. Para ello, se emplea comúnmente el ensayo de permeabilidad en células Caco-2 (adenocarcinoma colorectal humano). (Sun *et al.*, 2008) Aunque este método es

SÍNTESIS ONE-POT DE QUINOLINIL-PIRIDOPIRIMIDINAS

confiable, su ejecución experimental es laboriosa y puede tomar aproximadamente 21 días. Sin embargo, los avances en algoritmos computacionales han permitido simplificar significativamente esta tarea, reduciendo el análisis a solo unos segundos.

Con la ayuda del algoritmo ADMET, la evaluación de la permeabilidad en células Caco-2 se realiza considerando condiciones fisiológicas de pH 7.4, similares a las del entorno *in vitro*. En este modelo, el coeficiente de permeabilidad oral (P) se expresa en nm/s y clasifica los compuestos en tres categorías: permeabilidad baja ($P < 4$), media ($P = 4-70$) y alta ($P > 70$). (Fredlund, Winiwarter & Hilgendorf, 2017)

Según los valores de P presentados en la **Tabla 4** para todos los compuestos de las series **2** y **3**, se infiere que todos ellos exhiben permeabilidad media. Específicamente, las quinolinil-chalconas tienen valores entre 35.65 y 55.77 nm/s, mientras que para los híbridos quinolina-piridopirimidina oscilan entre 23.14 y 49.94 nm/s. Destacan por tener las permeabilidades más altas las chalconas **2a** (55.56 nm/s), **2b** (55.77 nm/s) y **2c** (55.52 nm/s), así como el híbrido **3k** (49.94 nm/s). En general, estos resultados sugieren que los híbridos moleculares de la serie **3** presentan un perfil de absorción intestinal menos favorable que las quinolinil-chalconas **2**, por lo que la conversión de estas últimas en sus correspondientes híbridos moleculares **3** no parece potenciar su permeabilidad intestinal.

Otro parámetro complementario es la absorción intestinal humana (%HIA), que refleja la capacidad de los compuestos para ser absorbidos por el intestino delgado y llegar a la vena porta hepática sin modificaciones metabólicas significativas. (Wessel *et al.*, 1998) Se considera que valores entre 0-20% indican baja absorción; entre 20-70%, moderada; y entre 70-100%, alta absorción. Los valores calculados para los compuestos de las series **2** y **3** están

entre el 92.26 y el 100% (ver **Tabla 4**), lo que indica una clasificación como agentes con alta absorción.

No obstante, existe una discrepancia notable entre estos resultados y los obtenidos mediante la prueba de permeabilidad P_{Caco-2} . Esto puede deberse a que el parámetro HIA no tiene en cuenta proteínas transportadoras de membrana responsables del transporte transcelular (de moléculas entre el citosol y el espacio extracelular), aspecto considerado en el ensayo con células Caco-2.

La afinidad por proteínas plasmáticas (%PPB) también es relevante en el desarrollo farmacéutico.(Lambrinidis, Vallianatou & Tsantili-Kakoulidou, 2015) Este parámetro indica qué porcentaje del compuesto está unido a proteínas sanguíneas, limitando su disponibilidad para interactuar con dianas biológicas.(Bohnert & Gan, 2013) Por ejemplo, un valor del 95% significa que sólo el 5% del compuesto está libre para ejercer su efecto terapéutico. Para los compuestos evaluados de las series **2** y **3**, los valores de PPB superaron el 87%, alcanzando algunos incluso el 100% (**Tabla 4**). Esto indica interacciones fuertes con las proteínas plasmáticas, restringiendo la difusión y transporte hacia las dianas biológicas; además, sólo entre un 0 y un 13% estarían disponibles para su acción terapéutica.

El análisis también consideró la permeabilidad a través de la barrera hematoencefálica (BBB), esencial para fármacos dirigidos al sistema nervioso central (SNC). La BBB es una estructura vascular multicelular que está formada por células endoteliales rodeadas por pericitos, astrocitos y otras células gliales que aíslan físicamente el SNC del resto del organismo. Sólo moléculas con masa molecular (MM) inferior a aproximadamente 500 Da pueden atravesar esta barrera bajo condiciones fisiológicas.(Zhao *et al.*, 2022) La predicción computacional mediante software, como PreADME, estima esta permeabilidad

categorizándola en: alta (> 2.0 unidades), media (0.1-2.0 unidades) y baja (< 0.1 unidades). (Pardridge, 2003). Como se muestra en la **Tabla 4**, los compuestos **2a-j** y **2l** presentaron permeabilidades medias con valores entre 0.11 y 1.38 unidades; sin embargo, el compuesto **2k** (tiofen-2-il sustituido) mostró una permeabilidad alta con un valor de 3.42 unidades. El híbrido molecular **3j** tuvo una permeabilidad baja (0.06 unidades), indicando que transformar la quinolinil-chalcona **2j** en su correspondiente híbrido **3j** no mejoró su capacidad para atravesar la BBB. Finalmente, los híbridos moleculares **3a-i**, **3k** y **3l** mostraron permeabilidades medias con valores entre 0.66 a 1.94 unidades.

Por último, se evaluó también la toxicidad potencial mediante parámetros como mutagenicidad y carcinogenicidad usando nuevamente herramientas computacionales como PreADME. La mutagenicidad fue estimada mediante el ensayo AMES —que mide la capacidad del compuesto para restaurar el crecimiento celular en *Salmonella typhimurium* modificada genéticamente— (Mortelmans & Zeiger, 2000) mostrando que todos los compuestos evaluados de las series **2** y **3**, excepto el híbrido **3j**, manifestaron potencial mutagénico según estos modelos (ver **Tabla 4**).

En cuanto a carcinogenicidad, solo algunos compuestos específicos —como las quinolinil-chalconas **2g** y **2i**— mostraron potencial carcinogénico en modelos basados en ratas; mientras que todos los híbridos moleculares **3** evaluados resultaron no carcinogénicos según estos cálculos (ver **Tabla 4**). Estos resultados sugieren que convertir ciertas chalconas en sus correspondientes híbridos puede reducir o eliminar su potencial carcinogénico.

7. Evaluación de la actividad anticancerígena de los nuevos híbridos moleculares y sus precursores

7.1 Generalidades.

El cáncer es un conjunto de enfermedades caracterizadas por la proliferación anormal e incontrolada de células aberrantes, que invaden tejidos adyacentes y pueden metastatizar a órganos distantes.(Hausman, 2019; Espinal-Enríquez, Rangel-Escareño & Emmert-Streib, 2022) Esta patología surge por la acumulación de alteraciones genéticas y epigenéticas que confieren a las células una ventaja selectiva en términos de crecimiento y supervivencia. Actualmente, se han identificado más de 100 tipos de cáncer, los cuales se nombran convencionalmente según los órganos o tejidos donde se originan. Entre ellos se encuentran los carcinomas, sarcomas, leucemias, linfomas, mieloma múltiple y melanoma.(Koul, 2019) En particular, los carcinomas son el tipo más frecuente y se originan en células epiteliales.(Qiao *et al.*, 2024) Los sarcomas, en cambio, se desarrollan en huesos y tejidos blandos como grasa, vasos sanguíneos, linfáticos y tejidos fibrosos.(Montreuil *et al.*, 2025) Las leucemias nacen en el tejido hematopoyético de la médula ósea, donde se acumulan grandes cantidades de glóbulos blancos anormales en sangre y medula ósea.(Ni *et al.*, 2024) Los linfomas tienen su origen en linfocitos (células T y B), que se acumulan principalmente en ganglios y vasos linfáticos.(Ahmed, Shafiey & Abdelrahim, 2025) De manera similar, el mieloma múltiple comienza en células inmunitarias llamadas células plasmáticas; cuando éstas se vuelven anormales, se denominan células de mieloma.(Zanwar *et al.*, 2025) Por último, el melanoma es un tipo de cáncer cutáneo que surge en los melanocitos, las células responsables de producir melanina.(Barreiro *et al.*, 2021)

SÍNTESIS ONE-POT DE QUINOLINIL-PIRIDOPYRIMIDINAS

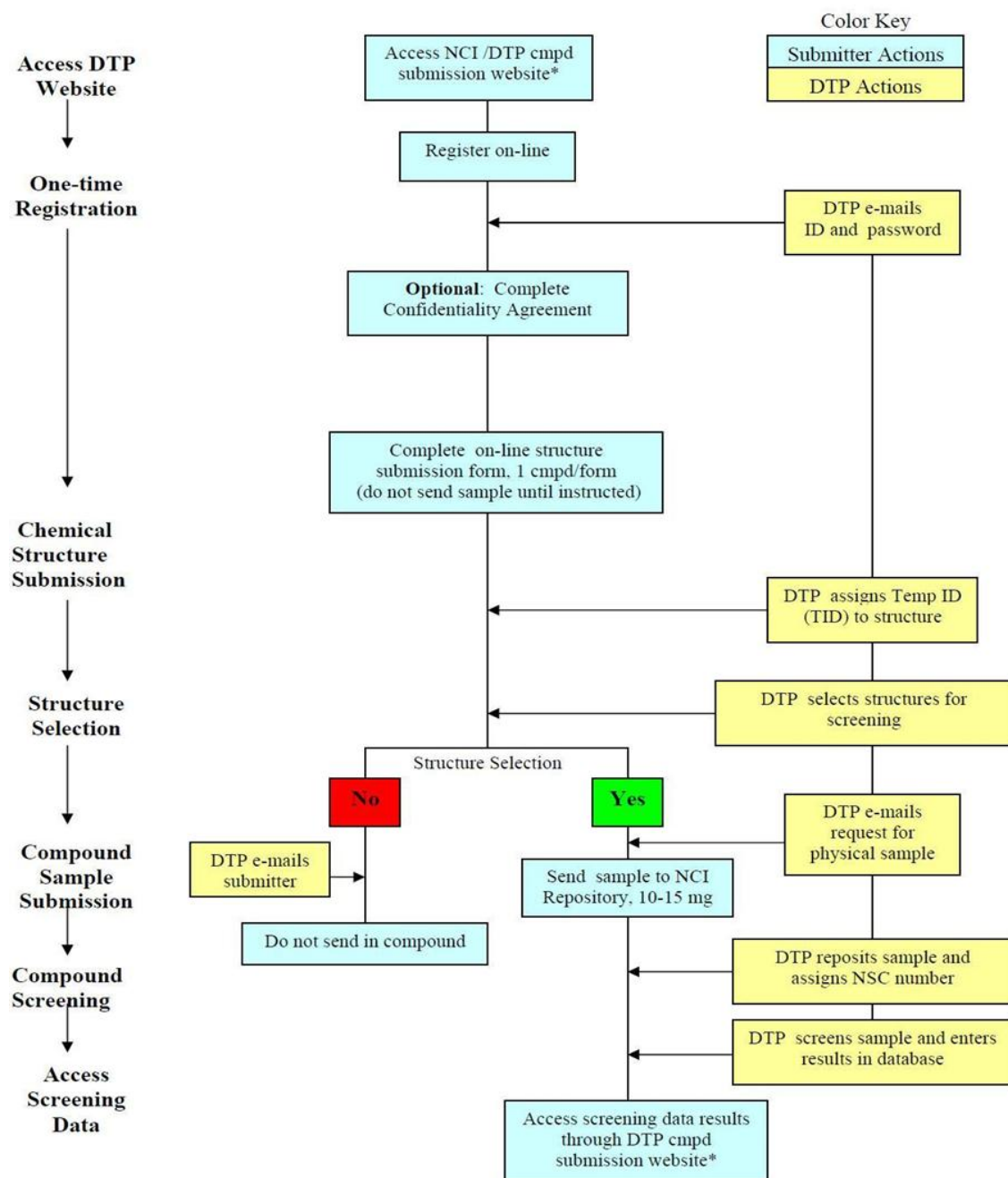
Actualmente, el cáncer representa la segunda causa principal de muerte a nivel mundial.(Espinal-Enríquez, Rangel-Escareño & Emmert-Streib, 2022) En Colombia, el Instituto Nacional de Cancerología reportó que durante 2023 se registraron 6640 nuevos casos: 3801 (57.2%) en mujeres y 2839 (42.8%) en hombres. La población más afectada fue aquella mayor de 65 años, con 2742 casos. Además, ese año fallecieron 674 mujeres (53.2%) y 593 hombres (46.8) por esta enfermedad; entre las principales causas de muerte en mujeres están el cáncer de mama, cuello uterino y estómago, mientras que en hombres predominan el cáncer de estómago, próstata y colon. Los tipos de cáncer más frecuentes en 2023 fueron para las mujeres: piel, mama y tiroides; y para los hombres: piel, próstata y estómago. Otro dato preocupante fue el registro de 197 nuevos casos en menores de 18 años, siendo las leucemias, tumores óseos y tumores epiteliales los tipos más comunes entre ellos.(Instituto Nacional de Cancerología., 2023)

Para enfrentar el cáncer como un problema global de salud pública, diversas instituciones gubernamentales y privadas trabajan en su estudio y control. Entre ellas destaca el Instituto Nacional del Cáncer (NCI) de EE. UU, la principal agencia federal dedicada a la investigación sobre etiología, diagnóstico y tratamiento del cáncer. A través de programas como el tamizaje sobre 60 líneas celulares tumorales humanas —que comprenden nueve tipos diferentes: leucemia, melanoma, pulmón, colon, ovario, próstata, mama, sistema nervioso central (SNC) y riñón— ha impulsado avances significativos en la identificación de nuevos agentes quimioterapéuticos.(Boyd, 1997)

Las etapas del proceso para evaluar la actividad anticancerígena mediante estos programas están resumidas en el diagrama de flujo presentado en la **Figura 18**.

Figura 19.

Diagrama de flujo correspondiente al programa de desarrollo de agentes terapéuticos del NCI.



Según este diagrama de flujo, para participar en el programa del NCI es necesario, en primer lugar, proporcionar en su plataforma en línea la estructura molecular de los compuestos que se desean evaluar. Si un compuesto es seleccionado, se envía una muestra física de aproximadamente 15 mg a las instalaciones del NCI. A partir de ese momento, la evaluación de la actividad anti-proliferativa *in vitro* se realiza en dos fases distintas. En la primera fase, todos los compuestos son evaluados a una única concentración de 10 μM sobre un panel completo de 60 líneas celulares tumorales humanas. Aquellos compuestos que muestren un porcentaje de inhibición del crecimiento superior al 68% avanzan a la segunda fase del análisis. En esta etapa, los compuestos seleccionados se evalúan sobre el mismo panel de líneas celulares, pero a cinco concentraciones diferentes: 0.01, 0.1, 10.0 y 100.0 μM .

Es imperativo destacar que la actividad anti-proliferativa de los compuestos **1b-k**, **2m-v** y **3m-v** ha sido documentada en trabajos recientes realizados por nuestro Grupo de Investigación. (Rodríguez, 2018; Rodríguez, 2024) Hasta la fecha, no ha sido posible registrar los nuevos híbridos moleculares **3d-f** y **3k-l** debido a que la institución está realizando ajustes en sus programas de evaluación. Por otro lado, en este Trabajo de Grado se presentan los resultados relacionados con las actividades anti-proliferativas del híbrido **3a** y de las quinolinil-chalconas **2b-e**, **2g** y **2l**, que fueron seleccionados por el NCI.

7.2 Protocolo y parámetros utilizados para la evaluación de la actividad anticancerígena.

Los compuestos seleccionados se solubilizan en una mezcla de DMSO y glicerol en proporción 9:1 a concentraciones finales de 4.0 mM para el ensayo a una dosis única (10 μM) y a 40 mM para el ensayo a cinco dosis diferentes. En ambos casos, las soluciones madre se diluyen en una proporción de 1:400 para obtener las concentraciones previstas (10 o 100

SÍNTESIS ONE-POT DE QUINOLINIL-PIRIDOPIRIMIDINAS

μM). Posteriormente, se realizan re-diluciones para preparar las concentraciones intermedias necesarias para el ensayo a cinco dosis (0.01, 0.1, 1.0 μM).

Las células tumorales del panel se cultivan en medio RPMI 1640 suplementado con un 5% de suero fetal bovino y 2 mM de *L*-glutamina. La inoculación en los pozos se realiza durante 24 horas a una temperatura de 37 °C bajo condiciones controladas: CO₂ al 5%, aire al 95% y humedad relativa del 100%. Después del período inicial de incubación, dos pozos por línea celular son fijados con ácido tricloroacético (TCA) para determinar la población celular antes de añadir los fármacos (tiempo cero, T_z).

A continuación, se añaden alícuotas de 100 μL del doble de la concentración deseada del compuesto a evaluar a cada pozo que ya contiene medio y otros componentes necesarios. La solución del compuesto incluye gentamicina a una dosis de 50 $\mu\text{g/mL}$ como control antibiótico. Tras esta adición, las células permanecen incubando durante otras 48 horas bajo las mismas condiciones anteriores.

Al finalizar este período, las células son nuevamente fijadas con TCA y teñidas con sulforodamina B en solución al 1% en ácido acético durante diez minutos a temperatura ambiente. Tras el proceso de tinción, se mide la absorbancia mediante un lector óptico a una longitud de onda de 515 nm. Con estos valores de absorbancia se calcula el porcentaje de crecimiento celular (PC), considerando el tiempo cero (T_z), el control sin tratamiento (C) y el crecimiento en presencia del compuesto evaluado (T_i), mediante las siguientes expresiones matemáticas:

$$PC = \frac{T_i - T_z}{C - T_z} * 100 \quad (\text{si } T_i \geq T_z) \quad \text{Ecuación 1}$$

$$PC = \frac{T_i - T_z}{T_z} * 100 \quad (\text{si } T_i < T_z) \quad \text{Ecuación 2}$$

En algunos casos, se puede observar que el porcentaje de crecimiento celular es inferior a cero, lo cual indica que dichos compuestos ejercieron un efecto letal sobre la población celular. Además, para los compuestos que lograron avanzar a la segunda fase de los ensayos (evaluados en cinco dosis), se calculan tres parámetros a partir de las curvas de dosis-respuesta. El primero de estos parámetros es la inhibición del 50% del crecimiento (en inglés, growth inhibition 50, GI₅₀), que representa la concentración del fármaco necesaria para reducir en un 50% el crecimiento de una línea celular específica en comparación con el control. El valor del GI₅₀ se determina mediante la resolución de la Ecuación 3.

$$GI_{50} = \frac{T_i - T_z}{C - T_z} * 100 = 50 \quad \text{Ecuación 3}$$

El segundo parámetro es la inhibición total del crecimiento (en inglés, total growth inhibition, TGI), que corresponde a la concentración del compuesto en la cual se inhibe por completo el crecimiento de una línea celular específica. En este punto, se cumple que $T_i = T_z$. Finalmente, el tercer parámetro experimental es la concentración letal 50 (en inglés, lethal concentration 50, LC₅₀), que indica la concentración del fármaco necesaria para reducir en un 50% la población celular en comparación con el recuento inicial en T_z . La determinación de esta concentración se realiza mediante la resolución de la Ecuación 4.

$$LC_{50} = \frac{T_i - T_z}{T_z} * 100 = -50 \quad \text{Ecuación 4}$$

Estos tres parámetros (concentraciones) se determinan únicamente cuando sus valores se encuentren dentro del rango de concentraciones evaluadas. En caso contrario, el

parámetro se expresa como mayor o menor que el máximo o mínimo de las concentraciones analizadas (por ejemplo, $>100 \mu\text{M}$ o $<0.01 \mu\text{M}$).

7.3 Resultados de los compuestos **2** seleccionados a una única dosis ($10 \mu\text{M}$)

Los datos obtenidos en el ensayo a una sola concentración se presentan en un gráfico de medias (mean-graph), que muestra el porcentaje de crecimiento de cada línea celular tratada con $10 \mu\text{M}$ del compuesto en estudio. El valor reportado en este análisis es relativo al control sin fármaco y al tiempo cero del cultivo celular. Esta configuración experimental permite calcular el porcentaje de crecimiento celular (PC), que puede variar entre 0 y 100. Además, en estos ensayos es posible obtener valores negativos de PC, lo cual indica que el compuesto evaluado ha provocado la muerte de cierto porcentaje del cultivo celular; en este contexto, PC también puede interpretarse como un porcentaje de letalidad.

De manera general, el porcentaje de inhibición del crecimiento (GI) se obtiene restando a cien el valor de PC. Por ejemplo: un PC de 100 indica que no hubo inhibición alguna del crecimiento celular; un PC de 50 representa una inhibición del 50%; un PC de 0 significa que no hubo crecimiento celular durante el experimento; y un PC de -100 indica que todas las células han muerto.

En la **Tabla 5** se muestran los valores del porcentaje de inhibición del crecimiento o letalidad para cada una de las 60 líneas celulares tumorales tratadas con los compuestos **2b**, **2g** y **2l**. Además, se presentan los valores promedio del porcentaje de inhibición del crecimiento ($\%GI_{\text{prom}}$) calculados sobre todo el panel de líneas celulares.

Tabla 5.

*Porcentaje de inhibición de crecimiento (GI%) de los compuestos **2b-e**, **2g**, **2l** evaluados in vitro a 10 μ M sobre un panel de 60 líneas celulares tumorales humanas.*

Panel de líneas celulares tumorales	% de inhibición del crecimiento (G%) de los compuestos evaluados					
	2b	2c	2d	2e	2g	2l
Leucemia						
CCRF-CEM	-93.3	68.63	42.80	0.80	-98.45	91.14
HL-60 (TB)	-98.24	42.38	35.40	25.82	-99.00	-26.78
K-562	-40.62	69.45	35.17	19.15	-72.84	97.43
MOLT-4	-93.92	95.2	56.09	39.79	-98.58	92.47
RPMI-8226	-88.69	86.12	57.30	22.71	-97.82	65.92
SR	-97.5	83.85	32.30	21.31	-98.43	98.33
Cáncer de pulmón células no pequeñas						
A549/ATCC	79.81	31.84	19.60	23.88	-13.31	51.64
EKVX	-7.04	48.07	60.44	28.26	-74.76	55.85
HOP-62	-49.01	64.09	15.24	15.32	-83.94	49.75
HOP-92	-1.42	64.51	43.78	23.69	-32.69	43.71
NCI-H226	-61.49	95.57	87.68	42.85	-97.68	67.37
NCI-H23	-50.86	56.28	44.84	25.19	-78.71	62.12
NCI-H322M	80.32	31.88	8.34	12.70	-8.26	49.29
NCI-H460	-56.7	40.19	39.97	2.29	-91.07	71.09
NCI-H522	-28.92	59.32	33.62	32.13	-61.70	88.81
Cáncer de colon						
COLO 205	26.2	22.37	11.01	10.65	94.53	68.77
HCC-2998	-43.49	60.15	17.57	8.99	-84.46	47.25
HCT-116	-12.95	51.57	36.13	22.79	-91.88	82.68
HCT-15	97.09	44.89	73.98	25.65	-91.45	83.17
HT29	76.13	49.17	0.09	8.35	-35.75	83.78
KM12	94.48	31.70	16.38	9.46	-13.90	55.34

SÍNTESIS ONE-POT DE QUINOLINIL-PIRIDOPIRIMIDINAS

SW-620	92.58	25.63	27.27	1.91	-79.18	69.85
Cancer SNC						
SF-268	-6.11	28.71	20.66	12.91	-58.65	37.09
SF-295	82.81	25.3	63.05	11.69	-73.29	57.86
SF-539	-30.35	5.95	31.93	8.92	-94.72	74.75
SNB-19	90.82	31.66	26.65	28.72	-59.30	47.40
SNB-75	-0.65	47.00	45.82	40.41	-56.80	75.82
U251	97.83	36.04	35.16	18.58	-95.54	68.85
Melanoma						
LOX IMVI	-8.47	23.02	60.87	12.75	-96.84	72.07
MALME-3M	-15.03	50.78	-5.05	12.89	-92.13	39.98
M14	95.22	24.84	16.40	11.94	-81.00	46.98
MDA-MB-435	-39.62	32.65	30.18	15.46	-66.50	88.24
SK-MEL-2	-61.87	25.87	1.83	56.28	-76.26	17.50
SK-MEL-28	90.71	25.33	34.60	16.90	-84.19	39.27
SK-MEL-5	-25.79	54.14	-93.93	60.04	-98.93	51.61
UACC-257	76.15	43.50	11.60	44.54	-40.68	38.25
UACC-62	81.39	37.86	51.24	42.34	-92.18	58.42
Cáncer de ovario						
IGROV1	-12.2	62.44	18.16	18.33	-70.34	28.01
OVCAR-3	NE	NE	34.51	3.83	NE	36.99
OVCAR-4	-21.88	71.57	30.50	22.55	-83.34	52.07
OVCAR-5	36.45	23.42	23.19	4.52	-14.01	43.5
OVCAR-8	-66.85	40.77	21.82	21.22	-83.55	38.84
NCI/ADR-RES	-55.51	41.51	48.54	28.75	-89.14	38.47
SK-OV-3	-13.21	41.84	25.95	21.11	-69.27	36.54
Cáncer renal						
786-0	75.67	22.17	14.27	14.42	-38.32	55.78
A498	84.59	21.93	10.35	-14.22	-35.00	48.07
ACHN	48.12	11.44	28.00	23.26	71.82	64.60
CAKI-1	92.06	40.07	37.25	39.47	-29.47	74.22
RXF 393	NE	NE	69.19	31.36	NE	91.39
SN 12C	82.67	21.15	40.66	14.35	-58.52	76.99
TK-10	80.51	30.27	0.33	7.31	-25.19	34.57

SÍNTESIS ONE-POT DE QUINOLINIL-PIRIDOPIRIMIDINAS

UO-31	80.73	33.19	36.38	51.45	-73.15	68.10
Cáncer de próstata						
PC-3	76.9	36.55	24.06	4.73	-17.54	69.97
DU-145	-37.27	37.77	40.97	6.87	-26.50	-9.66
Cáncer de mama						
MCF7	-19.98	55.96	88.17	38.65	-40.60	93.26
MDA-MB-231/ATCC	95.55	39.56	32.70	25.74	-70.66	56.14
HS 578T	-63.85	77.17	19.30	15.52	-69.74	39.56
BT-549	-60.33	43.35	28.36	14.95	-84.23	85.71
T-47D	-43.95	-5.01	77.19	69.41	-70.51	99.87
MDA-MB-468	NE	NE	-18.09	68.36	NE	-11.85
GI_{prom} (%)	-17.48	45.13	38.03	22.50	-64.67	68.03

Nota. NSC códigos: **2b** (855209); **2c** (855211); **2d** (849469); **2e** (849468); **2g** (855210); **2l** (849467). NE: compuesto no evaluado sobre dicha línea celular. Los valores negativos (en color rojo) indican efecto letal.

De los datos registrados en la **Tabla 5**, se concluye que, de los seis compuestos evaluados, únicamente los derivados **2b**, **2g** y **2l** mostraron un porcentaje de inhibición superior al umbral establecido por el NCI, considerado como criterio de actividad promisorio. Por esta razón, estos compuestos avanzaron a la segunda fase de ensayos *in vitro*. Los otros tres compuestos fueron clasificados como inactivos (**2c-e**), ya que presentaron porcentajes promedio de inhibición del crecimiento inferiores al umbral del 68%. Además, los derivados **2b** y **2g** también fueron considerados tóxicos, ya que éstos ejercieron niveles de letalidad considerables.

7.4 Resultados del híbrido molecular **3a** a una única dosis (10 μ M).

En la **Tabla 6** se muestran los datos del porcentaje de inhibición del crecimiento o letalidad observados en las 60 líneas celulares tumorales para el compuesto **3a**. Así mismo, se presenta el valor del porcentaje promedio de inhibición del crecimiento (%GI_{prom}). Es

SÍNTESIS ONE-POT DE QUINOLINIL-PIRIDOPYRIMIDINAS

importante señalar que, aunque el híbrido **3a** fue aprobado por el NCI, sus homólogos **3b-c**, **3g-j** fueron rechazados; por lo tanto, sus valores de GI% son desconocidos.

Tabla 6.

*Porcentaje de inhibición del crecimiento (GI%) del compuesto **3a** evaluado in vitro a 10 µM sobre un panel de 60 líneas celulares tumorales humanas.*

Panel de líneas celulares tumorales	% de inhibición del crecimiento (G%) del compuesto evaluado		
	3a		
		HCC-2998	19.29
		HCT-116	45.58
		HCT-15	70.20
		HT29	37.04
		KM12	53.90
		SW-620	12.34
Leucemia		Cancer SNC	
CCRF-CEM	61.43	SF-268	44.72
HL-60 (TB)	69.61	SF-295	43.02
K-562	72.19	SF-539	+
MOLT-4	-0.84	SNB-19	17.56
RPMI-8226	-57.79	SNB-75	39.28
SR	49.31	U251	29.35
Cáncer de pulmón células no pequeñas		Melanoma	
A549/ATCC	52.92	LOX IMVI	43.88
EKVX	49.07	MALME-3M	7.83
HOP-62	23.47	M14	+
HOP-92	43.61	MDA-MB-435	22.90
NCI-H226	59.64	SK-MEL-2	38.03
NCI-H23	49.99	SK-MEL-28	20.06
NCI-H322M	11.39	SK-MEL-5	93.68
NCI-H460	38.83	UACC-257	32.88
NCI-H522	31.82	UACC-62	76.12
Cáncer de colon		Cáncer de ovario	
COLO 205	10.87	IGROV1	35.01

SÍNTESIS ONE-POT DE QUINOLINIL-PIRIDOPYRIMIDINAS

OVCAR-3	NE	DU-145	22.00
OVCAR-4	92.23	Cáncer de mama	
OVCAR-5	+	MCF7	59.76
OVCAR-8	39.65	MDA-MB-231/ATCC	34.89
NCI/ADR-RES	13.44	HS 578T	37.98
SK-OV-3	18.26	BT-549	43.68
Cáncer renal		T-47D	98.71
786-0	28.04	MDA-MB-468	NE
A498	31.99	GI_{prom} (%)	42.63
ACHN	47.82	Nota. NSC códigos: 3a (855208). NE:	
CAKI-1	41.40	compuesto no evaluado sobre dicha línea	
RXF 393	NE	celular. +: Porcentaje de crecimiento	
SN 12C	33.42	>100. Los valores negativos (en color	
TK-10	33.78	rojo) indican efecto letal.	
UO-31	40.73		
Cáncer de próstata			
PC-3	65.28		

De los datos registrados en la **Tabla 6**, se concluye que el híbrido **3a** no mostró actividad anti-proliferativa de amplio espectro en las 60 líneas celulares tumorales evaluadas. Sin embargo, dos líneas celulares de Leucemia, en particular MOLT-4 y RPMI-8226, demostraron ser las más sensibles al compuesto, ya que éste exhibió niveles de letalidad del 0.84 y 57.79%, respectivamente. Finalmente, dado que el porcentaje promedio de inhibición del crecimiento fue inferior al umbral del 68%, el híbrido **3a** no avanzó a la siguiente fase de estudio.

7.5 Resultados del ensayo a cinco dosis (100, 10, 1, 0.1, 0.01 μM) para los derivados **2b**, **2g** y **2l**

En la segunda fase del estudio de actividad anti-proliferativa, correspondiente a los ensayos con cinco dosis, se evaluó el efecto de los compuesto **2b**, **2g** y **2l** sobre la inhibición del crecimiento en cada línea celular del panel completo, utilizando concentraciones de 100, 10, 1.0, 0.1 y 0.01 μM). A partir de los porcentajes de crecimiento obtenidos y mediante el software COMPARE, se construyeron curvas de dosis-respuesta (logaritmo de la concentración versus GI%) y, mediante interpolación, se determinaron los valores de los parámetros GI_{50} (concentración que inhibe el crecimiento en un 50%), TGI (parámetro citostático) y LC_{50} (parámetro citotóxico) para cada una de las 60 líneas celulares.

Asimismo, se calcularon los valores promedio (MG-MID) de estos tres parámetros tanto para todas las líneas celulares como para los sub-paneles correspondientes. En el cálculo de los promedios, para las líneas insensibles se utilizó la mayor concentración evaluada (100 μM). En la **Tabla 7** se reportan los valores específicos de GI_{50} , TGI, LC_{50} para cada línea celular evaluada, mientras que en las **Tabla 8** se presentan los valores promedio de estos parámetros para los nueve sub-paneles, así como los valores de MG-MID para el panel completo.

SÍNTESIS ONE-POT DE QUINOLINIL-PIRIDOPIRIMIDINAS

Tabla 7.

*Concentración de la inhibición del crecimiento (GI_{50} , μM), concentración de la inhibición total del crecimiento (TGI , μM) y concentración letal (LC_{50} μM) del compuesto **2l** evaluado con cinco concentraciones sobre todas las líneas celulares.*

Panel de líneas celulares tumorales	Compuesto								
	2b			2g			2l		
	GI_{50} (μM) ^a	TGI (μM) ^a	LC_{50} (μM) ^a	GI_{50} (μM) ^a	TGI (μM) ^a	LC_{50} (μM) ^a	GI_{50} (μM) ^a	TGI (μM) ^a	LC_{50} (μM) ^a
Leucemia									
CCRF-CEM	1.64	3.15	6.02	1.53	2.87	5.40	3.63	29.80	>100
HL-60 (TB)	2.82	8.29	28.50	1.64	3.02	5.55	1.46	18.50	>100
K-562	3.20	11.00	33.60	1.60	3.16	6.26	3.42	>100	>100
MOLT-4	1.52	2.91	5.59	1.31	2.60	5.15	2.49	>100	>100
RPMI-8226	2.18	5.05	14.40	1.75	3.17	5.76	2.93	16.70	>100
SR	1.48	2.84	5.43	1.58	2.94	5.47	2.56	>100	>100
Cáncer de pulmón células no pequeñas									
A549/ATCC	5.49	17.60	42.70	2.70	11.10	44.20	5.64	21.80	63.00
EKVX	4.26	16.60	41.00	2.02	5.14	16.80	5.67	19.70	49.70
HOP-62	5.49	18.20	42.80	2.31	5.30	15.90	10.90	31.40	90.40
HOP-92	4.38	16.90	41.30	1.82	4.71	16.00	3.06	15.00	85.30
NCI-H226	11.00	23.00	48.30	2.18	5.27	16.50	11.60	31.90	87.70
NCI-H23	3.11	11.80	34.40	1.84	3.94	8.44	6.19	22.50	62.20
NCI-H322M	6.14	19.00	44.10	1.80	6.03	24.80	5.44	18.60	43.60
NCI-H460	2.21	5.98	21.20	1.59	3.03	5.79	5.41	20.70	61.60
NCI-H522	1.85	4.34	10.40	1.40	2.73	5.32	3.19	10.80	37.70
Cáncer de colon									
COLO 205	5.65	17.00	41.20	2.95	15.50	34.00	4.95	18.50	43.50
HCC-2998	4.72	15.80	40.20	1.84	3.77	7.73	15.70	29.30	54.80
HCT-116	3.47	14.10	37.70	1.98	5.15	17.20	4.02	26.40	>100

SÍNTESIS ONE-POT DE QUINOLINIL-PIRIDOPIRIMIDINAS

HCT-15	2.74	11.60	34.20	1.53	2.95	5.70	4.12	16.50	47.70
HT29	4.89	15.00	38.80	1.83	3.40	6.33	3.79	13.80	45.90
KM12	4.82	16.30	40.50	1.55	3.35	7.25	5.90	19.70	47.50
SW-620	4.00	13.10	36.30	1.63	3.17	6.15	3.92	17.40	58.30
Cancer SNC									
SF-268	4.49	16.70	40.90	1.68	3.48	7.20	10.70	24.10	54.10
SF-295	6.42	19.80	44.70	1.83	3.76	7.71	8.27	21.50	49.30
SF-539	5.36	17.90	42.30	1.68	3.11	5.75	5.21	19.90	55.10
SNB-19	8.83	20.80	45.90	2.02	4.97	15.30	9.97	22.20	49.20
SNB-75	2.23	8.67	29.80	1.51	3.71	9.08	2.64	16.40	42.20
U251	4.44	15.90	39.90	1.60	3.12	6.06	3.19	16.10	45.90
Melanoma									
LOX IMVI	3.62	15.00	38.70	1.84	3.34	6.07	5.23	19.40	53.00
MALME-3M	6.67	19.80	44.50	ND	9.39	31.00	7.50	21.20	49.10
M14	9.94	21.60	46.60	3.08	10.60	32.50	10.70	22.80	48.80
MDA-MB-435	8.01	20.50	45.60	2.07	6.17	23.10	3.40	15.00	42.30
SK-MEL-2	2.25	4.78	10.50	1.55	2.99	5.77	6.96	23.10	63.30
SK-MEL-28	8.08	20.80	45.70	1.71	4.19	10.60	1.09	24.10	53.10
SK-MEL-5	4.70	19.00	43.80	1.70	5.25	20.00	7.33	20.30	45.50
UACC-257	2.57	9.66	31.20	1.60	3.10	6.01	8.48	21.50	49.20
UACC-62	6.82	19.80	44.50	1.72	4.06	9.58	7.99	23.00	57.20
Cáncer de ovario									
IGROV1	10.5	22.40	47.70	3.25	12.50	36.40	4.14	18.90	63.30
OVCAR-3	3.08	10.70	32.90	1.62	3.25	6.55	3.66	16.20	41.20
OVCAR-4	4.47	15.40	39.30	1.95	7.67	28.90	8.60	22.70	54.20
OVCAR-5	1.46	28.10	53.90	4.04	21.70	89.30	5.34	19.80	51.20
OVCAR-8	3.60	13.20	36.60	1.71	3.34	6.52	6.40	41.20	>100
NCI/ADR-RES	4.25	15.10	39.30	1.76	3.52	7.04	5.37	56.90	>100
SK-OV-3	8.15	21.10	47.30	2.10	7.14	32.20	12.10	33.20	91.30
Cáncer renal									
786-0	4.90	17.60	42.00	2.88	10.30	32.50	7.87	23.40	60.20
A498	3.13	10.70	32.80	1.65	3.42	7.10	10.50	22.30	47.50
ACHN	10.3	22.00	47.10	3.87	14.00	38.80	4.98	17.50	43.70

SÍNTESIS ONE-POT DE QUINOLINIL-PIRIDOPIRIMIDINAS

CAKI-1	5.32	19.50	44.40	3.09	11.70	36.60	2.83	14.10	38.00
RXF 393	5.43	18.00	42.50	1.77	3.78	8.09	ND	ND	ND
SN 12C	6.43	19.40	44.20	2.77	9.37	30.70	4.62	19.70	54.30
TK-10	10.7	22.60	47.70	3.14	10.50	34.80	11.10	23.30	48.90
UO-31	ND	ND	ND	ND	ND	ND	6.34	19.90	45.40
Cáncer de próstata									
PC-3	7.07	19.60	44.50	2.11	5.44	18.40	10.10	69.70	>100
DU-145	3.75	14.90	38.70	1.93	5.13	20.60	3.31	12.70	36.00
Cáncer de mama									
MCF7	2.97	12.60	35.50	1.90	4.95	16.30	3.43	13.70	44.70
MDA-MB-231/ATCC	6.40	18.90	43.70	1.78	3.95	8.77	5.94	20.30	53.40
HS 578T	ND	ND	ND	ND	ND	ND	6.93	73.30	>100
BT-549	3.51	14.10	37.80	1.99	3.82	7.33	3.56	17.30	53.60
T-47D	1.63	4.57	15.70	1.44	3.57	8.88	6.60	52.10	>100
MDA-MB-468	ND	ND	ND	ND	ND	ND	2.26	6.28	24.20
MG-MID^b	5.12	15.13	36.79	2.01	5.66	16.55	5.88	23.36	52.92

Nota. ^a Datos obtenidos del ensayo in vitro con cinco dosis del programa de cribado en 60

líneas celulares tumorales humanas del NCI. ^b Valor promedio para los 9 sub-paneles. ND, no determinado.

Tabla 8.

Valores promedio (MG-MID) de las concentraciones de inhibición del crecimiento GI_{50} (μM)/selectividad para los sub-paneles I-IX, TGI (μM) y LC_{50} (μM) ejercido por el compuesto **2l**.

Comp.	Sub-paneles de líneas celulares tumorales humanas ^a										MG-MID
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX		
2b	GI_{50} (MG-MID)/selectividad	2.14/ 2.40	4.88/ 1.05	4.33/ 1.18	5.30/ 0.97	5.85/ 0.87	5.07/ 1.01	6.60/ 0.78	5.41/ 0.95	3.63/ 1.41	4.80
	TGI (MG-MID)	5.54	14.82	14.70	16.63	16.77	18.00	18.54	17.25	12.54	
	LC_{50} (MG-MID)	15.59	36.24	38.41	40.58	39.01	42.43	42.49	41.60	33.18	
2g	GI_{50} (MG-MID)/selectividad	1.57/ 1.28	1.96/ 1.03	1.90/ 1.06	1.72/ 1.17	2.06/ 0.97	2.29/ 0.88	2.63/ 0.76	1.92/ 1.05	1.74/ 1.15	1.98
	TGI (MG-MID)	2.96	5.25	5.33	3.69	5.45	8.45	9.01	5.29	4.07	
	LC_{50} (MG-MID)	5.60	17.08	12.05	8.52	16.07	29.56	26.94	19.50	10.32	
2l	GI_{50} (MG-MID)/selectividad	2.75/ 2.14	6.34/ 0.93	6.05/ 0.97	6.66/ 0.88	6.52/ 0.90	6.51/ 0.90	6.89/ 0.85	6.71/ 0.88	4.78/ 1.23	5.88
	TGI (MG-MID)	60.83	21.38	20.23	20.03	21.15	29.84	18.60	41.20	30.50	
	LC_{50} (MG-MID)	>100	64.58	56.81	49.30	51.28	71.60	47.14	68.00	62.65	

Nota. ^a **I**, Leucemia; **II**, Cáncer de pulmón de células no pequeñas; **III**, Cáncer de colon; **IV**, Cáncer de SNC; **V**, Melanoma; **VI**, Cáncer de ovario; **VII**, Cáncer de riñón; **VIII**, Cáncer de próstata; **IX**, Cáncer de mama. ^bEl MG-MID del GI_{50} (μM) para el panel completo significa el punto medio de la gráfica de la media (mean-graph). ^c Sensibilidad media de todas las líneas celulares hacia el compuesto evaluado.

Según los estándares de evaluación del Instituto Nacional del Cáncer (NCI), los compuestos no mostraron suficiente actividad para avanzar a la tercera fase de análisis. Esto probablemente se deba a que sus valores medios (MG-MID) de GI_{50} y TGI no cumplen con los criterios establecidos: para GI_{50} , el valor debe situarse en rangos nanomolares (nM), mientras que

para TGI debe ser inferior a 10 μM (solo para el compuesto **2g** se cumple este criterio). Además, el parámetro de toxicidad LC_{50} estuvo en un rango de 16.55 y 52.92 μM , valor por debajo del umbral de 90 μM , lo que indica que el compuesto podría clasificarse como ligeramente tóxico (ver **Tabla 7**).

Para evaluar la posible selectividad de **2b**, **2g** y **2l** respecto a los sub-paneles analizados, se calculó el índice de selectividad. Este índice, conforme a las directrices del NCI, se obtiene dividiendo el valor medio (MG-MID) del parámetro GI_{50} del panel completo entre los valores medios correspondientes a cada uno de los nueve sub-paneles. Los resultados inferiores a tres unidades indican baja selectividad hacia un sub-panel específico; valores entre tres y seis unidades reflejan una selectividad moderada; y aquellos superiores a seis unidades evidencian alta selectividad. Según los datos registrados en la **Tabla 8**, ninguno de los compuestos mostró una selectividad significativa frente a ninguno de los sub-paneles, ya que sus valores para este índice oscilaron entre 0.76 y 2.40 unidades.

8. Conclusiones

Se logró la síntesis del precursor estratégico 1-(2,4-dimetilquinolin-3-il)etan-1-ona **1a** mediante la reacción de *Friedländer* como principal herramienta sintética.

La conversión del precursor **1a** en las respectivas 2,4-dimetilquinolinil-chalconas **2a-l** se realizó con éxito mediante la condensación de *Claisen-Schmidt*. Es importante destacar que, por primera vez, se describen las propiedades físicas y espectroscópicas de los compuestos **2d**, **2e** y **2l**,

La síntesis de nuevos híbridos moleculares fusionados del tipo 2,4-dimetilquinolina-piridopirimidinas **3a-l** se llevó a cabo con éxito mediante reacción de ciclocondensación,

empleando como intermediarios clave las quinolinil-chalconas **2a-l**, que reaccionaron con el 6-aminodimetiluracilo (6-ADMU) en presencia de LiOH como catalizador en etanol. Bajo estas condiciones, se obtuvieron los híbridos con rendimientos entre el 61 y 97%. Además, para los compuestos **3d-f** y **3k-l** también se describen por primera vez sus propiedades físicas y espectroscópicas.

Se optimizó una metodología “*one-pot*” para la síntesis de los híbridos estiril(dimetil)quinolina-piridopirimidinas **3a-v**, partiendo de la 1-(2,4-dimetilquinolin-3-il)etan-1-ona **1a**. Al integrar secuencialmente las transformaciones químicas en un solo recipiente, se lograron rendimientos comparables o incluso superiores a los obtenidos mediante la metodología en dos pasos independientes. Esta estrategia también permitió reducir significativamente los tiempos de reacción.

Con el fin de investigar la posible actividad anticancerígena de los compuestos **2a-l**, éstos fueron sometidos a evaluación en el Instituto Nacional del Cáncer (NCI) de los Estados Unidos. De esta serie, los compuestos **2b**, **2g** y **2l** fueron seleccionados y evaluado en cinco concentraciones distintas, sin embargo, ninguno de ellos avanzó a la tercera fase.

9. Perspectivas

Con el objetivo de ampliar los alcances sintéticos derivados de la metodología descrita en este Trabajo de Grado, se propone explorar la transformación de las quinolinil-chalconas **2** en nuevos híbridos moleculares tipo quinolina-pirimidina mediante su reacción con otros binucleófilos, como las amidinas.

Bibliografía

- Abdelaziz, O.; Husseiny, W.; Selim, K.; Eisa, H. (2019). Dihydrofolate Reductase Inhibition Effect of 5-Substituted pyrido[2,3-*d*]pyrimidines: Synthesis, Antitumor Activity and Molecular Modeling Study. *Bioorg Chem.* *90*, 103076-103087.
- Abdel-Megid, M. A. (2010). Convenient Route for the Synthesis of Some New Bi- and Triheterocondensed Uracils. *Chem Heterocycl Compd.* *46* (3), 316–324.
- Afzal, O.; Kumar, S.; Haider, M.; Ali, M.; Kumar, R.; Jaggi, M.; Bawa, S. (2015). A Review on Anticancer Potential of Bioactive Heterocycle Quinoline. *Eur J Med Chem.* *97*, 871–910.
- Ahmed, H; Shafiey, A; Abdelrahim, M. (2025). The effectiveness and reliability of autologous hematopoietic stem cell transplantation following chemotherapy in managing malignant lymphoma: a meta-analysis. *Discov Oncol.* *16* (1), 175-186.
- Achoudhary, A.; Juyal, V. (2011). Synthesis of Chalcone and Their Derivatives as Antimicrobial Agents. *Intl J Pharm Sci.* *3* (3), 125–128.
- Alvarez, G. (2022). La reacción de Friedländer en conjugación con la condensación de Claisen-Schmidt en la construcción de los nuevos híbridos quinolina-chalcona (E)-1-aryl-3-(4-((E)-estiril)quinolin-2-il)prop-2-en-1-onas. (Tesis de pregrado). Universidad Industrial de Santander. 1-113.
- Amin, A; Qadir, T; Sharma, P; Jeelani, I; Abe, H. (2022). A Review on The Medicinal And Industrial Applications of N-Containing Heterocycles. *Open Med Chem J.* *16* (1), 1342-1355.
- Andrade, J.; Santos, F.; Lima, W.; Sousa, C.; Oliveira, L.; Ribeiro, R.; Gomez, A.; Araújo, M.; Villar, J.; Ferreira, J. (2018). Design, Synthesis, Biological Activity and Structure-Activity Relationship Studies of Chalcone Derivatives as Potential Anti-Candida Agents. *J Antibiot.* *71* (8), 702–712.

- Ardila, D. (2020). Diseño, Síntesis y Evaluación de la Actividad Anticancerígena de Nuevos Híbridos Moleculares Conjugados y Fusionados de la Quinolona y las Unidades Farmacofóricas Estirilochalcona y Piran-2-ona. (Tesis de maestría). Universidad Industrial de Santander. 1-216.
- Atukuri, D.; Vijayalaxmi, S.; Sanjeevamurthy, R.; Vidya, L.; Prasannakumar, R.; Raghavendra, M. (2020). Identification of Quinoline-chalcones and Heterocyclic Chalcone-appended Quinolines as Broad-spectrum Pharmacological Agents. *Bioorg Chem.* *105*, 104419-104428.
- Barreiro, A; Lencina, J; Podlipnik, S; Carrera, C; Requena, C; Manrique, E; Quaglino, P; Tonella, L; Jaka, A; Richarz, N; Rodríguez, K; Ortiz, P; Boada, A; Ribero, S; Nagore, E; Malveyh, J; Puig, S. (2021). Differences in cutaneous melanoma survival between the 7th and 8th edition of the American Joint Committee on Cancer (AJCC). A multicentric population-based study. *Eur J Cancer.* *145*, 29–37.
- Bohnert, T; Gan, L. (2013). Plasma protein binding: From discovery to development. *J Pharm Sci.* *102* (9), 2953–2994.
- Born, J. (1972). Mechanism of Formation of Benzo[g]quinolones Via the Combes Reaction. *J Org Chem.* *37* (24), 3952–3953.
- Boyd, M. (1997). The NCI In Vitro Anticancer Drug Discovery Screen. In *Anticancer Drug Development Guide*; Humana Press, Totowa, pp 23–42.
- Brouet, J.; Gu, S.; Peet, N.; Williams, J. (2009). Survey of Solvents for the Conrad–Limpach Synthesis of 4-Hydroxyquinolones. *Synth Commun.* *39* (9), 1563–1569.
- Chagas, C; Moss, S; Alisaraie, L. (2018). Drug metabolites and their effects on the development of adverse reactions: Revisiting Lipinski's Rule of Five. *Int J Pharm.* *549* (1–2), 133–149.

- Chaker, H.; Ferouani, G.; Chikhi, I.; Djennas, M.; Fourmentin, S. (2021). A Novel Statistical Approach for the Synthesis of Chalcones Via Claisen-Schmidt Condensation Catalyzed by Pd Nanoparticles Modified Mesoporous TiO₂ as an Efficient Heterogeneous Catalyst. *Colloid Interface Sci Commun.* *43*, 100461-100470.
- Chan, C.; Lai, C.-Y.; Wang, C.-C. (2020). Environmentally Friendly Nafion-Mediated Friedländer Quinoline Synthesis under Microwave Irradiation: Application to One-Pot Synthesis of Substituted Quinoliny Chalcones. *Synthesis.* *52* (12), 1779–1794.
- Chung, P.; Lam, P.; Zhou, Y.; Gasparello, J.; Finotti, A.; Chilin, A.; Marzaro, G.; Gambari, R.; Bian, Z.; Kwok, W.; Wong, W.; Wang, X.; Lam, A.; Chan, A.; Li, X.; Ma, J.; Chui, C.; Lam, K.; Tang, J. (2018). Targeting DNA Binding for NF-κB as an Anticancer Approach in Hepatocellular Carcinoma. *Cells.* *7* (10), 177-190.
- Churchill, G.; Raw, S.; Powell, L. (2011). Improved Synthesis of Substituted Pyrido[2,3-*d*]pyrimidinediones. *Tetrahedron Lett.* *52* (28), 3657–3661.
- Cieslik, W.; Musiol, R.; Nycz, J.; Jampilek, J.; Vejsova, M.; Wolff, M.; Machura, B.; Polanski, J. (2012). Contribution to investigation of antimicrobial activity of styrylquinolines. *Bioorg Med Chem.* *20* (24), 6960–6968.
- Domínguez, J.; León, C.; Rodrigues, J.; Gamboa, N.; Gut, J.; Rosenthal, P. (2005). Synthesis and Evaluation of New Antimalarial Phenylurenyl Chalcone Derivatives. *J Med Chem.* *48* (10), 3654–3658.
- Dueñas-Romero, A.; Loiseau, P.; Saint-Pierre-Chazalet, M. (2007). Interaction of Sitamaquine With Membrane Lipids of *Leishmania donovani* Promastigotes. *Biochim Biophys Acta.* *1768* (2), 246–252.

- Dzvinchuk, I. (2009). Dearylation With Aromatization on Cyclocondensation of 4-(Dimethyl-amino)benzaldehyde, 2-Phenacylaza-heterocycles, and 1,3-[N,C]dinucleophiles. *Chem Heterocycl Compd.* *45* (1), 85–92.
- Ebenezer, O.; Amra, M.; Jordaan, G.; Carena, T.; Bono, M.; Shaí, M.; Tuszyński, J. (2022). An Overview of the Biological Evaluation of Selected Nitrogen-Containing Heterocycle Medicinal Chemistry Compounds. *Int J Mol Sci.* *23* (15), 8117-8160.
- Eddarir, S.; Cotelle, N.; Bakkour, Y.; Rolando, C. (2003). An Efficient Synthesis of Chalcones Based on the Suzuki Reaction. *Tetrahedron Lett.* *44* (28), 5359–5363.
- Edupuganti, R.; Wang, Q.; Tavares, C.; Chitjian, C.; Bachman, J.; Ren, R.; Anslyn, E.; Dalby, K. (2014). Synthesis and Biological Evaluation of Pyrido[2,3-*d*]pyrimidine-2,4-dione Derivatives as eEF-2K Inhibitors. *Bioorg Med Chem.* *22* (17), 4910–4916.
- Escrivani, D.; Charlton, R.; Caruso, M.; Burle, G.; Borsodi, M.; Zingali, R.; Arruda, N.; Palmeira, M.; de Jesus, J.; Spuza, M.; Abraham, B.; Freitag, S.; Pohl, E.; Denny, P.; Rossi, B.; Streel, P. (2021). Chalcones identify cTXNPx as a Potential Antileishmanial Drug Target. *PLoS Negl Trop Dis.* *15* (11), 1-23.
- Espinal, J; Rangel, C; Emmert, F. (2022). Cancer systems biology. *Front Genet.* *13*, 1-3.
- Fan, L; He, F; Shi, L; Yang, G; Pan, Z; Wang, M; Wang, C; Wu, L; Han, S; Guo, Y; Xu, C. (2023). Green synthesis of 2-trifluoromethyl quinoline derivatives under metal-free conditions and their antifungal properties. *J Saudi Chem Soc.* *27* (6), 101761.

SÍNTESIS ONE-POT DE QUINOLINIL-PIRIDOPIRIMIDINAS

- Fredlund, L; Winiwarter, S; Hilgendorf, C. (2017). In Vitro Intrinsic Permeability: A Transporter-Independent Measure of Caco-2 Cell Permeability in Drug Design and Development. *Mol Pharm.* *14* (5), 1601–1609.
- Friedlaender, P. (1882). Ueber o-Amidobenzaldehyd. *Dtsch Chem Ges.* *15* (2), 2572–2575.
- Gasull, E; Silber, J; Blanco, S; Tomas, F; Ferretti, F. (2000). A theoretical and experimental study of the formation mechanism of 4-X-chalcones by the Claisen–Schmidt reaction. *J Mol Struct: THEOCHEM.* *503* (3), 131–144.
- Ghaedi, A.; Bardajee, G.; Mirshokrayi, A.; Mahdavi, M.; Akbarzadeh, T. (2019). Facile Access to New Pyrido[2,3-*d*]pyrimidine Derivatives. *Mol Divers.* *23* (2), 333–340.
- Godino-Ojer, M.; Morales-Torres, S.; Pérez-Mayoral, E.; Maldonado-Hódar, F. (2022). Enhanced Catalytic Performance of ZnO/carbon Materials in the Green Synthesis of Poly-substituted Quinolines. *J Environ Chem Eng.* *10* (1), 106879-106887.
- Hameed, A.; Abdullah, M.; Ahmed, E.; Sharif, A.; Irfan, A.; Masood, S. (2016). Anti-HIV Cytotoxicity Enzyme Inhibition and Molecular Docking Studies of Quinoline Based Chalcones as Potential Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NNRT). *Bioorg Chem.* *65*, 175–182.
- Hausman, D. (2019). What Is Cancer?. *Perspect Biol Med.* *62* (4), 778–784.
- Hussain, H; Al-Harrasi, A; Al-Rawahi, A; Green, I; Gibbons, S. (2014). Fruitful Decade for Antileishmanial Compounds from 2002 to Late 2011. *Chem Rev.* *114* (20), 10369–10428.
- Instituto Nacional de Cancerología. (2023). *Cáncer En Cifras; Informe estadístico INC–2023*; Instituto Nacional del Cáncer: Colombia.

- Jain, S.; Chandra, V.; Kumar Jain, P.; Pathak, K.; Pathak, D.; Vaidya, A. (2019). Comprehensive Review on Current Developments of Quinoline-based Anticancer Agents. *Arab J Chem.* *12* (8), 4920–4946.
- Jana, S; Mandlekar, S; Marathe, P. (2010). Prodrug Design to Improve Pharmacokinetic and Drug Delivery Properties: Challenges to the Discovery Scientists. *Curr Med Chem.* *17* (32), 3874–3908.
- Javahershenas, R.; Khalafy, J. (2017). A Green Synthesis of 7-Amino-5-(4-aryloxy)-1,3-dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4,5,8-hexahydropyrido[2,3-*d*]pyrimidine-6-carbonitrile Derivatives by a One-pot Three-component Reaction. *J Heterocycl Chem.* *54* (6), 3163–3168.
- Kabir, E.; Uzzaman, M. (2022). A Review on Biological and Medicinal Impact of Heterocyclic Compounds. *Results Chem.* *4*, 100606-100616.
- Kar Mahapatra, D.; Asati, V.; Bharti, S. (2019). An Updated Patent Review of Therapeutic Applications of Chalcone Derivatives (2014-present). *Expert Opin Ther Pat.* *29* (5), 385–406.
- Keri, R.; Patil, S. (2014). Quinoline: A Promising Antitubercular Target. *Biomed Pharmacother.* *68* (8), 1161–1175.
- Kimura, H; Ikeda, T; Nakayama, H; Sakai, Y; Fujii, T. (2015). An On-Chip Small Intestine–Liver Model for Pharmacokinetic Studies. *SLAS Technol.* *20* (3), 265–273.
- Koul, B. (2019). Types of Cancer. *Herbs for Cancer Treatment*; Springer Singapore. pp 53–150.
- Kumar, A; Singh, A; Singh, H; Vijayan, V; Kumar, D; Naik, J; Thareja, S; Yadav, J; Pathak, P; Grishina, M; Verma, A; Khalilullah, H; Jaremko, M; Emwas, A; Kumar, P. (2023). Nitrogen Containing Heterocycles as Anticancer Agents: A Medicinal Chemistry Perspective. *Pharm.* *16* (2), 299-315.

- Kumar, S.; Bawa, S.; Gupta, H. (2009). Biological Activities of Quinoline Derivatives. *Mini-Rev Med Chem.* **9** (14), 1648–1654.
- Lambrinidis, G; Vallianatou, T; Tsantili-Kakoulidou, A. (2015). In vitro, in silico and integrated strategies for the estimation of plasma protein binding. A review. *Adv Drug Deliv Rev.* **2015**, *86*, 27–45.
- Li, W.; Xu, F.; Shuai, W.; Sun, H.; Yao, H.; Ma, C.; Xu, S.; Yao, H.; Zhu, Z.; Yang, D.-H.; Chen, Z.-S, Xu, J. Discovery of Novel Quinoline–Chalcone Derivatives as Potent Antitumor Agents with Microtubule Polymerization Inhibitory Activity. *J Med Chem.* **2019**, *62* (2), 993–1013
- Li, Y; Yuan, J; Zhao, D. (2023). Deep Eutectic Solvent of 1,3-Dimethylurea/ *L* -(+)-Tartaric Acid for the Green Synthesis of (*E*)-2-Styrylquinoline-3-carboxylic Acid Derivatives. *Chin J Org Chem.* **43** (9), 3268-3275.
- Lin, Y.; Zhou, Y.; Flavin, M.; Zhou, L.; Nie, W.; Chen, F. (2002). Chalcones and Flavonoids as Anti-Tuberculosis Agents. *Bioorg Med Chem.* **10** (8), 2795–2802.
- Lipez, K. (2020). Síntesis y Caracterización de una Nueva Serie de Quinolinas Híbridas Fusionadas del Tipo (E)-3(Piperidin-1-il)-9-estirilfuro[3,4-b]quinolin-1(3H)-ona, Universidad Industrial de Santander. (Tesis de pregrado). 1-138.
- Mali, A.; Sharma, A.; Chaturbhuj, G. (2020). Sulfated Polyborate Catalyzed Selective Friedlander Annulation for Synthesis of Highly Functionalized Quinolines. *Org Prep Proced Int.* **52** (4), 297–303.
- Manske, R.; Kulka, M. (2011). The Skraup Synthesis of Quinolines. In *Organic Reactions*; Wiley. pp 59–98.

SÍNTESIS ONE-POT DE QUINOLINIL-PIRIDOPIRIMIDINAS

- Mantilla, J. (2023). Desarrollo de nuevos híbridos moleculares quinolina-chalcona usando como aproximación sintética la reacción de Friedländer en combinación con la condensación de Claisen-Schmidt. Síntesis y caracterización estructural. (Tesis de pregrado). Universidad Industrial de Santander. 1-125.
- Marco-Contelles, J.; Pérez-Mayoral, E.; Samadi, A.; Carreiras, M.; Soriano, E. (2009). Recent Advances in the Friedländer Reaction. *Chem Rev.* *109* (6), 2652–2671.
- Martirosyan, A; Rahim-Bata, R; Freeman, A; Clarke, C; Howard, R; Strobl, J. (2004). Differentiation-inducing quinolines as experimental breast cancer agents in the MCF-7 human breast cancer cell model. *Biochem Pharmacol.* *68* (9), 1729–1738
- Meléndez, A.; Plata, E.; Rodríguez, D.; Ardila, D.; Guerrero, S.; Acosta, L.; Cobos, J.; Noguerras, M; Palma, A. (2020). Straightforward Synthesis of Novel 4-Styrylquinolines/4-Styrylquinolin-2-ones and 9-Styryldihydroacridin-1(2*H*)-ones from Substituted 2'-Aminochalcones. *Synthesis.* *52* (12), 1804–1822.
- Mirzaei, S.; Hadizadeh, F.; Eisvand, F.; Mosaffa, F.; Ghodsi, R. (2020). Synthesis, Structure-activity Relationship and Molecular Docking Studies of Novel Quinoline-chalcone Hybrids as Potential Anticancer Agents and Tubulin Inhibitors. *J Mol Struct.* *1202*, 127310-1273322
- Mohamed, M.; Abuo-Rahma, G.E. (2020). Molecular Targets and Anticancer Activity of Quinoline–chalcone Hybrids: Literature Review. *RSC Adv.* *10* (52), 31139–31155
- Mohammadi Ziarani, G.; Hosseini Nasab, N.; Rahimifard, M.; Abolhasani Soorki, A. (2015). One-pot Synthesis of Pyrido[2,3-*d*]pyrimidine Derivatives Using Sulfonic Acid Functionalized SBA-15 and The Study on their Antimicrobial Activities. *J Saudi Chem Soc.* *19* (6), 676–681.

- Montreuil, J; Kholodovsky, E; Markowitz, M; Torralbas, F; Campano, D; Erik Geiger, J; Hornicek, F; Crawford, B; Temple, H. (2025). Rethinking tumor viability as prognostic factor in soft tissue sarcoma. *J Orthop.* *68*, 7–14.
- Mortelmans, K; Zeiger, E. (2000). The Ames Salmonella/microsome mutagenicity assay. *Mutat Res/Fund Mol M.* *455* (1–2), 29–60.
- Musiol, R. (2020). Styrylquinoline – A Versatile Scaffold in Medicinal Chemistry. *Med Chem.* *16* (2), 141–154.
- Nayak, A. (2004). A Review of Montelukast in the Treatment of Asthma and Allergic Rhinitis. *Expert Opin Pharmacother.* *5* (3), 679–686.
- Ni, Y; Li, L; Wang, Y; Sun, L. (2024). Clinicopathological features and treatment of aggressive natural killer cell leukemia: case series and literature review. *Turk J Pediatr.* *66* (4), 481–489.
- Okolo, E.; Ugwu, D.; Ezema, B.; Ndefo, J.; Eze, F.; Ezema, C.; Ezugwu, J.; Ujam, O. (2021). New Chalcone Derivatives as Potential Antimicrobial and Antioxidant Agent. *Sci Rep.* *11* (1), 21781-21793.
- Omidkhah, N; Hadizadeh, F; Zarghi, A; Ghodsi, R. (2023). Synthesis, cytotoxicity, Pan-HDAC inhibitory activity and docking study of new N-(2-aminophenyl)-2-methylquinoline-4-carboxamide and (E)-N-(2-aminophenyl)-2-styrylquinoline-4-carboxamide derivatives as anticancer agents. *Med Chem Res.* *32* (3), 506–524.
- Ouyang, Y.; Li, J.; Chen, X.; Fu, X.; Sun, S.; Wu, Q. (2011). Chalcone Derivatives: Role in Anticancer Therapy. *Biomol.* *11* (6), 894-929

- Palimkar, S; Siddiqui, S; Daniel, T; Lahoti, R; Srinivasan, K. (2003). Ionic Liquid-Promoted Regiospecific Friedlander Annulation: Novel Synthesis of Quinolines and Fused Polycyclic Quinolines. *J Org Chem.* *68* (24), 9371–9378.
- Pardridge, W. (2003). Blood-brain barrier drug targeting: the future of brain drug development. *Mol Interv.* *3* (2), 90–105.
- Pawelczyk, A.; Sowa-Kasprzak, K.; Olender, D.; Zaprutko, L. (2018). Molecular Consortia—Various Structural and Synthetic Concepts for More Effective Therapeutics Synthesis. *Int J Mol Sci.* *19* (4), 1104-1122.
- Pollastri, M. (2010). Overview on the Rule of Five. *Curr Protoc Pharmacol.* *49* (1), 9121-9128
- Prasath, R; Bhavana, P; Ng, S; Tiekink, E. (2011). (2-E)-1-(2,4-Dimethylquinolin-3-yl)-3-(thiophen-2-yl)prop-2-en-1-one. *Acta Crystallogr Sect E Struct Rep Online.* *67* (9), o2283–o2284.
- Qadir, T.; Amin, A.; Sharma, P.K.; Jeelani, I.; Abe, H. (2022). A Review on Medicinally Important Heterocyclic Compounds. *Open Med Chem J.* *16*, 1-34.
- Qiao, Y; Wang, M; Hui, K; Jiang, X. (2024). Diagnosis progress of carcinoma of unknown primary. *Front Oncol.* *14*, 1-5.
- Ramann, G.; Cowen, B. (2016). Recent Advances in Metal-Free Quinoline Synthesis. *Mol.* *21* (8), 986-1008.
- Rao, N.; Shaik, A.; Routhu, S.; Hussaini, S.; Sunkari, S.; Rao, A.; Reddy, A.; Alarifi, A.; Kamal, A. (2017). New Quinoline Linked Chalcone and Pyrazoline Conjugates: Molecular Properties Prediction, Antimicrobial and Antitubercular Activities. *ChemistrySelect.* *2* (10), 2989–2996.

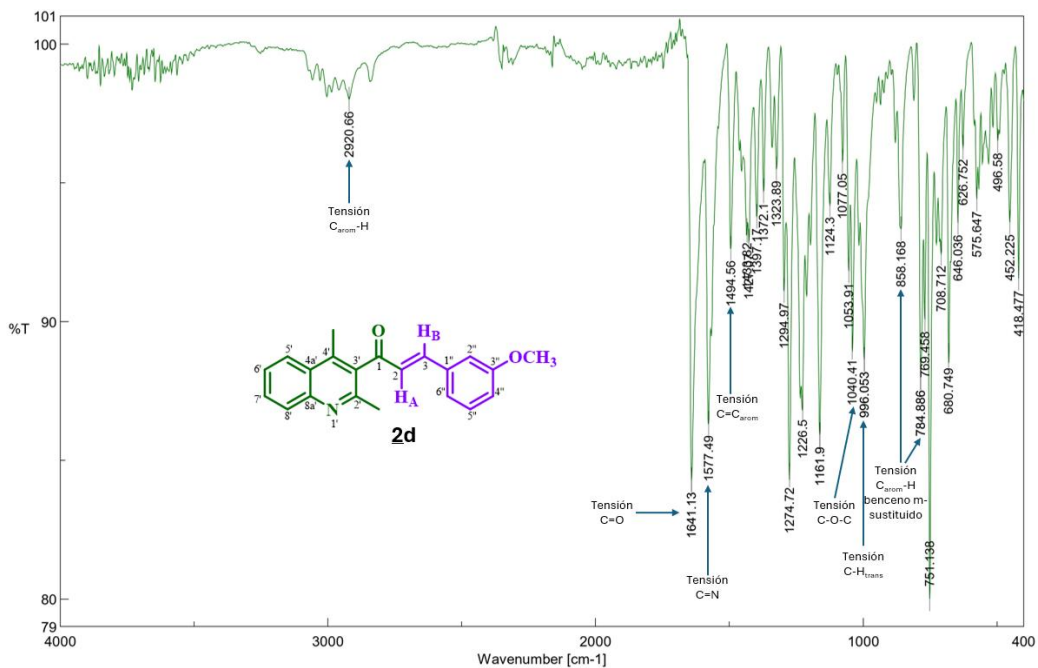
- Rodríguez, D. (2018). Diseño, desarrollo y evaluación de la actividad anticancerígena de nuevos híbridos moleculares de la quinolina del tipo (E)-1-(2-metil-4-((E)-estiril)quinolin-3-il)-3-fenil(aril)prop-2-en-1-ona. (Tesis de pregrado). Universidad Industrial de Santander. 1-119.
- Rodríguez, D. (2024). Estudio del Potencial Sintético de 2'-amino-3-arylprop-2-en-1-onas en la Construcción de Nuevos Híbridos Moleculares Quinolina-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4-diona, Benzo[f]pirazolo[5,1-a][2,7]naftiridina y 4-estirilquinazolininas. Síntesis, Caracterización y Evaluación de la Actividad Antiproliferativa y Antichagásica. (Tesis Doctoral). Universidad Industrial de Santander. 1-312.
- Sun, H; Chow, E; Liu, S; Du, Y; Pang, K. (2008). The Caco-2 cell monolayer: usefulness and limitations. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 4 (4), 395-411.
- Suwito, H.; Ni'matuzahroh, Kristanti, A.; Hayati, S.; Dwi, S.; Amalina, I.; Puspaningsih, N. (2016). Antimicrobial Activities and In Silico Analysis of Methoxy Amino Chalcone Derivatives. *Procedia Chem.* 18, 103-111
- Syahri, J.; Yuanita, E.; Nurohmah, B.; Armunanto, R.; Purwono, B. (2017). Chalcone Analogue as Potent Anti-malarial Compounds Against Plasmodium Falciparum: Synthesis, biological evaluation, and docking simulation study. *Asian Pac J Trop Biomed.* 7 (8), 675-679.
- Tolstoluzhsky, N.; Nikolaienko, P.; Gorobets, N.; Van der Eycken, E.; Kolos, N. Efficient (2013). Synthesis of Uracil-Derived Hexa- and Tetrahydropyrido[2,3-d]pyrimidines. *Eur J Org Chem.* 2013 (24), 5364-5369.
- Toobaei, Z.; Yousefi, R.; Panahi, F.; Shahidpour, S.; Nourisefat, M.; Doroodmand, M.; Khalafi, A. (2015). Synthesis of Novel Poly-hydroxyl Functionalized Acridine Derivatives as Inhibitors of α -Glucosidase and α -Amylase. *Carbohydr Res.* 411, 22-32.

- Vera, D. (2020). Desarrollo e Implementación de una Ruta de Síntesis Basada en la Reacción de Friedländer para Acceder a Nuevas Series de Quinolinas Híbridas de los Tipos 2,4-bis-((2-feniletetil)quinolin3-il)fenilmetanona y 10-(2-feniletetil)1-fenilpiridazino[4,5- b]quinolina. Caracterización y Evaluación Biológica. (Tesis de pregrado). Universidad Industrial de Santander. 1-107.
- Vera, D; Ardila, D; Palma, A; Cobo, J; Glidewell, C. (2023). Conversion of 2-methyl-4-styrylquinolines into 2,4-distyrylquinolines: synthesis, and spectroscopic and structural characterization of five examples. *Acta Crystallogr C Struct Chem.* 79 (3), 94–103.
- Elfi Susanti, V.; Mulyani, S. (2022). Green Synthesis, Characterization, and Antibacterial Activity of Methoxy Chalcones. *Rasayan J Chem.* 15 (04), 2459–2465.
- Wang, C; Xu, P; Zhang, L; Huang, J; Zhu, K; Luo, C. (2018). Current Strategies and Applications for Precision Drug Design. *Front Pharmacol.* 9-15.
- Wessel, M; Jurs, P; Tolan, J; Muskal, S. (1998). Prediction of Human Intestinal Absorption of Drug Compounds from Molecular Structure. *J Chem Inf Comput Sci.* 38 (4), 726–735.
- Weyesa, A.; Mulugeta, E. (2020). Recent Advances in the Synthesis of Biologically and Pharmaceutically Active Quinoline and its Analogues: A Review. *RSC Adv.* 10 (35), 20784–20793.
- Wu, X.; Neumann, H.; Spannenberg, A.; Schulz, J.; Jiao, J.; Beller, M. (2010). Development of a General Palladium-Catalyzed Carbonylative Heck Reaction of Aryl Halides. *J Am Chem Soc.* 132 (41), 14596–14602.
- Xu, M.; Wu, P.; Shen, F.; Ji, J.; Rakesh, K. (2019). Chalcone Derivatives and Their Antibacterial Activities: Current Development. *Bioorg Chem.* 91, 103133-103150.

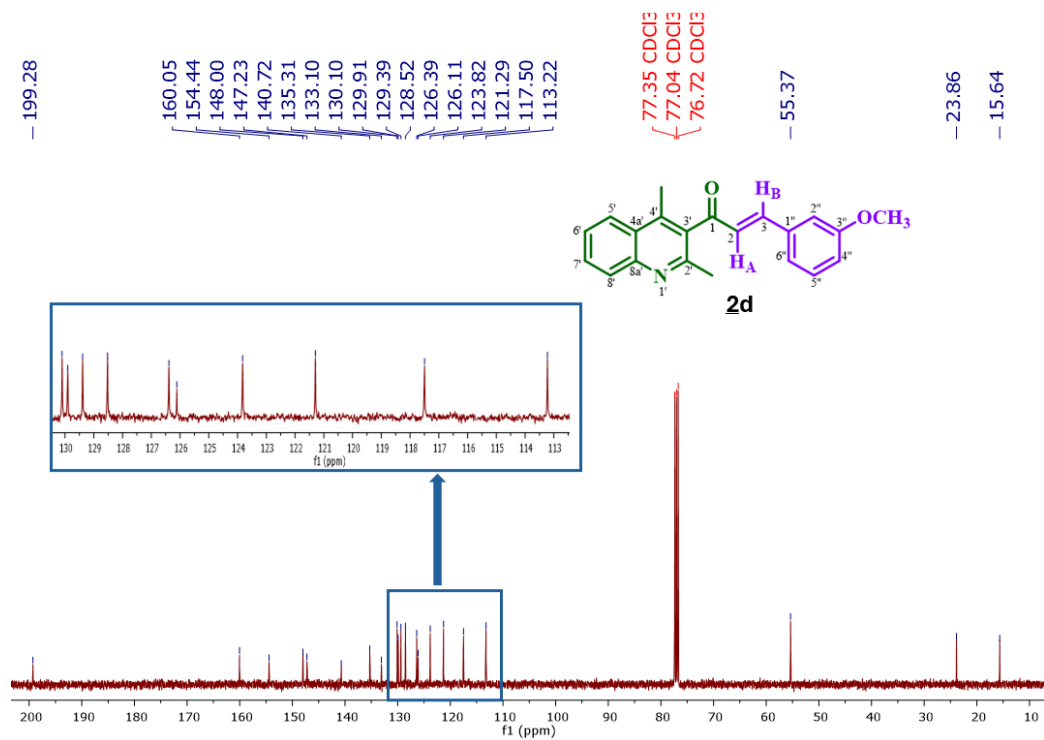
- Yadav, P.; Shah, K. (2021). An Overview on Synthetic and Pharmaceutical Prospective of pyrido[2,3-*d*]pyrimidines Scaffold. *Chem Biol Drug Des.* *97* (3), 633–648.
- Zanwar, S; Jevremovic, D; Kapoor, P; Olteanu, H; Baudi, F; Gonsalves, W; Otteson, G; Bolarinwa, A; Hayman, S; Abdallah, N; Binder, M; Cook, J; Dispenziere, A; Dingli, D; Gertz, M; Kourelis, T; Leung, N; Lin, Y; Muchtar, E; Warsame, R; Fonder, A; Hobbs, M; Hwa, Y; Rogers, M; Kyle, R; Rajkumar, S; Kumar, S. (2025). Clonal plasma cell proportion in the synthetic phase identifies a unique high-risk cohort in multiple myeloma. *Blood Cancer J.* *15* (1), 20-35.
- Zhao, Y; Gan, L; Ren, L, Lin, Y; Ma, C; Lin, X. (2022). Factors influencing the blood-brain barrier permeability. *Brain Res.* *1788*, 147937.
- Zhou, Y.; Li, X.; Hou, S.; Xu, J. (2012). Facile Synthesis of Dihydrochalcones Via the AlCl₃-promoted Tandem Friedel–Crafts Acylation and Alkylation of Arenes With 2-alkenoyl Chlorides. *J Mol Catal A Chem.* *365*, 203–211.
- Zhu, Y.; Chen, L.; Zhao, J.; Sun, Q.; Yang, W.; Fu, H.; Ma, M. (2023). Synthesis of Quinoline Derivatives by Friedländer Reaction Catalyzed by Ruthenium Complexes of Substituted 8-Hydroxyquinoline. *Chin J Org Chem.* *43* (7), 2528-2548.
- Zouhiri, F; Mouscadet, J; Mekouar, K; Desmaële, D; Saviouré, D; Leh, H; Subra, F; Le Bret, M; Auclair, C; d'Angelo, J. (2000). Structure–Activity Relationships and Binding Mode of Styrylquinolines as Potent Inhibitors of HIV-1 Integrase and Replication of HIV-1 in Cell Culture. *J Med Chem.* *43* (8), 1533–1540.

Anexos

Anexo 1. Espectro IR del compuesto **2d**.

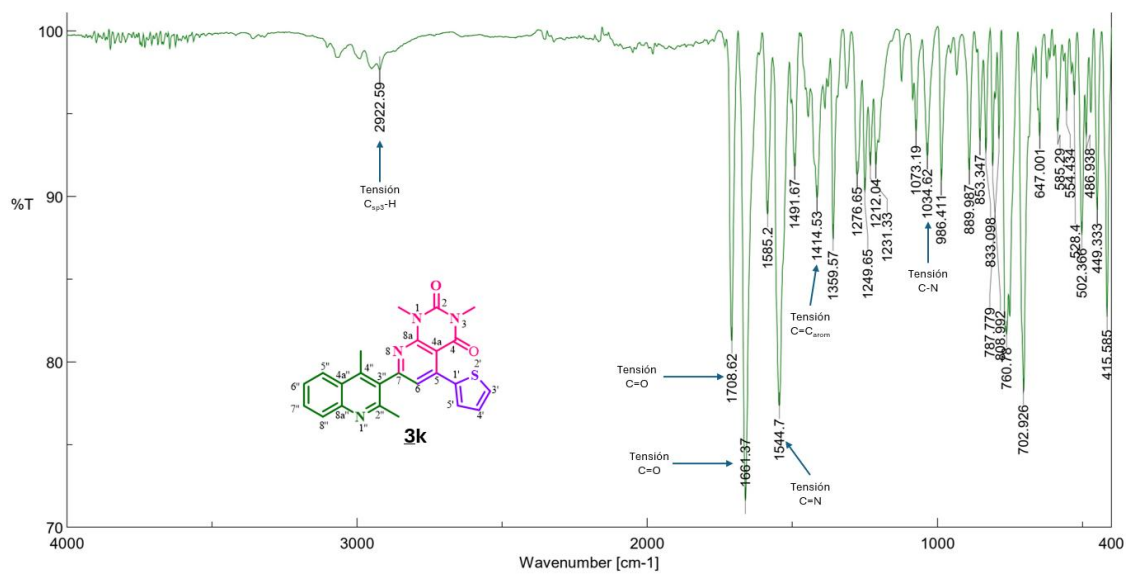


Anexo 2. Espectro de RMN ¹³C del compuesto **2d**.



SÍNTESIS ONE-POT DE QUINOLINIL-PIRIDOPYRIMIDINAS

Anexo 3. Espectro IR del híbrido molecular **3k**.



Anexo 4. Espectro de RMN ¹³C del híbrido molecular **3k**.

