

**DISEÑO Y SÍNTESIS DE NUEVOS HÍBRIDOS MOLECULARES ENTRE
LOS SISTEMAS 4-AMINOQUINOLINA Y 4-TIAZOLIDINONA COMO
POSIBLES AGENTES ANTIPROTOZOARIOS**

SANTIAGO VILLABONA ESTUPIÑÁN



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

2009

**DISEÑO Y SÍNTESIS DE NUEVOS HÍBRIDOS MOLECULARES ENTRE
LOS SISTEMAS 4-AMINOQUINOLINA Y 4-TIAZOLIDINONA COMO
POSIBLES AGENTES ANTIPROTOZOARIOS**

Autor

SANTIAGO VILLABONA ESTUPIÑÁN

Trabajo de Investigación para optar al título de Químico

Director

Prof. VLADIMIR V. KOUZNETSOV, *PhD, DSc*

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

2009

A Dios, fuente de vida y de toda inspiración, de quien tengo la certeza que siempre ha estado a mi lado.

A mi madre, Lilia Estupiñán González, por su abnegación e inmenso amor, por darme la más valiosa de todas las herencias: su ejemplo de vida y una buena educación.

A mis hermanos, Oscar, Javier y Julianita “mi gordis”, a quienes amo entrañablemente y por quienes he sentido el deseo de llegar muy alto y enorgullecérles.

A Erika Zulay Moreno Bueno, promotora de este gran logro, de quien aprendí el amor por los libros.

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer y hacer un público reconocimiento a todas aquellas personas que de alguna manera contribuyeron para que fuera posible la realización del presente trabajo de investigación:

En primer lugar, a mi director de tesis y director del LQOBio, Vladimir V. Kouznetsov, Químico *PhD*, *DSc*, por creer en mí y haberme dado la oportunidad de trabajar bajo su sabia orientación en su exitoso grupo de investigación, donde probé los escollos y satisfacciones del fascinante arte-ciencia de la síntesis orgánica medicinal.

A los Doctores Elena Stashenko y Jairo René Martínez por su importante labor como evaluadores de la tesis. A la Doctora Elena Stashenko, además, por la toma de los espectros de masas.

A la Doctora Alicia Gómez Barrio del Departamento de Parasitología de la Universidad Complutense de Madrid, España, por la realización de los ensayos antimaláricos; al Doctor Juan Gabriel Bueno Sánchez, del Laboratorio de Micobacterias del Centro Colombiano de Investigación en Tuberculosis, Bogotá, por llevar a cabo los ensayos antituberculosis, y a la Doctora Leonor Yamile Vargas Méndez y al Magister Amner Muñoz Acevedo, del LQOBio-UIS, por su colaboración en la realización de los ensayos de inhibición de la enzima AChE.

Al profesor Juan Manuel Urbina González, Químico *Dr. rer. nat.* y a Diego Fernando Amado Torres, Químico *MSc*, por su contribución desinteresada, valiosos consejos y la revelación de “truquitos” que me ayudaron en la transición de novato a algo más.

A aquellos que comparten conmigo la misma pasión por la química orgánica, a Josué S. Bello, ArnoI Romero, Diego Merchán, Fernando Rojas, John Bermúdez, Aurora Carreño, Karime Luna, Carlos Puerto, Cesar Ortiz, Diego Torres, Elvis Robles, Cesar Sánchez y Javier Gómez. A todos ellos por ser más que mis compañeros de trabajo, el hombro incondicional donde encontré apoyo.

CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCIÓN	1
1. ESTADO DEL ARTE	2
1.1. Sistemas quinolínicos: antecedentes históricos e importancia biológica	2
1.1.1. Alcaloides quinolínicos	2
1.1.2. Derivados 8-aminoquinolínicos	4
1.1.3. Derivados 4-aminoquinolínicos	6
1.2. Diana terapéutica y mecanismo de acción de las 4-AQ's en parásitos de la malaria	11
1.3. Construcción de 4-AQ's	13
1.3.1. A partir de anilinas, amidas y trietil ortoformiato	15
1.3.2. A partir de anilinas y ésteres α,β -insaturados o β -cetoésteres	16
1.3.3. Ensamble de 4-AQ's: condensación entre 4-HQ's y aminas	20
1.4. Sistemas 4-tiazolidinónicos e importancia biológica	24
1.5. Métodos sintéticos para generar 4-TZD's	27
1.5.1. Ciclación a través de tioamidas y anhídrido maléico o acetilendicarboxilato de dimetilo	29
1.5.2. Ciclación a través de ácidos α -haloacéticos	30
1.5.2.1. Usando tioureas	30
1.5.2.2. Usando aciltiosemicarbazidas y tiosemicarbazonas	31

1.5.3. Ciclación a través de α -mercaptoácidos con aminas primarias o aminoácidos	34
1.6. Diseño racional de fármacos	37
1.6.1. SAR en 4-AQ's antimaláricas	39
1.6.2. Estrategia de hibridación molecular	42
1.6.3. Herramientas quimioinformáticas en el diseño y desarrollo de fármacos	44
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN	48
3. OBJETIVOS	51
3.1. Objetivo general	51
3.2. Objetivos específicos	51
3.2.1. Diseño Racional	51
3.2.2. Síntesis y caracterización estructural	51
3.2.3. Evaluación Biológica	52
4. DISEÑO RACIONAL DE NUEVAS MOLÉCULAS HÍBRIDAS ENTRE LOS SISTEMAS 4-AQ Y 4-TZD	53
4.1. Diseño aplicando estudios de SAR	53
4.2. Introducción del principio de hibridación molecular	54
4.3. Cribado virtual	55
5. DISCUSIÓN DE RESULTADOS TEÓRICOS	60
6. SECCIÓN EXPERIMENTAL	67
6.1. Consideraciones generales	67
6.2. Preparación de los precursores 1-(7'-cloro-4-aminoquinolin)- ω -diaminas (11-13)	68
6.3. Síntesis de los nuevos híbridos 2-aril- y -heteroaril-3-[ω -7-cloroquinolin-4-ilamino)-alcano]-1,3-tiazolidin-4-onas (1-10)	70
7. DISCUSIÓN DE RESULTADOS EXPERIMENTALES	77

7.1. Preparación de los precursores 1-(7'-cloro-4-aminoquinolin)- ω -diaminas (<u>11-13</u>)	78
7.2. Síntesis de los nuevos híbridos 2-aril- y -heteroaril-3-[ω -7-cloroquinolin-4-ilamino)-alcano]-1,3-tiazolidin-4-onas (<u>1-10</u>)	88
8. ENSAYOS DE ACTIVIDAD BIOLÓGICA	110
8.1 Ensayos antimaláricos <i>in vitro</i> frente a <i>P. falciparum</i>	110
8.2. Ensayos de actividad <i>in vitro</i> contra <i>M. tuberculosis</i>	113
8.3. Ensayo de inhibición <i>in vitro</i> de la enzima AChE Bovina	117
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	123
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	126
ANEXOS	146

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Quinolinas naturales con actividad antiprotozoaria	4
Figura 2. Azul de metileno y 8-AQ's con actividad antiprotozoaria	6
Figura 3. 4-AQ's con actividad antiprotozoaria	9
Figura 4. Estructura de la quinolina y 4-AQ's derivadas	13
Figura 5. 4-TZD's con potencial actividad biológica	26
Figura 6. Subestructuras basadas en la tiazolidina	26
Figura 7. Condensado de las relaciones de SAR en análogos de la CQ	42
Figura 8. Estructura de híbridos moleculares basados en el núcleo 7-cloro-4-aminoquinolina	44
Figura 9. Diseño parcial derivado de SAR de las nuevas moléculas híbridas	54
Figura 10. Nuevas moléculas diseñadas aplicando SAR y la estrategia de hibridación molecular	55
Figura 11. Representación esquemática de los pasos adoptados para el cribado virtual	56
Figura 12. Panorama general del cálculo de descriptores moleculares de la molécula (1) en el sitio web del software Molinspiration	56
Figura 13. Análisis interactivo del pK _a , la lipofilicidad y solubilidad acuosa de la molécula (4) en la interfaz web del programa ALOGPS 2.1	57
Figura 14. Ejemplo de obtención on-line de los parámetros de Abraham de la molécula (8) utilizando el software ADME Boxes	58
Figura 15. Prueba de toxicidad <i>in silico</i> de la molécula (10) en el sistema de alerta de user-friendly del programa OSIRIS	59

Figura 16.	Estructura de los compuestos 1-(7'-cloro-4-aminoquinolin)- ω -diaminas (11-13) obtenidos a partir de 4,7-DCQ y α,ω -DAA	68
Figura 17.	Estructura de los híbridos 2-aril-3-[ω -7-cloroquinolin-4-ilamino)-alcano]-1,3-tiazolidin-4-onas (1-10)	70
Figura 18.	Espectro IR de la 1-(7'-cloro-4-aminoquinolin)-2-diaminoetano (11)	83
Figura 19.	Perfil cromatográfico y espectro de masas del compuesto 1-(7'-cloro-4-aminoquinolin)-3-diaminopropano (12)	87
Figura 20.	Espectro IR del híbrido 2-(3,4-dimetoxifenil)-3-[2-(7-cloroquinolin-4-ilamino)etil]-1,3-tiazolidin-4-ona (7)	94
Figura 21.	Perfil cromatográfico y espectro de masas del híbrido 2-tienil-3-[3-(7-cloroquinolin-4-ilamino)propil]-1,3-tiazolidin-4-ona (2)	98
Figura 22.	Espectro de ^1H -RMN del híbrido 2-tienil-3-[2-(7-cloroquinolin-4-ilamino)etil]-1,3-tiazolidin-4-ona (1)	99
Figura 23.	Espectro de correlación homonuclear ^1H - ^1H COSY del híbrido 2-tienil-3-[2-(7-cloroquinolin-4-ilamino)etil]-1,3-tiazolidin-4-ona (1)	101
Figura 24.	Orientación estereoquímica de 4-TZD's 2,3-disustituidas	102
Figura 25.	Estereoquímica propuesta para los nuevos híbridos 2-aril-3-[ω -7-cloroquinolin-4-ilamino)-alcano]-1,3-tiazolidin-4-onas y región del espectro de ^1H -RMN de los compuestos (1,6) donde se muestran las señales de los protones 5-Ha y 5-Hb	102
Figura 26.	Regiones del espectro de correlación heteronuclear ^1H - ^{13}C HMQC del híbrido 2-tienil-3-[2-(7-cloroquinolin-4-ilamino)etil]-1,3-tiazolidin-4-ona (1)	106
Figura 27.	Comparación entre los espectros de ^{13}C -RMN y DEP 135 de híbrido 2-tienil-3-[2-(7-cloroquinolin-4-ilamino)etil]-1,3-tiazolidin-4-ona (1)	107
Figura 28.	Regiones del espectro de correlación heteronuclear ^1H - ^{13}C HMBC del híbrido 2-tienil-3-[2-(7-cloroquinolin-4-ilamino)etil]-1,3-tiazolidin-4-ona (1)	108
Figura 29.	Fármacos quinolónicos y su concentración mínima	116

inhibitoria (CMI) frente a *M. tuberculosis* H₃₇Rv

Figura 30.	Estructura molecular e IC ₅₀ de 4-TZD's inhibidoras de la enzima Mur B.	117
Figura 31.	Estructura molecular de 4-TZD's y actividad antimicobacterial medida como CMI.	117
Figura 32.	Resultados de inhibición de la enzima AChE (IC ₅₀) de los híbridos (<u>1-10</u>).	118
Figura 33.	Analogía estructural entre el fármaco mezolidon y los compuestos híbridos sintetizados (<u>7-9</u>)	125

LISTA DE ESQUEMAS

		Pág.
Esquema 1.	Ruta metabólica de la hemoglobina en la vacuola digestiva del <i>P. falciparum</i> y etapa en que actúan los fármacos 4-aminoquinolínicos	12
Esquema 2.	Análisis retrosintético de 4-AQ's	14
Esquema 3.	Síntesis de 4-AQ's por el método de Price-Boekelheide	15
Esquema 4.	Proceso general para la síntesis de 4-HQ's	16
Esquema 5.	Síntesis de 4-cloroquinolinas por el método de Price-Roberts	17
Esquema 6.	Síntesis de 4-HQ's 3,8-sustituidas	17
Esquema 7.	Síntesis de 4-HQ's usando metoximetileno del ácido Meldrum	18
Esquema 8.	Síntesis de 4-HQ's usando β -cetoésteres	19
Esquema 9.	Síntesis de reconocidos fármacos 4-aminoquinolínicos a partir de 4,7-DCQ y 6,9-dicloro-2-metoxiacridina	20
Esquema 10.	Síntesis de 1-(7'-cloro-4-aminoquinolin)- ω -diaminas	21
Esquema 11.	Acceso a 4-AQ's γ - y δ -lactamas a través de la síntesis de Ugi 3-componentes 4-centros	22
Esquema 12.	Aislamiento y purificación de 4-AQ's vía protocolo de "captura y liberación"	23
Esquema 13.	Síntesis de 4-AQ's fusionadas a imidazolidindionas y tiazolidindionas	24
Esquema 14.	Análisis retrosintético de 4-TZD's	28
Esquema 15.	Obtención de 4-TZD's a partir de compuestos conteniendo una función tioamida	29

Esquema 16.	Formación de regioisómeros 2-imino-4-tiazolidinonas	31
Esquema 17.	Rearreglo intramolecular del regioisómero (100) en (101)	31
Esquema 18.	Síntesis de 4-TZD's y 1,3,4-oxadiazoles	32
Esquema 19.	Mecanismo de formación de 4-TZD's y 1,3,4-oxadiazoles a partir de 1-acil-4-alkil-tiosemicarbazidas o 1-acil-4-aril-tiosemicarbazidas	33
Esquema 20.	Síntesis de bis-4-tiazolidinona-azinas	33
Esquema 21.	Síntesis "one-pot" de 4-TZD's por condensación entre aminas, α -mercaptoácidos y aldehídos	35
Esquema 22.	Mecanismo general de la reacción de condensación de tres componentes "one-pot" para formar 4-TZD's	35
Esquema 23.	Síntesis de 4-TZD's mediada por DCC	36
Esquema 24.	Efectos promovidos por la MWR en la formación de 4-TZD's	37
Esquema 25.	Acumulación de la CQ en la vacuola digestiva del parásito	40
Esquema 26.	Basicidad inducida sobre el nitrógeno quinolínico de compuestos 4-aminoquinolínicos	64
Esquema 27.	Estrategia sintética propuesta para acceder a los nuevos sistemas híbridos (1-10)	78
Esquema 28.	Reacción de S_NAr para la obtención de los compuestos (11-13) a partir de 4,7-DCQ y α,ω -DAA	78
Esquema 29.	Reacción de formación de subproductos bis-4-AQ's	79
Esquema 30.	Mecanismo de S_NAr en la formación de las 1-(7'-cloro-4-aminoquinolin)- ω -diaminas (11-13)	79
Esquema 31.	Estructuras de resonancia del intermediario de reacción de la S_NAr por ataque nucleofílico sobre la posición 4 y 7 del anillo quinolínico del la 4,7-DCQ	80

Esquema 32.	Reacción de neutralización de las sales del producto formadas durante la reacción de S _N Ar	81
Esquema 33.	Ruta de fragmentación propuesto para el compuesto 1-(7'-cloro-4-aminoquinolin)-3-diaminopropano (12)	86
Esquema 34.	Reacción tipo “one-pot” para construir los nuevos híbridos moleculares (1-10)	88
Esquema 35.	Mecanismo de formación de imina catalizada por el ácido α-mercaptoacético	89
Esquema 36.	Mecanismo para la formación del anillo 4-TZD a partir de imina	90
Esquema 37.	Ruta de fragmentación propuesta para el híbrido 2-tienil-3-[3-(7-cloroquinolin-4-ilamino)propil]-1,3-tiazolidin-4-ona (2)	97
Esquema 38.	Reacción enzimática en que se basa el método colorimétrico para determinar la actividad enzimática de la AChE	119

LISTA DE TABLAS

		Pág.
Tabla 1.	Resultados de la evaluación de los parámetros de Lipinski, <i>NER</i> , <i>PSA</i> y pK_a de las moléculas (1-10)	62
Tabla 2.	Solubilidades calculadas de las moléculas (1-10) utilizando varios métodos	63
Tabla 3.	Valores estimados de los parámetros de Abraham y porcentaje de absorción para las moléculas (1-10)	65
Tabla 4.	Resultados de la evaluación del riesgo de toxicidad de las moléculas (1-10)	66
Tabla 5.	Principales características físicoquímicas y rendimientos de reacción de los precursores 1-(7'-cloro-4-aminoquinolin)- ω -diaminas (11-13)	82
Tabla 6.	Bandas de absorción IR características de las 1-(7'-cloro-4-aminoquinolin)- ω -diaminas (11-13)	83
Tabla 7.	Iones característicos y sus intensidades relativas en los espectros de masas de las 1-(7'-cloro-4-aminoquinolin)- ω -diaminas (11-13)	85
Tabla 8.	Principales características físicas y rendimientos de reacción de los híbridos 2-aril y -heteroaril-3-[ω -7-cloroquinolin-4-ilamino)-alcano]-1,3-tiazolidin-4-onas (1-10)	91
Tabla 9.	Bandas de absorción IR características de los nuevos híbridos 2-aril y -heteroaril-3-[7-cloroquinolin-4-ilamino)-alcano]-1,3-tiazolidin-4-onas (1-10)	93
Tabla 10.	Iones característicos y sus intensidades relativas en los espectros de masas de los híbridos 2-aril y 2-heteroaril-3-[ω -7-cloroquinolin-4-ilamino)-alcano]-1,3-tiazolidin-4-onas (1,2,4,5,10)	96
Tabla 11.	Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los protones en los espectros de ^1H -RMN de los híbridos 2-aril y -heteroaril-3-[ω -7-cloroquinolin-4-ilamino)-alcano]-1,3-tiazolidin-4-onas	105

Tabla 12.	Desplazamientos químicos (δ , ppm) de los carbonos en los espectros de ^{13}C -RMN de los híbridos 2-aril y -heteroaril-3-[ω -7-cloroquinolin-4-ilamino)-alcano]-1,3-tiazolidin-4-onas	109
Tabla 13.	Resultados parciales de actividad antimalárica (IC_{50}) frente a <i>P. falciparum</i> .	110
Tabla 14.	Resultados de CMI de los híbridos (1-10) frente a cepas ATCC y aislamientos clínicos de <i>M. tuberculosis</i>	114

LISTA DE ANEXOS

	Pág.
Anexo 1.1. Espectro IR del 1-(7'-cloro-4-aminoquinolin)-3-diaminopropano (12)	147
Anexo 1.2. Espectro IR del 1-(7'-cloro-4-aminoquinolin)-4-diaminobutano (13)	147
Anexo 2.1. Cromatograma y espectro de EM del 1-(7'-cloro-4-aminoquinolin)-2-diaminoetano (11)	148
Anexo 2.2. Cromatograma y espectro de EM de la 1-(7'-cloro-4-aminoquinolin)-4-diaminobutano (13)	148
Anexo 3.1. Espectro IR de la 2-tienil-3-[2-(7-cloroquinolin-4-ilamino)etil]-1,3-tiazolidin-4-ona (1)	149
Anexo 3.2. Espectro IR de la 2-tienil-3-[3-(7-cloroquinolin-4-ilamino)propil]-1,3-tiazolidin-4-ona(2)	149
Anexo 3.3. Espectro IR de la 2-tienil-3-[4-(7-cloroquinolin-4-ilamino)butil]-1,3-tiazolidin-4-ona (3)	150
Anexo 3.4. Espectro IR de la 2-furil-3-[2-(7-cloroquinolin-4-ilamino)-etil]-1,3-tiazolidin-4-ona (4)	150
Anexo 3.5. Espectro IR de la 2-furil-3-[3-(7-cloroquinolin-4-ilamino)propil]-1,3-tiazolidin-4-ona (5)	151
Anexo 3.6. Espectro IR de la 2-furil-3-[4-(7-cloroquinolin-4-ilamino)butil]-1,3-tiazolidin-4-ona (6)	151
Anexo 3.7. Espectro IR de la 2-(3,4-dimetoxifenil)-3-[3-(7-cloroquinolin-4-ilamino)propil]-1,3-tiazolidin-4-ona (8)	152
Anexo 3.8. Espectro IR de la 2-(3,4-dimetoxifenil)-3-[4-(7-cloroquinolin-4-ilamino)butil]-1,3-tiazolidin-4-ona (9)	152
Anexo 3.9. Espectro IR de la 2-fenil-3-[3-(7-cloroquinolin-4-ilamino)propil]-1,3-tiazolidin-4-ona (10)	153

Anexo 4.1.	Cromatograma y espectro de EM de la 2-tienil-3-[2-(7-cloroquinolin-4-ilamino)etil]-1,3-tiazolidin-4-ona (1)	153
Anexo 4.2.	Cromatograma y espectro de EM de la 2-furil-3-[2-(7-cloroquinolin-4-ilamino)etil]-1,3-tiazolidin-4-ona (4)	154
Anexo 4.3.	Cromatograma y espectro de EM de la 2-furil-3-[3-(7-cloroquinolin-4-ilamino)propil]-1,3-tiazolidin-4-ona (5)	154
Anexo 4.4.	Cromatograma y espectro de EM de la 2-fenil-3-[3-(7-cloroquinolin-4-ilamino)propil]-1,3-tiazolidin-4-ona (10)	155
Anexo 5.1.	Espectro de ¹ H-RMN de la 2-tienil-3-[3-(7-cloroquinolin-4-ilamino)propil]-1,3-tiazolidin-4-ona (2)	156
Anexo 5.2.	Espectro de ¹ H-RMN de la 2-tienil-3-[4-(7-cloroquinolin-4-ilamino)butil]-1,3-tiazolidin-4-ona (3)	156
Anexo 5.3.	Espectro de ¹ H-RMN de la 2-furil-3-[2-(7-cloroquinolin-4-ilamino)etil]-1,3-tiazolidin-4-ona (4)	157
Anexo 5.4.	Espectro de ¹ H-RMN de la 2-furil-3-[4-(7-cloroquinolin-4-ilamino)butil]-1,3-tiazolidin-4-ona (6)	157
Anexo 5.5.	Espectro de ¹ H-RMN de la 2-(2,4-dimetoxifenil)-3-[2-(7-cloroquinolin-4-ilamino)etil]-1,3-tiazolidin-4-ona (7)	158
Anexo 5.6.	Espectro de ¹ H-RMN de la 2-(2,4-dimetoxifenil)-3-[3-(7-cloroquinolin-4-ilamino)propil]-1,3-tiazolidin-4-ona (8)	158
Anexo 5.7.	Espectro de ¹ H-RMN de la 2-(2,4-dimetoxifenil)-3-[4-(7-cloroquinolin-4-ilamino)butil]-1,3-tiazolidin-4-ona (9)	159
Anexo 5.8.	Espectro de ¹³ C-RMN de la 2-tienil-3-[3-(7-cloroquinolin-4-ilamino)propil]-1,3-tiazolidin-4-ona (2)	159
Anexo 5.9.	Espectro de ¹³ C-RMN de la 2-tienil-3-[4-(7-cloroquinolin-4-ilamino)butil]-1,3-tiazolidin-4-ona (3)	160
Anexo 5.10.	Espectro de ¹³ C-RMN de la 2-furil-3-[2-(7-cloroquinolin-4-ilamino)etil]-1,3-tiazolidin-4-ona (4)	160
Anexo 5.11.	Espectro DEP 135 de la 2-furil-3-[2-(7-cloroquinolin-4-ilamino)etil]-1,3-tiazolidin-4-ona (4)	161
Anexo 5.12	Espectro de ¹³ C-RMN de la 2-furil-3-[4-(7-cloroquinolin-4-ilamino)butil]-1,3-tiazolidin-4-ona (6)	161

Anexo 5.13. Espectro de ^{13}C -RMN de la 2-(3,4-dimetoxifenil)-3-[2-(7-cloroquinolin-4-ilamino)etil]-1,3-tiazolidin-4-ona (<u>7</u>)	162
Anexo 5.14. Espectro de ^{13}C -RMN de la 2-(3,4-dimetoxifenil)-3-[3-(7-cloroquinolin-4-ilamino)propil]-1,3-tiazolidin-4-ona (<u>8</u>)	162
Anexo 5.15. Espectro de ^{13}C -RMN de la 2-(3,4-dimetoxifenil)-3-[4-(7-cloroquinolin-4-ilamino)butil]-1,3-tiazolidin-4-ona (<u>9</u>)	163

ABREVIATURAS

A

%ABS	Porcentaje de absorción
ADMET	Absorción, distribución, metabolismo, excreción y toxicidad
AChE	Acetilcolinesterasa
AcOH	Ácido acético
AcONa	Acetato de sodio
4-AQ	4-Aminoquinolina
8-AQ	8-Aminoquinolina
AQ	Amodiaquina
ATCC	American Type Culture Collection

B

BHE	Barrera hematoencefálica
Bu	Butilo
Bn	Bencilo

C

°C	Grados Celsius
c-Hex	Ciclohexilo
CG-EM	Cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas
cm ⁻¹	Centímetros recíprocos
CQ	Cloroquina
¹³ C-RMN	Resonancia magnética nuclear de carbono 13

D

d	Doblete
α,ω-DAA	α,ω-Diaminoalcano
DCC	1,3-Diciclohexilcarbodiimida
DCU	Diciclohexilurea
dd	Doblete de doblete
4,7-DCQ	4,7-Dicloroquinolina
DCM	Diclorometano
DMAD	Acetilendicarboxilato de dimetilo
DMF	N,N-Dimetilformamida
DMSO-d ₆	Dimetilsulfóxido deuterado
DNTB	Ácido 5,5'-ditiobis-[2-nitrobenzoico]
DPAP1	Dipeptidil-aminopeptidasa 1

E

Et	Etilo
eV	Electronvoltio

G	
g	Gramos
g/mol	Gramos por mol
H	
4-HQ	4-Haloquinolina
HAP	Proteasa Histo-aspártica
¹ H- ¹ H COSY	Correlation Spectroscopy
HMBC	Heteronuclear multiple bond correlation
HMQC	Heteronuclear multiple quantum coherence
HRP-2	Proteína-2 rica en histidina
¹ H-RMN	Resonancia magnética nuclear de protones
HTS	High Throughput Screening
H	
H _{ax}	Hidrogeno axial
H _{eq}	Hidrógeno ecuatorial
Hz	Hertz
I	
IC ₅₀	Concentración inhibitoria del 50%
II	Ion isotópico
INS	Instituto Nacional de Salud
IR	Infrarrojo
iPrOH	Isopropanol
J	
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
L	
<i>L. donovani</i>	<i>Leishmania donovani</i>
Log P	Logaritmo del coeficiente de partición octanol/agua
Log S	Logaritmo de la solubilidad
M	
M	Mega
m	Multiplete
M ⁺	Ion molecular
Me	Metilo
MeAC	Acetonitrilo
MeOH	Metanol
μg/mL	Microgramo por mililitro
mg/L	Miligramo por litro
Min	Minutos
mL	Mililitros
mmol	Milimoles
<i>M. tuberculosis</i>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
MWR	Radiación de microondas

<i>m/z</i>	Relación masa sobre carga
N	
NAEH	Número de aceptores de enlaces de hidrógeno
NDEH	Número de dadores de enlaces de hidrógeno
NER	Número de enlaces rotables
O	
[O]	Oxidación
OADC	Oleic acid-albumin-dextrose-catalase
OMe	Metoxilo
OMS	Organización Mundial de la Saud
P	
P.f	Punto de fusión
<i>P. falciparum</i>	<i>Plamodium falciparum</i>
Ph	Fenilo
PhH	Benceno
PhMe	Tolueno
PIB	Producto interno bruto
PM	Peso molecular
%p/p	Porcentaje peso a peso
ppm	Partes por millón
Pr	Propilo
<i>P. vivax</i>	<i>Plasmodium vivax</i>
Q	
Q	Cuartete
QSAR	Quantitative Structure-Activity Relationship
R	
RMN	Resonancia magnética nuclear
RTECS	Registry of toxic effects of chemical substances
S	
s	Singulete
S	Solubilidad
SAR	Relaciones de estructura-actividad
SIDA	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
SMILES	Simplified molecular input line entry specification
S _N Ar	Sustitución nucleofílica aromática
SNC	Sistema nervioso central
T	
t	Triplete
t.a.	Temperatura ambiente
<i>T. brucei</i>	<i>Trypanosoma brucei</i>
<i>t</i> -Bu	<i>Terc</i> -butilo

<i>T. cruzi</i>	<i>Trypanosoma cruzi</i>
THF	Tetrahidrofurano
Me ₄ Si	Tetrametilsilano
PSA	Polar surface area
T _R	Tiempo de retención
4-TZD	4-Tiazolidinona
U	
UV-VIS	Ultravioleta-visible
V	
V.F	Vibración de flexión
V.T	Vibración de tensión

RESUMEN

TÍTULO: DISEÑO Y SÍNTESIS DE NUEVOS HÍBRIDOS MOLECULARES ENTRE LOS SISTEMAS 4-AMINOQUINOLINA Y 4-TIAZOLIDINONA COMO POSIBLES AGENTES ANTIPROTOZOARIOS*

Autor: Santiago Villabona Estupiñán**

Palabras Clave: ADMET, 4-aminoquinolinas, antimaláricos, diseño racional, híbridos moleculares, 4-tiazolidinonas

La malaria es uno de los más serios problemas de salud pública a escala mundial. Recientes estimaciones sugieren que anualmente se presentan de 300 a 500 millones de casos clínicos, dejando como resultado entre 1.1-2.7 millones de muertes. Además del costo directo en vidas humanas, hay clara evidencia que la malaria contribuye significativamente a la pobreza en los países del Tercer Mundo y al subdesarrollo económico. Este panorama es empeorado por la aparición y propagación de cepas de parásitos resistentes, que ha catalizado la búsqueda de nuevos agentes antimaláricos con actividad biológica mejorada.

Históricamente, las 4-aminoquinolinas han representado parte de las esperanzas de una cura radical de la malaria. Es así como en el presente trabajo se describe el diseño racional, preparación, caracterización estructural y actividad biológica antiplasmodio de una nueva clase de compuestos híbridos utilizando como estructura base el núcleo 7-cloro-4-aminoquinolina anclado a una importante estructura antimicrobiana como el anillo 4-tiazolidinona. El diseño molecular se realizó aplicando estudios de SAR, el principio de hibridación molecular y un cribado virtual utilizando como criterio seleccionador el valor calculado de propiedades moleculares relacionadas con ADMET. La estrategia que buscaba introducir diversidad estructural en la cadena lateral de análogos de la cloroquina y ampliar el espectro de actividad biológica de este tipo de compuestos, arrojó los siguientes resultados de gran relevancia, no reportados antes en la literatura científica.

-Se consiguió diseñar, sintetizar y caracterizar 10 nuevos híbridos 2-aril y -heteroaril-3-[ω -7-cloroquinolin-4-ilamino]-alcano]-1,3-tiazolidin-4-onas, que resultaron con potente actividad antimalárica *in vitro*.

-Se realizó por primera vez un estudio de actividad antituberculosa de derivados quinolínicos desarrollados totalmente en Colombia, que incluyen además, aislamientos clínicos nacionales tipificados en los estudios de resistencia llevados a cabo en el INS, y

-Se logró descubrir nuevos compuestos, conteniendo el sistema 4-tiazolidinona, con potencial actividad inhibitoria de la enzima AChE.

* Trabajo de grado para optar al título de Químico

** Director: Vladimir V. Kouznetsov, *PhD*, *DSc*. Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular. Escuela de Química. Facultad de Ciencias

ABSTRACT

TITLE: DESIGN AND SYNTHESIS OF NEW MOLECULAR HYBRIDS BETWEEN 4-AMINOQUINOLINE AND 4-THIAZOLIDINONE SYSTEMS AS POSSIBLE ANTIPROTOZOAL AGENTS*

Author: Santiago Villabona Estupiñán**

Keywords: ADMET, 4-aminoquinolines, antimalarials, molecular hybrids, rational design, 4-thiazolidinones

Malaria is one of the most serious public health problems at global scale. Recent estimates suggest that 300 to 500 clinical cases are presented per year, causing between 1.1-2.7 million deaths. In addition to the direct cost in human lives, there is clear evidence that malaria contributes significantly to the Third World poverty and economic underdevelopment. This scenario is worsened by the emergence and spread of resistant parasites strains, which has catalyzed the search for new antimalarial agents with improved biological activity.

Historically, 4-aminoquinolines have represented part of the hopes for a malaria radical cure. Thus, this research describes the rational design, preparation, structural characterization and antiplasmodial activity of a new class of hybrid compounds using the 7-chloro-4-aminoquinoline scaffold as a base attached to an important antimicrobial structure as the 4-thiazolidinone ring. The molecular design was carried out using SAR studies, the principle of molecular hybridization and virtual screening using as selection criteria calculated values of molecular properties related to ADMET. The structural diversity introducing strategy on the chloroquine analogs side chain and to broad the spectrum of biological activity of these compounds, shown the following results of high relevance, none reported on scientific literature before:

-The synthesis and characterization of 10 new 2-aryl and -heteroaryl-3-[ω -7-chloroquinolin-4-ylamine)-alkane]-1,3-thiazolidin-4-ones with high *in vitro* antimalarial activity was achieved.

-For the first time, an antituberculosis activity study of quinolinic compounds was developed totally in Colombia, more over including, national clinical typified isolations in the resistance studies made at the INS, and

-New compounds containing the 4-thiazolidinone system with a potential inhibitory activity against AChE enzyme were discovered.

* Paperwork required to obtain chemist title

** Director: Vladimir V. Kouznetsov, *PhD*, *DSc*. Laboratory of Organic and Biomolecular Chemistry. Chemistry Department. Faculty of Sciences

INTRODUCCIÓN

El uso de plantas, animales o minerales con fines terapéuticos es tan antiguo como la civilización misma, y durante mucho tiempo los productos naturales fueron la única fuente de medicación. Un notable cambio tuvo lugar cuando Friedrich Wöhler en 1828 obtuvo la urea, demostrando que sustancias presentes en organismos vivos podían ser preparadas en el laboratorio. Esta síntesis revolucionaria condujo a la síntesis de otros compuestos orgánicos, muchos de los cuales aunque no existían en la naturaleza tenían actividades biológicas no conseguidas por los productos naturales. Desde entonces, el destacado ascenso que ha experimentado la química orgánica medicinal la ha convertido en una ciencia líder comprometida con el progreso y bienestar de la humanidad, contribuyendo notablemente en el aumento de la esperanza de vida al nacer, que en el siglo XIX estaba alrededor los 30 años y que a finales del siglo XX alcanzó el promedio mundial, nunca antes imaginado de 67 años, rebasando los 75 años en algunos países desarrollados.¹

Un grupo particular de enfermedades que reúne buena parte de los esfuerzos actuales en la síntesis de nuevas entidades farmacológicas lo constituyen las enfermedades parasitarias. Diferentes especies de protozoos flagelados pertenecientes a los géneros *Plasmodium*, *Leishmania* y *Trypanosoma* son los agentes causativos de algunas de las enfermedades parasitarias más comunes y devastadoras que afligen al ser humano, poniendo en riesgo la vida de una tercera parte de la población mundial. A pesar de su grave impacto, al afectar a los países más pobres del planeta, los avances en esta materia han sido muy limitados. Hasta ahora no se dispone de una vacuna para prevenirlas y la mayoría de los fármacos, que se vienen empleando desde hace más de 50 años, enfrentan problemas de toxicidad y resistencia parasitaria, por lo que su

¹RILEY, J.C. "Rising Life Expectancy: A Global History". New York: Cambridge University Press. 2001; p. 1-31, 81-121.

utilidad se ha visto disminuida. Pese a ello, la quimioterapia aún está vigente como principal frente de lucha,² demandando de manera urgente la obtención de nuevas moléculas con perfiles de actividad/toxicidad mejorados, que evadan los mecanismos de defensa de los parásitos resistentes.

Estos hechos han estimulado a nuestro grupo de investigación para renovar esfuerzos en la búsqueda de nuevos agentes que presenten actividad contra los parásitos responsables de la malaria, leishmaniasis y tripanosomiasis, con un énfasis especial sobre la malaria, considera como “reina de las enfermedades” debido a su extensión, endemidad y mortalidad.³

En las tareas de búsqueda de nuevos agentes antiprotozoarios, la literatura científica muestra un marcado interés por la síntesis de nuevos compuestos quinolónicos, ya que estos sistemas históricamente han demostrado ser de gran utilidad en el tratamiento y profilaxis de la malaria, además de prometer moléculas bioactivas para combatir la leishmaniasis y la tripanosomiasis.

Precisamente, el tema que nos ocupa en el desarrollo de este trabajo de investigación está enfocado en el diseño y la síntesis de nuevas 4-aminoquinolinas, análogos de la cloroquina, de cadena lateral corta funcionalizada con reconocidos andamiajes antimicrobianos como los anillos 4-tiazolidinonas, con el propósito de explorar su actividad frente a parásitos protozoos. Con esta investigación el LQOBio busca contribuir con el desarrollo de la química medicinal y de la industria farmacéutica colombiana en la etapa de descubrimiento de nuevas entidades farmacológicas con actividad biológica potencial.

Este trabajo de pregrado fue posible gracias a la ayuda financiera del LQOBio y Colciencias a través del CENIVAM (contrato 432-2004).

²OUELLETTE, M. “Biochemical and Molecular Mechanisms of Drug Resistance in Parasites”. *En: Trop. Med. Int. Health*. Vol. 6 (2001); p. 874-882.

³SINGH, K.K. and VINGKAR, S.K. “Formulation, Antimalarial Activity and Biodistribution of Orallipid Nanoemulsion of Primaquine”. *En: Int. J. Pharm.* Vol. 347 (2008); p. 136-143.

1. ESTADO DEL ARTE

1.1. Sistemas quinolínicos: antecedentes históricos e importancia biológica

Las quinolinas representan una clase importante de heterociclos que constituyen la columna vertebral de un amplio grupo de productos de origen natural y sintético biológicamente activos, con una afinidad especial por parásitos *protozoos*, y que se revisarán a continuación.

1.1.1. Alcaloides quinolínicos

Los alcaloides quinolínicos son reconocidos constituyentes de varias preparaciones naturales de gran trascendencia en la medicina folclórica. La fuente natural más sobresaliente la constituye la quina, de la familia *Rubiaceae* y género *Chinchona*. Oriunda de los Andes, la corteza del tronco y de la raíz de especies de esta planta fue utilizada por los aborígenes suramericanos para el tratamiento de las fiebres y escalofríos. Los jesuitas la introdujeron en Roma como un efectivo agente antimalárico a mediados del siglo XVII.⁴ Dos siglos después, en un laboratorio francés, el 11 de septiembre de 1820, la quinina (**1**) (**Figura 1**) fue aislada por primera vez de la corteza del árbol de la quina por los científicos J.B. Caventou y P.J. Pelletier.^{4,5} La quinina es el fármaco antimalárico más antiguo y constituyó por más de tres siglos su única fuente de tratamiento.

⁴NIETO, O.M. "Remedios para el Imperio: Historia Natural y la Apropiación del Nuevo Mundo". Bogotá: Instituto Colombiano de Antropología e Historia. 2000. p. 185-190.

⁵PHILLIPSON, J.D. "Phytochemistry and Medicinal Plants". En: *Phytochemistry*. Vol. 56 (2001); p. 237-243.

Hoy día se sabe que la corteza de la quina contiene más de veinte alcaloides, dentro de los cuales dos pares de diastereoisómeros, quinina (**1**) y quinidina (**2**), cinchonina (**3**) y cinchonidina (**4**), tienen actividad antimalárica. Estos alcaloides también existen en forma epimérica: epiquinina y epiquinidina, epicinchonina y epicinchonidina, que son inactivos.⁶ La quinidina, además, posee actividad bloqueadora de los canales de sodio y se ha venido utilizando en la prevención y el tratamiento de una amplia variedad de arritmias cardíacas.⁷

La corteza de la planta *Galipea longiflora* de la familia *Rutaceae*, utilizada en el norte de Bolivia para el tratamiento de la leishmaniasis cutánea y el Chagas, es otra fuente natural de compuestos quinolínicos simples, conocidos como chimaninas (**5-8**), y responsables de la actividad frente a varias especies de *Leishmania* y *T. cruzi*.⁸⁻¹⁰ Otras quinolinas aisladas de esta fuente, como la furanoquinolina skimmianina (**9**), también exhiben actividad pero con un porcentaje menor de inhibición.

La camptotecina (**10**), un alcaloide quinolínico monoterpénico extraído de las hojas de la planta *Camptotheca acuminata*, es un potente fármaco

⁶KARLE, J.M.; KARLE, I.L.; GERENA, L. and MILHOUS, W.K. "Stereochemical Evaluation of the Relative Activities of the Cinchona Alkaloids against *Plasmodium falciparum*". En: *Antimicrob. Agents Chemother.* Vol. 36 (1992); p. 1538-1544.

⁷LIU, Y.; CHEN, G-S.; CHEN, Y.; DING, F. and CHEN, J. "Cyclodextrins as Carriers for Cinchona Alkaloids: a pH-Responsive Selective Binding System". En: *Org. Biomol. Chem.* Vol. 3 (2005); p. 2519-2523.

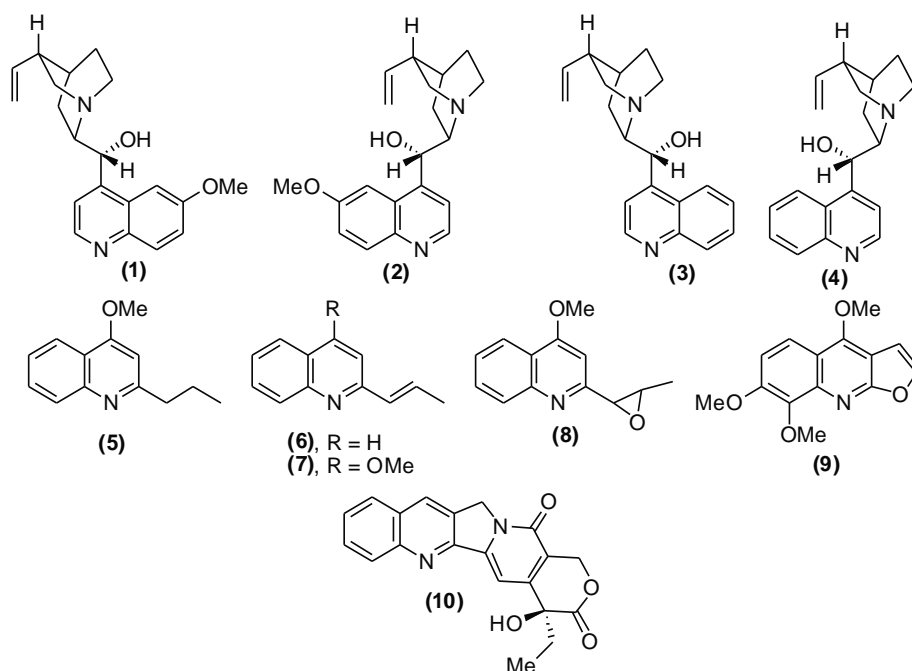
⁸FOURNET, A.; BARRIOS, A.A.; MUÑOZ, B.; HOCQUEMILLER, R.; CAVÉ, A. and BRUNETON, J. "2-Substituted Quinoline Alkaloids as Potential Antileishmanial Drugs". En: *Antimicrob. Agents. Chemother.* Vol. 37 (1993); p. 859-863.

⁹FOURNET, A.; HOCQUEMILLER, R.; ROBLOT, F.; CAVÉ, A.; RICHOMME, P. and BRUNETON, J. "Les Chimamines, Nouvelles Quinoléines Substituées en 2, Isolées d'Une Plante Bolivienne Antiparasitaire: *Galipea longiflora*". En: *J. Nat. Prod.* Vol. 56 (1993); p. 1547-1552.

¹⁰FOURNET, A.; GANTIER, J.C.; GAUTHERED, A.; LEYSALLES, L.; MUNOS, M.H.; MAYRARGUE, J.; MOSCOWITZ, H.; CAVÉ, A. and HOCQUEMILLER, R. "The activity of 2-Substituted Quinoline Alkaloids in BALB/c Mice Infected with *Leishmania donovani*". En: *J. Antimicrob. Chemother.* Vol. 33 (1994); p. 537-544.

anticancerígeno, que ha mostrado actividad promisorio en tripanosomas (*T. brucei* y *T. Cruzi*) y en *L. donovani*.¹¹

Figura 1. Quinolininas naturales con actividad antiprotozoaria.



Sin embargo, el potencial antiprotozoario aprovechable de los sistemas quinolinínicos no se limita a los compuestos naturales. La síntesis de varios grupos de compuestos aminoquinolínicos que se han venido utilizando como la base molecular en el diseño de nuevos antiparasitarios, principalmente antimaláricos, ponen de relieve la importancia de las 8-aminoquinolininas (8-AQ's) y las 4-aminoquinolininas (4-AQ's).

1.1.2. Derivados 8-aminoquinolínicos

A partir de los años 20's se inició la síntesis metódica de fármacos quinolinínicos con actividad antiprotozoaria, dirigidos a combatir el flagelo mundial de la malaria. Sin embargo, tres décadas antes, Paul Ehrlich ya había empleado una

¹¹BODLEY, A.L. and SHAPIRO, T.A. "Molecular and Cytotoxic Effects of Camptothecin, a Topoisomerase I Inhibitor, on Trypanosomes and *Leishmania*". En: Proc. Nat. Acad. Sci. USA. Vol. 92 (1995); p. 3726-3730.

sustancia estructuralmente cercana a la quinolina, el azul de metileno (**11**) (**Figura 2**),¹² para curar la enfermedad en humanos, convirtiéndose en el primer fármaco sintético con actividad antimalárica.

Modificaciones sistemáticas del compuesto natural, quinina; y sintético, azul de metileno, dieron origen en los años sucesivos a un voluminoso arsenal de fármacos quinolínicos con actividad antiprotozoaria, siendo las 8-AQ's las pioneras en la serie. En 1925 científicos alemanes sintetizaron la pamaquina (**12**), el primer compuesto 8-aminoquinolínico eficaz contra las formas preeritrocíticas del *Plasmodium sp.*,¹³ y precursor de la primaquina (**13**), único fármaco actualmente en uso clínico para prevenir las recaídas por *P. vivax*.³ Recientes esfuerzos orientados a mejorar la eficacia y reducir la toxicidad de la primaquina dieron origen a la tafenoquina (**14**), que está siendo investigada en ensayos clínicos por la multinacional GlaxoSmithKline;¹⁴ y a la bulaquina (**15**) obtenida a finales de los años 80's, siendo la 8-AQ antimalárica más reciente en ensayos clínicos.¹⁵

Asimismo, los derivados 8-aminoquinolínicos han demostrado ser agentes efectivos contra otros géneros de *protozoos*. Tal es el caso de la sitamaquina (WR6026) (**16**) actualmente bajo desarrollo por el Walter Reed Army Institute of

¹²VENNERSTROM, J.L.; MAKLER, M.T.; ANGERHOFER, C.K. and WILLIAMS, J.A. "Antimalarial Dyes Revisited: Xanthene, Azines, Oxazines and Thiazines". En: Antimicrob. Agents Chemother. Vol. 39 (1995); 2671-2677.

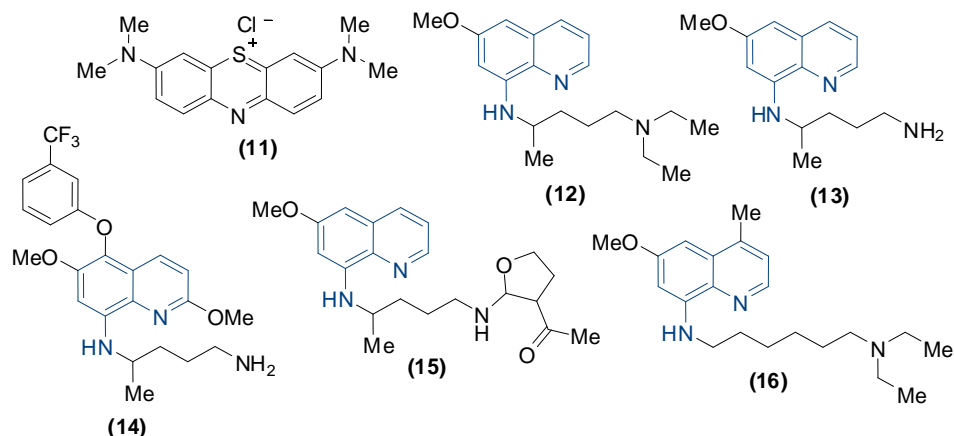
¹³SWEENEY, A.W.; BLACKBURN, C.R.B. and RIECKMANN, K.H. "Short Report: the Activity of Pamaquine, an 8-Aminoquinoline Drug, Against Sporozoite-Induced Infections of *Plasmodium vivax* (New Guinea Strains)". En: Am. J. Trop. Med. Hyg. Vol. 71 (2004); p.187-189.

¹⁴KITCHENER, S.; NASVELD, P. and EDSTEIN, M.D. "Short Report: Tafenoquine for the Treatment of Recurrent *Plasmodium vivax* Malaria". En: Am. J. Trop. Med. Hyg. Vol. 76 (2007); p. 494-496.

¹⁵VALECHA, N.; ADAK, T.; BAGGA, A.K.; ASTHANA, O.P.; SRIVASTAVA, J.S.; JOSHI, H. and SHARMA, V.P. "Comparative Antirelapse Efficacy of CDRI Compound 80/53 (Bulaquine) vs Primaquine in Double Blind Clinical Trial". En: Curr. Sci. Vol. 80 (2001); p. 561-563.

Research y GlaxoSmithKline para el tratamiento de la leishmaniasis visceral,¹⁶ que además ha mostrado alta eficacia frente al *T. cruzi*.¹⁷

Figura 2. Azul de metileno y 8-AQ's con actividad antiprotozoaria.



1.1.3. Derivados 4-aminoquinolínicos

A pesar de su simplicidad molecular las 4-AQ's exhiben diversas actividades biológicas, y algunos de sus derivados son fármacos que actualmente están en uso clínico. Dependiendo de su estructura, son agentes antiparasitarios,¹⁸ antifúngicos,¹⁹ antivirales,²⁰ antitumorales,²¹ analgésicos,²² antiinflamatorios,²³

¹⁶DAVIS, A.J. and KEDZIERSKI, L. "Recent Advances in Antileishmanial Drug Development". *En: Curr. Opin. Investig. Drugs*. Vol. (2005); p. 163-169.

¹⁷CHIARI, E.; OLIVEIRA, A.B.; PRADO, M.A.F.; ALVES, R.J.; GALVAO, L.M.C. and ARAUJO, F.G. "Potential Use of WR6026 as Prophylaxis against Transfusión-Transmitted American Tripanosomiasis". *En: Antimicrob. Agents Chemother*. Vol. 40 (1996); p. 613-615.

¹⁸O'NEILL, P.M.; BRAY, P.G.; HAWLEY, S.R.; WARD, S. and PARK, B.K. "Aminoquinolines-Past, Present, and Future: A Chemical Perspective". *En: Pharmacol. Ther*. Vol. 77 (1998); p. 29-58.

¹⁹TARAMELLI, D.; TOGNAZIOLI, C.; RAVAGNANI, F.; LEOPARDI, O.; GIANNULIS, G. and BOELAERT, J.R. "Inhibition of Intramacrophage Growth of *Penicillium marneffe* by 4-Aminoquinolines". *En: Antimicrob. Agent. Chemother*. Vol. 37 (1993); p. 1450-1455.

²⁰GHOSH, J.; SWARUP, V.; SAXENA, A.; DAS, S.; HAZRA, A.; PAIRA, P.; BANERJEE, S.; MONDAL, N.B. and BASU, A. "Therapeutic Effect of a Novel Anilidoquinoline Derivative, 2-(2-Methylquinoline-4-ylamino)-N-(2-chlorophenyl)acetamide, in Japanese Encephalitis: Correlation with in Vitro Neuroprotection". *En: Int. J. Antimicrob. Agents*. Vol. 32 (2008); p. 349-354.

²¹LANGER, S.W.; SCHMIDT, G.; SØRENSEN, M.; SEHESTED, M. and JENSEN, P.B. "Inhibitors of Topoisomerase II as pH-dependent Modulators of Etoposide-mediated Cytotoxicity¹". *En: Clin. Cancer Res*. Vol. 5 (1999); p. 2899-2907.

inmunoestimuladores²⁴ e hipotensores.²⁵ Varios derivados se utilizan para inducir la remisión en el lupus sistémico erimatoso y la artritis reumatoidea,²⁶ y otros son inhibidores reversibles de la enzima (H+/K+)-ATPasa,²⁷ bloqueadores de los canales de potasio,²⁸ y son útiles en el tratamiento de las arritmias cardíacas.²⁹ El interés en esta clase de compuestos no se limita al campo de la química medicinal, también son importantes agroquímicos debido a sus propiedades fungicidas, insecticidas y pesticidas.³⁰

Las 4-AQ's han demostrado ser la clase de compuestos más importante en el tratamiento y profilaxis de la malaria. La cloroquina (CQ) (**17**) (**Figura 3**), primer fármaco de esta clase conocido desde 1934, surgió como un sustituto eficaz de la quinina. Históricamente ha sido, con mucho, el antimalárico de mayor éxito por su alta eficacia, baja toxicidad y síntesis económica. Sin embargo su utilidad enfrenta ahora graves limitaciones debido al desarrollo de resistencia

²²SHINKAI, H.; ITO, T.; IIDA, T.; KITAO, Y.; YAMADA, H. and UCHIDA, I. "Aminoquinolines: Novel Nociceptin Antagonists with Analgesic Activity". En: *J. Med. Chem.* Vol. 43 (2000); p. 4667-4677.

²³BOYLE, J.T.A. "4-Aminoquinoline Derivatives, Useful as Anti-Inflammatory Agents". En: US Patent 4235908 (1980).

²⁴MACFARLANE, D.E. and MANZEL, L. "Antagonism of Immunostimulatory CpG-Oligodeoxynucleotides by Quinacrine, Chloroquine, and Structurally Related Compounds". En: *J. Immunol.* Vol. 160 (1998); p. 1122-1131.

²⁵WRIGHT, G.C.; WATSON, E.J.; EBETINO, F.F.; LOUGHEED, G.; STEVENSON, B.F.; WINTERSTEIN, A.; BICKERTON, R.K.; HALLIDAY, R.P. and PALS, D.T. "Synthesis and Hypotensive Properties of New 4-Aminoquinolines". En: *Med. Chem.* Vol. 14 (1971); p. 1060-1066.

²⁶WALLACE, D.J. "The Use of Quinacrine (Atabrine) in Rheumatic Diseases: a Reexamination". En: *Sem. Arthr. Rheum.* Vol. 18 (1989); p. 282-297.

²⁷BROWN, T.H.; IFE, R.J.; KEELING, D.J.; LAING, S.M.; LEACH, C.A.; PARSONS, M.E.; PRICE, C.A.; REAVILL, D.R. and WIGGALL, K.J. "Reversible Inhibitors of the Gastric (H+/K+)-ATPase. 1. 1-Aryl-4-methylpyrrolo[3,2-c]quinolines as Conformationally Restrained Analogues of 4-(Arylamino)quinolines". En: *J. Med. Chem.* Vol. 33 (1990); p. 527-533.

²⁸OSTERRIEDER, W. "9-Amino-1,2,3,4-tetrahydroacridine (THA) is a Potent Blocker of Cardiac Potassium Channels". En: *Br. J. Pharmac.* Vol. 92 (1987); p. 521-525.

²⁹THAM, T.C.K.; GUY, S.; SHANKS, R.G. and HARRON, D.W.G. "Dose-dependent α_1 -Adrenoceptor Antagonist Activity of the Anti-arrhythmic Drug, Abanoquil (UK-52,046), without Reduction in Blood Pressure in Man". En: *Br. J. Clin. Pharmac.* Vol. 33 (1992); p. 405-409.

³⁰WALTER, M. "From Serendipity to Design: Making Agrochemicals to Order". En: *Pestic. Outlook.* Vol. 14 (2003); p. 27-31.

en cepas de *P. falciparum* y *P. vivax*.³¹ Sorprendentemente, su análogo cercano AQ-13 (**18**) presenta una poderosa actividad contra la malaria resistente y recientes ensayos clínicos de fase I han demostrado que este compuesto tiene una farmacocinética y una toxicidad muy cercanas a las de la CQ.³²

Pocos años después de la aparición de la CQ, surgió la amodiaquina (AQ) (**19**), activa frente a parásitos resistentes pero con baja tolerabilidad. Se utilizó extensamente hasta la década de 1980 cuando se asoció a graves efectos de agranulocitosis y hepatotoxicidad.^{18,33} Su optimización condujo a la isoquina (**20**) y más recientemente a la N-*t*-butilisoquina (**21**), que evitan la formación *in vivo* de quinonaimina responsable de la toxicidad de la AQ. Actualmente la N-*t*-butilisoquina está siendo evaluada en ensayos clínicos.^{34,35}

Otros análogos estructurales de la AQ que surgieron tempranamente fueron la amopiroquina (**22**), retomada hace 20 años para el tratamiento de la malaria resistente,³⁶ y la pironaridina (**23**) que se ha venido utilizado en el tratamiento

³¹WELLEMS, T.E. and PLOWE, C.V. "Chloroquine-Resistant Malaria". En: *J. Infect. Dis.* Vol. 184 (2001); p. 770-776.

³²MZAYEK, F.; DENG, H.; MATHER, F.J.; WASILEVICH, E.C.; LIU, H.; HADI, C.M.; CHANSOLME, D.H.; MURPHY, H.A.; MELEK, B.H.; TENAGLIA, A.N.; MUSHATT, D.M.; DREISBACH, A.W.; LERTORA, J.J. L. and KROGSTAD, D.J. "Randomized Dose-Ranging Controlled Trial of AQ-13, a Candidate Antimalarial, and Chloroquine in Healthy Volunteers". En: *PLoS Clin. Trials.* Vol. 2 (2007); e6.

³³RAYNES, K.L. "New 4-Aminoquinoline Mannich Base Antimalarials. 1. Effect of an Alkyl Substituent in the 5'-Position of the 4'-Hydroxyanilino Side Chain". En: *J. Med. Chem.* Vol. 42 (1999); p. 2747-2751.

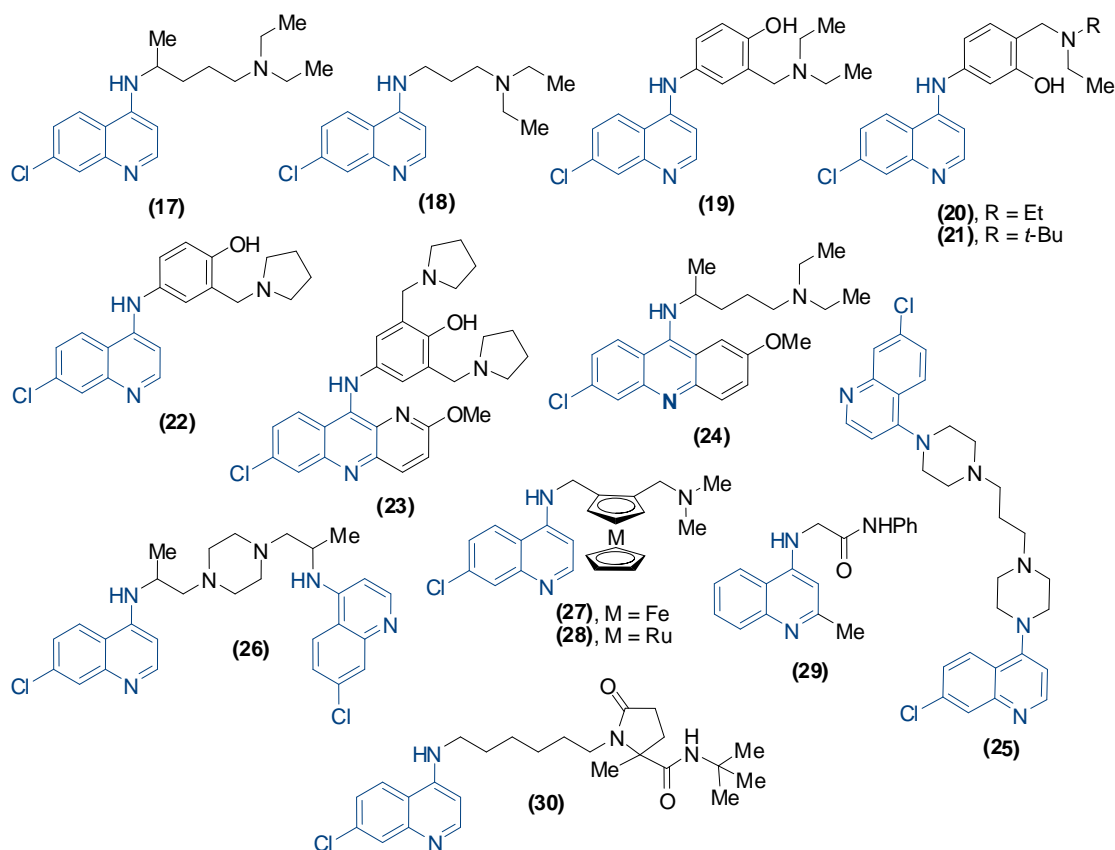
³⁴O'NEILL, P.M.; MUKHTAR, A.; STOCKS, P.A.; RANDLE, L.E.; HINDLEY, S.; WARD, S.A.; STORR, R.C.; BICKLEY, J.F.; O'NEIL, I.A.; MAGGS, J.L.; HUGHES, R.H.; WINSTANLEY, P.A.; BRAY, P.G. and PARK, B.K. "Isoquine and Related Amodiaquine Analogues: A New Generation of Improved 4-Aminoquinoline Antimalarials". En: *J. Med. Chem.* Vol. 46 (2003); p. 4933-4945.

³⁵GELB, M.H. "Drug Discovery for Malaria: a Very Challenging and Timely Endeavour". En: *Curr. Opin. Chem. Biol.* Vol. 11 (2007); p. 440-445.

³⁶GAUDEBOUT, C.; PUSSARD, E.; CLAVIER, F.; GUERET, D.; LE BRAS, J.; BRANDICOURT, O. and VERDIER, F. "Efficacy of Intramuscular Amopyroquin for Treatment of Plasmodium falciparum Malaria in the Gabon Republic". En: *Antimicrob. Agent. Chemother.* Vol. 37 (1993); p. 970-974.

de la malaria *falciparum* y *vivax* en la China;^{18,37} podría llegar a ser un fármaco útil en la lucha mundial contra la malaria, debido a su efectividad frente a estirpes de parásitos multiresistentes y a su doble efecto, esquizonticida y gametocida.^{38,39}

Figura 3. 4-AQ's con actividad antiprotozoaria.



De la misma forma se han sintetizado compuestos con núcleos de acridina que incorporan el fragmento 4-aminoquinolínico. Un ejemplo es la quinacrina (**24**), también conocida como mepacrina o atebrina, desarrollada en los años 20's e

³⁷GUPTA, S.; THAPAR, M.M.; MARIGA, S.T.; WERNSDORFER, W.H. and BJÖRKMAN, A. "Plasmodium falciparum: in vitro Interactions of Artemisinin with Amodiaquine, Pyronaridine, and Chloroquine". *En: Exp. Parasit.* Vol. 100 (2002); p. 28-35.

³⁸DUTTA, G.P.; PURI, S. K.; AWASTHI, A.; MISHRA, M. and TRIPATHI, R. "Pyronaridine: an Effective Antimalarial Against Multidrug-Resistant Malaria". *En: Life Sci.* Vol. 67 (2000); p. 759-763.

³⁹CHAVALITSHEWINKOON-PETMITR, P.; PONGVILAIRAT, G.; AUPARAKKITANON, S. and WILAIRAT, P. "Gametocytocidal Activity of Pyronaridine and DNA Topoisomerase II Inhibitors Against Multidrug-Resistant *Plasmodium falciparum* in vitro". *En: Parasitol. Int.* Vol. 48 (2000); p. 275-280.

introducida a la terapia antimalárica en 1930. Su uso en la clínica fue opacado por la superioridad del entonces poderoso fármaco emergente CQ.²⁶ Asimismo, las bis-4-aminoquinolinas (**25,26**) son prototipos atractivos en el desarrollo de antimaláricos,⁴⁰ al igual que metaloquinas como la ferroquina (**27**), un firme candidato a fármaco, y la rutenocina (**28**).^{41,42}

Estudios más recientes en sistemas 4-aminoquinolínicos han dado origen a un promisorio grupo de moléculas líder activas contra la leishmaniasis y la tripanosomiasis. Es el caso de la 2-(2-metilquinolin-4-ilamino)-N-fenilacetamida (**29**), altamente eficaz frente a la *Leishmania sp.*,⁴³ y de la 4-aminoquinolina- γ -lactama (**30**), que inhibe el crecimiento del *T. brucei*.⁴⁴

El conocimiento exacto del modo de acción de estos fármacos podría ser de gran utilidad para el diseño racional de nuevas moléculas efectivas, pero los estudios disponibles acerca del mecanismo de acción de las 4-AQ's en parásitos *protozoos* no son definitivos y se restringen a interacciones con los parásitos de la malaria, y especialmente con *P. falciparum*, la especie que produce la forma de malaria más mortal. El interés de las 4-AQ's para combatir leishmanias y tripanosomas es apenas reciente por lo que exploraciones en este campo no han tenido lugar.

⁴⁰RAYNES, K. "Invited Review Bisquinoline Antimalarials: their Role in Malaria Chemotherapy". En: *Int. J. Parasitol.* Vol. 29 (1999); p. 367-379.

⁴¹BLACKIE, M.A. and CHIBALE, K. "Metallocene Antimalarials: The Continuing Quest". En: *Metal-Based Drugs*. Vol. 2008 (2008); p. 1-10.

⁴²DAHER, W.; BIOT, C.; FANDEUR, T.; JOUIN, H.; PELINSKI, L.; VISCOGLIOSI, E.; FRAISSE, L.; PRADINES, B.; BROCARD, J.; KHALIFE, J. and DIVE, D. "Assessment of *Plasmodium falciparum* Resistance to Ferroquine (SSR97193) in Field Isolates and in W2 Strain under Pressure". En: *Malar. J.* Vol. 5 (2006); p. 1-8.

⁴³SAHU, N.P.; PAL, C.; MANDAL, N.B.; BANERJEE, S.; RAHA, M.; KUNDU, A.P.; BASU, A.; GHOSH, M.; ROY, K.; and BANDYOPADHYAY, S. "Synthesis of a Novel Quinoline Derivative, 2-(2-Methylquinolin-4-ylamino)-N-phenylacetamide: a Potential Antileishmanial Agent". En: *Bioorg. Med. Chem.* Vol. 10 (2002); p. 1687-1693.

⁴⁴MUSONDA, C.C.; GUT, J.; ROSENTHAL, P.J.; YARDLEY, V.; CARVALHO DE SOUZA, R.C. and CHIBALE, K. "Application of Multicomponent Reactions to Antimalarial Drug Discovery. Part 2: New Antiplasmodial and Antitrypanosomal 4-Aminoquinoline γ - and δ -Lactams Via a 'Catch and Release' Protocol". En: *Bioorg. Med. Chem.* Vol. 14 (2006); p. 5605-5615.

1.2. Diana terapéutica y mecanismo de acción de las 4-AQ's en parásitos *Plasmodium sp.*

Los parásitos de la malaria son patogénicos sólo durante la parte de su ciclo de vida cuando están presentes en los glóbulos rojos del huésped. Durante esta etapa, los plasmodios ingieren el citosol de los eritrocitos en un organelo especializado de carácter ácido (pH 5.0-5.5) conocido como vacuola digestiva, a través de una estructura llamada citostoma. En este compartimiento un 60-80% de la hemoglobina (**31**) del anfitrión es degradada enzimáticamente en aminoácidos que el parásito utiliza como alimento.^{45,46} Durante el proceso, grandes cantidades de hemo (ferroprotoporfirina IX o Fe(II)PPIX) (**32**), tóxico para el parásito, son liberados y oxidados a hematina (aqua/hidroxferriprotoporfirina IX o H₂O/OH-Fe(III)PPIX) (**33**).⁴⁷ Posteriormente este producto oxidado es biocristalizado casi en su totalidad en un dímero insoluble conocido como hemozoína o pigmento malárico (**34**) (**Esquema 1**), mediante un mecanismo de destoxificación todavía incierto que protege al parásito de sufrir daño.^{48,49}

⁴⁵EGAN, T.J. "Physico-Chemical Aspects of Hemozoin (Malaria Pigment) Structure and Formation". En: *J. Inorg. Biochem.* Vol. 91 (2002); p. 19-26.

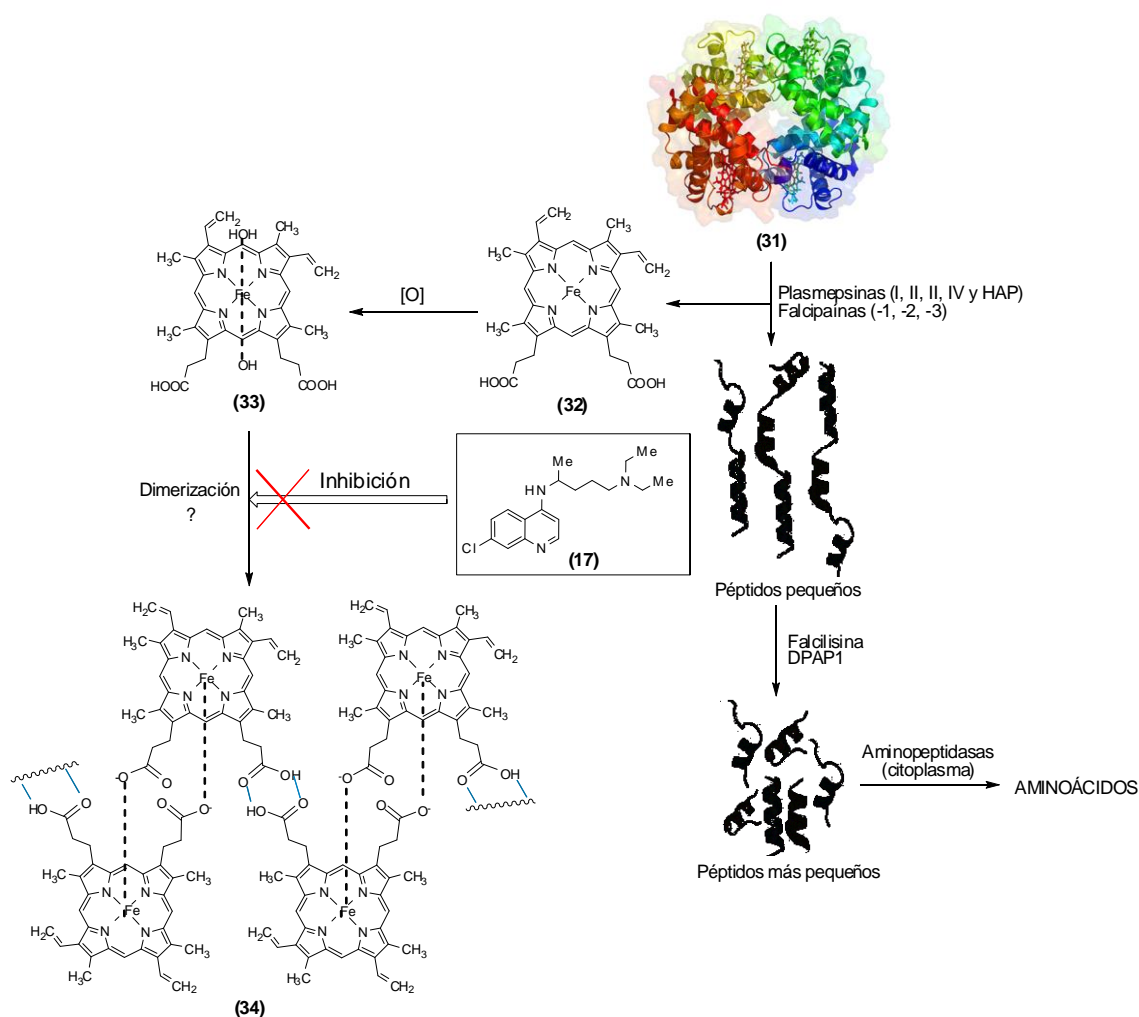
⁴⁶GOLDBERG, D.E. "Hemoglobin Degradation". En: *CTMI.* Vol. 295 (2005); p. 275-291.

⁴⁷EGAN, T.J. "Haemozoin Formation as a Target for the Rational Design of New Antimalarials". En: *Drug Des. Rev.* Vol. 1 (2004); p. 93-110.

⁴⁸PORTELA, C.; AFONSOA, C.M.M.; PINTOA, M.M.M. and RAMOSB, M.J. "Computational Studies of New Potential Antimalarial Compounds – Stereoelectronic Complementarity with the Receptor". En: *J. Comput. Aided Mol. Design.* Vol. 17 (2003); p. 583-595.

⁴⁹HÄNSCHEID, T.; EGAN, T.J. and GROBUSCH, M.P. "Haemozoin: from Melatonin Pigment to Drug Target, Diagnostic Tool, and Immune Modulator". En: *Lancet Infect. Dis.* Vol. 7 (2007); p. 675-685.

Esquema 1. Ruta metabólica de la hemoglobina en la vacuola digestiva del *P. falciparum* y etapa en que actúan los fármacos 4-aminoquinolónicos.



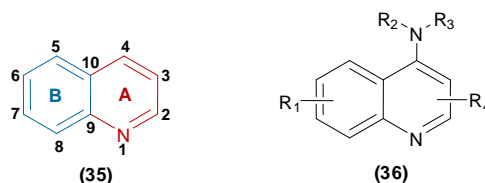
Se ha demostrado que la CQ (17) y 4-AQ's relacionadas actúan inhibiendo el proceso de formación de la β -hematina (hemozoína sintética) por lo que se presume que la hematina libre y el complejo fármaco-hematina en el medio celular reactivo del parásito desencadenan una serie de reacciones, aun sin aclarar,⁴⁷ que conllevan a la muerte del parásito. Desafortunadamente, no se tiene certeza del mecanismo de acción de los fármacos, y son varias las hipótesis que se han formulado para tratar de explicarlo. Una posibilidad es que las 4-AQ's forman complejos con la hematina libre, impidiendo la formación de

la hemozoína.⁵⁰ Otra posibilidad plantea que estos fármacos pueden interactuar directamente con la superficie del cristal de la hemozoína, estorbando su crecimiento.⁵¹ La tercera hipótesis propone un modelo que es esencialmente un híbrido de la dos anteriores; sugiere que la CQ se asocia a la hemozoína, pero que es el complejo fármaco-hematina y no el fármaco libre el que interactúa con el cristal de hemozoína para inhibir su crecimiento.⁵² La hipótesis más reciente propone que los análogos de la CQ pueden interrumpir la formación de hemozoína por el desplazamiento de moléculas de hematina que están unidas a una proteína llamada HRP-2 presuntamente involucrada en el proceso de biocristalización.⁵³

1.3. Construcción de 4-AQ's

Las 4-AQ's (**36**) son compuestos derivados de la quinolina (**35**), un heterociclo de nitrógeno caracterizado por una estructura de doble-anillo de seis miembros, que contiene un anillo (**B**) de benceno fusionado con otro anillo (**A**) de piridina sobre dos átomos de carbono adyacentes.

Figura 4. Estructura de la quinolina y 4-AQ's derivadas.



⁵⁰DORN, A.; VIPPAGUNTA, S.R.; MATILE, H.; JAQUET, C.; VENNERTSTROM, J.L. and RIDLEY, R.G. "An Assessment of Drug-Haematin Binding as a Mechanism for Inhibition of Haematin Polymerisation by Quinoline Antimalarials". *En: Biochem. Pharmacol.* Vol. 55 (1998); p. 727-736.

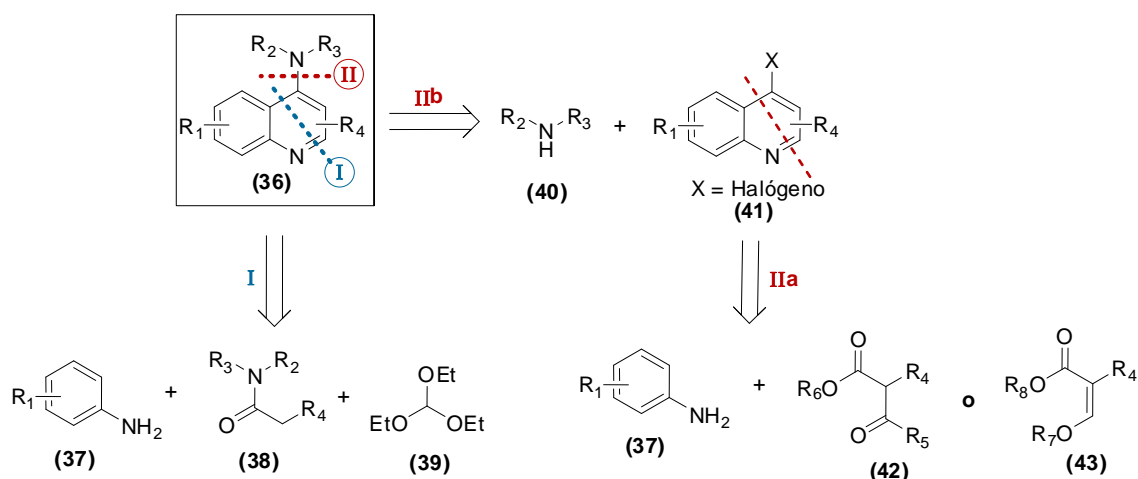
⁵¹PAGOLA, S.; STEPHENS, P.W.; BOHLE, D.S.; KOSAR, A.D. and MADSEN, S.K. "The Structure of Malaria Pigment Beta-Haematin". *En: Nature.* Vol. 404 (2000); p. 307-310.

⁵²SULLIVAN, D.J.; GLUZMAN, I.Y.; RUSSELL, D.G. and GOLDBERG, D.E. "On the Molecular Mechanism of Chloroquine's Antimalarial Action". *En: Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* Vol. 93 (1996); p. 11865-11870.

⁵³CHOI, C.Y.H.; CERDA, J.F.; CHU, H.A.; BABCOCK, G.T. and MARLETTA, M.A. "Spectroscopic Characterization of the Heme-Binding Sites in *Plasmodium falciparum* Histidine-Rich Protein 2" *En: Biochemistry.* Vol. 38 (1999); p. 16916-16924.

Las estrategias disponibles para acceder al esqueleto de la quinolina son herramientas de colosal importancia para la obtención de estructuras derivadas que juegan un papel clave en la química heterocíclica y medicinal. Los métodos más usados incluyen reacciones convencionales como la síntesis de Skraup, Doebner-von Miller y Combes. Estos enfoques clásicos así como las variantes más modernas se basan en la utilización de precursores nucleófilos no heterocíclicos como aminas primarias aromáticas, particularmente anilinas, y reactivos electrófilos como compuestos carbonílicos.⁵⁴ La mayoría de los métodos actuales para la síntesis de 4-AQ's son variaciones y extensiones de los métodos clásicos anteriormente mencionados.

Esquema 2. Análisis retrosintético de 4-AQ's.



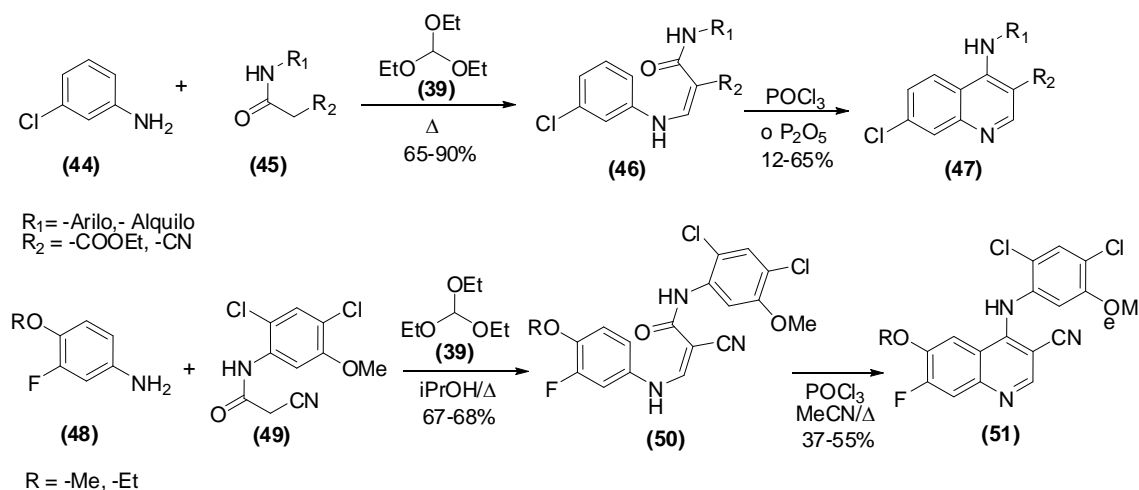
Una aproximación retrosintética sugiere dos rutas principales para la preparación de 4-AQ's (36): 1) formación de uniones N_1-C_2 y C_4-C_{10} , utilizando anilinas (37), amidas (38) y trietil ortoformiato (39) en una sola etapa; y 2) envuelve dos etapas: la primera consiste en la formación de uniones N_1-C_2 y C_4-C_{10} a través de una heterociclación de anilinas (37) con β-cetoésteres (42) o ésteres α,β-insaturados (43), y la segunda implica la creación del enlace $C_4-N_{amínico}$, mediante una reacción de sustitución nucleofílica aromática (S_NAr) entre aminas (40) y 4-haloquinolinas (4-HQ's) (41) (Esquema 2). Estas últimas

⁵⁴KOUZNETSOV, V.V.; VARGAS, L.Y. and MELENDEZ, C.M. "Recent Progress in the Synthesis of Quinolines". *En: Curr. Org. Chem.* Vol. 9 (2005); p. 141-161.

son consideradas precursores claves en la síntesis de fármacos análogos de la CQ.⁵⁵

1.3.1. A partir de anilinas, amidas y trietil ortoformiato

Esquema 3. Síntesis de 4-AQ's por el método de Price-Boekelheide.



Price y Boekelheide elaboraron un método de síntesis general de quinolinas que introduce directamente un grupo amino en la posición 4 del núcleo quinolínico (**47,51**).^{56,57} La síntesis es llevada a cabo por la ciclodeshidratación de un intermediario β-anilinoacrilamida (**46,50**) obtenido previamente por la reacción entre anilinas (**44,48**), amidas (**45,49**) y trietil ortoformiato (**39**) (**Esquema 3**). Aunque es de esperarse que el cierre del anillo ocurra sobre cualquiera de las dos posiciones *orto* reactivas de las *meta*-anilinas (**44**), para dar las respectivas quinolinas 7- y 5-sustituidas, los autores observaron que la

⁵⁵VARDANYAN, R.S. and HRUBY, V.J. "Synthesis of Essential Drugs". Elsevier. 39 (2006); p. 559-582.

⁵⁶PRICE, C.C. and OEKELHEIDE, V. "Synthesis of Substituted 4-Aminoquinolines". *En: J. Am. Chem. Soc.* Vol. 68 (1946); p. 1246-1250.

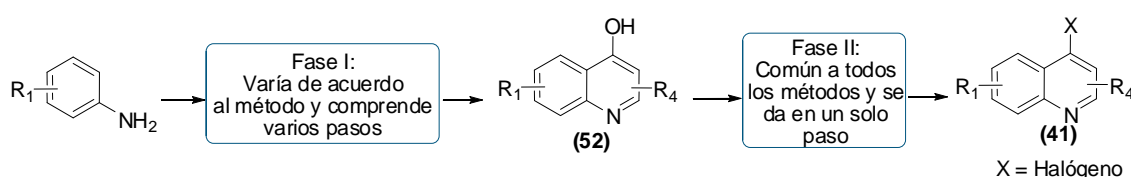
⁵⁷BOSCHELLI, D.H.; WU, B.; YE, F.; DURUTLIC, H.; GOLAS, J.M.; LUCAS, J. and BOSCHELLI, F. "Facile Preparation of New 4-Phenylamino-3-quinolinecarbonitrile Src Kinase Inhibitors via 7-Fluoro Intermediates: Identification of Potent 7-Amino Analogs". *En: Bioorg. Med. Chem.* Vol.16 (2008); p. 405-412.

reacción es regioselectiva hacia la formación del isómero 7-sustituido (**47**); no obstante los rendimientos alcanzados tienden a ser bajos.

1.3.2. A partir de anilinas y ésteres α,β -insaturados o β -cetoésteres

Los métodos de preparación de los precursores 4-HQ's (**41**) (**Esquema 4**), abordando la ruta 2 del esquema retrosintético, se podrían ilustrar, *grosso modo*, como un proceso que involucra dos fases fundamentales: la primera se orienta a la obtención de un intermediario 4-hidroxiquinolina (**52**), que comprende varios pasos y varía de acuerdo al método; y la segunda se dirige a la preparación de 4-HQ's (**36**), que se da en un solo paso y puede ser común a todos los métodos. En esta segunda fase generalmente se emplean agentes bromurantes como POBr_3 y PBr_3 , o clorurante como POCl_3 .

Esquema 4. Proceso general para la síntesis de 4-HQ's.



Dentro de los métodos sintéticos para obtener las 4-HQ's, el protocolo de Price-Roberts es quizás el más extensamente empleado.⁵⁸⁻⁶¹ Envuelve la condensación entre un diéster α,β -insaturado como el etoximalonato de etilo (**54**) y una anilina sustituida (**53**), lo cual permite el ensamble de 4-HQ's (**55**) (**Esquema 5**) con diversos sustituyentes en varias posiciones del anillo B. Es común la elección de este método para acceder al precursor 4,7-

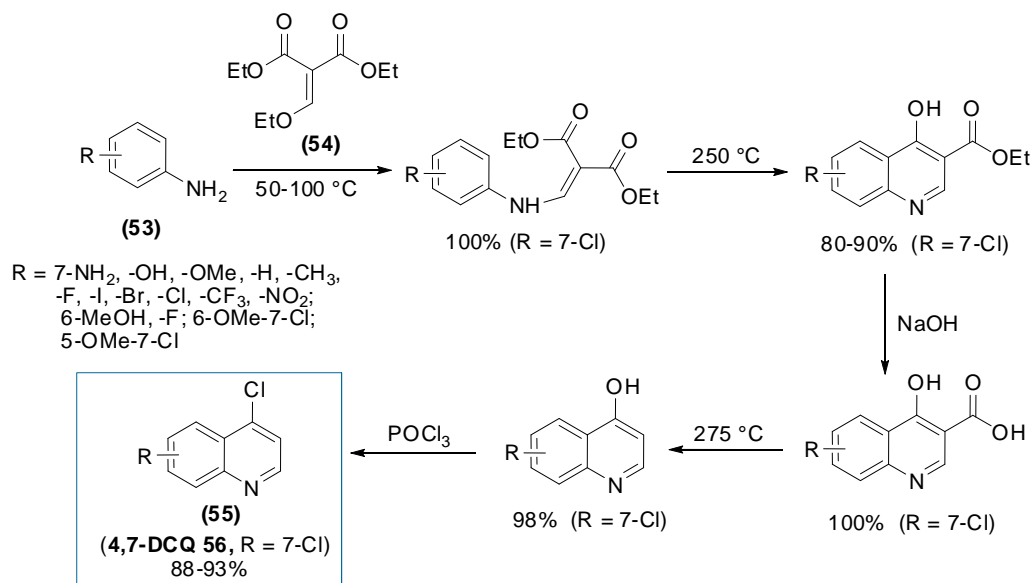
⁵⁸PRICE, C.C. and ROBERTS, R.M. "The Synthesis of 4-Hydroxyquinolines. I. Through Ethoxymethylenemalonic Ester". *En: J. Am. Chem. Soc.* Vol. 68 (1946); p. 1204-1208.

⁵⁹SNYDER, H.R.; FREIER, H.E.; KOVACIC, P. and VAN HEYNINGEN, E.M. "Synthesis of 4-Hydroxyquinolines. VIII. Some Halogen Containing 4-Aminoquinoline Derivatives". *En: J. Am. Chem. Soc.* Vol. 69 (1947); p. 371-374.

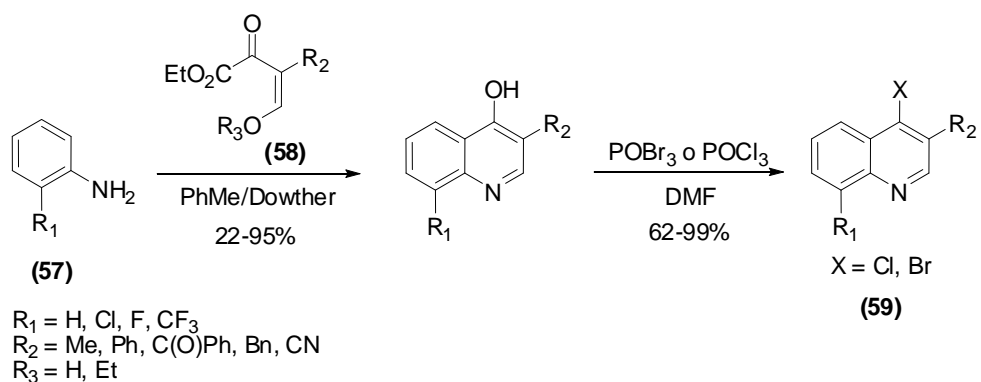
⁶⁰KASCHULA, C.H.; EGAN, T.J.; HUNTER, R.; BASILICO, N.; PARAPINI, S.; TARAMELLI, D.; PASINI, E. and MONTI, D. "Structure-Activity Relationships in 4-Aminoquinoline Antiplasmodials. The Role of the Group at the 7-Position". *En: J. Med. Chem.* Vol. 45 (2002); p. 3531-3539.

dicloroquinolina (4,7-DCQ) (**56**),^{55,58-61} necesario para la síntesis de CQ, AQ y sus análogos estructurales.

Esquema 5. Síntesis de 4-cloroquinolinas por el método de Price-Roberts.



Esquema 6. Síntesis de 4-HQ's 3,8-sustituidas.

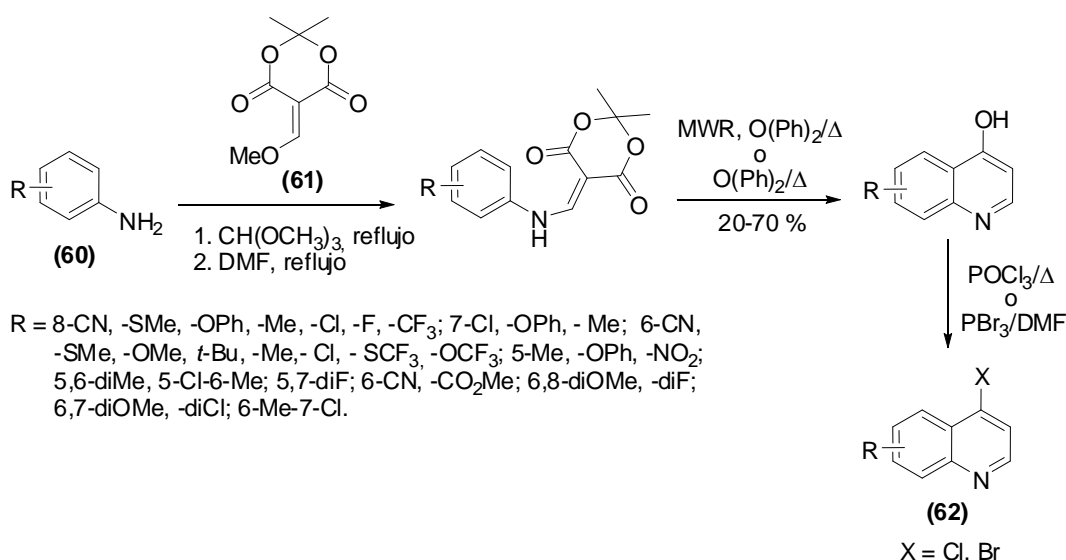


⁶¹DE, D.; KROGSTAD, F.M.; BYERS, L.D. and KROGSTAD, D.J. "Structure-Activity Relationships for Antiplasmodial Activity among 7-Substituted 4-Aminoquinolines". *En: J. Med. Chem.* Vol. 41 (1998); p. 4918-4926.

⁶²VIPPAGUNTA, S.R.; DORN, A.; MATILE, H.; BHATTACHARJEE, A.K.; KARLE, J.M.; ELLIS, W.Y.; RIDLEY, R.G. and VANNERSTROM, J.L. "Structural Specificity of Chloroquine-Hematin Binding Related to Inhibition of Hematin Polymerization and Parasite Growth". *En: J. Med. Chem.* Vol. 42 (1999); p. 4630-4639.

También es posible obtener 4-HQ's sustituidas no sólo en el anillo A, sino también en la posición 3 del anillo B (**59**), empleando anilinas (**57**) y cetoésteres α,β -insaturados sustituidos en la posición α (**58**) (**Esquema 6**).⁶³

Esquema 7. Síntesis de 4-HQ's usando metoximetileno del ácido Meldrum.



Otros trabajos se basan en el método implementado por Briehl y colaboradores que utilizan anilinas (**60**) y metoximetileno del ácido Meldrum (**61**) (**Esquema 7**).⁶⁴⁻⁶⁶ La estrategia tiene la ventaja de proporcionar las 4-HQ's (**62**) en sólo tres pasos. Sin embargo esta reacción requiere altas temperaturas (>300 °C) y es notoriamente sucia. Además, cuando se utilizan anilinas *meta*-sustituidas se

⁶³HU, B.; JETTER, J.; KAUFMAN, D.; SINGHAUS, R.; BERNOTAS, R.; UNWALLA, R.; QUINET, E.; SAVIO, D.; HALPERN, A.; BASSO, M.; KEITH, J.; CLERIN, V.; CHEN, L.; LIU, Q-Y.; FEINGOLD, I.; HUSELTON, C.; AZAM, F.; GOOS-NILSSON, A.; WILHELMSSON, A.; NAMBI, P. and WROBEL, J.H. "Further modification on Phenyl Acetic Acid Based Quinolines as Liver X Receptor Modulators". *En: Bioorg. Med. Chem.* Vol. 15 (2007); p. 3321-3333.

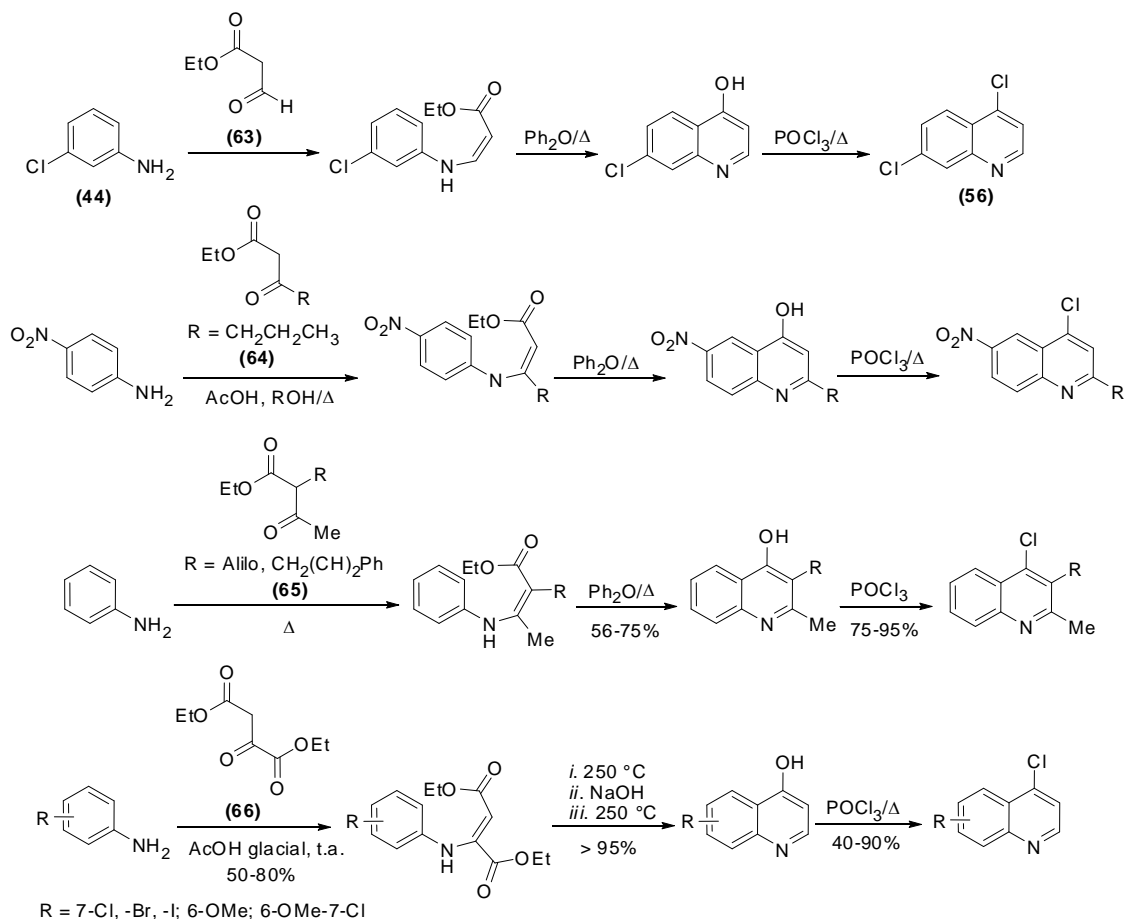
⁶⁴BRIEHL, H.; LUKOSCH, A. and WENTRUP, C. "Reactive Nitrogenous Molecules from Meldrum's Acid Derivatives, Pyrrole-2,3-diones, and Isoxazolones". *En: J. Org. Chem.* Vol. 49 (1984); p. 2772-2779.

⁶⁵MARGOLIS, B.J.; LONG, K.A.; LAIRD, D.L.T.; RUBLE, J.C. and PULLEY, S.R. "Assembly of 4-Aminoquinolines via Palladium Catalysis: A Mild and Convenient Alternative to S_NAr Methodology". *En: J. Org. Chem.* Vol. 72 (2007); p. 2232-2235.

⁶⁶MADRID, P.B.; SHERRILL, J.; LIOU, A.P.; WEISMAN, J.L.; DERISI, J.L. and R. GUY, K. "Synthesis of Ring-Substituted 4-Aminoquinolines and Evaluation of their Antimalarial Activities". *En: Bioorg. Med. Chem. Lett.* Vol. 15 (2005); p. 1015-1018.

generan ambos regioisómeros en cantidades cuantificables, donde el producto 7-sustituido se favorece sobre el 5-sustituido. La separación de estos isómeros puede ser bastante difícil dependiendo de la naturaleza y tamaño de los sustituyentes.

Esquema 8. Síntesis de 4-HQ's usando β -cetoésteres.



La química de las reacciones de β -cetoésteres con anilinas, también es aprovechada para acceder a 4-HQ's variadamente sustituidas, esenciales en la síntesis de potenciales fármacos. Algunos procedimientos importantes incluyen el éster etílico del ácido formilacético (**63**),⁶⁷ 3-oxohexanoato de etilo (**64**),⁶⁸ etil-

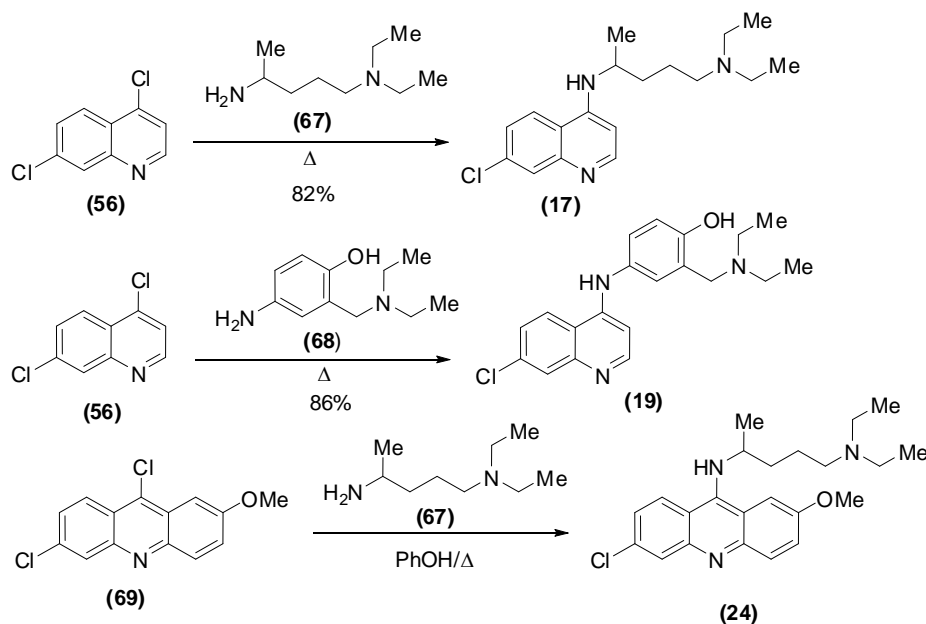
⁶⁷NORTHEY, E.H. and DREISBACH, P.F. "Preparación of 4-Hidroxiquinolines". U.S. Pat. 2478125 (1949).

⁶⁸JIANG, J.; LIN, P.; HOANG, M.; CHANG, L.; TAN, C.; FEIGNER, S.; PALYHA, O.C.; HRENIUK, D.L.; PAN, J.; SAILER, A.W.; MORIN, N.R.; MACNEIL, D.J.; HOWARD, A.D.; VAN DER PLOEG, L.H.T.; GOULET, M.T. and DEVITA R.J. "Aminoquinoline Melanin-Concentrating Hormone 1-Receptor (MCH1R) Antagonists". *En: Bioorg. Med. Chem. Lett.* Vol. 16 (2006); p. 5275-5279.

2-sustituido-4-pentanoato de etilo (**65**),⁶⁹ o éster etoximetilomalónico (**66**) (Esquema 8).⁷⁰

1.3.3. Ensamble de 4-AQ's: condensación entre 4-HQ's y aminas

Esquema 9. Síntesis de reconocidos fármacos 4-aminoquinolínicos a partir de 4,7-DCQ y 6,9-dicloro-2-metoxiacridina.



Históricamente el ensamble de 4-AQ's implica una reacción S_NAr entre una amina deseada y el precursor 4-HQ. De esta manera reconocidos fármacos 4-aminoquinolínicos con potencial actividad antiprotozoaria como la CQ, 7-cloro-4-(4-dietilamino-1-metilbutilamino)quinolina (**17**), y la AQ, 4-[(7-cloro-4-quinilil)amino]- α -dietilamino-*o*-cresol (**19**), han sido obtenidos a partir de la reacción de 4,7-DCQ (**56**) con 4-dietilamino-1-metilbutilamina (**67**) y *p*-aminofenol (**68**), respectivamente.^{71,72} De la misma forma la quinacrina, 6-cloro-

⁶⁹TEMPONE, A.G.; MELO, A.C.; DA SILVA, P.; BRANDT, C.A.; MARTINEZ, F.S.; BORBOREMA, S.E.T.; DA SILVEIRA, M.A.B. and DE ANDRADE, H.F. "Synthesis and Antileishmanial Activities of Novel 3-Substituted Quinolines". *En: Antimicrob. Agents Chemother.* Vol. 49 (2005); p. 1076-1080.

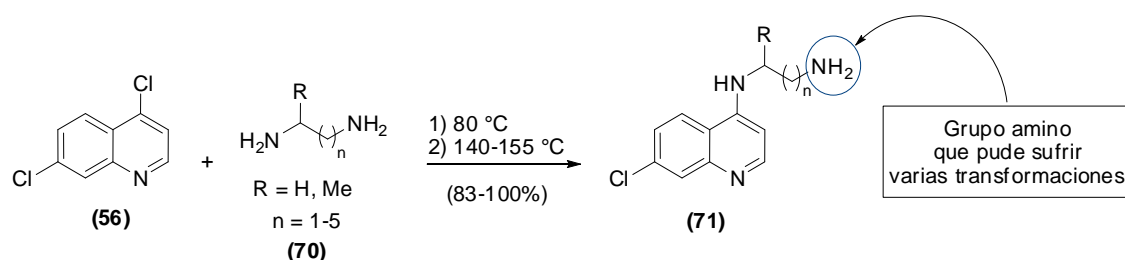
⁷⁰SURREY, A.R. and HAMMER, H.F. "Some 7-Substituted 4-Aminoquinoline Derivatives". *En: J. Am. Chem. Soc.* Vol. 68 (1946); p. 113-116.

⁷¹DRAKE, N.L.; CREECH, H.J.; DRAPER, D.; GARMAN, J.A.; HAYWOOD, S.; PECK, R.M.; WALTON, E. and VAN HOOK, J.O'N. "Synthetic Antimalarials. The Preparation and Properties of 7-Chloro-4-(4-

9-(4-dietilamino-1-metilbutilamino)-2-metoxiacridina (**24**), se puede preparar haciendo reaccionar 6,9-dicloro-2-metoxiacridina (**69**) con la anteriormente mencionada 4-dietilamino-1-metilbutilamina (**67**) (**Esquema 9**).⁷³

Un gran número de trabajos reportados sobre síntesis de 4-AQ's, emplean α,ω -diaminoalcanos (α,ω -DAA) (**70**),^{44,74-76} que al reaccionar con la 4,7-DCQ (**56**) genera una 7-cloro-4-aminoquinolina (**71**) (**Esquema 10**) poseyendo una función amino primaria libre en la cadena lateral, susceptible de ser modificada. La reacción se puede llevar a cabo en presencia de fenol,⁷⁷ o ausencia de disolvente con la amina en exceso estequiométrico. El fenol para esta reacción ha caído en desuso debido a que es un disolvente propenso a polimerizarse.⁷⁷

Esquema 10. Síntesis de 1-(7'-cloro-4-aminoquinolin)- ω -diaminas.



diethylamino-1-methylbutylamino)-quinoline (SN-7618)". En: *J. Am. Chem. Soc.* Vol. 68 (1946); p. 1214-1216.

⁷²BURCKHALTER, J.H.; TENDICK, F.H.; JONES, E.M.; JONES, P.A.; HOLCOMB, W.F. and RAWLINS, A.L. "Aminoalkylphenols as Antimalarials. II. (Heterocyclic-amino)- α -amino- α -cresols. The Synthesis of Camoquin". En: *J. Am. Chem. Soc.* Vol. 70 (1948); p.1363-1373.

⁷³MIETZSCH, F. and MAUSS, H. "Basically Substituted Amino-Acridine Derivatives". En: U.S. Pat. 2113357 (1938).

⁷⁴MADRID, P.B.; WILSON, N.T.; DERISI, J.L. and GUY, R.K. "Parallel Synthesis and Antimalarial Screening of a 4-Aminoquinoline Library". En: *J. Comb. Chem.* Vol. 6 (2004); p.437-442.

⁷⁵SOLOMON, V.R.; PURI, S.K.; SRIVASTAVA, S.K. and KATTI, B. "Design and Synthesis of New Antimalarial Agents from 4-Aminoquinoline". En: *Bioorg. Med. Chem.* Vol. 13 (2005); p. 2157-2165.

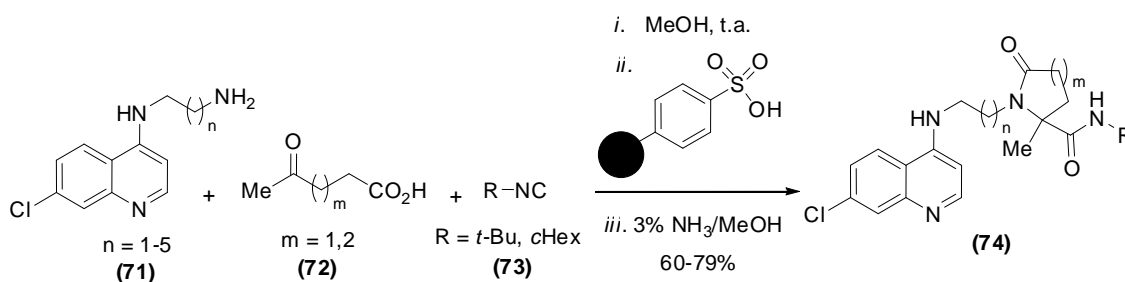
⁷⁶MUSONDA, C.C.; LITTLE, S.; YARDLEY, V. and CHIBALE, K. "Application of Multicomponent Reactions to Antimalarial Drug Discovery. Part 3: Discovery of Aminoxazole 4-Aminoquinolines with Potent Antiplasmodial Activity *in vitro*". En: *Bioorg. Med. Chem. Lett.* Vol. 17 (2007); p. 4733-4736.

⁷⁷SURREY, A.R. and CUTLER, R.A. "The Role of Phenol in the Reaction of 4,7-Dichloroquinoline with Novol Diamine". En: *J. Am. Chem. Soc.* Vol. 73 (1951); p. 2623-2626.

La literatura examinada revela que la síntesis de 1-(7'-cloro-4-aminoquinolin)- ω -diaminas (**71**) (**Esquema 10**) y la posterior transformación del grupo amino terminal de la cadena lateral, es una de las principales estrategias empleadas en la búsqueda de nuevos fármacos 4-aminoquinolínicos con actividad antiprotozoaria. La versatilidad química de este grupo amino permite incorporar estructuras de todo tipo, incluyendo pequeños anillos heterocíclicos, cuya presencia ha demostrado mejorar los parámetros fisicobioquímicos de los fármacos antimaláricos frente a estirpes de parásitos resistentes.^{44,78,79}

Un procedimiento elegante de este tipo de estrategia fue llevado a cabo por Musonda y colaboradores,⁴⁴ quienes utilizaron una reacción de Ugi 3-componentes 4-centros, que permitió transformar de forma rápida y eficaz el grupo amino primario de la cadena lateral de 4-AQ's en anillos γ - y δ -lactámicos (**74**), a partir de 4-AQ's (**71**), cetoácidos (**72**) e isocianidas (**73**) (**Esquema 11**). Las lactamas sintetizadas representan una nueva clase de compuestos con actividad dual, antitripanosoma y antiplasmodio.

Esquema 11. Acceso a 4-AQ's γ - y δ -lactamas a través de la síntesis de Ugi 3-componentes 4-centros.



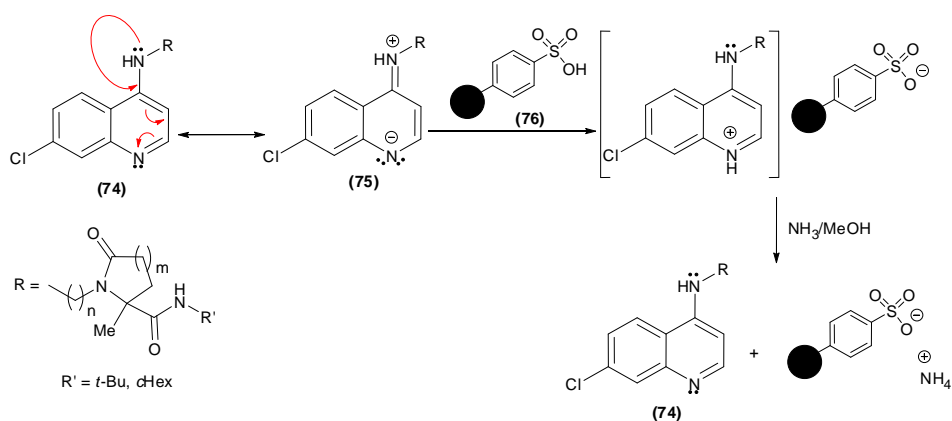
La novedad de esta síntesis reside en el uso por primera vez, en reacciones de Ugi, de un protocolo de “captura y liberación” que se vale de reactivos

⁷⁸SOLOMON, V.R.; HAQ, W.; SRIVASTAVA, K.; PURI, S.K. and KATTI, S.B. “Synthesis and Antimalarial Activity of Side Chain Modified 4-Aminoquinoline Derivatives”. *En: J. Med. Chem.* Vol. 50 (2007); p. 394-398.

⁷⁹MADRID, P.B.; LIOU, A.P.; DERISI, J.L. and GUY, R.K. “Incorporation of an Intramolecular-Hydrogen Bonding Motif in the Side Chain of 4-Aminoquinolines Enhances Activity Against Drug-Resistant *P. falciparum*”. *En: J. Med. Chem.* Vol. 49 (2006); p. 4535-4543.

soportados sobre resinas poliméricas para aislar y purificar los productos de reacción. Esto se pudo lograr gracias a la basicidad inducida, por efectos de resonancia, sobre el nitrógeno del anillo quinolínic de las 4-AQ's (**74**) que les permite unirse selectivamente mediante enlace iónico a un reactivo como el ácido *p*-toluensulfónico anclado sobre una resina macroporosa (**75**) (**Esquema 12**). La separación y recuperación de los productos se hace a través simples procedimientos de filtración, lavado y basificación.

Esquema 12. Aislamiento y purificación de 4-AQ's vía protocolo de "captura y liberación".

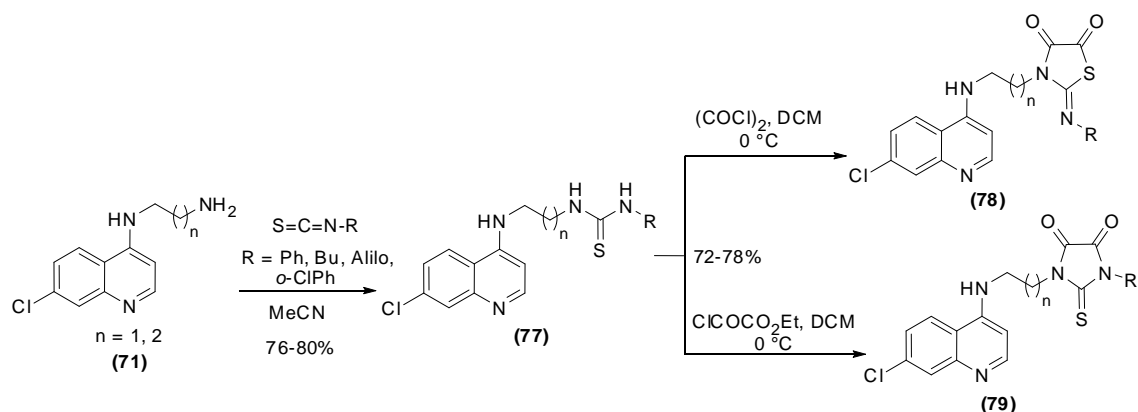


En un estudio reciente Sunduru y colaboradores funcionalizaron la cadena lateral de 4-AQ's (**71**) con núcleos de tiazolidindiona (**78**) e imidazolidindiona (**79**),⁸⁰ que se obtuvieron por la ciclación de un intermediario 7-cloro-4-aminotiourea (**77**) (**Esquema 13**). Las nuevas moléculas sintetizadas resultaron tener actividades antiplasmodio *in vitro* cercanas a la CQ.

Dentro de este contexto, llama poderosamente la atención la posibilidad de funcionalizar el grupo amino terminal de 4-AQ's con sistemas heterocíclicos 4-tiazolidinona (4-TZD), puesto que éstos exhiben una química muy productiva así como propiedades biológicas interesantes, que examinaremos a continuación.

⁸⁰SUNDURU, N.; SRIVASTAVA, K.; RAJAKUMAR, S.; PURI, S.K.; SAXENA, J.K. and CHAUHAN, P.M.S. "Synthesis of Novel Thiourea, Thiazolidinedione and Thioparabanic Acid Derivatives of 4-Aminoquinoline as Potent Antimalarials". *En: Bioorg. Med. Chem. Lett.* Vol 19 (2009); p. 2570-2573.

Esquema 13. Síntesis de 4-AQ's fusionadas a imidazolidindionas y tiazolidindionas.



1.4. Sistemas 4-tiazolidinónicos e importancia biológica

Al igual que las 4-AQ's, las 4-TZD's y sus derivados representan una clase importante de heterociclos de gran interés científico debido a sus propiedades químicas y biológicas. Estos valiosos motivos presentes en productos naturales y en compuestos agroquímicos y farmacéuticos ostentan un conjunto realmente sorprendente de actividades biológicas.⁸¹ Se distinguen por poseer actividad insecticida, pesticida, antifúngica,⁸² antibacteriana (incluso actividad contra *M. tuberculosis*),⁸³⁻⁸⁶ antiinflamatoria y analgésica,⁸⁷ antihistamínica,⁸⁸

⁸¹SINGH, S.P.; PARMAR, S.S.; RAMAN, K. and STENBERG, V.I. "Chemistry and Biological Activity of Thiazolidinones". En: Chem. Rev. Vol. 81 (1981); p. 175-203.

⁸²ÇAPAN, G.; ULUSOY, N.; ERGENÇ, N. and KIRAZ, M. "New 6-Phenylimidazo[2,1-b]thiazole Derivatives: Synthesis and Antifungal Activity". En: Monatsh. Chem. Vol. 130 (1999); p. 1399-1407.

⁸³KÜÇÜKGÜZEL, S.G.; ORUC, E.E.; ROLLAS, S.; SAHIN, F. and OZBEK, A. "Synthesis, Characterisation and Biological Activity of Novel 4-Thiazolidinones, 1,3,4-Oxadiazoles and Some Related Compounds". En: Eur. J. Med. Chem. Vol. 37 (2002); p. 197-206.

⁸⁴ANDRES, C.J.; BRONSON, J.J.; D'ANDREA, S.V.; DESHPANDE, S.M.; FALK, P.J.; GRANT-YOUNG, K.A.; HARTE, W.E.; HO, H.; MISCO, P.F.; ROBERTSON, J.G.; STOCK, D.; SUN, Y. and WALSH, A.W. "4-Thiazolidinones: Novel Inhibitors of the Bacterial Enzyme MurB". En: Bioorg. Med. Chem. Lett. Vol.10 (2000); p. 715-717.

⁸⁵KÜÇÜKGÜZEL, G.; KOCATEPE, A.; DE CLERCQ, E.; ŞAHIN, F.; GÜLLÜCE, M. "Synthesis and Biological Activity of 4-Thiazolidinones, Thiosemicarbazides Derived from Diflunisal Hidrazide". En: Eur. J. Med. Chem. Vol. 41 (2006); p. 353-359.

⁸⁶BABAĞLU, K.; PAGE, M.A.; JONES, V.C.; MCNEIL, M.R.; DONG, C.; NAISMITH, J.H. and LEE, R.E. "Novel Inhibitors of an Emerging Target in *Mycobacterium tuberculosis*; Substituted Thiazolidinones as Inhibitors of dTDP-rhamnose Synthesis". En: Bioorg. Med. Chem. Lett. Vol. 13 (2003); p. 3227-3230.

antiviral,^{89,90} antitumoral,⁹¹ antipsicótica,⁹² cardioprotectiva,⁹³ antidiabética e hipolipidémica,⁹⁴ antiprotozoaria,⁹⁵ entre muchas otras. Pero es la actividad antiprotozoaria de estos sistemas, que por cierto ha sido poco explorada, la que ha impulsado en buena medida nuestro trabajo de investigación. En la **figura 5** se presentan algunas estructuras de fármacos potenciales y candidatos a fármaco que contienen el andamiaje 4-TZD.

La estructura química base de esta clase de compuestos (**82**) derivados de la tiazolidina (**80**) consiste en un anillo de cinco miembros que contiene dos

⁸⁷VIGORITA, M. G.; OTTANÀ, R.; MONFORTE, F.; MACCARI, R.; TROVATO, A.; MONFORTE, M.T. and TAVIANO, M.F. "Synthesis and Antiinflammatory, Analgesic Activity of 3,3'-(1,2-Ethanediy)l-bis[2-aryl-4-thiazolidinone] Chiral Compounds. Part 10". *En: Bioorg. Med. Chem. Lett.* Vol. 11 (2001); p. 2791-2794.

⁸⁸DIURNO, M.V.; MAZZONI, O.; CORREALE, G.; MONTERREY, I.G.; CALIGNANO, A.; RANA, G.L. and BOLOGNESE, A. "Synthesis and Structure-Activity Relationships of 2-(Substituted phenyl)-3-[3-(N,N-dimethylamino)propyl]-1,3-thiazolidin-4-ones Acting as H1-Histamine Antagonists". *En: Il Farmaco.* Vol. 54 (1999); p. 579-583.

⁸⁹RAO, A.; BALZARINI, J.; CARBONE, A.; CHIMIRRI, A.; DE CLERCQ, E.; MONFORTE, A.M.; MONFORTE, P.; PANNECOUQUE, C. and ZAPPALÀ, M. "2-(2,6-Dihalophenyl)-3-(pyrimidin-2-yl)-1,3-thiazolidin-4-ones as Non-nucleoside HIV-1 Reverse Transcriptase Inhibitors". *En: Antivir. Res.* Vol. 63 (2004); p. 79-84.

⁹⁰RAWAL, R.K.; KATTI, S.B.; KAUSHIK-BASU, N.; ARORA, P. and PAN, Z. "Non-nucleoside Inhibitors of the Hepatitis C Virus NS5B RNA-Dependant RNA Polymerase: 2-Aryl-3-heteroaryl-1,3-thiazolidin-4-one Derivatives". *En: Bioorg. Med. Chem. Lett.* Vol.18 (2008); p. 6110-6114.

⁹¹GUDUDURU, V.; HURH, E.; DALTON, T.J. and MILLER, D.D. "Discovery of 2-Arylthiazolidine-4-carboxylic Acid Amides as a New Class of Cytotoxic Agents for Prostate Cancer". *En: J. Med. Chem.* Vol. 48 (2005); p. 2584-2588.

⁹²HRIB, N.J.; JURCAK, J.G.; BREGNA, D.E.; BURGHER, K.L.; HARTMAN, H.B.; KAFKA, S.; KERMAN, L.L.; KONGSAMUT, S.; ROEHR, J.E.; SZEWCZAK, M.R.; WOODS-KETTELBERGER, A.T. and CORBETT, R. "Related to 3-[4-[4-(6-Fluorobenzo[*b*]thien-3-yl)-1-piperazinyl]butyl]-2,5,5-trimethyl-4-thiazolidinone Maleate". *En: J. Med. Chem.* Vol. 39 (1996); p. 4044-4057.

⁹³KATO, T.; OZAKI, T.; TSUZUKI, K. and OHI, N. "Practical Synthesis of Novel Cardioprotective Drug CP-060S". *En: Org. Process Res. Dev.* Vol. 5 (2001); p. 122-126.

⁹⁴REDDY, K.A.; LOHRAY, B.B.; BHUSHAN, V.; BAJJI, A.C.; REDDY, K.V.; REDDY, P.R.; KRISHNA, T.H.; RAO, I.N.; JAJOO, H.K.; RAO, N.V.S.M.; CHAKRABARTI, R.; DILEEPKUMAR, T. and RAJAGOPALAN, R. "Novel Antidiabetic and Hypolipidemic Agents. 3. Benzofuran-Containing Thiazolidinediones". *En: J. Med. Chem.* Vol. 42 (1999); p.1927-1940.

⁹⁵TENÓRIO, R.P.; CARVALHO, C.S; PESSANHA, C.S.; DE LIMA, J.G.; DE FARIA, A.R.; ALVES, A.J.; DE MELO, E.J.T. and GÓES, A.J.S. "Synthesis of Thiosemicarbazone and 4-Thiazolidinone Derivatives and their *in vitro* Anti-*Toxoplasma gondii* Activity". *En: Bioorg. Med. Chem. Lett.* Vol. 15 (2005); p. 2575-2578.

heteroátomos, un átomo de azufre en la posición 1 y un átomo de nitrógeno en la posición 3, diferenciándose de sus análogos (**81,83**) (**Figura 6**) por tener un grupo carbonilo en la posición 4.⁹⁶ Puede presentar diversos grupos químicos en las posiciones 2, 3 y 5, que hacen posible su variación estructural y determinan sus propiedades químicas.

Figura 5. 4-TZD's con potencial actividad biológica.⁹⁷

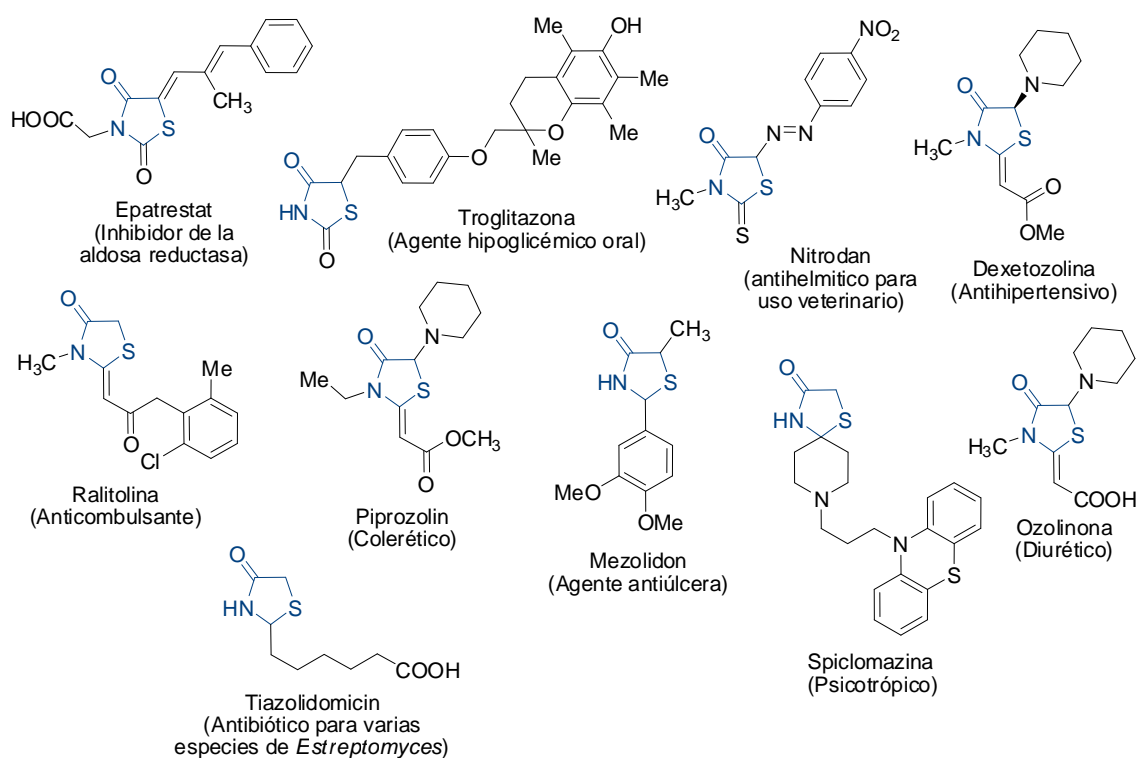
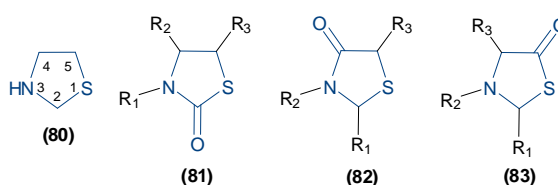


Figura 6. Subestructuras basadas en la tiazolidina.



⁹⁶VERMA, A. and SARAF, S.K. "4-Thiazolidinone: a Biologically Active Scaffold". *En: Eur. J. Med. Chem.* Vol. 43 (2008); p. 897-905.

⁹⁷PRABHAKAR, Y.S.; SOLOMON, V.R.; GUPTA, M.K. and KATTI, S.B. "QSAR Studies on Thiazolidines: A Biologically Privileged Scaffold". *En: Top. Heterocycl. Chem.* Vol.4 (2006); p.161-249.

La búsqueda permanente de una metodología de síntesis general, simple, eficiente y económica que permita construir sistemas con el anillo 4-TZD, ha conducido al desarrollo de varios trabajos que se han convertido en los pilares de la síntesis de nuevos compuestos que incorporan esta subestructura.^{81,95,103-105} Fundamentalmente, según la literatura clásica, las 4-TZD's pueden ser generadas con buenos rendimientos a través de reacciones de ciclación que involucran un ácido α -haloacético o un α -mercaptoácido.^{81,105}

1.5. Métodos sintéticos para generar 4-TZD's

El análisis retrosintético para la síntesis de derivados 4-tiazolidinónicos (**82**) muestra que se pueden emplear tres estrategias: 1) creación de enlaces S_1-C_5 y N_3-C_4 , a partir de reacciones incluyendo ésteres α -halogenados (**84**) y tioamidas (**85**), 2) formación de enlaces S_1-C_2 y N_3-C_4 a través de reacciones entre iminas sustituidas (**86**) y α -mercaptoácidos (**87**), y 3) generación de

⁹⁸LAURENT, D.R.; DEDONG-WU, Q.G. and SERRANO-WU, M.H. "Regioselective Synthesis of 3-(Heteroaryl)-iminothiazolidin-4-ones". En: *Tetrahedron Lett.* Vol. (2004); p. 1907-1910.

⁹⁹BONDE, C.G. and GAIKWAD, N.J. "Synthesis and Preliminary Evaluation of some Pyrazine Containing Thiazolines and Thiazolidinones as Antimicrobial Agents". En: *Bioorg. Med. Chem.* Vol. 12 (2004); p. 2151-2161.

¹⁰⁰YADAV, L.D.S.; VAISH, A. and SHARMA, S. "New Fungitoxic Fused-Ring Synthetics Incorporating Azoles and Azines in Different Combinations". En: *J. Agric. Food Chem.* Vol. 42 (1994); p. 811-813.

¹⁰¹HOLMES, C.P.; CHINN, J.P.; GORDON, E.M. and GALLOP, M.A. "Strategies for Combinatorial Organic Synthesis: Solution and Polymer-Supported Synthesis of 4-Thiazolidinones and 4-Metathiazanones Derived from Amino Acids". En: *J. Org. Chem.* Vol. 60 (1995); p. 7328-7333.

¹⁰²GEISSLER, J.F.; TRAXLER, P.; REGENASS, U.; MURRAY, B.J.; ROESEL, J.L.; MEYER, T.; MCGLYNN, E.; STORNI, A. and LYDONS, N.B. "Thiazolidine-Diones: Biochemical and Biological Activity of a Novel Class Tyrosine Protein Kinase". En: *J. Biol. Chem.* Vol. 265 (1990); p. 22255-22261.

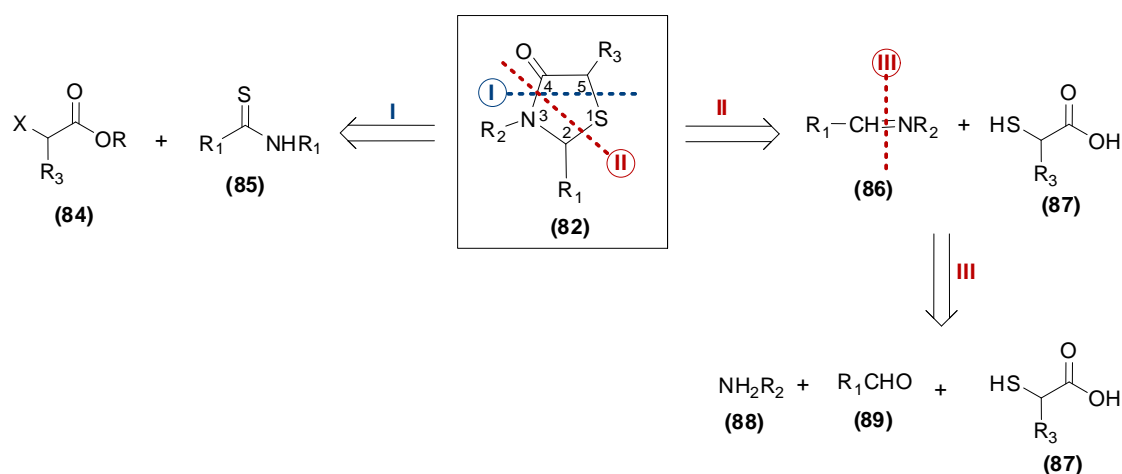
¹⁰³KAVITHA, C.V.; BASAPPA, S.; NANJUNDA, S.S.; MANTELINGU, K.; DORESWAMY, S.; SRIDHAR, M. A.; PRASAD, J.S. and RANGAPPA, K.S. "Synthesis of New Bioactive Venlafaxine Analogs: Novel thiazolidin-4-ones as Antimicrobials". En: *Bioorg. Med. Chem.* Vol. 14 (2006); p. 2290-2299.

¹⁰⁴OTTANÀ, R.; MACCARI, R.; BARRECA, M.L.; BRUNO, G.; ROTONDO, A.; ROSSI, A.; CHIRICOSTA, G.; DI PAOLA, R.; SAUTEBIN, L.; CUZZOCREA, S. and VIGORITA, M.G. "5-Arylidene-2-imino-4-thiazolidinones: Design and Synthesis of Novel Anti-Inflammatory Agents". En: *Bioorg. Med. Chem.* Vol. 13 (2005); p. 4243-4252.

¹⁰⁵BROWN, F.C. "4-Thiazolidinones". En: *Chem. Rev.* Vol. 61 (1961); p. 463-521.

enlaces S_1-C_2 , C_2-N_3 y N_3-C_4 mediante reacciones de condensación con tres componentes, de tipo “one-pot”, entre aminas (**88**), aldehídos (**89**) y α -mercaptoácidos (**87**) (**Esquema 14**). Esta última estrategia conduce a la formación de iminas *in situ* a través de la reacción entre aminas y aldehídos, y posterior condensación de ésta con un α -mercaptoácido para generar el anillo 4-TZD.

Esquema 14. Análisis retrosintético de 4-TZD's.



Dentro de los procesos de síntesis de 4-TZD's, descritos en la literatura, se destacan las reacciones de ciclación entre moléculas con dobles o triples enlaces conjugados con un grupo carbonilo, como el anhídrido maléico o acetilencarboxilato de dimetilo, y compuestos que presentan una función tioamida, como las tiosemicarbazonas;^{95,104,106} reacciones que involucran ácidos α -haloacéticos o sus derivados con tioureas,⁹⁹ aciltiosemicarbazidas y tiosemicarbazonas;^{100,103} reacciones de cicloadición de un α -mercaptoácido con tiosemicarbazonas;¹⁰¹ y reacciones de condensación entre un α -mercaptoácido, aminas primarias o aminoácidos y aldehídos.^{102,103,107}

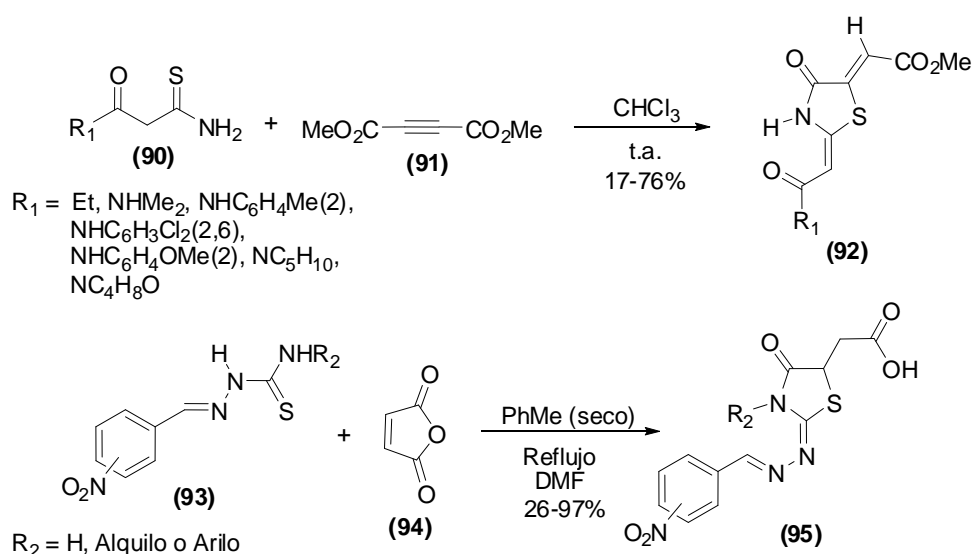
¹⁰⁶BERSENEVA, V.; TKACHEV, A.V.; MORZHERIN, Y.Y.; DEHAEN, W.; LUYTEN, I.; TOPPET, S. and BAKULEV, V.A. "Synthesis of Novel Thiazolidin-4-ones by Reaction of Malonthioamide Derivatives with Dimethyl Acetylenedicarboxylate". *En: J. Chem. Soc. Perkin Trans. Vol. 1* (1998); p. 2133-2136.

¹⁰⁷CUNICO, W.; GOMES, C.R.B.; FERREIRA, M. DE G.; CAPRI, L.R.; SOARES, M. and WARDELL, S.M.S.V. "One-pot Synthesis of 2-Isopropyl-3-benzyl-1,3-thiazolidin-4-ones and 2-Phenyl-3-isobutyl-1,3-

1.5.1. Ciclación a través de tioamidas y anhídrido maléico o acetilendicarboxilato de dimetilo

Un método de preparación de 4-TZD's es a través de reacciones involucrando compuestos que presentan una función tioamida, como las tiosemicarbazonas, con compuestos carbonílicos α,β -insaturados como acetilendicarboxilato de dimetilo (DMAD) o anhídrido maléico.^{95,106} Berseneva y colaboradores sintetizaron análogos 2,5-dialquencil-4-tiazolidinonas (**92**) a partir de la ciclación de derivados de la malontioamida (**90**) con DMAD (**91**) (**Esquema 15**).¹⁰⁶ A través del análisis del espectro de ¹³C-RMN fue posible observar la ausencia de las señales entre 170-190 ppm, las cuales son características en carbonos de funciones tiocarbonilos y tiolactonas, uno de los indicios que confirman la formación del anillo 4-TZD.

Esquema 15. Obtención de 4-TZD's a partir de compuestos conteniendo una función tioamida.



Recientemente, Tenorio y colaboradores obtuvieron nuevos derivados teniendo un grupo ácido acético en la posición 5 del anillo 4-TZD (**95**),⁹⁵ a partir de la reacción entre nitrobenzaldehído-tiosemicarbazonas sustituidas (**93**) y

thiazolidin-4-ones from Valine, Arenealdehydes and Mercaptoacetic Acid". *En: Tetrahedron Lett.* Vol. 48 (2007); p. 6217-6220.

anhídrido maléico (**94**) (**Esquema 15**), en tolueno seco a reflujo. Este proceso consiste en una reacción de adición de tipo tia-Michael, donde el anhídrido maléico actúa como aceptor de Michael.

1.5.2. Ciclación a través de ácidos α -haloacéticos

Los procedimientos que envuelven ácidos α -haloacéticos y sus derivados con tioureas, tiosemicarbazonas y aciltiosemicarbazidas se encuentran ampliamente descritas en la literatura y son frecuentemente elegidos para sintetizar 2-imino-4-tiazolidinonas.^{81,83,85,107-110}

1.5.2.1. Usando tioureas

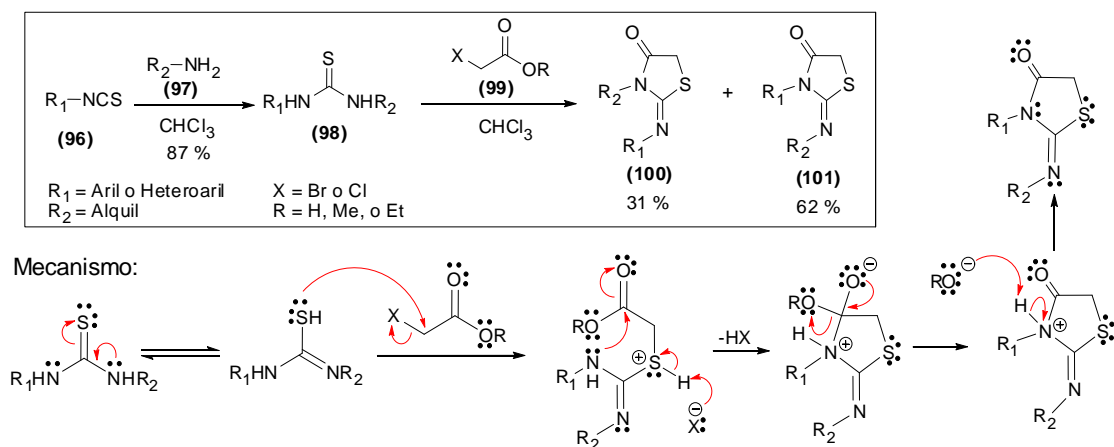
Las reacciones de tioureas (**98**) sustituidas con ácidos α -haloacéticos (**99**) transcurren en disolventes polares a reflujo, en presencia de una base (acetato de sodio anhidro o piridina), debido a que el grupo imino es susceptible de sufrir hidrólisis ácida.¹⁰⁵ Las tioureas sustituidas (**98**) se pueden obtener mediante reacciones que involucran fenilisotiocianatos (**96**) con aminas primarias (**97**). Reacciones con tioureas asimétricas (**98**) (1,3-disustituidas donde $R_1 \neq R_2$) forman dos regioisómeros (**100,101**) donde la regioselectividad es controlada por factores electrónicos, principalmente por la conjugación de sustituyentes electroatrayentes con el nitrógeno del grupo imino (**Esquema 16**).¹⁰⁵

¹⁰⁸JANOVEC, L.; SABOLOVA, D.; KOZURKOVA, M.; PAULIKOVA, H.; KRISTIAN, P.; UNGVARSKY, J.; MORAVCIKOVA, E.; BAJDICOVA, M.; PODHRADSKY, D. and IMRICH, J. "Synthesis, DNA Interaction, and Cytotoxic Activity of a Novel Proflavine-Dithiazolidinone Pharmacophore". En: *Bioconjugate Chem.* Vol. 18 (2007); p. 93-100.

¹⁰⁹GÜRSOY, A.; TERZIOGLU, N. and ÖTÜK, G. "Synthesis of Some New Hydrazide-Hydrazones, Thiosemicarbazides and Thiazolidinones as Possible Antimicrobials". En: *Eur. J. Med. Chem.* Vol. 32 (1997); p. 753-757.

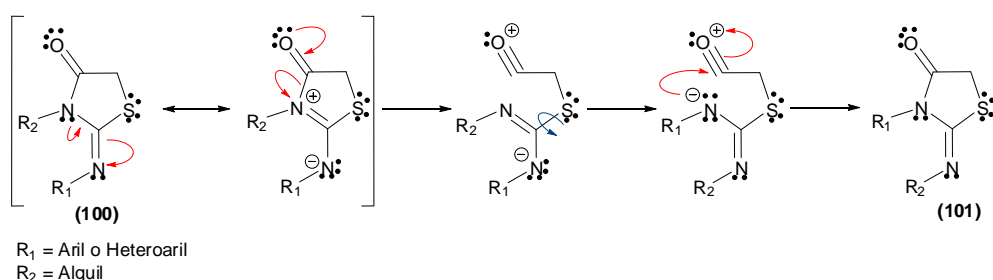
¹¹⁰ABBADY, M.A.; ABDEL-HAFEZ, SH.H.; KANDEEL, M.M. and ABDEL-MONEM, M.I. "Syntheses of New Unsymmetrical and Symmetrical Diarylsulphides and Diarylsulphones Containing Thiazoliny and Thiazolidinonyl Moieties Using 4,4'-Diacetyldiphenylsulphide". En: *Molecules.* Vol. 8 (2003); p. 622-641.

Esquema 16. Formación de regioisómeros 2-imino-4-tiazolidinonas.



Ottana y colaboradores demostraron que la proporción entre los regioisómeros depende del solvente y del tiempo de reacción.¹⁰⁵ Utilizando como disolvente el cloroformo a temperatura ambiente, después de 4 horas de reacción, se obtuvo una razón de isómeros **(100)/(101)** igual a 1/2, mientras que en medio metanólico a reflujo durante 24 horas sólo se formó el isómero **(100)**. La respuesta para explicar este hecho es la existencia de un rearrreglo intramolecular que convierte al regioisómero **(100)** en el regioisómero **(101)** (**Esquema 17**).

Esquema 17. Rearreglo intramolecular del regioisómero **(100)** en **(101)**.

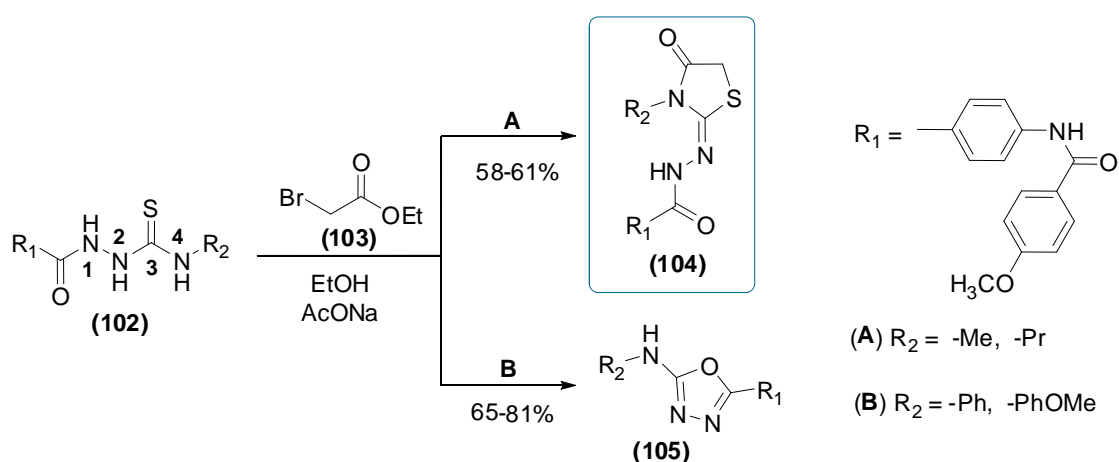


1.5.2.2. Usando acitiosemicarbazidas y tiosemicarbazonas

2-Imino-4-tiazolidinonas **(104)** igualmente fueron preparadas por Küçükğüzel y colaboradores a partir de acitiosemicarbazidas **(102)** y α -bromoacetato de etilo **(103)** (**Ruta A**).^{83,85} Los resultados obtenidos mostraron que cuando se intenta

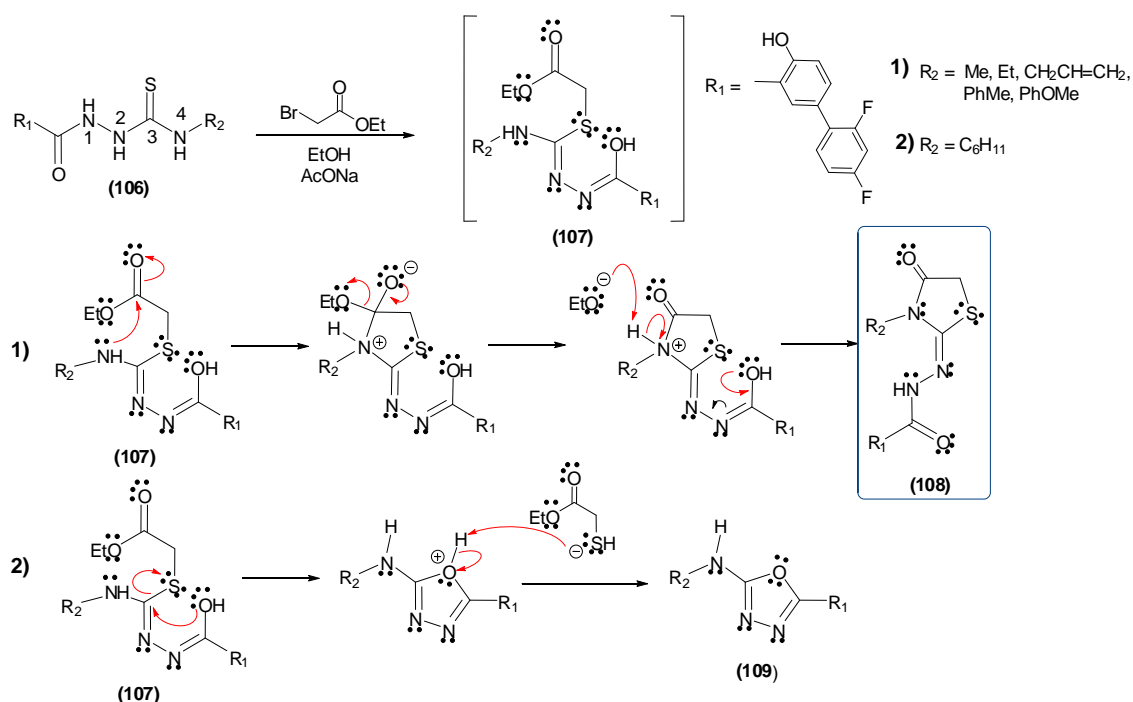
condensar aciltiosemicarbazidas conteniendo grupos voluminosos en N-4, como fenilo, *p*-metoxifenilo y ciclohexilo, no forma los productos 4-tiazolidinónicos esperados; se forma en su lugar 1,3,4-oxadiazoles (**105**) como productos principales (**Ruta B**) (**Esquema 18**). Esta formación fue comprobada con la ayuda de espectros de ¹H-RMN, por la ausencia del singulete S-CH₂ localizado entre 3.95 y 4.09 ppm, que está presente en 4-TZD's no sustituidas en la posición 2.⁸³

Esquema 18. Síntesis de 4-TZD's y 1,3,4-oxadiazoles.



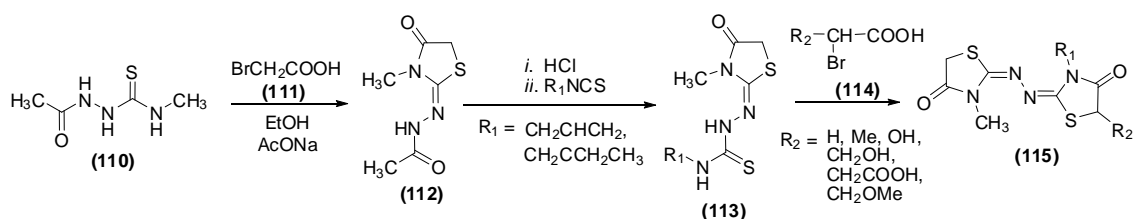
El mecanismo propuesto para la formación de 4-TZD's (**108**) o de 1,3,4-oxadiazoles (**109**) a partir de 1-acil-4-alkil- o aril-tiosemicarbazidas (**106**) envuelve dos etapas.⁸⁵ la primera consiste en una S-alkilación a partir de la forma tiol, y la segunda implica la formación del heterociclo con la pérdida de etanol, que es favorecida por la presencia de un grupo poco voluminoso en N-4 como el grupo metilo, formando 4-TZD's (**108**); o con la pérdida de mercaptoacetato de etilo, que es favorecida por la presencia de un grupo voluminoso en N-4, formando 1,3,4-oxadiazoles (**109**) (**Esquema 19**).

Esquema 19. Mecanismo de formación de 4-TZD's y 1,3,4-oxadiazoles a partir de 1-acil-4-alkiltiosemicarbazidas o 1-acil-4-ariltiosemicarbazidas.



Una metodología semejante que combina el empleo de aciltiosemicarbazidas y tiosemicarbazonas, fue llevada a cabo por Geissler y colaboradores para obtener bis-4-tiazolidinona-azinas (**115**).²³ Éstas fueron preparadas por la ciclación de una 4-tiazolidinona-tiosemicarbazona (**113**) con un ácido carboxílico α -bromado (**114**). Las 4-tiazolidinonas-tiosemicarbazonas se prepararon por una transformación en dos pasos de 2-imino-4-tiazolidinonas (**112**), obtenidas previamente por la reacción entre 1-acetil-4-metiltiosemicarbazida (**110**) y ácido bromoacético (**111**) (**Esquema 20**).

Esquema 20. Síntesis de bis-4-tiazolidinona-azinas.



Probablemente, los α -mercaptoácidos son los bloques de construcción más extensamente empleados para formar las uniones S_1-C_2 y N_3-C_4 en el anillo de las 4-TZD's. Su versatilidad sintética en este terreno se revisará brevemente a continuación.

1.5.3. Ciclación a través de α -mercaptoácidos con aminas primarias o aminoácidos

Las reacciones de condensación entre α -mercaptoácidos (**117**), aminas primarias o aminoácidos (**116**) y aldehídos (**118**) son empleadas con frecuencia para producir 4-TZD's 2,3-disustituidas o 2,3,5-trisustituidas (**119**) (**Esquema 21**).^{89,90,102,106,111-116} Éstas son denominadas reacciones de condensación de tres componentes "one-pot", procesos en que tres sustancias son puestas a reaccionar directamente en el mismo reactor, facilitando la purificación y el aislamiento del compuesto formado. Transcurren generalmente

¹¹¹BARRECA, M.L.; CHIMIRRI, A.; DE LUCA, L.; MONFORTE, A.M.; MONFORTE, P.; RAO, A.; ZAPPALÀ, M.; BALZARINI, J.; DE CLERCQ, E.; PANNECOUQUE, C. and WITVROUW, M. "Discovery of 2,3-Diaryl-1,3-thiazolidin-4-ones as Potent Anti-HIV-1 Agents". *En: Bioorg. Med. Chem. Lett.* Vol. 11 (2001); p. 1793-1796.

¹¹²BARRECA, M.L.; BALZARINI, J.; CHIMIRRI, A.; CLERCQ, E.D.; LUCA, L.D.; HOLTJE, H.D.; HOLTJE, M.; MONFORTE, A.M.; MONFORTE, P.; PANNECOUQUE, C.; RAO, A. and ZAPPALA, M. "Design, Synthesis, Structure-Activity Relationships, and Molecular Modeling Studies of 2,3-Diaryl-1,3-thiazolidin-4-ones as Potent Anti-HIV Agents". *En: J. Med. Chem.* Vol. 45 (2002); p. 5410-5413.

¹¹³DIURNO, M.V.; MAZZONI, O.; PISCOPO, E.; CALIGNANO, A.; GIORDANO, F. and BOLOGNESE, A. "Synthesis and Antihistaminic Activity of Some Thiazolidin-4-ones". *En: J. Med. Chem.* Vol. 35 (1992); p. 2910-2912.

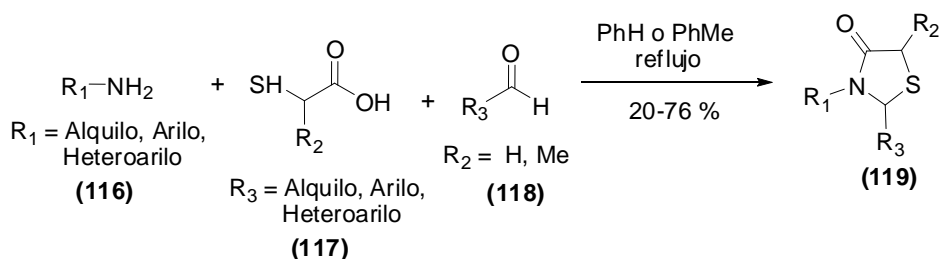
¹¹⁴GUDUDURU, V.; HURH, E.; DALTON, J.T. and MILLER, D.D. "Synthesis and Antiproliferative Activity of 2-Aryl-4-oxo-thiazolidin-3-yl-amides for Prostate Cancer". *En: Bioorg. Med. Chem. Lett.* Vol. 14 (2004); p. 5289-5293.

¹¹⁵ZHOU, H.; LIU, A.; LI, X.; MA, X.; FENG, W.; ZHANG, W.; and YAN, B. "Microwave-Assisted Fluorous Synthesis of 2-Aryl-Substituted 4-Thiazolidinone and 4-Thiazinanone Libraries". *En: J. Comb. Chem.* Vol. 10 (2008); p.303-312.

¹¹⁶RAO, A.; CARBONE, A.; CHIMIRRI, A.; DE CLERCQ, E.; MONFORTE, A.M.; MONFORTE P.; PANNECOUQUE, C. and ZAPPALA, M. "Synthesis and Anti-HIV Activity of 2,3-Diaryl-1,3-thiazolidin-4-(thi)one Derivatives". *En: Il Farmaco.* Vol. 57 (2002); p. 747-751.

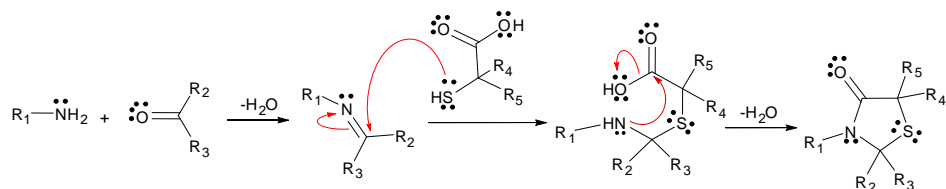
en tolueno o benceno seco, a reflujo, con tiempos de reacción entre 2 y 48 horas alcanzando buenos rendimientos.

Esquema 21. Síntesis “one-pot” de 4-TZD’s por condensación entre aminas, α -mercaptoácidos y aldehídos.



Se ha sugerido que el mecanismo de esta reacción “one-pot” ocurre vía formación de imina seguida del ataque del azufre nucleófilo sobre el carbono imínico.⁹⁶ La última etapa implica la ciclación intramolecular por la formación de un enlace entre el nitrógeno de la amina preformada y el carbono carbonílico, con la eliminación de agua para formar 4-TZD’s (**Esquema 22**). Esta etapa parece ser crítica para la obtención de buenos rendimientos. En consecuencia se han efectuado variaciones en el procedimiento para la remoción de agua. Los protocolos más comunes emplean destilación azeotrópica (utilizando un dispositivo Dean-Stark), tamices moleculares y otros desecantes como cloruro de zinc, sulfato de sodio, o sulfato de magnesio anhidros.⁹⁶

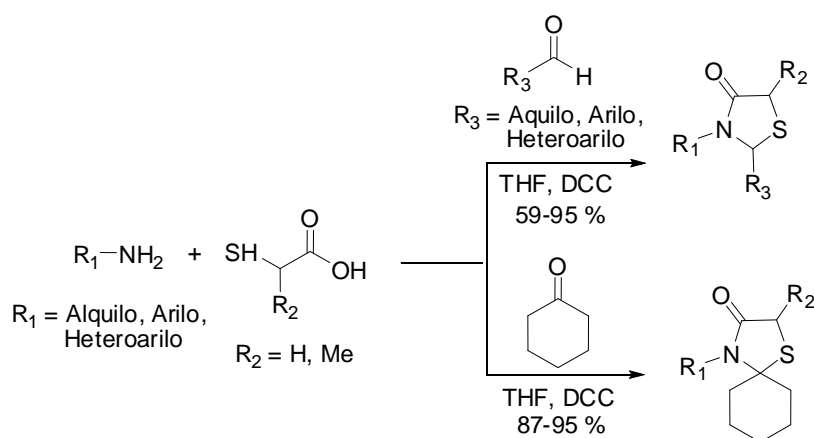
Esquema 22. Mecanismo general de la reacción de condensación de tres componentes “one-pot” para formar 4-TZD’s.



Otras metodologías desarrolladas envuelven reacciones de condensación de tres componentes “one-pot” utilizando como disolvente tetrahidrofurano (THF) a 0 °C y dicianhidrido de N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC) como agente de acoplamiento que actúa

directamente en la formación del anillo tiazolidinónico^{97,117} (**Esquema 23**). Durante la reacción la DCC es transformada en dicitclohexilurea (DCU) que puede ser fácilmente removida por filtración, una vez que la DCU es completamente insoluble en THF. Los tiempos de reacción están alrededor de 1 hora, bastante menores que aquellos observados en las reacciones realizadas en benceno o tolueno seco, obteniéndose rendimientos casi cuantitativos cuando la adición de DCC es realizada a 0°C.

Esquema 23. Síntesis de 4-TZD's mediada por DCC.



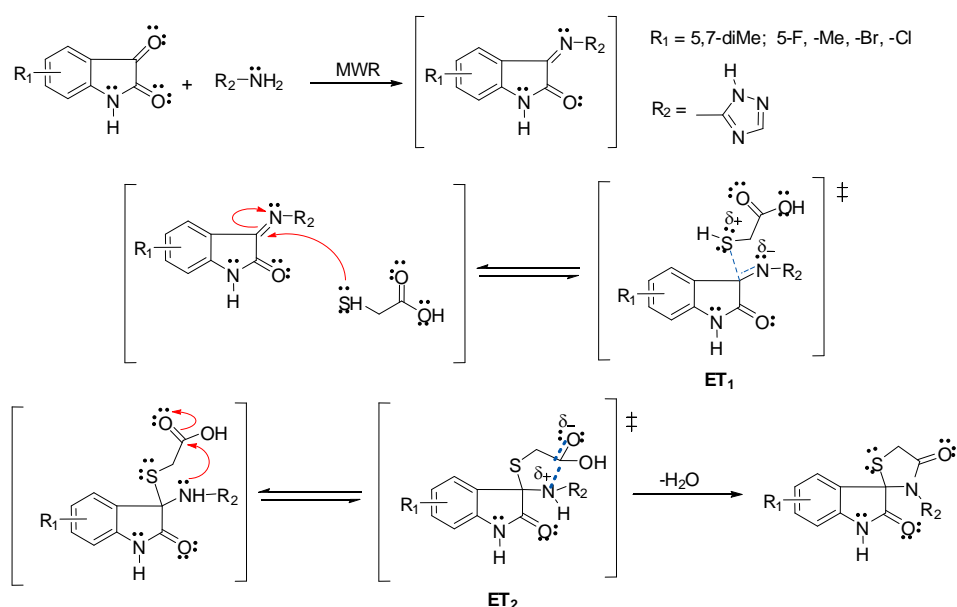
En un trabajo reciente, Kavitha y colaboradores demostraron que reacciones del ácido α -mercaptoacético con aminas primarias y aldehídos o cetonas pueden ser optimizadas cuando son asistidas por radiación de microondas (MWR).¹¹⁸ Fue realizado un estudio comparativo entre un procedimiento en THF/DCC y otro asistido por microondas para la obtención de las mismas 4-TZD's 2,3-disustituidas. Los rendimientos obtenidos por el método tradicional variaron entre 65 y 70%, con tiempos de reacción en el intervalo de 2 a 4 horas, mientras que los rendimientos obtenidos de las reacciones sobre microondas fueron del 80 al 90%, con tiempos de reacción muy cortos en el

¹¹⁷SRIVASTAVA, T.; HAQ, W. and KATTI, S.B. "Carbodiimide Mediated Synthesis of 4-Thiazolidinones by One-Pot Three-Component Condensation". *En: Tetrahedron*. Vol. 58 (2002); p. 7619-7624.

¹¹⁸KAVITHA, C.V.; BASAPPA; NANJUNDA, S.S.; MANTELINGU, K.; DORESWMY, S.; SRIDHAR, M.A.; PRASAD, J.S. and RANGAPPA, K.S. "Synthesis of New Bioactive Venlafaxine Analogs: Novel Thiazolidin-4-ones as Antimicrobials". *En: Bioorg. Med. Chem.* Vol. 14 (2006); p. 2290-2299.

rango de 45 segundos a 1 minuto. Los rendimientos obtenidos pueden ser interpretados como un aumento de la regioselectividad inducida por la MWR. Este tipo de reacciones actúa promoviendo la formación de estados de transición dipolares (ET_1 y ET_2) (**Esquema 24**), reduciendo la energía de activación y, consecuentemente, facilitando la formación del anillo 4-TZD, como fue observado por Dandia y colaboradores para la síntesis de espiro-4-tiazolidinonas a partir de isatinas, empleando reacciones de tres componentes “one-pot”.¹¹⁹

Esquema 24. Efectos promovidos por la MWR en la formación de 4-TZD's.



1.6. Diseño racional de fármacos

El diseño racional fármacos constituye una herramienta casi indispensable en la búsqueda actual de nuevos compuestos con una actividad biológica deseada. Las estrategias empleadas para este fin van desde aproximaciones cualitativas hasta los más modernos métodos computacionales que permiten

¹¹⁹DANDIA, A.; SINGH, R.; KHATURIA, S.; MÉRIENNE, C.; MORGANTC, G. and LOUPYD, A. “Efficient Microwave Enhanced Regioselective Synthesis of a Series of Benzimidazolyl/triazolyl Spiro [Indole-thiazolidinones] as Potent Antifungal Agents and Crystal Structure of Spiro[3H-indole-3,2'-thiazolidine]-3'(1,2,4-triazol-3-yl)-2,4'(1H)-dione”. *En: Bioorg. Med. Chem.* Vol. 14 (2006); p. 2409-2417.

establecer parámetros cuantitativos para predecir la actividad de moléculas apenas concebidas en el imaginario del químico medicinal. Las estrategias más destacadas incluyen modelaje molecular, estudios SAR (Structure-Activity Relationship) y QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationship).

Los estudios SAR y QSAR hacen alusión a uno de los principios más fundamentales de la química medicinal: “la correlación entre la estructura molecular y la actividad biológica”. La regla empírica, base de este principio, propone que compuestos con una estructura básica muy similar pueden llegar a ejercer, en un organismo, similares reacciones e interacciones farmacológicas.¹²⁰ Esto supone que en los procesos patológicos existen estructuras químico-biológicas, conocidas como *Targets* (dianas o receptores), que son capaces de reconocer e interactuar con una sustancia activa específica, modificándose y en consecuencia provocando la interrupción de dichos procesos. Es precisamente la identificación y validación del receptor molecular, el primer peldaño en la escalera que busca ascender hasta una nueva molécula *Lead* (líder o cabeza de serie) y finalmente a la cima del descubrimiento de un fármaco con una óptima actividad biológica.

El método más común para la búsqueda de la molécula-líder, se basa en la estructura de un sustrato natural, sobre la cual se realizan estudios SAR para identificar el grupo farmacóforo, es decir, el fragmento químico del fármaco, que es responsable de la actividad biológica. También puede llevarse a cabo por modelaje molecular utilizando la información extraída de la estructura tridimensional del receptor. Una vez que el farmacóforo ha sido identificado, se ajusta la estructura de la molécula líder para optimizar las propiedades ADMET (absorción, distribución, metabolismo, excreción y toxicidad).^{120,121}

¹²⁰STELLMACH, J.A. “The Influences of the Structure and Activity of Biologically Active Compounds on the Assessment of Inventive Step”. En: *World Pat. Inf.* (2009). doi:10.1016/j.wpi.2008.12.001.

¹²¹RAVASCHINO, E.L. “Diseño Racional de Drogas: en Busca de la Droga Ideal”. En: *R. Quimica Viva*. No. 3 (2007); p. 91-103.

En el desarrollo de nuestro trabajo de investigación se intenta realizar un diseño racional de fármacos aplicando algunos principios sencillos pero fundamentales, como estudios SAR reportados sobre 7-cloro-4-aminoquinolinas, la estructura molecular base elegida para el diseño de las moléculas con posible actividad antiprotozoaria. También hace parte del presente trabajo, la aplicación de la estrategia de hibridación molecular y la predicción *in silico* de las propiedades ADMET de las nuevas moléculas diseñadas.

1.6.1. SAR en 4-AQ's antimaláricas

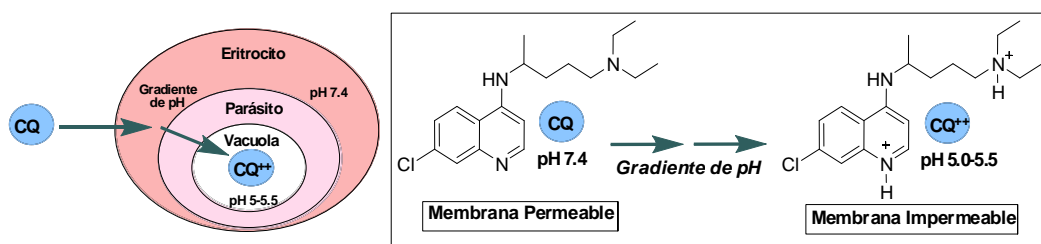
El declive de la CQ como fármaco de primera línea en la lucha mundial contra la malaria se inició a finales de la década de 1950 cuando aparecieron las primeras cepas de parásitos resistentes en Colombia y en la frontera Camboya-Tailandia. Los focos de resistencia que se propagaron de manera constante en los años 1960 y 1970 a través de América del Sur, sudeste de Asia, la India y África Subsahariana convirtieron a la malaria en un grave problema de salud pública e impulsaron la búsqueda de nuevos fármacos.³¹ Parte de estos esfuerzos sintéticos, en los últimos años se han apoyado en estudios cualitativos de SAR sobre compuestos 4-aminoquinolínicos, análogos de la CQ, que revelan algunas reglas básicas respecto a las características estructurales que deben incorporar los nuevos derivados sintéticos con el propósito de influir de manera positiva en su actividad biológica.

Al comparar detenidamente la estructura química de las 4-AQ's antimaláricas mostradas en el apartado **3.1.3 (Figura 3)** se observa que el común denominador es el fragmento 7-cloro-4-aminoquinolina de la CQ, variando sólo en la longitud y la naturaleza de la cadena lateral. Es por ello que el núcleo 7-cloro-4-aminoquinolina es identificado como el grupo farmacóforo, que actúa particularmente en la inhibición de formación de la β -hematina y la acumulación

del fármaco en la vacuola digestiva.^{62,122,123} No obstante los estudios indican que este motivo es una condición necesaria pero no suficiente.^{60,124}

Se cree que los altos niveles de acumulación que estos compuestos pueden lograr dentro del parásito es resultado de su carácter débilmente básico, que les permite transportarse por difusión simple de gradiente protónico entre el medio externo (pH 7.4) y la vacuola digestiva ácida (pH entre 5.0-5.5). Las 4-AQ's en su forma neutra difunden rápida y libremente a través de las membranas biológicas y al llegar al medio ácido de la vacuola digestiva del parásito, el nitrógeno básico del núcleo quinolínico y el de la cadena lateral aminoalquilo se protonan. La carga positiva que adquieren las moléculas dificulta su difusión al exterior de la vacuola, quedando retenidas en el sitio donde ejercen su actividad biológica (**Esquema 25**).^{47,123,125}

Esquema 25. Acumulación de la CQ en la vacuola digestiva del parásito.



¹²²PANDEY, A.V.; BISHT, H.; BABBARWAL, V.K.; SRIVASTAVA, J.; PANDEY K.C. and CHAUHAN, V.S. "Mechanism of Malarial Haem Detoxification Inhibition by Chloroquine". En: Biochem. J. Vol. 355 (2001); p. 333-338.

¹²³HAWLEY, S.R.; BRAY, P.G.; MUNGTHIN, M.; ATKINSON, J.D.; O'NEILL, P.M. and WARD, S.A. "Relationship between Antimalarial Drug Activity, Accumulation, and Inhibition of Heme Polymerization in *Plasmodium falciparum* In Vitro". En: Antimicrob. Agents Chemother. Vol. 42 (1998); p. 682-686.

¹²⁴EGAN, T.J.; HUNTER, R.; KASCHULA, C.H.; MARQUES, H.M.; MISPLON, A. and WALDEN, J. "Structure-Function Relationships in Aminoquinolines: Effect of Amino and Chloro Groups on Quinoline-Hematin Complex Formation, Inhibition of β -hematin Formation, and Antiplasmodial Activity". En: J. Med. Chem. Vol. 43 (2000); p. 283-291.

¹²⁵HAWLEY, S.R.; BRAY, P.G.; O'NEILL, P.M.; PARK, B.K. and WARD, S.A. "The Role of Drug Accumulation in Aminoquinoline Antimalarial Potency: The Influence of Structural Substitution and Physicochemical Properties". En: Biochem. Pharmacol. Vol. 52 (1996); p. 723-733.

La evidencia actual sugiere que la intensidad de la asociación de las aminoquinolinas con la hematina es dependiente de la posición del grupo amino en el anillo de la quinolina. En esta clase de compuestos sólo las 2- y 4-AQ's forman complejos fuertes con la hematina,¹²⁴ posiblemente a través de interacciones de apilamiento π - π y catión- π del núcleo aminoquinolínico y centros básicos protonados sobre el anillo porfirínico de la β -hematina; sin embargo estudios recientes apuntan a que las interacciones hidrófobas podrían estar interviniendo y predominando en estos complejos.⁴⁷

La reactividad del grupo químico en la posición 7 del anillo de la quinolina también desempeña un rol importante en la actividad antimalárica de las 4-AQ's. La inhibición de la formación de β -hematina se ha demostrado en 4-AQ's derivadas con un átomo de Cl en la posición 7 del anillo de la quinolina, pero en ninguno de los derivados en los que un átomo de hidrógeno sustituye al átomo de Cl.¹²⁴ Así mismo, la actividad se ve notablemente disminuida cuando los sustituyentes son grupos electrodonores (NH_2 , OCH_3 , CH_3) o grupos electroattractores (CF_3 , NO_2), debido tanto a un aumento como a una disminución en los pK_a 's de los nitrógenos quinolínico (pK_{a1}) y de la cadena lateral (pK_{a2}), que altera la debida acumulación del fármaco en la vacuola digestiva. Incluso, no se observan mejoras en la actividad cuando los grupos 7-sustituyentes son otros halógenos (F, Br, I).⁶⁰ Esto indica que el átomo 7-cloro es un elemento clave necesario para la actividad antimalárica.

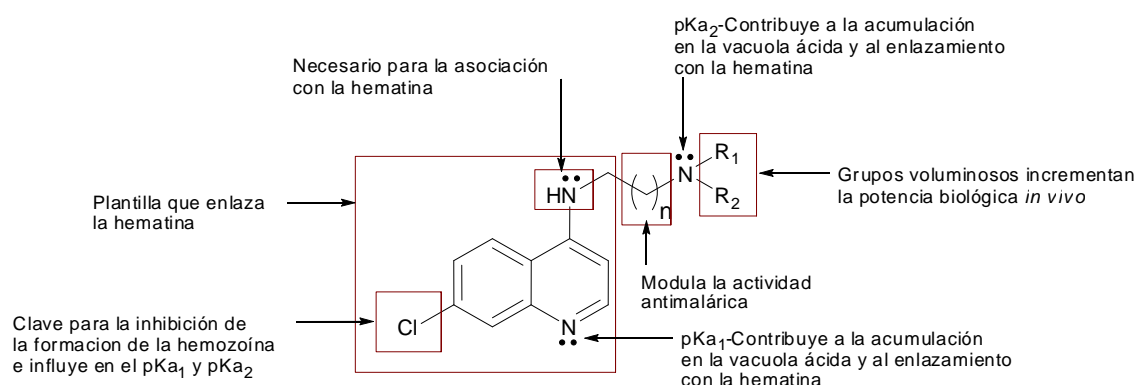
Del mismo modo se ha investigado la importancia de la cadena lateral aminoalquilo, demostrándose que la variación de la longitud de la cadena carbonada puede ser una estrategia útil para modular la actividad de las 4-AQ's.^{61,126,127} Los resultados sugieren que tanto acortar (2-3 carbonos) como

¹²⁶RIDLEY, R.G.; HOFHEINZ, W.; MATILE, H.; JAQUET, C.; DORN, A.; MASCIADRI, R.; JOLIDON, S.; RICHTER, W.F.; GUENZI, A.; GIROMETTA, M-A.; URWYLER, H.; HUBER, W.; THAITHONG, S. and PETERS, W. "4-Aminoquinoline Analogs of Chloroquine with Shortened Side Chains Retain Activity against Chloroquine-Resistant *Plasmodium falciparum*". En: *Antimicrob. Agents Chemother.* Vol. 40 (1996); p. 1846-1854.

alargar (10-12 carbonos) la cadena lateral en la CQ, conduce a compuestos eficaces contra cepas de *P. falciparum* resistentes a la CQ.⁷⁵

Una importante desventaja de análogos de la CQ es que en el metabolismo pueden sufrir la desalquilación del grupo amino terciario de la cadena lateral, causando disminución en la liposolubilidad, e incrementando la resistencia cruzada con la CQ. En contraste, se ha demostrado que cuando los sustituyentes del grupo amino terminal son reemplazados por grupos voluminosos aumenta la potencia *in vivo* y disminuye la resistencia cruzada con la CQ, presumiblemente por evadir la desalquilación metabólica.^{74,128} Ésta y las anteriores reglas de SAR se resumen en la **Figura 7**.

Figura 7. Condensado de SAR en análogos de la CQ.



1.6.2. Estrategia de hibridación molecular

La estrategia de hibridación molecular consiste en la fusión de dos farmacóforos en una misma molécula, y se ha venido aplicando en la síntesis de novedosos fármacos antimaláricos, conocidos como quimeras, fármacos

¹²⁷DE, D.; KROGSTAD, F.M.; BYERS, L.D. and KROGSTAD, D.J. "Structure-Activity Relationships for Antiplasmodial Activity among 7-Substituted 4-Aminoquinolines". En: *J. Med. Chem.* Vol. 41 (1998); p. 4918-4926.

¹²⁸STOCKS, P.A. RAYNES, K.J.; BRAY, P.G.; PARK, B.K.; O'NEILL, P.M. and WARD, S.A. "Novel Short Chain Chloroquine Analogues Retain Activity against Chloroquine Resistant K1 *Plasmodium falciparum*". En: *J. Med. Chem.* Vol. 45 (2002); p. 4975-4983.

duales o híbridos, con el fin de potenciar su actividad y de frenar o impedir la aparición de resistencias. Este enfoque es derivado del principio de correlación entre la estructura molecular y la actividad biológica, y de observaciones que revelan que la terapia antimalárica recibe mejor respuesta cuando se suministra una combinación de dos fármacos que comúnmente se diferencian en sus mecanismos de acción.

Recientemente se ha obtenido un importante número de moléculas híbridas líder que prometen convertirse en nuevos agentes quimioterapéuticos para combatir la malaria. Estos sistemas están basados principalmente en el farmacóforo 7-cloro-4-aminoquinolina anclado a importantes estructuras antiparasitarias como artemisina (**122**),¹²⁹ trioxanos (**123**),¹³⁰ naftoquinonas (**124**),¹³¹ tiosemicarbazonas (**125,126**),¹³² derivados del clotrimazol (**127**),¹³³ adamantanos (**128,129**) y esteroides (**130**),¹³⁴ y triazinas (**131,132**),¹³⁵ entre otros (**Figura 8**).

¹²⁹ ARAUJO, N.C.P.; BARTON, V.; JONES, M.; STOCKS, P.A.; WARD, S.A.; DAVIES, J.; BRAY, P.G.; SHONE, A.E.; CRISTIANO, M.L.S. and O'NEILL, P.M. "Semi-synthetic and Synthetic 1,2,4-Trioxaquinones and 1,2,4-Trioxolaquinones: Synthesis, Preliminary SAR and Comparison with Acridine Endoperoxide Conjugates". *En: Bioorg. Med. Chem. Lett.* Vol 19 (2009); p. 2038-2043.

¹³⁰ BASCO, L.K.; DECHY-CABARET, O.; NDOUNGA, M.; MECHE, F.S.; ROBERT, A. and MEUNIER, B. "In Vitro Activities of DU-1102, a New Trioxaquine Derivative, against *Plasmodium falciparum* Isolates". *En: Antimicrob. Agents Chemother.* Vol. 45 (2001); p. 1886-1888.

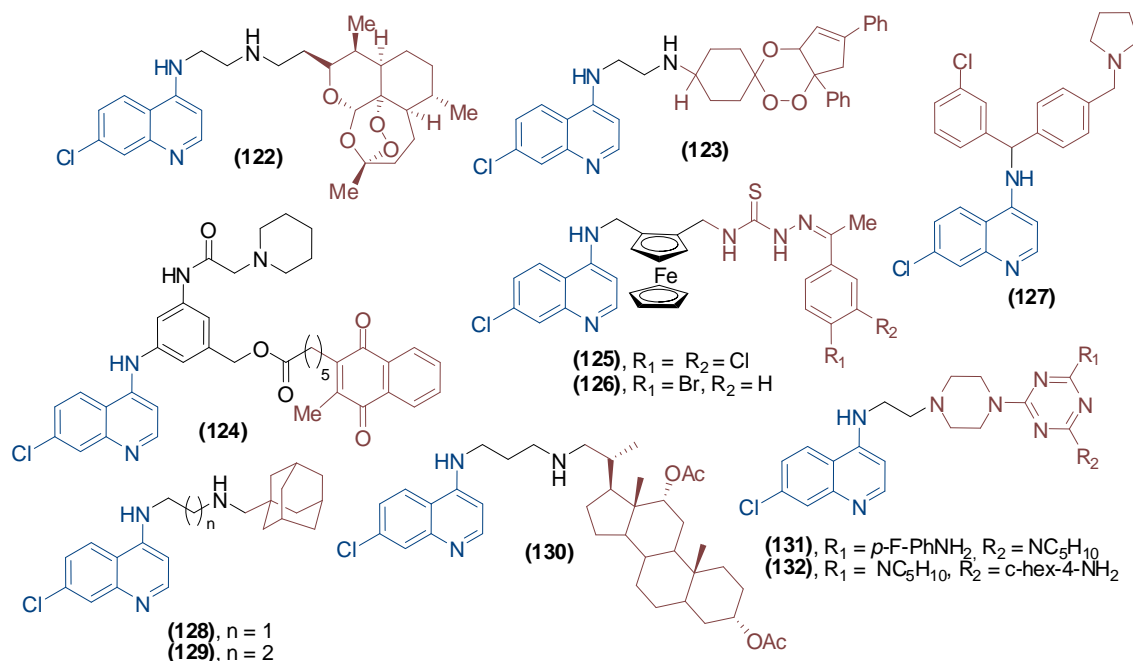
¹³¹ DAVIOUD-CHARVET, E.; DELARUE, S.; BIOT, C.; SCHWBEL, B.; BOEHME, C.C.; MSSIGBRODT, A.; MAES, L.; SERGHERAERT, C.; GRELLIER, P.; SCHIRMER, R.H. and BECKER, K. "A Prodrug form of a *Plasmodium falciparum* Glutathione Reductase Inhibitor Conjugated with a 4-Anilinoquinoline". *En: J. Med. Chem.* Vol. 44 (2001); p. 4268-4276.

¹³² BIOT, C.; PRADINES, B.; SERGEANT, M-H.; GUT, J.; ROSENTHAL, P.J. and CHIBALE, K. "Design, Synthesis, and Antimalarial Activity of Structural Chimeras of Thiosemicarbazone and Ferroquine Analogues". *En: Bioorg. Med. Chem. Lett.* Vol.17 (2007); p. 6434-6438.

¹³³ GEMMA, S.; CAMPANI, G.; BUTINI, S.; JOSHI, B.P.; KUKREJA, G.; COCCONE, S.S.; BERNETTI, M.; PERSICO, M.; NACCI, V.; FIORINI, I.; NOVELLINO, E.; TARAMELLI, D.; BASILICO, N.; PARAPINI, S.; YARDLEY, V.; CROFT, S.; KELLER-MAERKI, S.; ROTTMANN, M.; BRUN, R.; COLETTA, M.; MARINI, S.; GUIISO, G.; CACCIA, S. and FATTORUSSO, C. "Combining 4-Aminoquinoline- and Clotrimazole-Based Pharmacophores toward Innovative and Potent Hybrid Antimalarials". *En: J. Med. Chem.* Vol. 52 (2009); p. 502-513.

¹³⁴ OLAJA, B.A.S.; OPSENICA, D.; SMITH, K.S.; MILHOUS, W.K.; TERZIC, N.; OPSENICA, I.; BURNETT, J.C.; NUSS, J.; GUSSIO, R. and BAVARI, S. "Novel 4-Aminoquinolines Active against Chloroquine-

Figura 8. Estructura de híbridos moleculares basados en el núcleo 7-cloro-4-aminoquinolina.



1.6.3. Herramientas quimioinformáticas en el diseño y desarrollo de fármacos

Los métodos computacionales están cada vez más envueltos en trabajos de diseño y desarrollo de fármacos. Esto es principalmente debido a que son una alternativa atractiva para la identificación rápida de nuevos compuestos líder, con una fracción del costo de los enfoques combinatorio y High Throughput Screening (HTS).^{136,137} Una de las tareas habituales que participan en éste proceso quimioinformático es el cribado *in silico* para eliminar compuestos con propiedades indeseables tales como baja actividad y pobres propiedades

Resistant and Sensitive *P. falciparum* Strains that also Inhibit Botulinum Serotype A". En: *J. Med. Chem.* Vol. 51 (2008); p. 4388-4391.

¹³⁵KUMAR, A.; SRIVASTAVA, K.; KUMAR, S.R.; PURI, S.K. and CHAUHAN, P.M.S. "Synthesis and Bioevaluation of Hybrid 4-Aminoquinoline Triazines as a New Class of Antimalarial Agents". En: *Bioorg. Med. Chem. Lett.* Vol. 18 (2008); p. 6530-6533.

¹³⁶MCGEE, P. "Modeling Success with *in silico* Tools". En: *Drug Discov. Today.* Vol. 8 (2005); p. 23-28.

¹³⁷FDA (2004) Challenge and opportunities on the critical path to new medical products. En: <http://www.fda.gov/oc/initiatives/criticalpath/whitepaper.html>

ADMET, y seleccionar los candidatos más promisorios,¹³⁸ a fin de reducir el riesgo de fracaso y los gastos en proyectos relacionados con la creación de nuevos fármacos.^{139,140}

Varias herramientas comerciales en apoyo de estas actividades están disponibles en el mercado. Sin embargo, estos programas se ejecutan en estaciones de trabajo UNIX, y su uso requiere de conocimientos especializados y experiencia en el campo de la quimioinformática.¹⁴¹ Aunque la mayoría de los químicos están interesados en hacerlo, se ven desalentados por factores tales como la necesidad de dominar la complicada interfaz y el conjunto de comandos de aplicaciones comerciales, o de recordar comandos UNIX.

Una solución a este dilema es la tecnología basada en la web que se centra en la química computacional. Su enorme y aún creciente popularidad es debida a su alto grado de interactividad y a la aplicación de herramientas de user-friendly (uso amigable). Por ejemplo, los applets de JAVA han hecho posible la creación de una interfaz basada en la web que puede ser utilizada por cualquier químico, sin necesidad de instalar un programa o de ejecutar un sistema operativo en una computadora de escritorio, dando un acceso cómodo a datos, a su visualización y análisis, y mejorando considerablemente la eficiencia en el proceso de diseño y desarrollo de fármacos.^{152,142}

¹³⁸KAPETANOVIC, I.M. "Computer-aided Drug Discovery and Development (CADD): *In silico*-chemical-biological Approach". En: *Chem. Biol. Interact.* Vol. 171 (2008); p. 165-176.

¹³⁹RAEVSKY, O.A.; KAZACHENKO, I.V. and RAEVSKAYA, O.E. "Molecular-Biological Problems of Drug Design and Mechanism of Drug Action". En: *Pharma. Chem. J.* Vol. 38 (2004); p. 521-528.

¹⁴⁰WATERBEEMD, H. and GIFFORD, E. "ADMET *in silico* Modelling: Towards Prediction Paradise?". En: *Nat. Rev. Drug Dis.* Vol. 2 (2003); p.192-204.

¹⁴¹ERTL, P.; SELZER, P. and MÜHLBACHER, J. "Web-based Cheminformatics Tolos Deployed via Corporate Intranets". En: *DDT: BIOSILICO.* Vol. 2 (2004); p. 201-207.

¹⁴²GELDENHUYS, W.J.; GAASCH, K.E.; WATSON, M.; ALLEN, D.D. and VAN DER SCHYF, C.J. "Optimizing the Use of Open Source Software Applications in Drug Discovery". En: *DDT* . Vol. (2006); p. 127-132.

Un enfoque pionero *in silico* para predecir ADMET fue creado por Lipinski,¹⁴³ al estudiar las propiedades fisicoquímicas y estructurales de 2245 fármacos del World Drug Index, los cuales eran candidatos para ingresar a ensayos clínicos de fase III en humanos. La regla de Lipinski surgió como un predictor de la capacidad que tiene un compuesto de permear las membranas biológicas (biodisponibilidad oral), propiedad considerada como el más grande objetivo en el desarrollo de fármacos.

Lipinski encontró que un compuesto presenta “*drug-like properties*” (propiedades de fármaco), o dicho de otra forma, que son probablemente biodisponibles de forma oral, si cumplen por lo menos tres de los siguientes criterios: peso molecular ($PM \leq 500$ g/mol), lipofilicidad medida como el coeficiente de partición octanol/agua ($Log P \leq 5$), número de aceptores de enlaces de hidrógeno ($NAEH \leq 10$), y número de donadores de enlaces de hidrógeno ($NDEH \leq 5$).¹⁴³ Estos criterios son también conocidos como “la regla de los cinco” o “los cinco de Lipinski”, por la relación de múltiplos de 5 que han de cumplir las propiedades consideradas.

De estudios semejantes, se han derivado otros descriptores moleculares estrechamente correlacionados con la biodisponibilidad oral, como el número de enlaces rotables (NER),¹⁴⁴ y el área superficial polar molecular (PSA -topological polar surface area).¹⁴⁵ El NER es un sencillo parámetro topológico que mide la flexibilidad molecular en términos de enlaces sencillos acíclicos, distintos de enlaces a hidrógeno, y sin considerar las uniones C-N amídico debido a su alta barrera de energía rotacional. Por otro lado, el parámetro PSA

¹⁴³LIPINSKI, C.A.; LOMBARDO, F.; DOMINY, B.W and FEENEY, P.J. “Experimental and Computational Approaches to Estimate Solubility and Permeability in Drug Discovery and Development Settings”. En: *Adv. Drug. Del. Rev.* Vol. 23 (1997); p. 3-25.

¹⁴⁴VEBER, D.F.; JOHNSON, S.R.; CHENG, H.Y.; SMITH, B.R.; WARD, K.W. and KOPPLE, K.D. “Molecular Properties that Influence the Oral Bioavailability of Drug Candidates”. En: *J. Med. Chem.* Vol. 45 (2002); p. 2615-2623.

¹⁴⁵ERTL, P.; ROHDE, B. and SELZER, P. “Fast Calculation of Molecular Polar Surface Area as a Sum of Fragment-based Contributions and its Application to the Prediction of Drug Transport Properties”. En: *J. Med. Chem.* Vol. 43 (2000); p. 3714-3717.

es definido como la suma de las superficies de átomos polares como oxígeno, nitrógeno, azufre y fósforo, incluso si están enlazados a hidrógeno en una molécula. Se ha demostrado que moléculas con $NER \leq 10$ y $PSA \leq 140 \text{ \AA}^2$ tienen alta probabilidad de alcanzar buena permeabilidad intestinal.^{144,145}

La predicción de la solubilidad acuosa también ha sido objeto de extensos estudios,^{146,147} debido a que es un factor importante que influye en la absorción, distribución y eliminación de un compuesto en el organismo. Una pobre solubilidad acuosa hace que un fármaco sea ineficaz por vía oral, ya que se excreta sin haber entrado a la sangre; además, la baja solubilidad puede influir en los estudios de HTS enmascarando efectos negativos como la toxicidad.¹⁴⁷

Un gran número de importantes herramientas *in silico* para el cálculo de descriptores de biodisponibilidad oral, la predicción de la solubilidad acuosa,^{141,142,148} e incluso para realizar estimaciones toxicológicas,¹⁴⁹ están disponibles libremente en la web.

Finalmente, con relación a la evaluación *in silico* sobre efectos tóxicos, cabe mencionar que en los últimos años se ha convertido en una práctica frecuente, debido a que esta propiedad es una de las causas más frecuentes de fracaso en el proceso de desarrollo de fármacos, recomendándose su identificación antes de la síntesis.¹⁵⁰

¹⁴⁶FALLER, B. and ERTL, P. "Computational Approaches to Determine Drug Solubility". En: *Adv. Drug Deliv. Rev.* Vol. 59 (2007); p. 533-545.

¹⁴⁷BALAKIN, K.V.; SAVCHUK, N.P. and TETKO, I.V. "*In Silico* Approaches to Prediction of Aqueous and DMSO Solubility of Drug-Like Compounds: Trends, Problems and Solutions". En: *Curr. Med. Chem.* Vol. 13 (2006); p. 223-241.

¹⁴⁸TETKO I.V. "Computing Chemistry on the Web". En: *DDT.* Vol. 10 (2005); p. 1497-1500.

¹⁴⁹HELMA, C. "*In silico* Predictive Toxicology: The State-of-the-Art and Strategies to Predict Human Health Effects". En: *Curr. Opin. Drug Disc. Develop.* Vol. 8 (2005); p. 27-31.

¹⁵⁰DEARDEN, J.C. "*In silico* Prediction of Drug Toxicity". En: *J. Comput. Aid. Mol. Design.* Vol. 17 (2003); p.119-127.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN

Conocida también como paludismo, la malaria es la enfermedad parasitaria de mayor importancia en el Mundo, ya que ocasiona más muertes a personas que cualquier otra enfermedad transmisible después de la tuberculosis y el SIDA.¹⁵¹ Se estima que 107 países con cerca de 3200 millones de habitantes,¹⁵² son regiones de alto riesgo de transmisión de la malaria, donde ocurren de 300 a 500 millones de casos clínicos y mueren entre uno y tres millones de personas anualmente. Cada 40 segundos muere un niño de malaria, lo que supone una pérdida diaria de más de 2000 vidas de infantes en todo el Mundo.¹⁵³

Con un saldo anual de 51000 casos fatales, la leishmaniasis es la enfermedad protozoaria que más muertes causa después de la malaria.¹⁵⁴ Alrededor de 350 millones de personas distribuidas en 88 países del Nuevo y Viejo Mundo están expuestas a la enfermedad, de las cuales 12 millones están infectadas.¹⁵⁵

La enfermedad del sueño o tripanosomiasis africana se propaga por 32 países poniendo en riesgo la salud de 60 millones de personas. Anualmente se presentan cerca de 300000 casos clínicos, dejando como resultado 50000 muertes.¹⁵⁶ De otro lado, América Central y del Sur son las regiones azotadas por la enfermedad de Chagas o tripanosomiasis americana. La enfermedad prevalece en 21 países, amenazando la salud de 28 millones de personas. En

¹⁵¹IBARRA, R.G. "Una Visión a la Terapia Antimalárica Tradicional y Actual desde el Descubrimiento hasta su Posible Desarrollo". En: *Escientia et Technica*. Vol. 8 (2007); p. 5-12.

¹⁵²World Malaria Report 2005. En: <http://rbm.who.int/multimedia/index.html>

¹⁵³SACHS, J. and MALANEY, P. "The Economic and Social Burden of Malaria". En: *Nature*. Vol. 415 (2002); p. 680-685.

¹⁵⁴Current disease portfolio. En: <http://www.who.int/tdr/diseases/default.html>

¹⁵⁵DESJEUX, P. "The Increase in Risk Factors for Leishmaniasis Worldwide". En: *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg*. Vol. 95 (2001); p. 239-243.

¹⁵⁶KENNEDY, P.G. "Human African Trypanosomiasis of the CNS: Current Issues and Challenges". En: *J. Clin. Invest*. Vol. 113 (2004); p. 496-504.

el año 2006 se reportaron 15 millones de casos de infección y 12500 víctimas mortales.¹⁵⁷

Estas enfermedades protozoarias representan un grave problema no sólo en términos de salud pública sino también a nivel de desarrollo cultural y socioeconómico. Imponen una penosa carga sobre la economía familiar y nacional, retrasando el crecimiento económico y perpetuando el ciclo vicioso de la pobreza. Se calcula que el coste de la malaria en África es de unos 12 billones de dólares de pérdidas por año en el PIB y consume más del 25% de los ingresos de los hogares y el 40% de los gastos estatales en salud pública.¹⁵⁸ Según un estudio reciente, el crecimiento del PIB entre 1960 y 1995 de los países maláricos se redujo en un 48%, comparado con el de los países no endémicos.¹⁵³

La erradicación de las enfermedades protozoarias es la meta aún distante, de un camino largo y tortuoso, lleno de obstáculos esencialmente debidos a la complejidad del ciclo de vida de los parásitos y a su mutabilidad biológica que les permite adquirir resistencia a distintas clases de fármacos. No obstante las 4-AQ's, objeto de investigación en el presente trabajo, han representado parte de las esperanzas de una cura radical de la malaria y recientemente han despertado el interés como posibles quimioterapéuticos en la lucha contra enfermedades olvidadas como la leishmaniasis y tripanosomiasis.

Hay tres razones fundamentales por las que las 4-AQ's continúan estando vigentes en el desarrollo de fármacos antimaláricos: 1) por el tipo de diana en donde actúan, el grupo hemo, que se perfila como la diana antimalárica más atractiva debido a que no es una diana codificada por la maquinaria genética del parásito, lo que la hace no susceptible de mutación genética que cierre la puerta a la acción de fármacos que actúan sobre ella;⁴⁷ 2) su simplicidad

¹⁵⁷Organización Mundial de la Salud. "Grupo de Trabajo Científico: Reporte sobre la Enfermedad del Chagas". Buenos Aires. 2007; p. 1,2.

¹⁵⁸Malaria and Poverty (Sep. 2007). En: <http://www.europeanallianceagainstmalaria.org>

estructural que hace posible sintetizarlas fácilmente y producirlas a bajo costo y 3) esta clase de compuestos generalmente se toleran bien con perfiles aceptables de toxicidad y son eficaces frente parásitos resistentes.¹⁸

De igual forma, tal como se discutió en el estado del arte, las 4-TZD's son estructuras químicas biológicamente privilegiadas de fácil acceso sintético. Por consiguiente, el empleo de métodos sintéticos que permitan ensamblar este sistema sobre núcleos 4-aminoquinolínicos de forma rápida y eficiente reviste gran importancia químico-biológica y un vital desafío para nuestro grupo de investigación.

Debido a que el diseño racional de fármacos ha demostrado aumentar la probabilidad de éxito en la obtención de moléculas con perfiles biológicos y farmacocinéticos deseados, le hemos imprimido un valor agregado a este tratadajo, soportando la sección experimental con una aproximación al diseño racional de fármacos.

Así, con el propósito de contribuir a la investigación de nuevas moléculas que puedan convertirse en modelos para la búsqueda de nuevos fármacos antiprotozoarios, y a la luz toda la evidencia científica expuesta hasta aquí, se plantea la siguiente hipótesis de trabajo: ***“Se pueden construir nuevos híbridos moleculares entre los sistemas 4-AQ y 4-TZD, cuyo diseño racional los convierte en posibles agentes antiprotozoarios.”***

Para probar esta hipótesis se ha propuesto llevar a cabo los siguientes objetivos:

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo general

Diseñar y sintetizar una nueva serie de moléculas híbridas incorporando los núcleos 7-cloro-4-aminoquinolina y 4-TZD 2-aril y -heteroaril sustituido, los cuales serán evaluados biológicamente para determinar su potencial antiprotozoario.

3.2. Objetivos específicos

3.2.1. Diseño racional

3.2.1.1. Diseñar 10 nuevas moléculas híbridas introduciendo los sistemas 4-AQ y 4-TZD.

3.2.1.2. Realizar un cribado *in silico* de las moléculas diseñadas para seleccionar aquellas que presenten los mejores perfiles farmacocinéticos (ADMET).

3.2.2. Síntesis y caracterización estructural

3.2.2.1. Preparar precursores 1-(7'-cloro-4-aminoquinolin)- ω -diaminas.

3.2.2.2. Corroborar la estructura molecular de las 1-(7'-cloro-4-aminoquinolin)- ω -diaminas, empleando las técnicas de IR y CG-EM.

3.2.2.3. Ejecutar la síntesis de los híbridos diseñados y seleccionados a través del cribado *in silico*.

3.2.2.4. Realizar la elucidación estructural de los nuevos híbridos sintetizados empleando técnicas de IR, CG-EM y RMN unidimensional y bidimensional.

3.2.3. Evaluación biológica

3.2.3.1. Realizar estudios *in vitro* de actividad antimalárica frente a *P. falciparum*.

3.2.3.2. Buscar otras posibles aplicaciones biológicas de esta nueva clase de sistemas probando su actividad antituberculosa frente a *M. tuberculosis*, y como inhibidores de la enzima AChE.

4. DISEÑO RACIONAL DE NUEVAS MOLÉCULAS HÍBRIDAS ENTRE LOS SISTEMAS 4-AQ Y 4-TZD

Tal como se sustentó ampliamente en el estado del arte, las 4-AQ's son compuestos que tienen una afinidad especial por parásitos *Plasmodium sp.*, y de su clase hacen parte varios agentes quimioterapéuticos efectivos que históricamente han sido utilizados para combatir la malaria. Teniendo como apoyo esta evidencia, en el presente trabajo se ha elegido este andamiaje químico como estructura base para realizar el diseño de nuevos compuestos con posible actividad antiprotozoaria.

4.1. Diseño aplicando estudios de SAR

Para llevar a cabo el diseño de las nuevas moléculas se aplicaron de manera rigurosa todas las recomendaciones de SAR sobre 4-AQ's antimaláricas que describe la literatura científica, y que fueron enunciadas y justificadas claramente en el apartado 2.6.1. De esta forma hemos diseñado 10 moléculas conteniendo un fragmento 4-aminoquinolínico con las siguientes características estructurales:

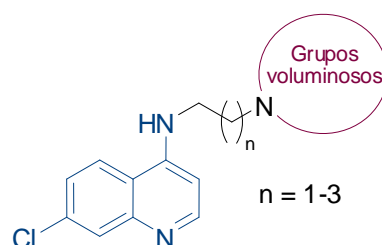
-un núcleo quinolínico 4-amino y 7-cloro sustituido que constituye un reconocido farmacóforo con actividad antimalárica, óptimo para la acumulación del fármaco en su sitio de acción y la inhibición de la formación de la hemozoína,

-cadenas laterales cortas (de dos a cuatro átomos de carbono) para intentar modular la actividad antiplasmodio frente a estirpes de parásitos resistentes, y

-sustituyentes voluminosos en el grupo amino terminal de la cadena lateral para tratar de incrementar la potencia *in vivo* e impedir la resistencia cruzada con la CQ.

El resultado parcial en el diseño de las nuevas moléculas, a partir de SAR, se presenta en la **Figura 9** (ver también la **Figura 7**), quedando pendiente la naturaleza de los grupos voluminosos.

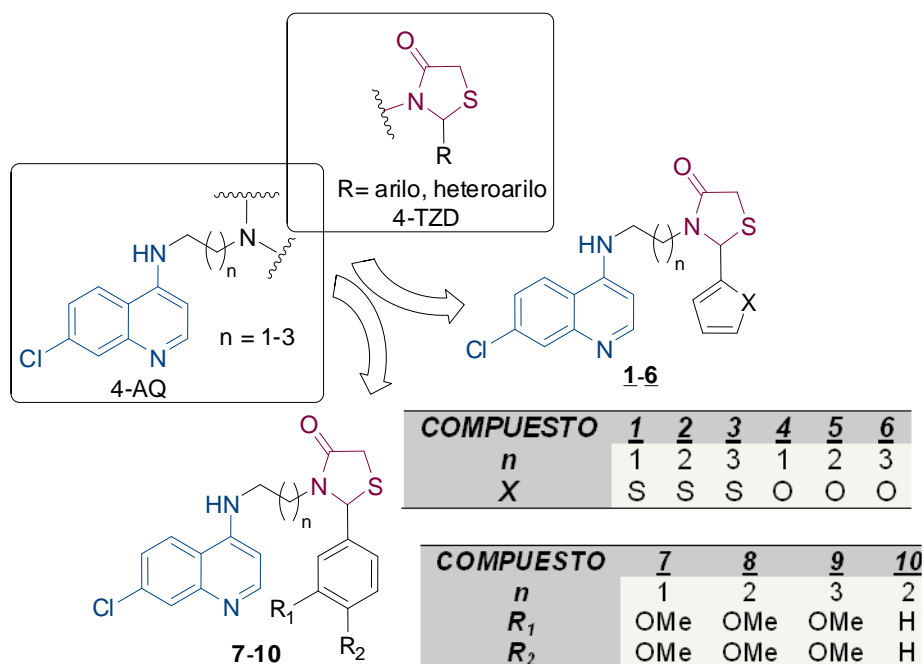
Figura 9. Diseño parcial derivado de SAR de las nuevas moléculas híbridas.



4.2. Introducción del principio de hibridación molecular

La búsqueda de los posibles grupos voluminosos en el nitrógeno extremo de la cadena lateral fue resuelta de forma simultánea con la aplicación de la estrategia de hibridación molecular. Es bien sabido el potencial bioactivo, incluyendo antiprotozoario, de los sistemas 4-TZD, y su viabilidad sintética a partir de funciones amino primarias. Además, el LQOBio ya contaba con alguna experiencia en la construcción de este tipo de sistemas. Fue así como surgió la novedosa idea de ensamblar el anillo 4-TZD a la cadena lateral de 4-AQ's, para construir moléculas que introdujeran estos dos fragmentos potencialmente bioactivos (**Figura 10**). Por otro lado, la importancia farmacológica de los núcleos arilo y heteroarilo determinó su elección como los grupos sustituyentes en la posición 2 del anillo 4-TZD.

Figura 10. Nuevas moléculas diseñadas aplicando SAR y la estrategia de hibridación molecular.

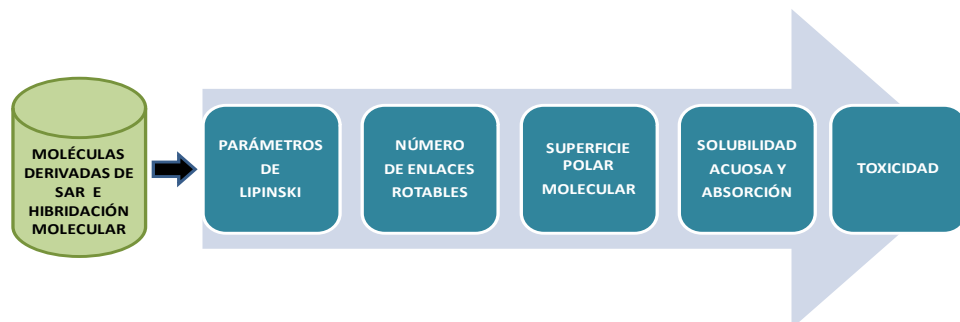


En este punto es importante anotar que habiendo llegado a estas instancias y sintetizado las primeras moléculas, Solomon y colaboradores publicaron un artículo en el que logran una aproximación semejante a la nuestra, obteniendo moléculas análogas.⁷⁸

4.3. Cribado virtual

Las moléculas (**1-10**) que surgieron como resultado de la aplicación de las estrategias SAR e hibridación molecular fueron sometidas a un cribado virtual con el propósito de seleccionar los candidatos más promisorios a ser sintetizados. Los criterios de selección se basaron en el valor calculado de propiedades moleculares relacionadas con ADMET (**Figura 11**). Estos cálculos fueron realizados *in silico* empleando softwares de tecnología web, con sólo introducir el gráfico de la estructura molecular o los respectivos códigos de SMILES (Simplified Molecular Input Line Entry Specification).

Figura 11. Representación esquemática de los pasos adoptados para el cribado virtual.



Los valores de los parámetros de Lipinski (*PM*, *LogP*, *NAEH* y *NDEH*), *NER* y *PSA* se obtuvieron del software Molinspiration (**Figura 12**) desarrollado por Novartis,¹⁵⁹ y utilizado extensamente en la industria y la academia. Más de 150 publicaciones (2002-2008), en revistas reconocidas como *J. Med. Chem.*, *J. Am. Chem. Soc.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, *Eur. J. Med. Chem.*, *Bioconjugate Chem.* y *Biochemistry*, entre otras,¹⁶⁰ que utilizan este programa para calcular propiedades moleculares, demuestran su utilidad y la calidad de información que proporciona.

Figura 12. Panorama general del cálculo de descriptores moleculares de la molécula (1) en el sitio web del software Molinspiration.

Molinspiration property engine v2009.01	
miLogP	3.891
TPSA	45.228
natoms	25
MW	389.933
nON	4
nOHNH	1
nviolations	0
nrotb	5
volume	(nviolations: (no se han obtenido resultados))

Get data as text (for copy / paste).
Get 3D geometry BETA

This was request 1 out of 1000 available this month for your site 190.13.42.234.
With technology from Molinspiration you can easily setup similar service also directly on your intranet.
Comments or questions? See the [FAQ](#) and do not hesitate to provide feedback or contact us by email!

Buttons: Calculate Properties, Predict Bioactivity, Send feedback to molinspiration

Links: New molecule, Modify this molecule, Predict bioactivity, About calculated properties, Molinspiration home

¹⁵⁹Molinspiration Cheminformatics. En: <http://www.molinspiration.com/>

¹⁶⁰Publications Mentioning Molinspiration Software or Free Molecular Property Calculation Services. En: <http://www.molinspiration.com/papers/index.html>

Para calcular el pK_a y la solubilidad en agua (LogS o S mg/L) por diversos métodos, se utilizó el programa ALOGPS 2.1 (Figura 13).¹⁶¹ Este programa computacional fue desarrollado por Tetko y colaboradores utilizando el método de Red Neuronal Asociativa y el lenguaje de programación C++.^{162,163} La importancia de este software en el campo de la quimioinformática también está sustentada por varias publicaciones de gran relevancia.¹⁶⁴

Figura 13. Análisis interactivo del pK_a , la lipofilicidad y solubilidad acuosa de la molécula (4) en la interfaz web del programa ALOGPS 2.1.

Welcome to the ALOGPS 2.1 program!

Provide CAS RN or SMILES of a molecule and press the "submit" button

Upload a file with molecule(s) in 48 formats

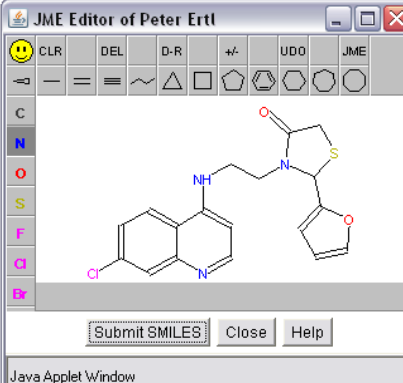
CAS RN: [C18H16N3O2SCI](#) MW: 373.89

SMILES: [C14=CC\(CI\)=CC=C1C\(NCCN2C\(=O\)C8C2C3=CC=CO3\)=CC=N4](#)

logP (exp) : 3.52	logS (exp) : -3.89 (47.86 mg/l)
ALOGPs : 3.52	ALOGpS : -3.89 (47.86 mg/l)
AC_logP : 2.83	AC_logS : -4.02 (36.04 mg/l)
AB/LogP : 3.89	AB/logS : -3.75 (66.49 mg/l)
miLogP : 3.25	Average logS : -3.89(+/-0.13)
ALOGP : 3.58	
MLOGP : 1.96	
KOWWIN : 2.73	AB/pKa (Base) : 8.30
XLOGP2 : 2.42	AB/pKa (Acid) : 8.30
XLOGP3 : 3.48	PhysProp ref : Sangster's
Average logP : 3.07(+/-0.63)	

User's [LogP LIBRARY](#) User's [LogS LIBRARY](#)

The calculated results are available.



El porcentaje de absorción (%ABS) fue calculado usando la expresión $\%ABS = 100/[1+10^{-(1.02+0.0622E+0.0977S-0.599A-0.681B+0.445V)}]$, que representa un modelo de absorción no lineal derivada de una cinética de primer orden. Esta ecuación fue

¹⁶¹Virtual Computational Chemistry laboratory. En: <http://www.vcclab.org/lab/alogps/>

¹⁶²TETKO, I.V. and TANCHUK, V.Y. "Application of Associative Neural Networks for Prediction of Lipophilicity in ALOGPS 2.1 Program". En: *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* Vol. 42 (2002); p. 1136-1145.

¹⁶³TETKO, I.V.; TANCHUK, V.YU.; KASHEVA, T.N. and VILLA, A.E.P. "Estimation of Aqueous Solubility of Chemical Compounds Using E-State Indices". En: *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* Vol. 41 (2001); p. 1488-1493.

¹⁶⁴Virtual Computational Chemistry Laboratory: Igor, V. Tetko. En: <http://www.vcclab.org/articles/tetko.html>

la mejor relación encontrada en un estudio realizado sobre 238 fármacos que relacionó varios descriptores moleculares con la absorción por difusión pasiva a través de la membrana intestinal.¹⁶⁵ Los descriptores A, B, E, S y V que corresponden a las variables independientes de la ecuación, son conocidos como parámetros de Abraham, utilizados en varios estudios para predecir los coeficientes de partición de un soluto entre varios sistemas.^{166,167} En orden a obtener el porcentaje de absorción de las moléculas (**1-10**), los parámetros de Abraham fueron calculados utilizando el Software ADME Boxes (**Figura 14**),¹⁶⁸ desarrollado por especialistas de la Compañía Pharma Algorithms.

Figura 14. Ejemplo de obtención on-line de los parámetros de Abraham de la molécula (**8**) utilizando el software ADME Boxes.

¹⁶⁵ZHAO, Y.H.; ABRAHAM, M.H.; LEE, J.; HERSEY, A.; LUSCOMBE, CH.N.; BECK, G.; SHERBORNE, B. and COOPER, I. "Rate-Limited Steps of Human Oral Absorption and QSAR Studies". En: Pharm. Res. Vol. 19 (2002); p. 1446-1457.

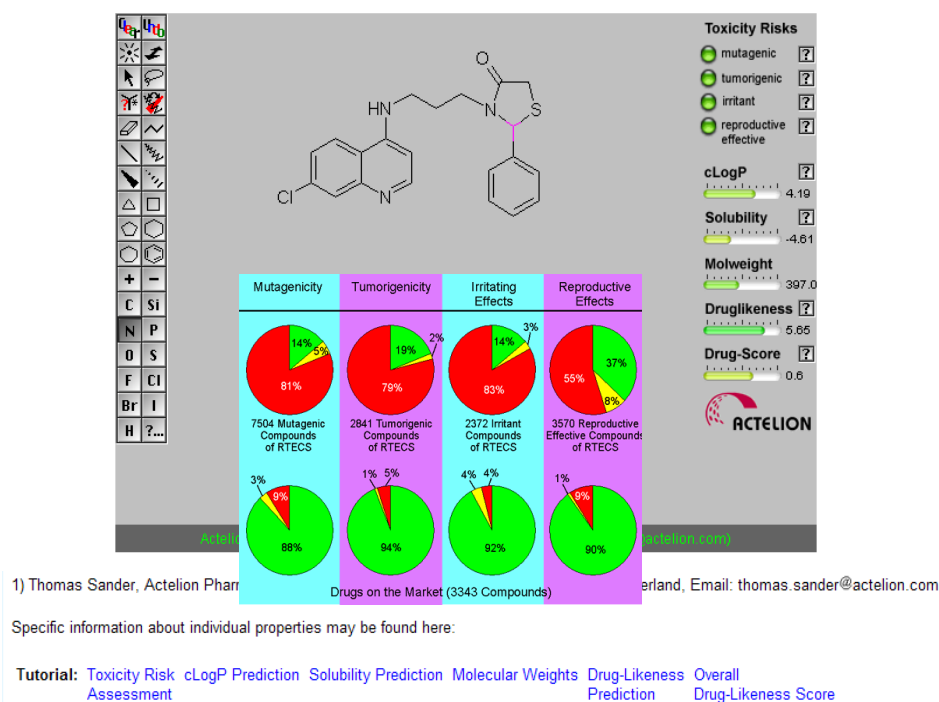
¹⁶⁶ABRAHAM, M.H.; CHADHA, H.S.; MITCHELL, R.C. "Hydrogen Bonding. Part 36. Determination of Blood Brain Distribution Using Octanol- Water Partition Coefficients". En: Drug Des. Discov. Vol. (1995); p. 123-131.

¹⁶⁷PLATTS, A.; ABRAHAM, M.H.; HERSEY, A. and BUTINA, D. "Estimation of molecular linear free energy relationship descriptors by a group contribution approach. 2. Prediction of partition coefficients". En: J. Chem. Inf. Comp. Sci. Vol. 40 (2000); p. 71-80.

¹⁶⁸ Pharma Algorithms. En: http://pharma-algorithms.com/admetox_web.htm

Las estimaciones sobre toxicidad se realizaron en el programa OSIRIS (**Figura 15**).¹⁶⁹ Este software es una parte integral del sistema de registro de sustancias in-house de la compañía biofarmacéutica independiente Actelion.

Figura 15. Prueba de toxicidad *in silico* de la molécula (**10**) en el sistema de alerta de user-friendly del programa OSIRIS.



El sistema de predicción de riesgos toxicológicos de OSIRIS se basa en un conjunto de fragmentos estructurales obtenidos de un riguroso examen realizado sobre más de 15000 compuestos de la base de datos RTECS (Registry of Toxic Effects of Chemical Substances) y 3343 fármacos comercialmente disponibles, que dan lugar a alertas de toxicidad de tipo mutagénico, tumorigénico, irritante y efectos reproductivos. La clasificación del riesgo de toxicidad se da en términos de códigos de colores verde, amarillo y rojo, para los niveles de toxicidad bajo, medio y alto, respectivamente.

¹⁶⁹ OSIRIS Property Explorer. En: <http://www.organic-chemistry.org/prog/peo/index.html>

5. DISCUSIÓN DE RESULTADOS TEÓRICOS

Los valores teóricos de propiedades ADMET permiten tener a la mano un panorama global del potencial farmacológico de los híbridos diseñados con miras a tomar decisiones más acertadas en cuanto su posterior investigación experimental. A continuación discutiremos la importancia de esta valiosa información predictiva, obtenida a través de reconocidos programas de tecnología web previamente descritos.

Los resultados de la **Tabla 1** muestran que todas las moléculas (**1-10**) cumplen con la regla de Lipinski: $PM = 373.86-472.01$ (≤ 500), promedio de $LogP = 3.41-4.33$ (<5), $NAEH = 4-6$ (<10) y $NDEH = 1$ (<5), indicando que de encontrarseles actividad biológica, es muy probable que sean efectivas por vía oral. Esta consideración es ratificada por los resultados obtenidos en el cálculo de otros descriptores de biodisponibilidad oral; el $NER = 5-9$ (≤ 10), está dentro del límite permitido para compuestos con propiedades de fármaco, al igual que la $PSA = 45.23-63.70$ ($\leq 140 \text{ \AA}^2$). Este último descriptor molecular tiene algunas ventajas particulares en la predicción de propiedades de transporte de fármacos, porque además de correlacionarse muy bien con la absorción intestinal,¹⁷⁰ también está estrechamente ligado a permeabilidad de las monocapas caco-2 y con la penetración de la barrera hematoencefálica (BHE).^{171,172} En un estudio realizado sobre 776 fármacos del sistema nervioso central (SNC), administrados oralmente, y 1590 fármacos rechazados para

¹⁷⁰PALM, K.; STENBERG, P.; LUTHMAN, K. and ARTURSSON, P. "Polar Molecular Surface Properties Predict the Intestinal Absorption of Drugs in Humans". En: *Pharm. Res.* Vol. 14 (1997); p. 568-571.

¹⁷¹PALM, K.; LUTHMAN, K.; UNGELL, A.L.; STRANDLUND, G.; BEIGI, F.; LUNDAHL, P. and ARTURSSON P. "Evaluation of Dynamic Polar Molecular Surface Area as Predictor of Drug Absorption: Comparison with Other Computational and Experimental Predictors". En: *J. Med. Chem.* Vol. 41 (1998); p. 5382-5392.

¹⁷²KELDER, J.; GROOTENHUIS, P.D. J.; BAYADA, D.M.; DELBRESSINE, L.P.C. and PLOEMEN, J.P. "Polar Molecular Surface as a Dominating Determinant for Oral Absorption and Brain Penetration of Drugs". En: *Pharm. Res.* Vol. 16 (1999); p. 1514-1519.

actuar sobre el SNC, Kelder y colaboradores encontraron que los 776 fármacos que pueden permear la BHE tienen una $PSA < 60-70 \text{ \AA}^2$.¹⁷² Conclusiones similares fueron obtenidas por van de Waterbeemd basado en un estudio con fármacos comerciales dirigidos a dianas y no dianas del SNC. Encontró que un fármaco puede alcanzar buena penetración de la BHE si la $PSA < 90 \text{ \AA}^2$.¹⁷³ En cualquier caso, es destacable que todas las moléculas diseñadas en el presente trabajo se encuentran dentro de los rangos hallados en estos estudios, convirtiéndolas en un blanco atractivo para explorar su actividad como inhibidores de la enzima AChE involucrada en una enfermedad degenerativa del SNC conocida como Alzheimer.

El pK_a calculado es el mismo para todas las moléculas, e indica el carácter básico de este tipo de estructuras ($pK_a = 8.30$) (**Tabla 1**). Su elevada basicidad en contraste con la quinolina ($pK_a = 5.10$), puede ser atribuido a efectos de resonancia, que desde el grupo 4-amino inducen un incremento de la densidad electrónica sobre el nitrógeno quinolínico (**Esquema 26**).⁴⁴ La basicidad (o la acidez) de un fármaco puede influir en su biodisponibilidad, aunque su contribución no está clara. Yochida y Toplis encontraron que ácidos de Bronsted tienen una mejor biodisponibilidad oral que las bases de Brønsted, con respecto a las especies neutras.¹⁷⁴ Por otro lado, Abraham encontró que para ácidos y bases fuertes de Brønsted, la proporción de absorción de las especies iónicas es similar al de las correspondientes especies neutras,¹⁷⁵ de modo que en una primera aproximación, el porcentaje de absorción intestinal puede calcularse a partir de las propiedades de las sustancias neutras.

¹⁷³VAN DE WATERBEEMD, H.; CAMENISH, G.; FOLKERS, G.; CHRETIEN, J.R. and RAEVSKY, O.A. "Estimation of Blood-Brain Barrier Crossing of Drugs Using Molecular Size and Shape, and H-Bonding Characteristics". *En: J. Drug Target.* Vol. 6 (1998); p.151-165.

¹⁷⁴YOSHIDA, F. and TOPLIS, J.G. "QSAR Model for Drug Human Oral Bioavailability¹". *En: J. Med. Chem.* Vol. 43 (2000); p. 2575-2585.

¹⁷⁵ABRAHAM, M.H.; ZHAO, Y.H.; LEE, J.; HERSEY, A.; LUSCOMBE, CH.N.; REYNOLDS, D.P.; BECK, G.; SHERBORNE, B.; COOPER, I. "On the Mechanism of Human intestinal Absorption". *En: Eur. J. Med. Chem.* Vol. 37 (2002); p. 595-605.

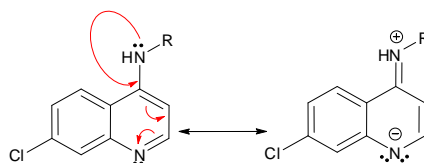
Tabla 1. Resultados de la evaluación de los parámetros de Lipinski, *NER*, *PSA* y *pK_a* de las moléculas (**1-10**).

<i>MOLÉCULA</i>	<i>PARÁMETROS DE LIPINSKI</i>							<i>NER</i>	<i>PSA</i> (Å^2)	<i>pK_a</i>
	<i>PM</i>	<i>NAEH</i>	<i>NDEH</i>	<i>ALOGPs</i>	<i>ACLogP</i>	<i>AB/LogP</i>	<i>Promedio LogP</i>			
Regla	≤ 500	≤ 10	≤ 5	≤ 5				≤ 10	≤ 140	---
1	389.93	4	1	4.08	3.57	4.41	4.02	5	45.23	8.30
2	403.96	4	1	4.41	4.03	3.81	4.08	6	45.23	8.30
3	417.99	4	1	4.75	4.49	3.69	4.31	7	45.23	8.30
4	373.86	5	1	3.51	2.83	3.89	3.41	5	58.37	8.30
5	387.89	5	1	3.85	3.29	3.29	3.48	6	58.37	8.30
6	401.92	5	1	4.23	3.76	3.17	3.72	7	58.37	8.30
7	443.96	6	1	4.13	3.51	4.45	4.03	7	63.70	8.30
8	457.98	6	1	4.45	3.98	3.85	4.09	8	63.70	8.30
9	472.01	6	1	4.81	4.44	3.73	4.33	9	63.70	8.30
10	397.93	4	1	4.44	4.19	4.15	4.26	6	45.23	8.30

Tabla 2. Solubilidades calculadas de las moléculas (**1-10**) utilizando varios métodos.

MOLÉCULA	ALOGρS (S mg/L)	ACLogS (S mg/L)	AB/LogS (S mg/L)	Promedio LogS (S mg/L)
<u>1</u>	-4.81 (6.02)	-4.34 (17.66)	-3.85 (55.08)	-4.34 +/- 0.48 (26.25)
<u>2</u>	-5.00 (4.04)	-4.61 (9.80)	-3.92 (48.57)	-4.51 +/- 0.55 (20.80)
<u>3</u>	-5.20 (2.64)	-4.89 (5.45)	-3.98 (43.77)	-4.69 +/- 0.63 (17.29)
<u>4</u>	-3.27 (200.00)	-4.02 (36.04)	-3.75 (66.49)	-3.68 +/- 0.38 (100.84)
<u>5</u>	-3.42 (150.00)	-4.29 (20.03)	-3.82 (58.71)	-3.84 +/- 0.44 (76.25)
<u>6</u>	-3.57 (110.00)	-4.56 (11.15)	-3.89 (51.78)	-4.01 +/- 0.50 (57.64)
<u>7</u>	-5.25 (2.48)	-4.37 (18.94)	-4.46 (15.39)	-4.69 +/- 0.49 (12.27)
<u>8</u>	-5.47 (1.46)	-4.64 (10.47)	-5.54 (13.21)	-4.88 +/- 0.51 (8.38)
<u>9</u>	-5.68 (0.98)	-4.91 (5.79)	-4.60 (11.86)	-5.06 +/- 0.56 (6.21)
<u>10</u>	-5.56 (1.10)	-4.61 (9.88)	-4.15 (28.17)	-4.77 +/- 0.72 (13.05)

Esquema 26. Basicidad inducida sobre el nitrógeno quinolínico de compuestos 4-aminoquinolínicos.



Una investigación sobre medidas de velocidad límite de absorción oral en humanos de 238 fármacos ha mostrado que la absorción de un fármaco suele ser muy baja si la solubilidad acuosa calculada es < 0.0001 mg/L.¹⁶⁵ Aunque los híbridos diseñados son ligeramente solubles en agua, las solubilidades promedio calculadas están en el intervalo de 6.21-100.84 mg/L (**Tabla 2**), suficientes para una buena absorción intestinal. De hecho se encontró que el porcentaje de absorción para todas las moléculas fue superior al 95% (**Tabla 3**).

La comparación de los resultados de solubilidad (**Tabla 2**) con los valores calculados para la lipofilia ($\text{Log}P$) (**Tabla 1**), muestra gran coherencia al presentar una relación inversa entre estas dos propiedades, como era de esperarse. Esto puede verse claramente a partir de los dos únicos rasgos estructurales que diferencian a los compuestos diseñados, los cuales son: la longitud de la cadena lateral y el tipo de sustituyente en la posición 2 del anillo 4-TZD. Así, para cada grupo de compuestos que sólo varía la longitud de la cadena hidrocarbonada (1,2,3; 4,5,6 y 7,8,9), la solubilidad disminuye y la lipofilia incrementa conforme aumenta la longitud de la cadena lateral. Por otro lado, para cada conjunto de compuestos (1,4,7; 2,5,8,10; 3,6,9), los grupos sustituyentes en la posición 2 del anillo 4-TZD muestran reducir la solubilidad en el siguiente orden: furanilo $>$ tienilo $>$ fenilo $>$ dimetoxifenilo, e incrementar la lipofilia en el orden: furanilo $<$ tienilo $<$ dimetoxifenilo $<$ fenilo.

Tabla 3. Valores estimados de los parámetros de Abraham y porcentaje de absorción para las moléculas (**1-10**).

MOLÉCULA	E	S	A	B	V	%ABS
1	3.14	2.77	0.15	1.63	2.6739	96.77
2	3.16	2.76	0.13	1.64	2.8148	97.22
3	3.16	2.76	0.13	1.64	2.9557	97.59
4	2.97	2.72	0.15	1.73	2.5691	95.68
5	2.99	2.71	0.13	1.74	2.7100	96.29
6	2.99	2.71	0.13	1.74	2.8509	96.77
7	3.33	3.45	0.15	2.15	3.1484	96.26
8	3.35	3.44	0.13	2.16	3.2893	96.79
9	3.35	3.44	0.13	2.17	3.4302	97.17
10	3.21	2.83	0.13	1.70	2.8901	97.23

Según la evaluación teórica de la toxicidad (**Tabla 4**), las moléculas diseñadas (**1-10**) tienen perfiles bajos para los riesgos mutagénico, tumorigénico, irritante y reproductivos, debido a que no se encontraron en estas moléculas fragmentos estructurales equivalentes a alguna de las estructuras de dominio del software OSIRIS, responsables de tales efectos tóxicos. Es importante señalar que la toxicidad predicha aquí no es totalmente confiable, ni garantiza que estos compuestos sean completamente libres de cualquier reacción adversa o tóxica. Sin embargo, refuerza los perfiles prometedores de estas moléculas y los promueven para su investigación experimental.

Tabla 4. Resultados de la evaluación del riesgo de toxicidad de las moléculas (1-10).

MOLÉCULA	RIESGOS DE TOXICIDAD			
	Mutagénico	Tumorigénico	Irritante	Reproductivos
<u>1</u>	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
<u>2</u>	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
<u>3</u>	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
<u>4</u>	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
<u>5</u>	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
<u>6</u>	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
<u>7</u>	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
<u>8</u>	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
<u>9</u>	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
<u>10</u>	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo

En conclusión, los resultados discutidos en esta sección, indican que el cribado es positivo para cada una de las moléculas diseñadas, ya que ninguna de ellas parece presentar pobres perfiles ADMET, por tanto es conveniente su síntesis sin excluir ninguna de estas estructuras. Cabe mencionar que estos resultados teóricos promisorios, eran esperados intuitivamente, ya que las moléculas híbridas examinadas introducen dos fragmentos estructurales 4-AQ y 4-TZD, presentes en reconocidos fármacos que se encuentran en fases avanzadas de desarrollo, e incluso algunos ya están disponibles en el mercado.

6. SECCIÓN EXPERIMENTAL

6.1. Consideraciones generales

Para llevar a cabo la síntesis de las moléculas diseñadas, se emplearon reactivos de las marcas Merck, Aldrich y J.T. Baker, de grado para síntesis, que fueron utilizados con o sin previa purificación. Los disolventes usados en las reacciones y purificación de los productos se optimizaron previamente, según procedimientos usuales de laboratorio.

La supervisión del transcurso de las reacciones y el análisis preliminar de la pureza de los compuestos sintetizados se realizó mediante cromatografía de capa fina con placas cromatográficas de sílica gel PF₂₅₄ en hojas de aluminio Sigma, utilizando el sistema de solventes cloroformo-metanol-hidróxido de amonio (15:7:1) para los precursores, y acetato de etilo-metanol (10:1) para los productos finales de reacción. Los patrones de elución en las cromatoplasmas fueron revelados en cámara de yodo o en una cámara UV-VIS marca Spectroline Model CM-10 a 366 o 254 nm.

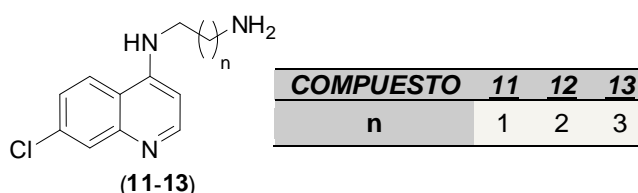
Los puntos de fusión de los productos fueron determinados en un fusiómetro marca FISHER-JOHNS. Los valores no fueron corregidos y se reportaron como un promedio de tres mediciones.

La elucidación estructural de los compuestos sintetizados se llevó a cabo con el empleo de métodos instrumentales. Los espectros infrarrojo (IR) fueron obtenidos en un espectrofotómetro INFRALUM de transformada de Fourier, con las sustancias incorporadas en comprimidos de KBr. Las absorciones fueron registradas en la escala de número de onda (cm^{-1}). Los cromatogramas y los espectros de masas se registraron en un cromatógrafo de gases HP 5890A Serie II acoplado a un detector selectivo de masas HP 5972 con ionización por

impacto de electrones (70 eV). Los espectros de resonancia magnética nuclear (^1H -RMN, ^{13}C -RMN, COSY, HMBC, HMQC) se obtuvieron en un espectrómetro BRUKER 400, utilizando dimetil sulfóxido deuterado (DMSO- d_6) como disolvente y como referencia interna tetrametilsilano (TMS).

6.2. Preparación de los precursores 1-(7'-cloro-4-aminoquinolin)- ω -diaminas (**11-13**)

Figura 16. Estructura de los compuestos 1-(7'-cloro-4-aminoquinolin)- ω -diaminas (**11-13**) obtenidos a partir de 4,7-DCQ y α,ω -DAA.



Metodología general

En un balón de fondo redondo de 25 mL de capacidad se depositaron 4.00 g (20.2 mmol) de 4,7-DCQ y 101 mmol de α,ω -DAA. La mezcla se calentó con agitación a 80 °C durante 1 hora, y luego entre 140-150 °C durante 6-7 horas con agitación continua. Después de terminada la reacción, la masa de reacción se dejó enfriar hasta t.a. y se basificó con 70 mL de NaOH al 10% p/p. El producto se extrajo con una mezcla de cloroformo-metanol (20:1; 4 x 50 mL), y luego se lavó con agua-sal (3 x 50 mL). La capa orgánica se colectó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro; luego se filtró, y la fase orgánica recuperada se concentró en un rotoevaporador hasta un volumen aproximado de 10 mL. El producto fue obtenido como un sólido de color amarillo por precipitación con 60 mL de n-heptano. Finalmente el sólido fue purificado lavando con 40 mL de éter etílico en un capafiltrante.

6.2.1. 1-(7'-cloro-4-aminoquinolin)-2-diaminoetano (11**).** A partir de 4.00 g (20.2 mol) de 4,7-DCQ y 6.07 g (101 mmol) de 1,2-diaminoetano, se obtuvieron

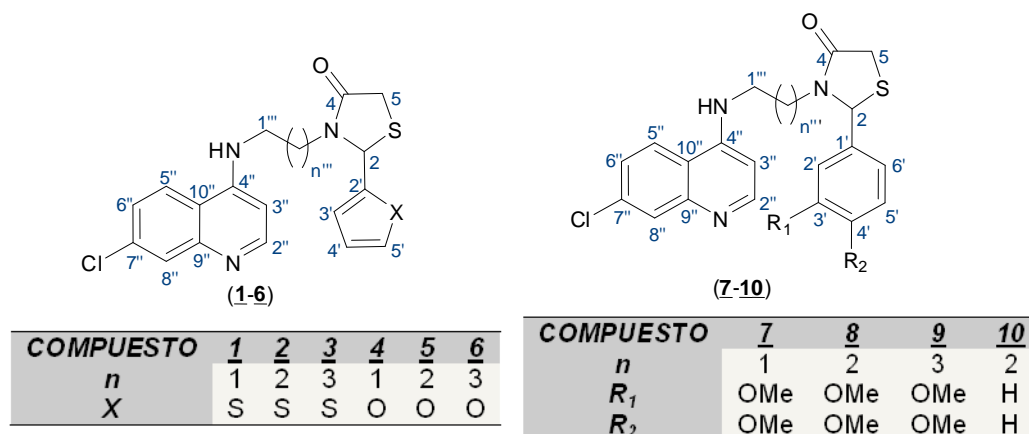
3.36 g (18.6 mmol, 75%), del producto (**11**) como un sólido de color amarillo claro, C₁₁H₁₂ClN₃ (221.69 g/mol); **P.f.** 143-145 °C. **IR** (KBr): 3248, 2893, 1589, 1450, 1142, 764. **CG-EM** (70 eV): t_R = 22.13 min., m/z = (221, M⁺), 221 (29), 192 (55), 191 (100), 179 (17), 163 (25), 156 (87), 155 (44), 128 (18).

6.2.2. 1-(7'-cloro-4-aminoquinolin)-3-diaminopropano (12**).** A partir de 4.00 g (20.2 mol) de 4,7-DCQ y 7.48 g (101 mmol) de 1,3-diaminopropano, se obtuvieron 4.09 g (16.0 mmol, 86%), del producto (**12**) como un sólido de color amarillo claro, C₁₂H₁₄ClN₃ (235.71 g/mol); **P.f.** 130-132 °C. **IR** (KBr): 3278, 2871, 1589, 1457, 1141, 763. **CG-EM** (70 eV): t_R = 23.23 min., m/z = (235, M⁺), 235 (93), 219 (21), 218 (44), 217 (52), 205 (35), 203 (36), 192 (95), 191 (100), 179 (92), 163 (25), 156 (87), 155 (67), 128 (26).

6.2.3. 1-(7'-cloro-4-aminoquinolin)-3-diaminobutano (13**).** A partir de 4.00 g (20.2 mol) de 4,7-DCQ y 8.90 g (101 mmol) de 1,4-diaminobutano se obtuvieron 3.53 g (16.2 mmol, 70%), del producto (**13**) como un sólido de color amarillo claro, C₁₃H₁₆ClN₃ (249.74 g/mol); **P.f.** 115-117 °C. **IR** (KBr): 3278, 2871, 1589, 1457, 1141, 763. **CG-EM** (70 eV): t_R = 24.27 min., m/z = (249, M⁺), 249 (34), 219 (5), 205 (99), 203 (36), 192 (25), 191 (100), 179 (91), 163 (18), 156 (80), 155 (62), 128 (21).

6.3. Síntesis de los nuevos híbridos 2-aril y -heteroaril-3-[ω -7-cloroquinolin-4-ilamino)-alcano]-1,3-tiazolidin-4-onas (1-10)

Figura 17. Estructura de los híbridos 2-aril y -heteroaril-3-[ω -7-cloroquinolin-4-ilamino)-alcano]-1,3-tiazolidin-4-onas (1-10).



Metodología general

En un balón de fondo redondo de 100 mL de capacidad, acoplado a dispositivo de Dean-Starck, se depositaron 4.51 mmol de 1-(7'-cloro-4-aminoquinolin)- ω -diamina, 5.41 mmol de aldehído, 5.41 mmol de ácido α -mercaptoacético y 60 mL de tolueno. La mezcla se calentó a reflujo con agitación por espacio de 4-5 horas. Una vez concluida la reacción, la masa de reacción se dejó enfriar hasta t.a, y se eliminó el disolvente en un rotoevaporador. El sólido obtenido se disolvió en una mezcla de acetato de etilo-metanol (10:1, 150 mL), se basificó con 50 mL de solución de carbonato de potasio al 10% p/p y se lavó con agua-sal (2 x 50 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro; luego se eliminó el disolvente y el extracto orgánico se purificó por cromatografía de columna empleando como eluente una mezcla de éter de petróleo-acetato de etilo con un incremento gradual de la polaridad (20:1, 1:1, 1:20). Los productos fueron obtenidos como aceites viscosos de color amarillo que solidificaron al adicionarle n-heptano.

6.3.1. 2-tienil-3-[2-(7-cloroquinolin-4-ilamino)etil]-1,3-tiazolidin-4-ona (1). A partir de 1.00 g (4.51 mmol) de 1-(7'-cloro-4-aminoquinolin)-2-diaminoetano (**11**), 0.607 g (5.41 mmol) de 2-tiofencarboxaldehído y 0.499 g (5.41 mmol) de ácido α -mercaptoacético, se obtuvieron 1.50 g (3.83 mmol, 85%) del producto (**1**) como un sólido de color beige, $C_{18}H_{16}ClN_3OS_2$ (389.92 g/mol); **P.f.** 178-180 °C. **IR** (KBr): 3379, 2924, 1682, 1605, 1574, 656. **CG-EM** (70 eV): $t_R = 23.71$ min., $m/z = (389, M^+)$, 389(10), 356(9), 205(62), 204(51), 203(49), 192(15), 178(11), 156(51), 155(35). **1H -RMN** (400 MHz, DMSO- d_6 , Me $_4$ Si), δ (ppm): 8.37 (1H, d, $J = 5.4$ Hz, 2''-H), 8.14 (1H, d, $J = 9.1$ Hz, 5''-H), 7.79 (1H, d, $J = 2.2$ Hz, 8''-H), 7.64 (1H, d, $J = 5.1$ Hz, 5'-H), 7.46 (1H, s, N-H), 7.46 (1H, dd, $J = 9.0$ Hz y $J = 2.2$ Hz, 6''-H), 7.22 (1H, dd, $J = 3.4$ Hz y $J = 0.9$ Hz, 3'-H), 7.00 (1H, dd, $J = 5.1$ Hz y $J = 3.5$ Hz, 4'-H), 6.38 (1H, d, $J = 5.5$ Hz, 3''-H), 6.28 (1H, s, 2-H), 3.81 (1H, dd, $J = 15.6$ Hz y $J = 1.3$ Hz, 5-Ha), 3.72 (1H, d, $J = 15.5$ Hz, 5-Hb), 3.65-3.58 (1H, m, 2'''-Ha), 3.50-3.42 (1H, m, 1'''-Ha), 3.27-3.19 (1H, m, 1'''-Hb), 3.10-3.03 (1H, m, 2'''-Hb). **^{13}C -RMN** (400 MHz, DMSO- d_6 , Me $_4$ Si), δ (ppm): 170.4 (+), 151.5 (+), 149.7 (+), 148.7 (+), 143.9 (+), 133.5 (+), 128.3 (+), 127.3 (+), 126.7 (+), 124.3 (+), 123.7 (+), 117.3 (+), 98.4 (+), 58.2 (+), 40.6 (-), 39.3 (-), 32.0 (-).

6.3.2. 2-tienil-3-[3-(7-cloroquinolin-4-ilamino)propil]-1,3-tiazolidin-4-ona (2). A partir de 1.00 g (4.24 mmol) de 1-(7'-cloro-4-aminoquinolin)-3-diaminopropano (**12**), 0.571 g (5.09 mmol) de 2-tiofencarboxaldehído y 0.469 g (5.09 mmol) de ácido α -mercaptoacético, se obtuvieron 1.10 g (2.72 mmol, 64%) del producto (**2**) como un sólido de color amarillo claro, $C_{19}H_{18}ClN_3OS_2$ (403.95 g/mol); **P.f.** 160-162 °C. **IR** (KBr): 3332, 3032, 2846, 1666, 1612, 1574, 648. **CG-EM** (70 eV): $t_R = 112.18$ min., $m/z = (403, M^+)$, 403(7), 370(13), 219(48), 218(5), 217(20), 192(100), 191(78), 178(12), 156(35), 155(29). **1H -RMN** (400 MHz, DMSO- d_6 , Me $_4$ Si), δ (ppm): 8.39 (1H, d, $J = 5.4$ Hz, 2''-H), 8.19 (1H, d, $J = 9.1$ Hz, 5''-H), 7.79 (1H, d, $J = 2.2$ Hz, 8''-H), 7.57 (1H, d, $J = 5.0$ Hz, 5'-H), 7.46 (1H, dd, $J = 9.0$ Hz y $J = 2.2$ Hz, 6''-H), 7.29 (1H, t, $J = 5.3$ Hz, N-H), 7.19 (1H, dd, $J = 3.4$ Hz y $J = 0.8$ Hz, 3'-H), 6.88 (1H, dd, $J = 5.0$ Hz y $J = 3.5$ Hz, 4'-H), 6.39 (1H, d, $J = 5.5$ Hz, 3''-H), 6.20 (1H, s, 2-H), 3.80 (1H, dd, $J =$

15.7 Hz y $J = 1.2$ Hz, 5-Ha), 3.70 (1H, d, $J = 15.6$ Hz, 5-Hb), 3.58-3.51 (1H, m, 3'''-Ha), 3.20 (2H, q, $J = 6.1$ Hz, 1'''-Ha, 1'''-Hb), 2.93-2.86 (1H, m, 3'''-Hb), 1.86-1.76 (1H, m, 2'''-Ha), 1.74-1.64 (1H, m, 2'''-Hb). $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, DMSO- d_6 , Me $_4$ Si), δ (ppm): 170.0 (+), 151.6 (+), 149.9 (+), 148.7 (+), 144.3 (+), 133.4 (+), 127.8 (+), 127.7 (+), 127.2 (+), 126.7 (+), 124.1 (+), 123.8 (+), 117.3 (+), 98.6 (+), 57.9 (+), 40.4 (-), 39.7 (-), 31.9 (-), 25.2 (-).

6.3.3. 2-tienil-3-[4-(7-cloroquinolin-4-ilamino)butil]-1,3-tiazolidin-4-ona (**3**).

A partir de 1.00 g (4.00 mmol) de 1-(7'-cloro-4-aminoquinolin)-3-diaminobutano (**13**), 0.539 g (4.80 mmol) de 2-tiofencarboxaldehído y 0.443 g (4.80 mmol) de ácido α -mercaptoacético, se obtuvieron 1.34 g (3.20 mmol, 80%) del producto (**3**) como un sólido de color amarillo claro, C $_{20}$ H $_{20}$ ClN $_3$ OS $_2$ (417.98 g/mol); **P.f.** 173-175 °C. **IR** (KBr): 3363, 2862, 1666, 1605, 1574, 656. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , Me $_4$ Si), δ (ppm): 8.38 (1H, d, $J = 5.4$ Hz, 2''-H), 8.25 (1H, d, $J = 9.1$ Hz, 5''-H), 7.78 (1H, d, $J = 2.2$ Hz, 8''-H), 7.57 (1H, d, $J = 5.1$ Hz, H-5'), 7.45 (1H, dd, $J = 9.0$ y $J = 2.2$ Hz, 6''-H), 7.32 (1H, br. s, N-H), 7.24 (1H, dd, $J = 3.4$, Hz y $J = 0.8$ Hz, 3'-H), 6.95 (1H, dd, $J = 5.0$ Hz y $J = 3.5$ Hz, 4'-H), 6.43 (1H, d, $J = 5.5$ Hz, 3''-H), 6.19 (1H, s, 2-H), 3.79 (1H, dd, $J = 15.7$ Hz, $J = 1.1$ Hz, 5-Ha), 3.69 (1H, d, $J = 15.6$ Hz, 5-Hb), 3.55-3.48 (1H, m, 4'''-Ha), 3.21 (2H, c, $J = 5.8$ Hz, 1'''-Ha y 1'''-Hb), 2.82-2.75 (1H, m, 4'''-Hb), 1.59-1.42 (4H, m, 2'''-Ha, 2'''-Hb, 3'''-Ha, 3'''-Hb). $^{13}\text{C-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , Me $_4$ Si), δ (ppm): 169.8 (+), 151.5 (+), 150.1 (+), 148.6 (+), 144.5 (+), 133.4 (+), 127.7 (+), 127.5 (+), 127.1 (+), 126.7 (+), 124.0 (+), 124.0 (+), 117.3 (+), 98.5 (+), 57.6 (+), 41.9 (-), 41.8 (-), 31.9 (-), 24.9 (-), 24.0 (-).

6.3.4. 2-furil-3-[2-(7-cloroquinolin-4-ilamino)etil]-1,3-tiazolidin-4-ona (**4**).

A partir de 1.00 g (4.51 mmol) de 1-(7'-cloro-4-aminoquinolin)-2-diaminoetano (**11**), 0.520 g (5.41 mmol) de 2-furancarboxaldehído y 0.499 g (5.41 mmol) de ácido α -mercaptoacético, se obtuvieron 1.01 g (2.71 mmol, 60%) del producto (**4**) como un sólido de color amarillo claro, C $_{18}$ H $_{16}$ ClN $_3$ O $_2$ S (373.86 g/mol); **P.f.** 158-160 °C. **IR** (KBr): 3379, 2908, 1666, 1612, 1581, 640. **CG-EM** (70 eV): $t_R = 48.88$ min., $m/z = (373, M^+)$, 373(10), 344(2), 205(51), 204(52), 203(51),

192(12), 191(100), 178(7), 156(53), 155(34). **¹H-RMN** (400 MHz, DMSO-d₆, Me₄Si), δ (ppm): 8.40 (1H, d, *J* = 5.5 Hz, 2''-H), 8.16 (1H, d, *J* = 9.0 Hz, 5''-H), 7.80 (1H, d, *J* = 2.0 Hz, 8''-H), 7.71 (1H, s, 5'-H), 7.56 (1H, t, *J* = 5.0 Hz, N-H), 7.46 (1H, dd, *J* = 9.0 Hz y *J* = 2.1 Hz, 6''-H), 6.54 (1H, d, *J* = 3.2 Hz, 3'-H), 6.46 (1H, d, *J* = 5.0 Hz, 4'-H), 6.46 (1H, s, 3''-H), 6.10 (1H, s, 2-H), 3.80 (1H, d, *J* = 15.6 Hz, 5-Ha), 3.66 (1H, d, *J* = 15.6 Hz, 5-Hb), 3.65-3.61 (1H, m, 2'''-Ha), 3.50-3.41 (1H, m, 1'''-Ha), 3.23-3.15 (1H, m, 1'''-Hb), 3.11-3.05 (1H, m, 2'''-Hb). **¹³C-RMN** (400 MHz, DMSO-d₆, Me₄Si), δ (ppm): 170.8 (+), 151.1 (+), 150.9 (+), 150.0 (+), 148.2 (+), 144.1 (+), 133.7 (+), 126.9 (+), 124.4 (+), 123.8 (+), 117.2 (+), 110.7 (+), 109.7 (+), 98.4 (+), 55.7 (+), 41.0 (+), 39.3 (-), 39.9 (-), 31.6 (-).

6.3.5. 2-furil-3-[3-(7-cloroquinolin-4-ilamino)propil]-1,3-tiazolidin-4-ona (**5**).

A partir de 1.00 g (4.24 mmol) de 1-(7'-cloro-4-aminoquinolin)-3-diaminopropano (**12**), 0.489 g (5.09 mmol) de 2-furancarboxaldehído y 0.469 g (5.09 mmol) de ácido α-mercaptoacético, se obtuvieron 1.02 g (2.63 mmol, 62%) del producto (**5**) como un sólido de color amarillo claro, C₁₉H₁₈ClN₃O₂S (387.88 g/mol); **P.f.** 125-127 °C. **IR** (KBr): 3356, 2885, 1666, 1612, 1589, 633. **CG-EM** (70 eV): t_R = 60.29 min., m/z = (387, M⁺), 387(15), 354(9), 219(44), 217(23), 205(50), 192(100), 191(91), 178(15), 156(42), 155(31).

6.3.6. 2-furil-3-[4-(7-cloroquinolin-4-ilamino)butil]-1,3-tiazolidin-4-ona (**6**).

A partir de 1.00 g (4.00 mmol) de 1-(7'-cloro-4-aminoquinolin)-3-diaminobutano (**13**), 0.539 g (4.80 mmol) de 2-furancarboxaldehído y 0.462 g (4.80 mmol) de ácido α-mercaptoacético, se obtuvieron 0.901 g (2.24 mmol, 56%) del producto (**6**) como un sólido de color amarillo claro, C₂₀H₂₀ClN₃OS₂ (417.98 g/mol); **P.f.** 179-181 °C. **IR** (KBr): 3356, 2862, 1666, 1605, 1574, 656. **¹H-RMN** (400 MHz, DMSO-d₆, Me₄Si), δ (ppm): 8.38 (1H, d, *J* = 5.4 Hz, 2''-H), 8.25 (1H, d, *J* = 9.1 Hz, 5''-H), 7.78 (1H, d, *J* = 2.2 Hz, 8''-H), 7.58 (1H, d, *J* = 5.1 Hz, 5'-H), 7.44 (1H, dd, *J* = 9.0 Hz y *J* = 2.2 Hz, 6''-H), 7.29 (1H, t, *J* = 5.0 Hz, N-H), 7.24 (1H, dd, *J* = 3.4 Hz y *J* = 0.9 Hz, 3'-H), 6.95 (1H, dd, *J* = 5.1 Hz y *J* = 3.5 Hz, 4'-H), 6.43 (1H, d, *J* = 5.5 Hz, 3''-H), 6.19 (1H, s, 2-H), 3.79 (1H, d, *J* = 15.7 Hz, 5-Ha), 3.69 (1H, d, *J* = 15.6 Hz, 5-Hb), 3.55-3.48 (1H, m, 4'''-Ha), 3.21 (2H, q, *J* = 5.7

Hz, 1'''-Ha, 1'''-Hb), 2.82-2.75 (1H, m, 4'''-Hb), 1.61-1.41 (4H, m, 2'''-Ha, 2'''-Hb, 3'''-Ha, 3'''-Hb). ¹³C-RMN (400 MHz, DMSO-d₆, Me₄Si), δ (ppm): 170.0 (+), 151.7 (+), 150.0 (+), 148.9 (+), 144.5 (+), 133.3 (+), 127.7 (+), 127.5 (+), 127.2 (+), 126.7 (+), 124.0 (+), 123.9 (+), 117.3 (+), 98.5 (+), 57.6 (+), 41.8 (-), 41.8 (+), 31.9 (-), 24.9 (-), 24.0 (-).

6.3.7. 2-(3,4-dimetoxifenil)-3-[2-(7-cloroquinolin-4-ilamino)etil]-1,3-tiazolidin-4-ona (7). A partir de 1.00 g (4.51 mmol) de 1-(7'-cloro-4-aminoquinolin)-2-diaminoetano (**11**), 0.889 g (5.41 mmol) de 3,4-dimetoxibenzaldehído y 0.499 g (5.41 mmol) de ácido α-mercaptoacético, se obtuvieron 1.62 g (3.65 mmol, 81%) del producto (**7**) como un sólido de color beige, C₂₂H₂₂ClN₃O₃S (443.95 g/mol); P.f. 210-212 °C. IR (KBr): 3348, 2831, 1651, 1605, 1574, 1265, 648. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆, Me₄Si), δ (ppm): 8.30 (1H, d, J = 5.4 Hz, 2''-H), 8.12 (1H, d, J = 8.3 Hz, 5''-H), 7.78 (1H, s, 8''-H), 7.46-7.44 (1H, m, 6''-H), 7.46-7.44 (1H, m, N-H), 6.93 (1H, s, 2'-H), 6.93 (2H, s, 6'-H, 5'-H), 6.26 (1H, d, J = 3.5 Hz, 3''-H), 5.85 (1H, s, 2-H), 3.88-3.71 (2H, m, 5-Ha, 5-Hb), 3.75 (1H, s, 3'-H), 3.69 (1H, s, 4'-H), 3.55-3.53 (1H, m, 2'''-Ha), 3.45-3.44 (1H, m, 1'''-Ha), 3.20-3.19 (1H, m, 1'''-Hb), 3.01-2.97 (1H, m, 2'''-Hb). ¹³C-RMN (400 MHz, DMSO-d₆, Me₄Si), δ (ppm): 171.0 (+), 151.6 (+), 149.6 (+), 149.3 (+), 148.9 (+), 148.9 (+), 133.4 (+), 131.3 (+), 127.5 (+), 124.2 (+), 123.7 (+), 120.1 (+), 117.3 (+), 111.5 (+), 110.7 (+), 98.3 (+), 62.9 (+), 55.5 (+), 55.4 (+), 40.6 (-), 32.1 (-)

6.3.8. 2-(3,4-dimetoxifenil)-3-[3-(7-cloroquinolin-4-ilamino)propil]-1,3-tiazolidin-4-ona (8). A partir de 1.00 g (4.24 mmol) de 1-(7'-cloro-4-aminoquinolin)-3-diaminopropano (**12**), 0.836 g (5.09 mmol) de 3,4-dimetoxibenzaldehído y 0.469 g (5.09 mmol) de ácido α-mercaptoacético, se obtuvieron 1.71 g (3.73 mmol, 88%) del producto (**8**) como un sólido de color beige, C₂₃H₂₄ClN₃O₃S (457.97g/mol); P.f. 145-147 °C. IR (KBr): 3232, 2839, 1606, 1612, 1581, 1265, 640. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆, Me₄Si), δ (ppm): 8.37 (1H, d, J = 5.3 Hz, 2''-H), 8.16 (1H, d, J = 9.0 Hz, 5''-H), 7.79 (1H, s, 8''-H), 7.44 (1H, dd, J = 8.9 Hz y J = 1.7 Hz, 6''-H), 7.22 (1H, t, J = 4.6 Hz, N-H), 6.93

(1H, s, 2'-H), 6.86 (1H, d, $J = 8.3$ Hz, 6'-H), 6.81 (1H, d, $J = 8.3$ Hz, 5'-H), 6.37 (1H, d, $J = 5.4$ Hz, 3''-H), 5.78 (1H, s, 2-H), 3.87 (1H, d, $J = 15.5$ Hz, 5-Ha), 3.71 (1H, s, 3'-H), 3.70 (1H, s, 4'-H), 3.67 (1H, d, $J = 15.5$ Hz, 5-Hb), 3.59-3.52 (1H, m, 3'''-Ha), 3.23-3.14 (2H, m, 1'''-Ha, 1'''-Hb), 2.82-2.76 (1H, m, 3'''-Hb), 1.83-1.67 (2H, m, 2'''-Ha, 2'''-Hb). $^{13}\text{C-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , Me $_4$ Si), δ (ppm): 170.6 (+), 151.7 (+), 149.7 (+), 149.1 (+), 148.9 (+), 148.9 (+), 133.3 (+), 131.8 (+), 127.4 (+), 123.9 (+), 123.7 (+), 119.6 (+), 117.3 (+), 111.4 (+), 110.3 (+), 98.5 (+), 62.3 (+), 55.4 (+), 55.4 (+), 40.3 (-), 32.0 (-), 25.1 (-).

6.3.9. 2-(3,4-dimetoxifenil)-3-[3-(7-cloroquinolin-4-ilamino)butil]-1,3-tiazolidin-4-ona (9). A partir de 1.00 g (4.00 mmol) de 1-(7'-cloro-4-aminoquinolin)-3-diaminobutano (**13**), 0.789 g (4.80 mmol) de 3,4-dimetoxibenzaldehído y 0.443 g (4.80 mmol) de ácido α -mercaptoacético, se obtuvieron 1.32 g (2.80 mmol, 70%) del producto (**9**) como un sólido de color beige, C $_{24}$ H $_{26}$ ClN $_3$ O $_3$ S (472.00 g/mol); P.f. 185-187 °C. IR (KBr): 3371, 2870, 1666, 1612, 1574, 1257, 648. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , Me $_4$ Si), δ (ppm): 8.38 (1H, d, $J = 5.4$ Hz, 2''-H), 8.25 (1H, d, $J = 9.1$ Hz, 5''-H), 7.78 (1H, d, $J = 2.1$ Hz, 8''-H), 7.44 (1H, dd, $J = 9.0$ Hz y $J = 2.1$ Hz, 6''-H), 7.27 (1H, t, $J = 5.0$ Hz, N-H), 6.93 (1H, s, 2'-H), 6.91-6.86 (2H, m, 5'-H, 6'-H), 6.41 (1H, d, $J = 5.5$ Hz, 3''-H), 5.77 (1H, s, 2-H), 3.86 (1H, dd, $J = 15.6$ Hz y $J = 0.9$ Hz, 5-Ha), 3.73 (1H, s, 3'-H), 3.72 (1H, s, 4'-H), 3.66 (1H, d, $J = 15.4$ Hz, 5-Hb), 3.59-3.52 (1H, m, 4'''-Ha), 3.23-3.18 (2H, m, 1'''-Ha, 1'''-Hb), 2.69-2.62 (1H, m, 4'''-Hb), 1.61-1.50 (4H, m, 2'''-Ha, 2'''-Hb, 3'''-Ha, 3'''-Hb). $^{13}\text{C-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , Me $_4$ Si), δ (ppm): 170.4 (+), 151.7 (+), 149.9 (+), 149.1 (+), 149.0 (+), 149.0 (+), 133.3 (+), 131.9 (+), 127.3 (+), 124.0 (+), 123.9 (+), 119.4 (+), 117.3 (+), 111.5 (+), 110.3 (+), 98.5 (+), 62.0 (+), 55.5 (+), 55.4 (+), 41.9 (-), 41.7 (-), 32.0 (-), 24.8 (-), 23.8 (-).

6.3.7. 2-fenil-3-[3-(7-cloroquinolin-4-ilamino)propil]-1,3-tiazolidin-4-ona (10). A partir de 1.00 g (4.24 mmol) de 1-(7'-cloro-4-aminoquinolin)-3-diaminopropano (**12**), 0.540 g (5.09 mmol) de benzaldehído y 0.469 g (5.09 mmol) de ácido α -mercaptoacético, se obtuvieron 1.10 g (2.76 mmol, 65%) del

producto (**10**) como un sólido de color beige, $C_{21}H_{20}ClN_3OS$ (397.92 g/mol); **P.f.** 120-122 °C. **IR** (KBr): 3348, 2846, 1666, 1612, 1581, 640. **CG-EM** (70 eV): $t_R = 109.55$ min., $m/z = (397, M^+)$, 397(4), 324(6), 219(48), 218(6), 217(15), 205(54), 192(100), 191(80), 178(21), 156(37), 155(24).

7. DISCUSIÓN DE RESULTADOS EXPERIMENTALES

El diseño y síntesis de nuevos híbridos moleculares conteniendo el núcleo 4-AQ, es un área extensa y de considerable actividad en la química medicinal que ha dado origen a efectivos fármacos antiplasmodio. Las numerosas estrategias utilizadas para fusionar a este sistema otros fragmentos químicos de interés bioactivo, dependen en últimas del tipo de función que se desea introducir. Sin embargo, debido a la misma naturaleza de los precursores empleados en estas reacciones, tales como 4,7-DCQ y arilaminas, alcanolaminas o α,ω -DAA, predomina el uso de reacciones de S_NAr , aminocondensación, aminoreducción y ciclación intramolecular.¹⁷⁶

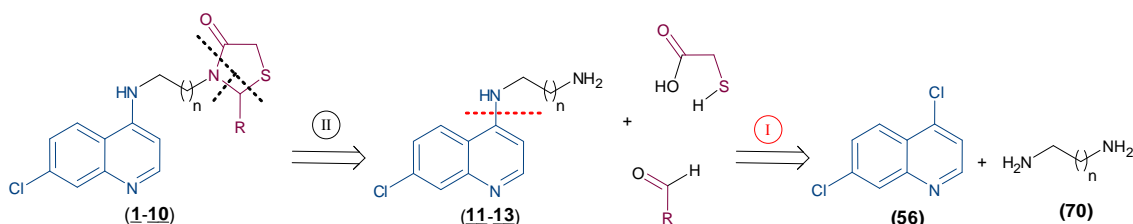
En el marco teórico que soporta el presente trabajo de investigación se hizo especial énfasis en la importancia biológica y los métodos de síntesis de los sistemas 4-AQ y 4-TZD. Estos significativos antecedentes fueron determinantes para considerar la posibilidad de anclar el anillo 4-TZD sobre el núcleo 4-aminoquinolínico, sosteniendo la hipótesis que esta fusión puede dar origen a nuevos sistemas híbridos con una actividad antiplasmodio mejorada, y un espectro más amplio de actividad biológica.

Para desarrollar esta novedosa idea se diseñaron 10 moléculas híbridas, tal como se describió en la sección 5; y con base en la literatura se planteó la ruta sintética para acceder a estos sistemas. El **esquema 27** muestra el diagrama retrosintético propuesto para realizar la síntesis de los nuevos compuestos híbridos (**1-10**). La estrategia se dividió en dos etapas. En la etapa inicial se prepararon los precursores 1-(7'-cloro-4-aminoquinolin)- ω -diaminas (**11-13**) a partir de 4,7-DCQ (**56**) y α,ω -DAA (**70**), vía S_NAr . En la segunda etapa, los

¹⁷⁶KOUZNETSOV, V.V. and GÓMEZ-BARRIO, A. "Recent Developments in the Design and Synthesis of Hybrid Molecules Based on Aminoquinoline Ring and their Antiplasmodial Evaluation". *En: Eur. J. Med. Chem.* Vol. 44 (2009); p. 3091-3113.

compuestos finales (**1-10**) se obtuvieron a través de una reacción “one-pot” envolviendo una amina (**11-13**), producida en la etapa anterior, un aldehído aromático y el ácido mercaptoacético.

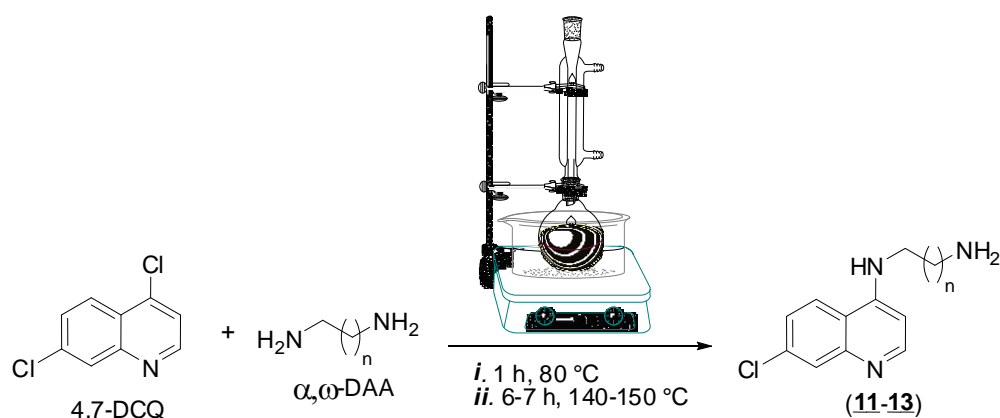
Esquema 27. Estrategia sintética propuesta para acceder a los nuevos sistemas híbridos (**1-10**).



7.1. Preparación de los precursores 1-(7'-cloro-4-aminoquinolin)- ω -diaminas (**11-13**).

La obtención de las 1-(7'-cloro-4-aminoquinolin)- ω -diaminas es un procedimiento preliminar común a muchos estudios que buscan sintetizar compuestos antimaláricos análogos de la CQ modificados en la cadena lateral (**Esquema 28**).

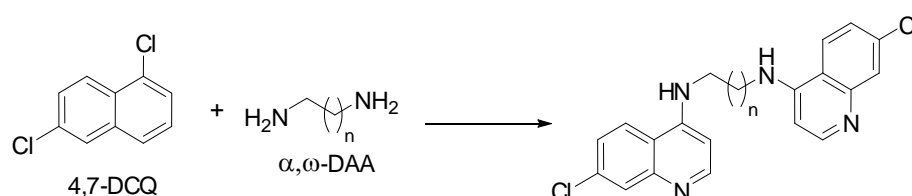
Esquema 28. Reacción de S_NAr para la obtención de los compuestos (**11-13**) a partir de 4,7-DCQ y α,ω -DAA.



En esta primera etapa, la reacción tiene lugar vía S_NAr , en la cual la 4,7-DCQ se hace reaccionar con el α,ω -DAA en exceso molar, en proporción (1:5), para

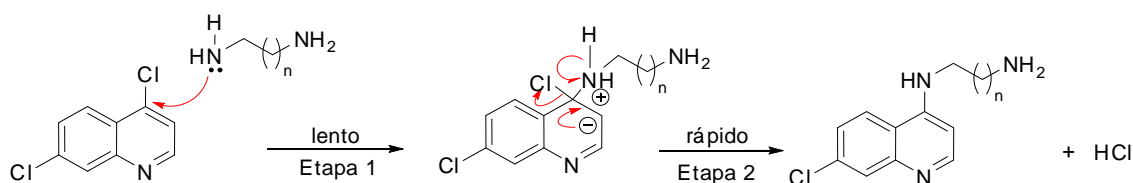
evitar la formación del producto no deseado bis-4-AQ que resulta de la doble S_NAr (**Esquema 29**), y dirigir la reacción hacia la formación preferencial del producto 1-(7'-cloro-4-aminoquinolin)- ω -diamina. Además, debido a su naturaleza polar prótica, el exceso de α,ω -DAA, sirve como medio de reacción reemplazando el uso de solventes clásicos en la S_NAr , como el fenol, que tiene desventajas por sus reconocidos efectos tóxicos y su tendencia a polimerizarse.⁷⁷ Esta reacción se podría considerar como una reacción de solvólisis, puesto que el nucleófilo es el mismo disolvente donde la reacción se lleva a cabo.

Esquema 29. Reacción de formación de subproductos bis-4-AQ's.



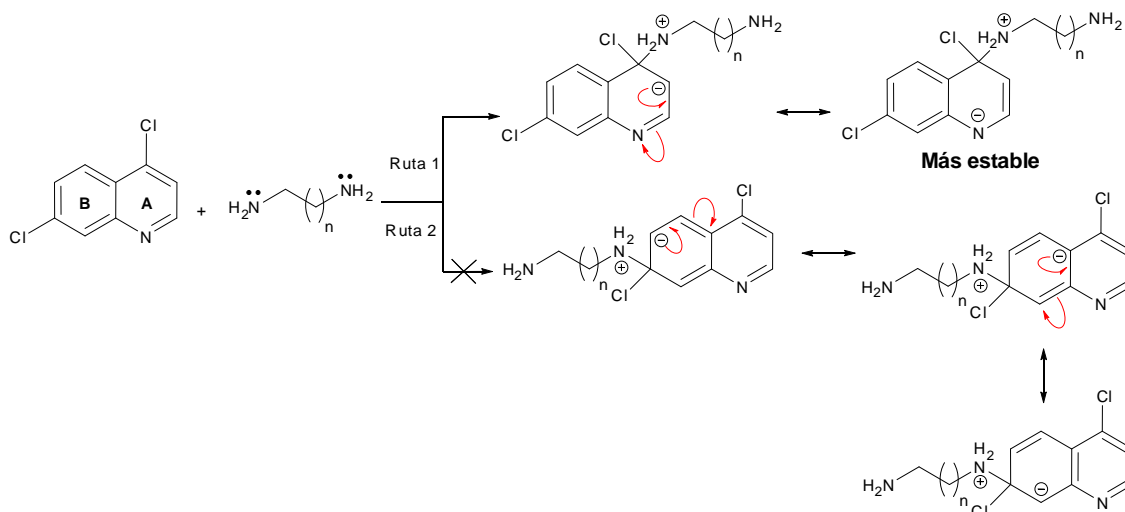
En el **esquema 30** se presenta el mecanismo de adición-eliminación de la S_NAr propuesto para la reacción de formación de las 1-(7'-cloro-4-aminoquinolin)- ω -diaminas (**11-13**). En la etapa 1 o fase de adición el nucleófilo, en este caso el α,ω -DAA, se adiciona al átomo de carbono unido al átomo de cloro saliente de la 4,7-DCQ, para dar una especie intermediaria con una carga negativa en el anillo A del núcleo quinolínico. En la etapa 2 o fase de eliminación, la salida de HCl regenera la aromaticidad y da el producto de la S_NAr . Este mecanismo obedece a una cinética de segundo orden donde la etapa 1 es la etapa determinante de la velocidad.

Esquema 30. Mecanismo de S_NAr en la formación de las 1-(7'-cloro-4-aminoquinolin)- ω -diaminas (**11-13**).



Aunque la 4,7-DCQ tiene dos posiciones susceptibles al ataque nucleofílico, como se muestra en el **Esquema 31**, la reacción de S_NAr se da exclusivamente sobre la posición 4 del anillo A y no sobre la posición 7 del anillo B. Esta observación puede ser explicada a partir de las estructuras de resonancia de las especies intermediarias. En la ruta 1, el anillo A es un sistema π -deficiente que presenta analogía a un núcleo bencénico sustituido con un grupo electroattractor en posición *para* al grupo saliente 4-cloro, que por conjugación directa puede deslocalizar la carga negativa sobre el átomo de nitrógeno, haciendo que la energía de activación para su formación sea lo suficientemente baja para proporcionar una velocidad de reacción razonable. Mientras que por la ruta 2, la sustitución en la posición 7-cloro del anillo B, restringe la carga negativa sobre el carbono en todas las formas de resonancia, sin ninguna posibilidad de estabilizar la especie intermediaria.

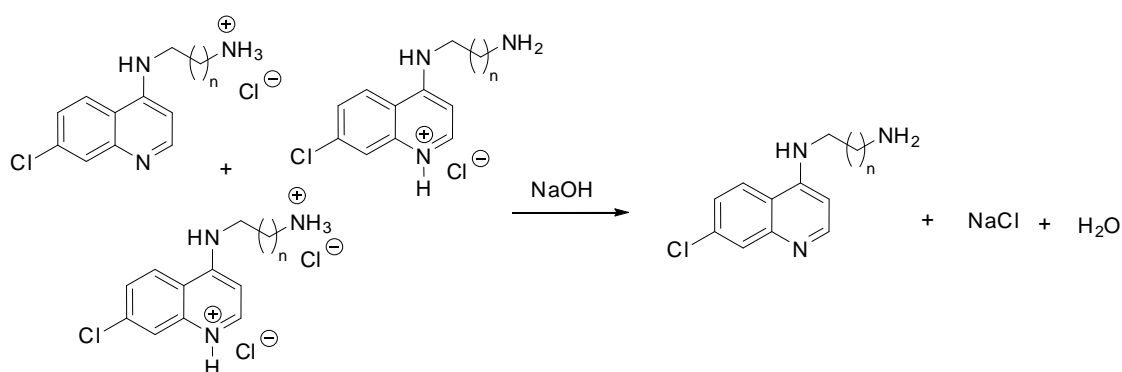
Esquema 31. Estructuras de resonancia del intermediario de reacción de la S_NAr por ataque nucleofílico sobre la posición 4 y 7 del anillo quinolínico de la 4,7-DCQ.



Durante la reacción no se observó el desprendimiento del HCl formado, lo cual indica que este ácido reaccionó con las especies amínicas presentes en el medio de reacción formando diferentes sales. Esta reacción ácido-base entre el HCl y aminas explica la formación de las sales que dificultan la extracción de los productos; de hecho, cálculos teóricos de basicidad realizados en el

programa SPARK V4.2¹⁷⁷ (**Tabla 5**) muestran que estos compuestos tienen dos centros básicos, los cuales estarían favoreciendo la formación de algunas sales ácidas que hacen necesario el tratamiento de la masa de reacción con una base fuerte (NaOH, 10% p/p), para liberar el producto neutro (**Esquema 32**). No obstante, posterior a este tratamiento permanece una masa sólida insoluble, de color blanco, que fue desechada en el presente trabajo. Un estudio realizado por Madrid y colaboradores reveló que este precipitado está compuesto principalmente por el producto deseado, dejando en evidencia la causa de los bajos rendimientos de estas reacciones.⁷⁴ En el estudio citado, el producto fue recuperado filtrando el precipitado y purificando por extracción continua sólido-líquido en un extractor soxhlet.

Esquema 32. Reacción de neutralización de las sales del producto formadas durante la reacción de S_NAr.



Las 1-(7'-cloro-4-aminoquinolin)- ω -diaminas (**11-13**) se obtuvieron como sólidos estables de color amarillo, con rendimientos aceptables entre 70-86% (**Tabla 5**). Cabe mencionar que una característica importante de estos sistemas es su polaridad, la cual dificultó inicialmente el seguimiento de las reacciones por capa fina. Ninguna mezcla binaria polar o solvente polar puro logró desplazar el producto en la placa de sílica gel, para lo cual fue necesario el empleo de un sistema ternario altamente polar conformado por metanol-cloroformo-hidróxido

¹⁷⁷Spark Performs Automated Reasoning in Chemistry. En: <http://ibmlc2.chem.uga.edu/sparc/>

de amonio en proporción (15:7:1), que consiguió el desarrollo de los productos con un R_f alrededor de 0.42.

Tabla 5. Principales características fisicoquímicas y rendimientos de reacción de los precursores 1-(7'-cloro-4-aminoquinolin)- ω -diaminas (**11-13**).

<i>Molécula</i>	<i>Estado Físico</i>	<i>Color</i>	<i>P.f. (°C)</i>	<i>Rendimiento (%)</i>	<i>pK_a calculado</i>	
					<i>N_{quinolínico}</i>	<i>N_{alifático}</i>
11	Sólido	Amarillo	143-145	75	7.62	8.87
12	Sólido	Amarillo	130-132	86	7.64	9.35
13	Sólido	Amarillo	115-117	70	7.64	10.04

La caracterización estructural de las 1-(7'-cloro-4-aminoquinolin)- ω -diaminas se realizó empleando las técnicas analíticas de IR y CG-EM, después de la aplicación de apropiados tratamientos de extracción y purificación. En esta etapa no se consideró necesaria la identificación de estos productos a través de RMN.

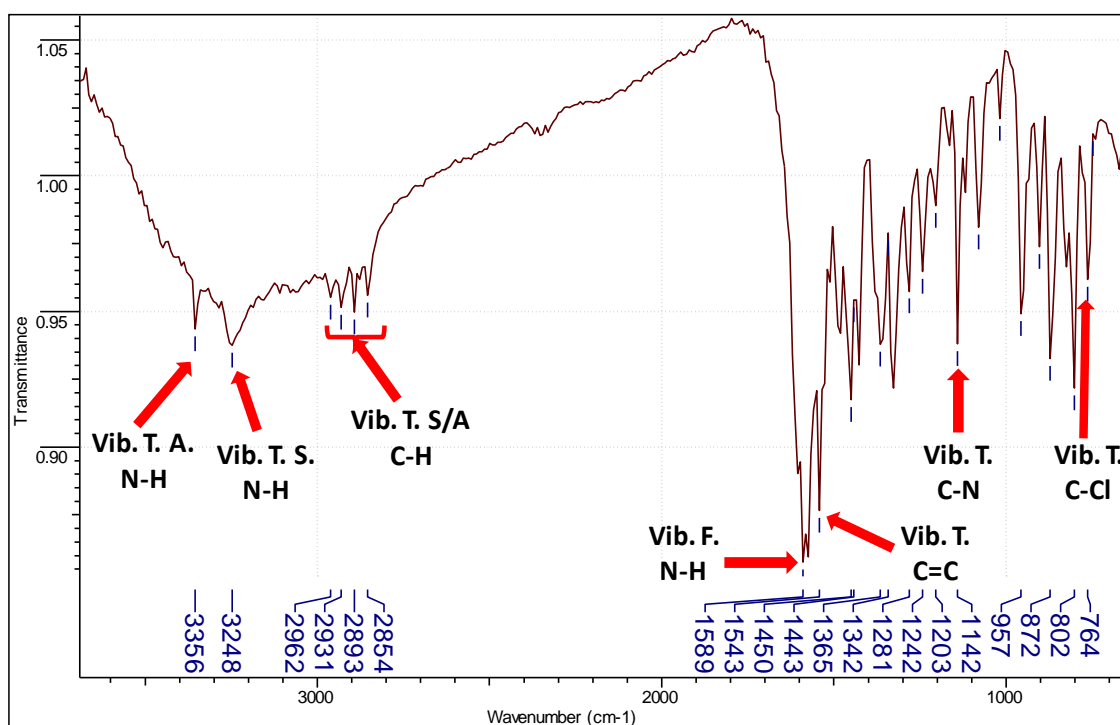
La primera prueba de identidad de estos compuestos se obtuvo por espectroscopía IR (**Tabla 6**). En los espectros IR se observan las bandas de absorción características del enlace N-H del grupo amino primario, alrededor de 3356-3248 cm^{-1} , correspondientes a las vibraciones de tensión asimétrica y simétrica, respectivamente; la banda de vibración de flexión en el plano del enlace N-H en 1589 cm^{-1} ; y la banda producida por la vibración de tensión del enlace C-N en la región comprendida entre 1134 y 1142 cm^{-1} . También se observan las bandas de absorción propias de la cadena alifática, localizadas en el intervalo de 2854-2962 cm^{-1} , debidas a las vibraciones de tensión simétrica y asimétrica del enlace C-H. Adicionalmente los espectros IR exhiben las bandas de absorción características del fragmento 7-cloroquinolínico: las vibraciones de tensión de los enlaces C=C y C-Cl en 1450 y 764 cm^{-1} , respectivamente. En la **figura 18** se ilustra la asignación de las bandas de absorción con el espectro

IR del compuesto (**11**); los espectros IR de los compuestos (**12,13**) se muestran en los **anexos 1.1 y 1.2**.

Tabla 6. Bandas de absorción IR características de las 1-(7'-cloro-4-aminoquinolin)- ω -diaminas (**11-13**).

COMPUESTO	BANDAS DE ABSORCIÓN (cm^{-1})							
	Vib. T.A. N-H	Vib. T.S. N-H	Vib. T.A. C-H	Vib. T.S. C-H	Vib. F. N-H	Vib. T. C=C Ar.	Vib. T. C-N	Vib. T. C-Cl
11	3356	3248	2962 2931	2893 2854	1589	1450	1142	764
12	3348	3263	2931	2862	1589	1450	1142	764
13	3340	-----	2939	2862	1589	1450	1134	764

Figura 18. Espectro IR del 1-(7'-cloro-4-aminoquinolin)-2-diaminoetano (**11**).



Como prueba determinante en la identificación de las 1-(7'-cloro-4-aminoquinolin)- ω -diaminas (**11-13**), se empleó la técnica de CG-EM. La pureza

de los productos se evidenció en los perfiles cromatográficos, los cuales muestran una única señal, con tiempos de retención que fueron aumentando ligeramente entre 22.13 y 24.13 min, conforme incrementaba la masa molecular del compuesto. Los espectros de masas registran los iones moleculares de intensidad variable (29-95%) cuya relación m/z corresponde a la masa nominal de la fórmula molecular condensada de cada compuesto. En todos los casos, los fragmentogramas exhiben, además de los característicos iones isotópicos (II) del cloro (^{35}Cl , ^{37}Cl), una extensa fragmentación donde la ruptura de la cadena lateral alcanoamina es la principal fuente de iones fragmento, que da origen al ion pico de base con una relación m/z de 191.

La **tabla 7** reúne las relaciones m/z y las intensidades relativas (I %), referentes al isótopo de ^{35}Cl , de los iones característicos en los espectros de masas de los compuestos (**11-13**). En el **esquema 33** se presenta a manera de ejemplo, la posible ruta de fragmentación del compuesto (**12**) donde figuran las principales pérdidas lógicas con sus respectivos iones fragmento asociadas a los isótopos de ^{35}Cl y ^{37}Cl . Adicionalmente en la **figura 19** se muestra el perfil cromatográfico y el espectro de masas del compuesto (**12**); los cromatogramas y los espectros de masas de los compuestos (**11**) y (**13**) se presentan en los **anexos 2.1 y 2.2**.

Tabla 7. Iones característicos y sus intensidades relativas en los espectros de masas de las 1-(7'-cloro-4-aminoquinolin)- ω -diaminas (**11-13**).

COMPUESTO	IONES, m/z (I %)*								
	t_R	M^{++}	Φ_1 Φ_1' Φ_1''	Φ_2 Φ_2'	Φ_3 Φ_3'	Φ_4	Φ_5	Φ_6 Φ_6'	Φ_7
11	22.13	221(29)	---	---	192(55) [M ⁺⁺ -29] 191(100) [M ⁺⁺ -30]	179(17) [M ⁺⁺ -42]	163(30) [M ⁺⁺ -58]	156(63) [Φ_3 -36] 155(44) [Φ_3' -36]	128(18) [Φ_6' -27]
12	23.23	235 (93)	219(21) [M ⁺⁺ -16] 218(44) [M ⁺⁺ -17] 217(52) [Φ_1 -2]	205(35) [M ⁺⁺ -30] 203(36) [Φ_2 -2]	192(95) [M ⁺⁺ -43] 191(100) [M ⁺⁺ -44]	179(92) [M ⁺⁺ -56]	163(25) [M ⁺⁺ -72]	156(87) [Φ_3 -36] 155(67) [Φ_3' -36]	128(26) [Φ_6' -27]
13	24.27	249 (34)	219(5) [M ⁺⁺ -30] ---	205(99) [M ⁺⁺ -44] 203(36) [Φ_2 -2]	192(25) [M ⁺⁺ -57] 191(100) [M ⁺⁺ -58]	179(91) [M ⁺⁺ -70]	163(18) [M ⁺⁺ -86]	156(80) [Φ_3 -36] 155(62) [Φ_3' -36]	128(21) [Φ_6' -27]

*Relativos al isótopo de ³⁵Cl

Esquema 33. Ruta de fragmentación propuesta para el compuesto 1-(7'-cloro-4-aminoquinolin)-3-diaminopropano (**12**).

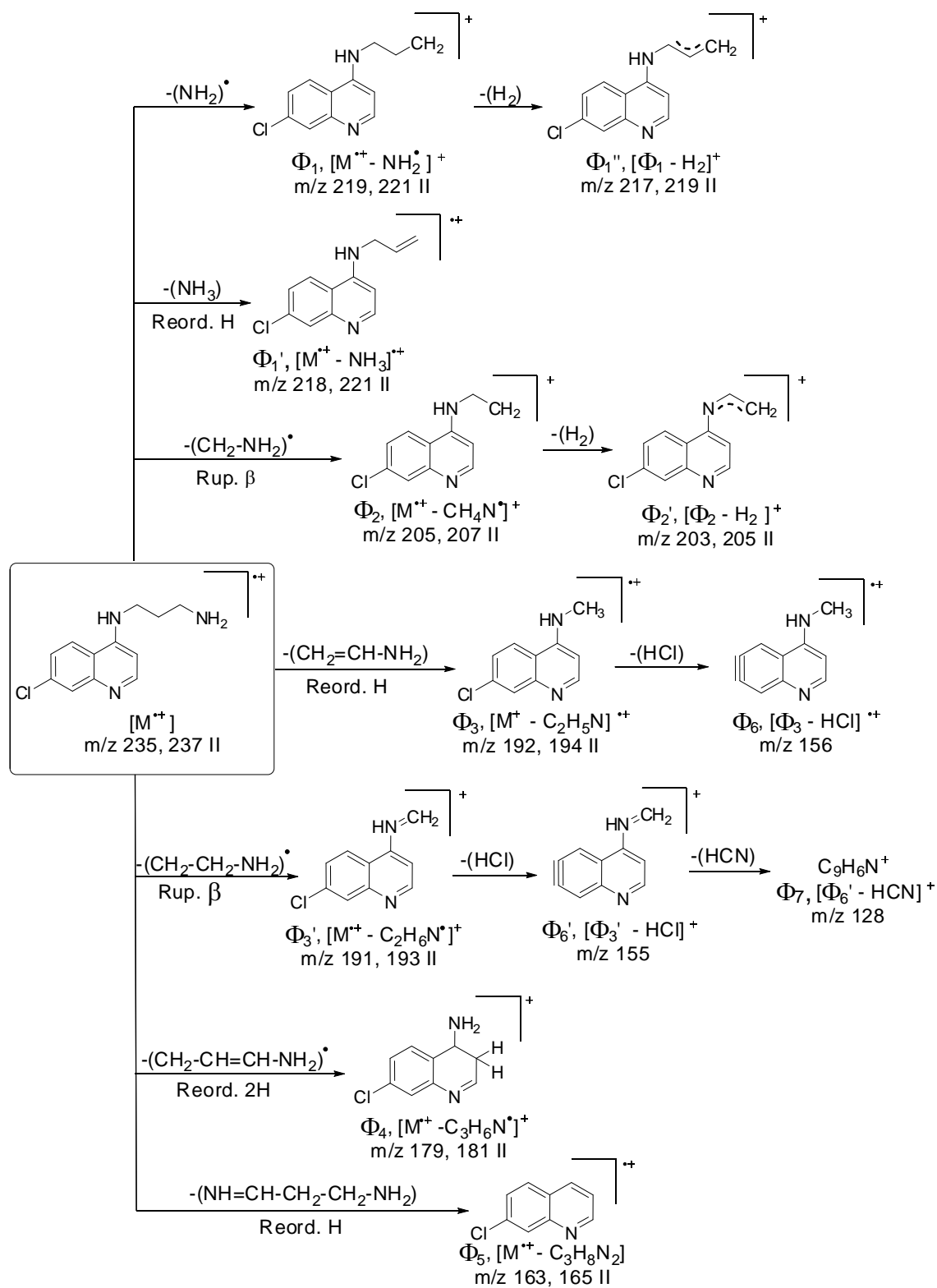
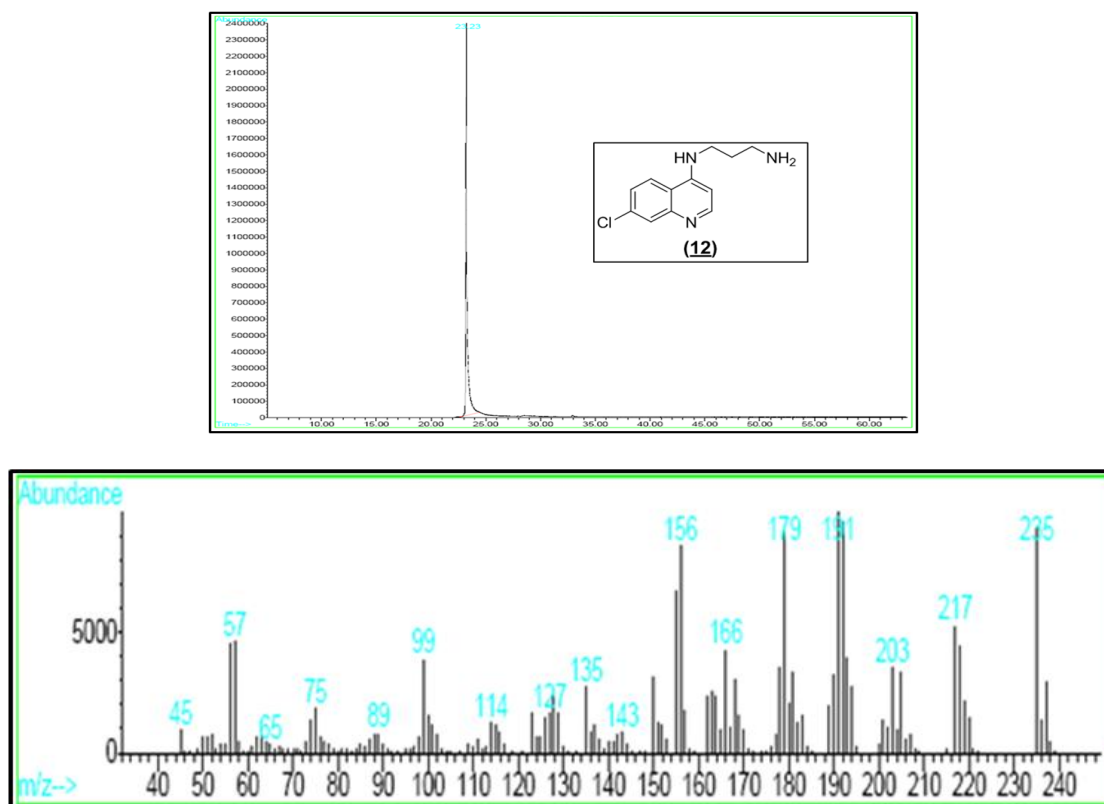
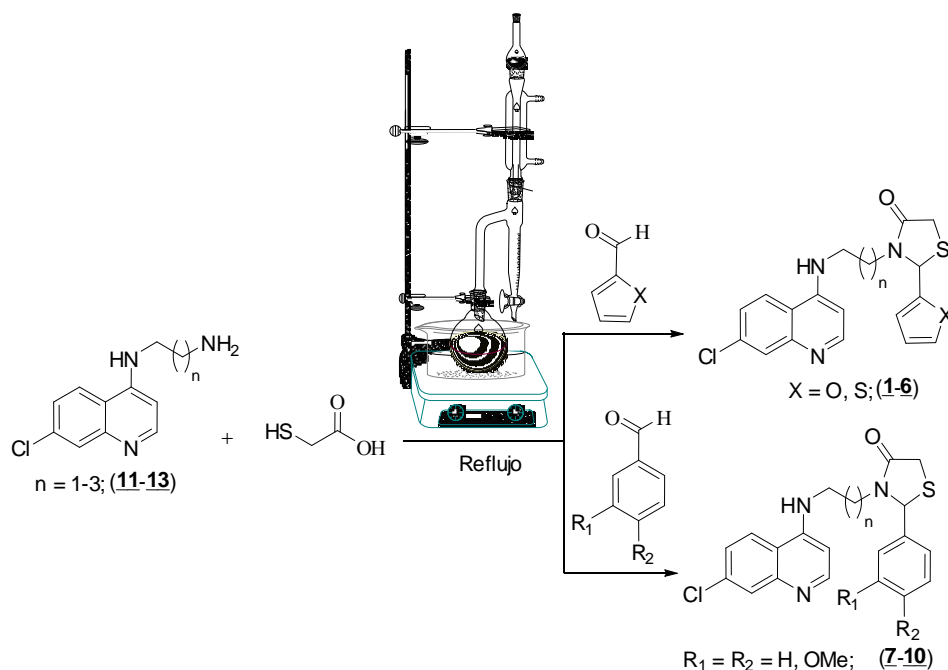


Figura 19. Perfil cromatográfico y espectro de masas del compuesto 1-(7'-cloro-4-aminoquinolin)-3-diaminopropano (**12**).



7.2. Síntesis de los nuevos híbridos 2-aryl- y -heteroaryl-3-[ω -7-cloroquinolin-4-ilamino)-alcano]-1,3-tiazolidin-4-onas (1-10)

Esquema 34. Reacción tipo “one-pot” para construir los nuevos híbridos moleculares (1-10).

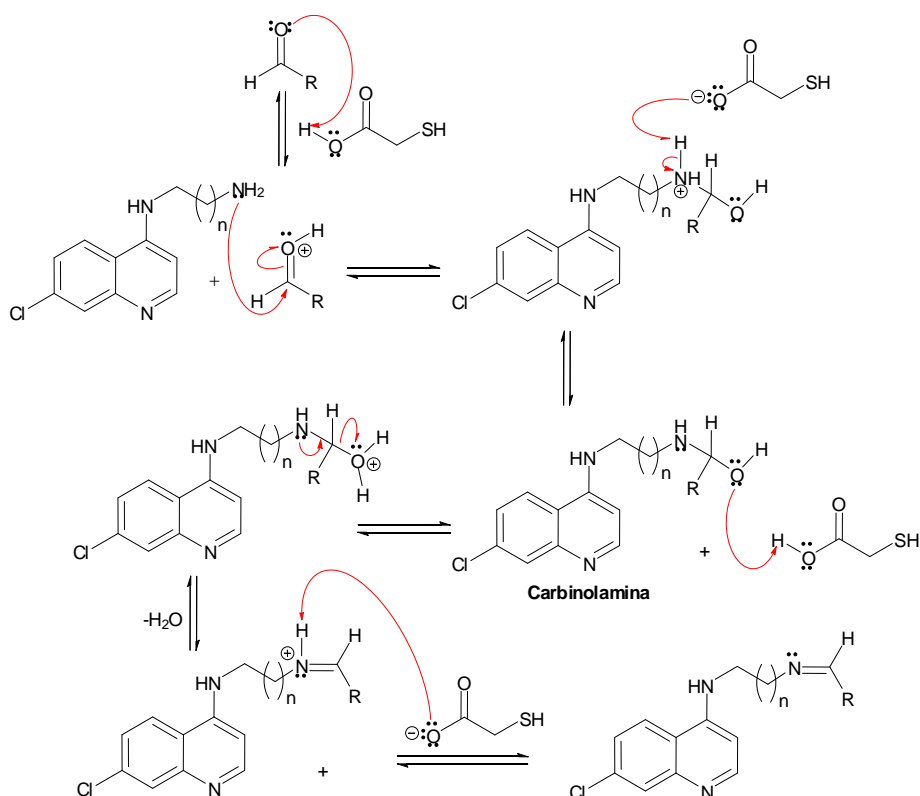


La última etapa sintética consistió en ensamblar el anillo 4-TZD sobre los compuestos 1-(7'-cloro-4-aminoquinolin)- ω -diaminas (11-13) obtenidos en la etapa anterior, aprovechando la versatilidad sintética del grupo amino primario presente en estos compuestos. Aunque el procedimiento se puede llevar a cabo en dos etapas, se desarrolló en un solo paso a través de una reacción multicomponente de tipo “one-pot”, ampliamente descrito en varios estudios que buscan el acceso rápido y eficiente a anillos 4-TZD envolviendo aminas, compuestos carbonílicos y α -mercaptoácidos. La transformación tuvo lugar al cabo de 4 horas, bajo condiciones clásicas: calentamiento a reflujo sobre tolueno anhidro.

En el **esquema 35** y **36** se ilustra el posible mecanismo de formación de las nuevas moléculas híbridas. La reacción orientada a la construcción del anillo 4-TZD involucra dos pasos principales: formación de imina y ciclación

intramolecular. El primer paso comienza con una adición nucleofílica del grupo amino primario de las 1-(7'-cloro-4-aminoquinolin)- ω -diaminas sobre el carbono carbonílico del aldehído arílico o heteroarílico, para generar una especie conocida como carbinolamina, que posteriormente se deshidrata para dar la imina N-aril o N-heteroaril sustituida (**Esquema 35**).

Esquema 35. Mecanismo de formación de imina catalizada por el ácido α -mercaptoacético.

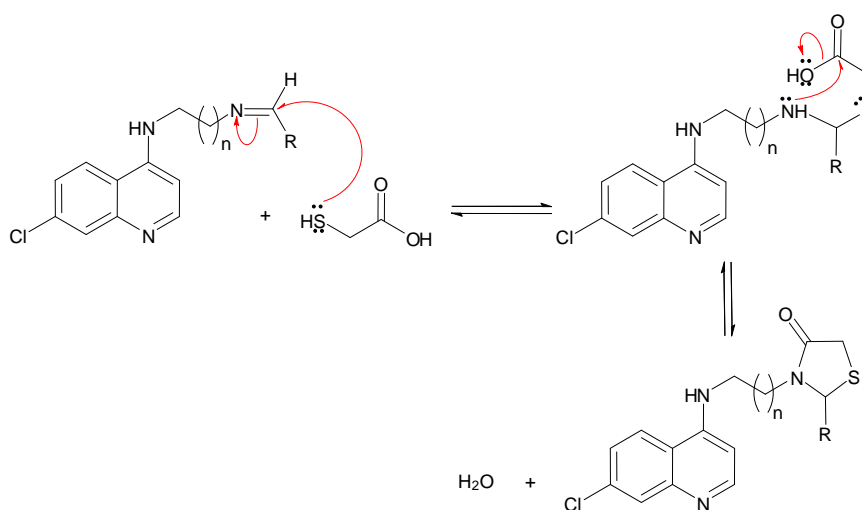


Esta reacción puede ser acelerada por catálisis ácida, donde el ácido actúa protonando el aldehído, incrementando así la electrofilia del carbono carbonílico y haciéndolo más susceptible a la adición nucleofílica. De esta manera, como se muestra en el **esquema 35**, la formación de la imina probablemente fue catalizada por el ácido mercaptoacético, el tercer reactivo que se agregó en un exceso de 0.2 mol con respecto a la 1-(7'-cloro-4-aminoquinolin)- ω -diamina. Para reforzar esta hipótesis se realizaron varios experimentos en los que únicamente se puso a reaccionar la amina y el aldehído con una relación molar de (1:1.2). Después de 16 horas de reacción

en tolueno seco a reflujo, el crudo fue analizado por cromatografía de capa fina encontrándose la formación parcial de imina cuando la reacción involucraba los aldehídos heroarílicos (2-tiofencarboxaldehído y 2-furancarboxaldehído), o no se detectó la formación de imina cuando se empleaban los aldehídos arílicos (benzaldehído y 3,4-dimetoxibenzaldehído). Sin embargo, después de la adición del ácido α -mercaptoacético, la reacción global (formación de imina y ciclación intramolecular) tuvo lugar en un espacio de 4-5 horas, el mismo tiempo que se necesitó para llevar a cabo la reacción multicomponente.

En el segundo paso de la reacción ocurre la adición nucleofílica del grupo tiol del ácido α -mercaptoacético sobre el carbono imínico. La especie intermediaria formada sufre una ciclación intramolecular por ataque del nitrógeno amínico sobre el carbono carbonílico para dar el anillo 4-TZD, que fusionado de este modo al sistema 4-AQ, constituye los nuevos híbridos moleculares con prometedora actividad biológica (**Esquema 36**). Es importante anotar que durante el transcurso de la reacción multicomponente, el agua formada fue eliminada del medio de reacción por destilación azeotrópica empleando un separador de agua Dean-Stark para favorecer el desplazamiento del equilibrio de la reacción hacia la ciclocondensación.

Esquema 36. Mecanismo para la formación del anillo 4-TZD a partir de imina.



La estrategia utilizada permitió acceder de una forma rápida a los nuevos híbridos moleculares diseñados racionalmente, cuyos rendimientos variaron entre 56-88%. Éstos fueron obtenidos como sólidos de color amarillo y beige con puntos de fusión relativamente altos y bien definidos (**Tabla 8**).

Tabla 8. Principales características físicas y rendimientos de reacción de los híbridos 2-aril- y -heteroaril-3-[ω -7-cloroquinolin-4-ilamino]-alcano]-1,3-tiazolidin-4-onas (**1-10**).

Híbrido	Estado Físico	Color	P.f. (°C)	Rendimiento (%)
<u>1</u>	Sólido	Beige	178-180	85
<u>2</u>	Sólido	Amarillo	160-162	64
<u>3</u>	Sólido	Amarillo	173-175	80
<u>4</u>	Sólido	Amarillo	158-160	60
<u>5</u>	Sólido	Amarillo	125-127	62
<u>6</u>	Sólido	Amarillo	179-181	56
<u>7</u>	Sólido	Beige	210-212	81
<u>8</u>	Sólido	Beige	145-147	88
<u>9</u>	Sólido	Beige	185-187	70
<u>10</u>	Sólido	Amarillo	120-122	65

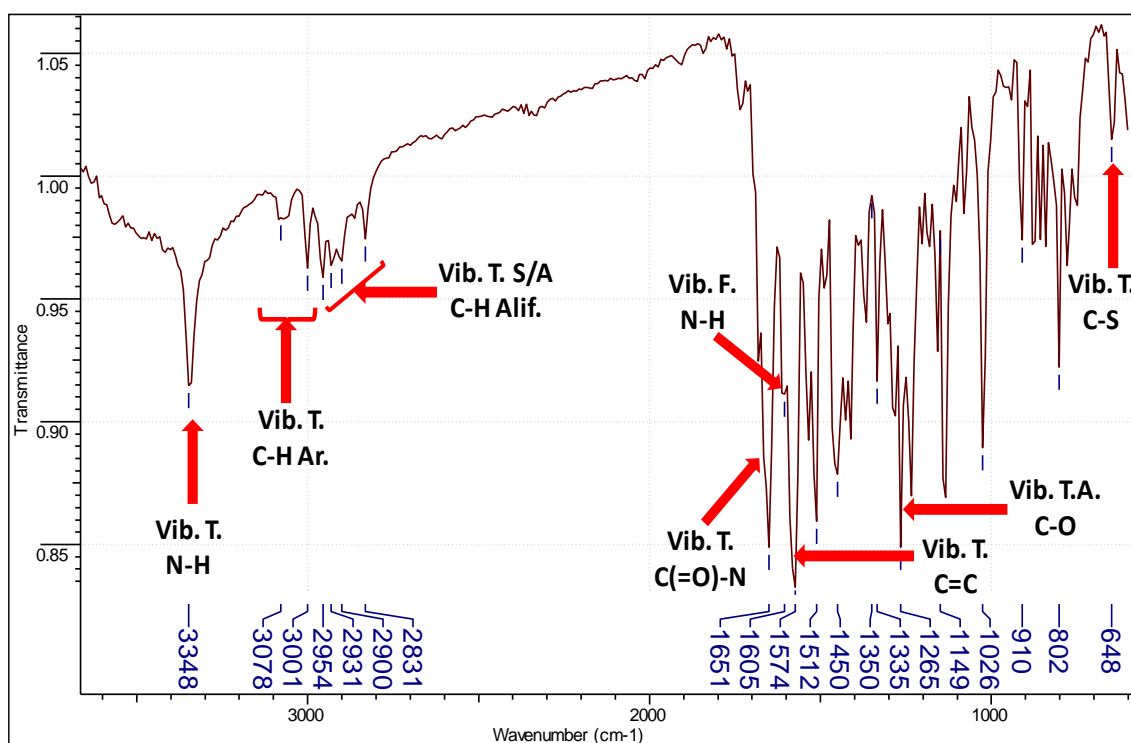
El análisis por espectroscopia IR permitió en una primera aproximación corroborar rasgos estructurales de las nuevas moléculas híbridas. El registro de señales en los espectros IR exhiben una banda sencilla de absorción, propia del grupo amino secundario en $3332-3379\text{ cm}^{-1}$, que corresponde a la vibración

de tensión del enlace N-H. La desaparición de las bandas adjudicadas a las vibraciones de tensión del grupo amino primario alrededor de 3200 cm^{-1} y la aparición de la banda de absorción fuerte y aguda característica del grupo amida C(=O)-N en la región comprendida entre $1651\text{-}1682\text{ cm}^{-1}$, son claves puesto que constituyen una clara evidencia de la ciclocondensación ocurrida en la formación el anillo 4-TZD. En los espectros IR también se logran distinguir las bandas de absorción asociadas al fragmento quinolínico y a los sustituyentes 2-arilo o -heteroarilo: las vibraciones de tensión de los enlaces aromáticos C-H y C=C en $3001\text{-}3140\text{ cm}^{-1}$ y $1574\text{-}1581\text{ cm}^{-1}$, respectivamente. Las señales características de la cadena alifática se registran en $2831\text{-}2947\text{ cm}^{-1}$, debidas a las vibraciones de tensión asimétrica y simétrica del enlace C-H. Además, está presente la banda originada por la vibración de flexión del enlace N-H en $1605\text{-}1612$, aunque se muestra débil y solapada con la señal del enlace C=C aromático. Otra banda de absorción común en estos compuestos es la que aparece entre 633 y 656 cm^{-1} , relacionada con la vibración de tensión del enlace C-S del anillo 4-TZD. Adicionalmente en los espectros IR de los compuestos (7-9) se observa una banda de absorción en $1257\text{-}1265\text{ cm}^{-1}$, correspondiente a la vibración de tensión asimétrica del enlace C-O presente en el grupo OMe (**Tabla 9**). En la **figura 20** se ilustra la asignación de las bandas de absorción con el espectro IR del compuesto (7); los espectros IR de los híbridos (1-6,8-10) se muestran en los **anexos 3.1-3.9**.

Tabla 9. Bandas de absorción IR características de los nuevos híbridos 2-aril y -heteroaril-3-[ω-7-cloroquinolin-4-ilamino)-alcano]-1,3-tiazolidin-4-onas (**1-10**).

<i>Híbrido</i>	<i>BANDAS DE ABSORCIÓN (cm⁻¹)</i>							
	<i>Vib.T N-H</i>	<i>Vib.T. C-H Ar.</i>	<i>Vib.T. S/A C-H Alif.</i>	<i>Vib.T. C(=O)-N</i>	<i>Vib.F. N-H</i>	<i>Vib.T. C=C Ar.</i>	<i>Vib.T.A. C-O</i>	<i>Vib.T. C-S</i>
1	3379	3078	2924	1682	1605	1574	---	656
2	3332	3101 3032	2931 2846	1666	1612	1574	---	648
3	3363	3101 3001	2939 2862	1666	1605	1574	---	656
4	3379	3101 3062	2947 2908	1666	1612	1581	---	640
5	3356	3140 3109	2939 2885	1666	1612	1589	---	633
6	3356	3101 3001	2938 2862	1666	1605	1574	---	656
7	3348	3078 3001	2931 2831	1651	1605	1574	1265	648
8	3232	3062 3001	2931 2839	1666	1612	1581	1265	640
9	3371	3062 3001	2931 2870	1666	1612	1574	1257	648
10	3348	3070 3039	2931 2846	1666	1612	1581	---	640

Figura 20. Espectro IR del híbrido 2-(3,4-dimetoxifenil)-3-[2-(7-cloroquinolin-4-ilamino)etil]-1,3-tiazolidin-4-ona (**7**).



La información proporcionada por la técnica de CG-EM permitió dar un paso más hacia adelante en la identificación de las nuevas moléculas sintetizadas. Aunque no fue posible el análisis de los híbridos (**3,6-9**) debido a su alto peso molecular, los resultados obtenidos en los perfiles cromatográficos y los fragmentogramas de los híbridos (**1,2,4,5,10**) fueron suficientes para evaluar la eficiencia del procedimiento de purificación, y cruciales para seguir la secuencia demostrativa de la identidad estructural de esta nueva familia de compuestos.

Los perfiles cromatográficos de los compuestos analizados muestran una sola señal, lo cual indica que el proceso de separación por cromatografía en columna sobre gel de sílice, empleado para su purificación, fue eficiente. Los tiempos de retención exhiben una clara dependencia del peso molecular variando notablemente desde 23.71 hasta 112.18 min. Por otra parte, los espectros de masas confirman la formación de los productos al registrar los

picos de los iones moleculares de baja intensidad (4-15%), cuya relación m/z corresponde a la masa nominal de sus fórmulas moleculares condensadas. Además, los patrones de fragmentación presentan un alto grado de similitud debido a su analogía estructural, mostrando en todos los espectros los iones isotópicos característicos del cloro (^{35}Cl , ^{37}Cl). De nuevo, al igual que para los precursores (**11-13**), el mayor número de iones fragmento se originó por la escisión de la cadena lateral alcanoamina, dando origen a los iones pico de base con una relación m/z de 191 para los compuestos (**1,4**) y de 192 para los compuestos (**2,5,10**).

En los espectros de masas se logran observar pérdidas pequeñas de 29 y 33 unidades que sufre el ion molecular, asociadas a las especies (-CHO \cdot) y (-HS \cdot) para los respectivos grupos de compuestos (**4**) y (**1,2,5**); y de 73 unidades correspondiente a la pérdida sucesiva de (-CO) y (-CHS \cdot) para el híbrido (**10**). En todos los casos se registran los picos relacionados con la pérdida del fragmento 4-TZD y la de éste unido a fragmentos de la cadena alifática a causa de rupturas β . También es característica la pérdida de 37 unidades por la salida de una molécula de HCl a partir de los iones con m/z 191 y 192, para dar origen a los iones con m/z 155 y 156.

En la **tabla 10** se recopilan los iones característicos junto con sus intensidades relativas hallados en los espectros de masas de los compuestos (**1,2,4,5,10**); en la **figura 21** se presenta como ejemplo el perfil cromatográfico y el espectro de masas del compuesto (**2**), y en el **esquema 37** se ilustra la posible ruta de fragmentación de este compuesto. Los cromatogramas y los espectros de masas de los híbridos (**1,4,5,10**) se muestran en los **anexos 4.1-4.4**.

Tabla 10. Iones característicos y sus intensidades relativas en los espectros de masas de los híbridos 2-aril y -heteroaril-3-[ω-7-cloroquinolin-4-ilamino)-alcano]-1,3-tiazolidin-4-onas (**1,2,4,5,10**).

Híbrido	IONES, m/z (I %)*							
	t_R	M^{++}	Φ_1	Φ_2 Φ_2' Φ_2''	Φ_3 Φ_3' Φ_3''	Φ_4 Φ_4'	Φ_5	Φ_6 Φ_6'
1	23.71	389(10)	356(9) [M^{++} -33]	---	205(62) [M^{++} -184] 204(51) [M^{++} -185] 203(49) [Φ_5 -2]	192(15) [M^{++} -197] 191(100) [M^{++} -198]	178(11) [M^{++} -211]	156(51) [Φ_4 -36] 155(35) [Φ_4' -36]
2	102.18	403(7)	370(13) [M^{++} -33]	219(48) [M^{++} -184] 218(5) [M^{++} -185] 217(20) [Φ_2 -2]	205(39) [M^{++} -198] --- ---	192(100) [M^{++} -211] 191(78) [M^{++} -212]	178(12) [M^{++} -225]	156(35) [Φ_4 -36] 155(29) [Φ_4' -36]
4	48.88	373(10)	344(2) [M^{++} -29]	---	205(51) [M^{++} -168] 204(52) [M^{++} -169] 203(51)	192(12) [M^{++} -181] 191(100) [M^{++} -182]	178(7) [M^{++} -195]	156(53) [Φ_4 -36] 155(34) [Φ_4' -36]
5	60.29	387(15)	354(9) [M^{++} -33]	219(44) [M^{++} -168] --- 217(23) [Φ_2 -2]	205(50) [Φ_5 -2] --- ---	192(100) [M^{++} -195] 191(91) [M^{++} -196]	178(15) [M^{++} -209]	156(42) [Φ_4 -36] 155(31) [Φ_4' -36]
10	99.55	397 (4)	324(6) [M^{++} -73]	219(48) [M^{++} -178] 218(6) [M^{++} -179] 217(15) [Φ_2 -2]	205(54) [M^{++} -192] --- ---	192(100) [M^{++} -205] 191(80) [M^{++} -206]	178(21) [M^{++} -219]	156(37) [Φ_4 -36] 155(24) [Φ_4' -36]

*Relativos al isótopo de ^{35}Cl

Esquema 37. Ruta de fragmentación propuesta para el híbrido 2-tienil-3-[3-(7-cloroquinolin-4-ilamino)propil]-1,3-tiazolidin-4-ona (**2**).

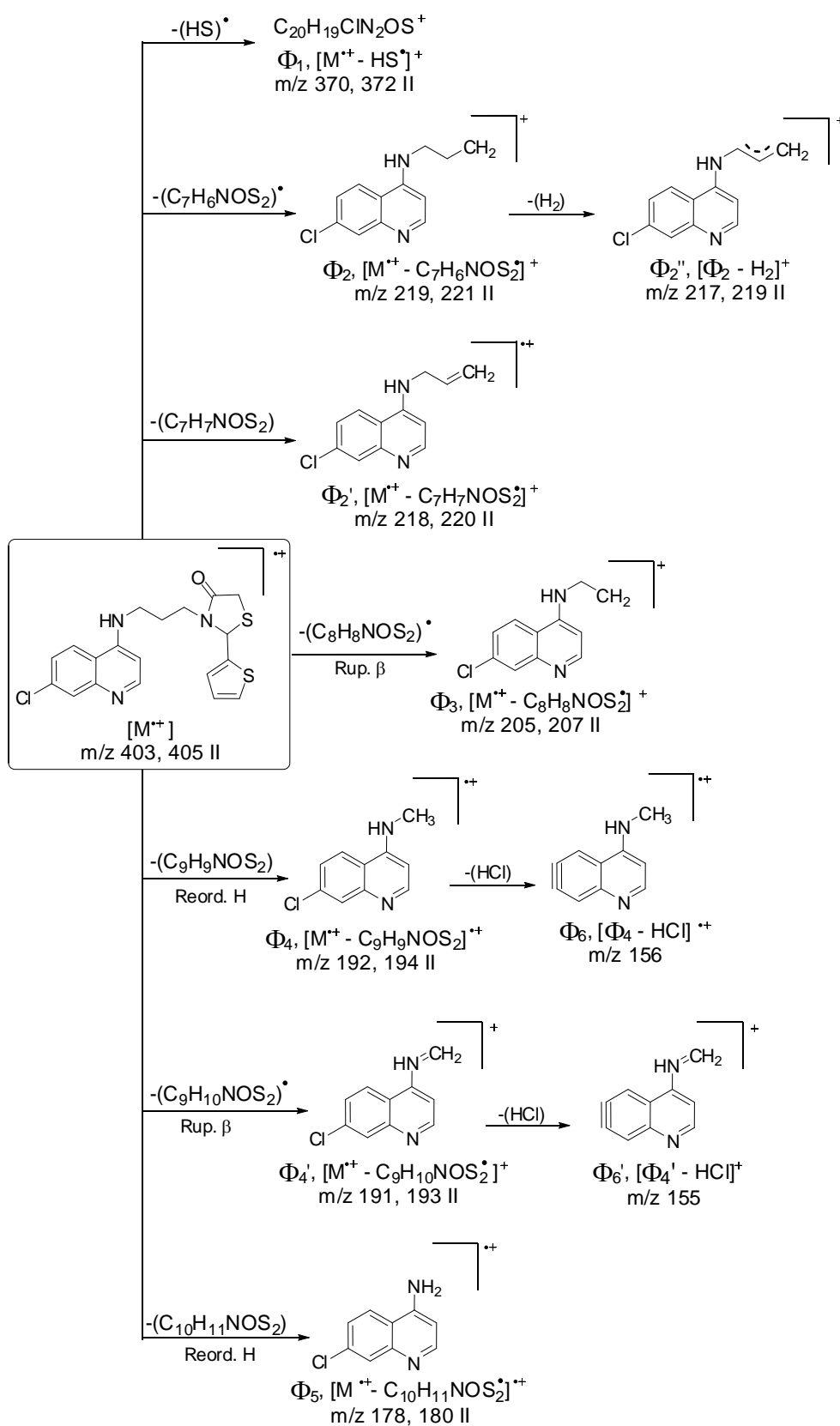
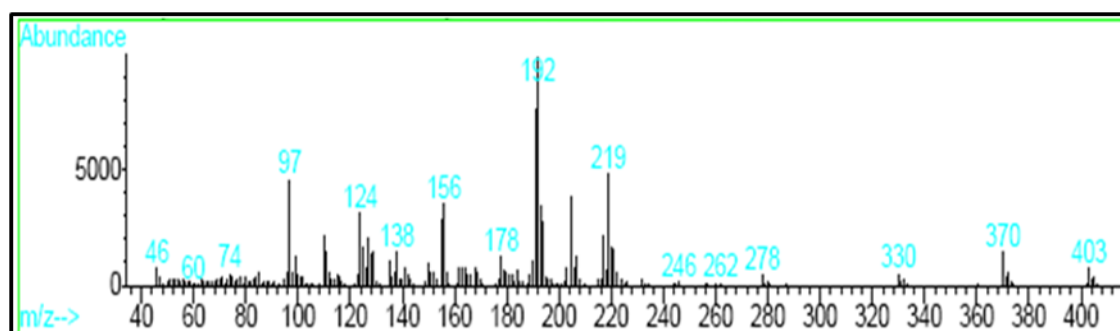
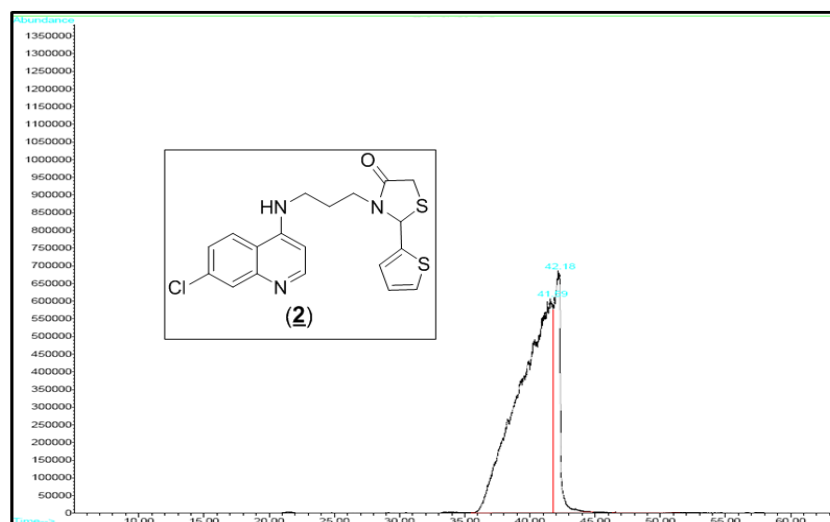


Figura 21. Perfil cromatográfico y espectro de masas del híbrido 2-tienil-3-[3-(7-cloroquinolin-4-ilamino)propil]-1,3-tiazolidin-4-ona (**2**).

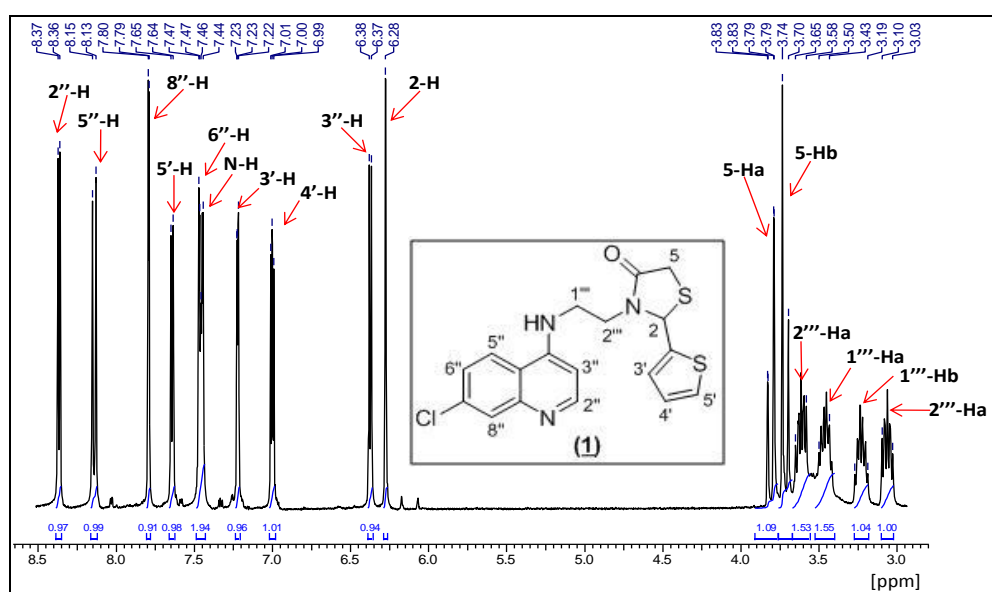


La estructura de las nuevas moléculas híbridas también fue confirmada por ^1H -RMN, ^{13}C -RMN, DEP 135 y técnicas bidimensionales de correlación homonuclear ^1H , ^1H -COSY, y heteronuclear HMQC y HMBC.

A grandes rasgos, los desplazamientos químicos observados en los espectros de ^1H -RMN se asignaron de la siguiente manera: las señales registradas a campos bajos entre 6.38-8.40 ppm fueron asignadas a los protones aromáticos de los anillos quinolínico, arilo o heteroarilo, y al protón del grupo amino secundario; las señales a campo medio entre 3.66-6.10 ppm se adjudicaron a los protones tiazolidinónicos y de los grupos metoxilos, presentes en el fragmento arílico; y los desplazamientos químicos observados hacia campos altos en 1.41-3.65 ppm se asignaron a los protones de la cadena alifática.

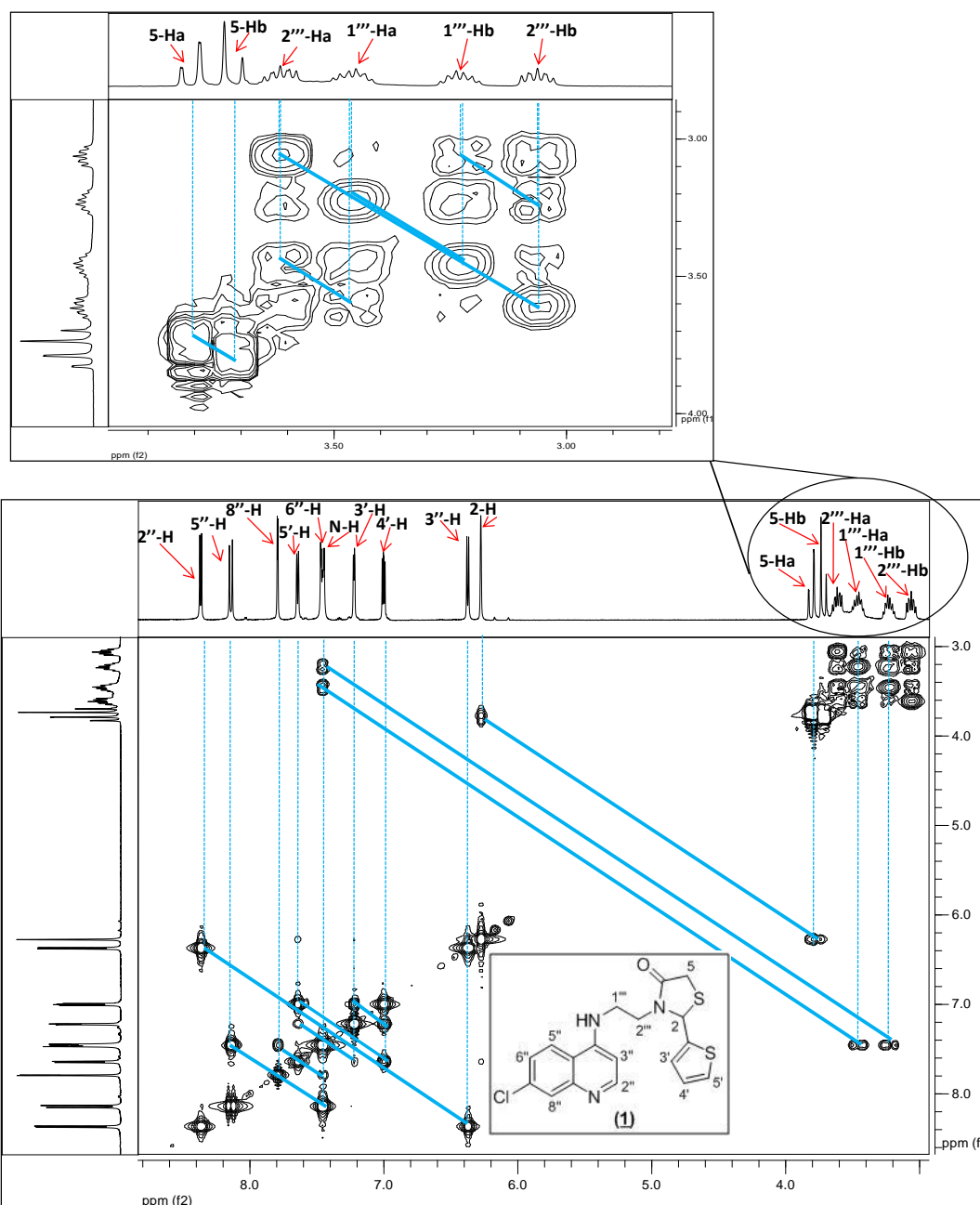
Estas señales fueron identificadas con la ayuda del espectro $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY, el cual mediante la correlación de protones vecinos permitió adjudicar inequívocamente la totalidad de los protones de las nuevas moléculas. Así, la señal del protón 2''-H hacia el extremo de la región de campo bajo en 8.37-8.40 ppm que resuena como un doblete (d) fue correlacionada por contornos de fuerte intensidad con el protón en orto 3''-H ubicado en 6.38-6.46 ppm. De la misma forma los cross-peaks muestran que el doblete ubicado en 8.14-8.51 ppm, correspondiente al protón 5''-H, está correlacionado con la señal en 7.44-7.46 ppm generada por el protón en orto 6''H como un doblete de dobletes (dd) debido al acoplamiento adicional de éste con el protón en meta 8''-H localizado alrededor de 7.78-7.80 ppm. Las señales de los tres protones del grupo heteroarilo (furilo o tienilo) también muestran los desdoblamientos característicos por acoplamiento con protones vecinales; el protón 4'-H en 6.46-7.0 ppm da origen a un doblete de dobletes por interacción con los protones 3'-H y 5'-H, los cuales a su vez resuenan como dobletes situados en 6.54-7.24 ppm y 7.57-7.71 ppm, respectivamente. Para efectos de ilustración se muestran los espectros de RMN del híbrido (**1**) (**Figuras 22,23,26,27 y 28**)

Figura 22. Espectro de ^1H -RMN del híbrido 2-tienil-3-[2-(7-cloroquinolin-4-ilamino)etil]-1,3-tiazolidin-4-ona (**1**).



El análisis por RMN reveló que los dos protones en C-5 del anillo 4-TZD participan en entornos químicos diferentes mostrando un sistema resonante de tipo AB en un espectro de no primer orden. En el espectro de ^1H -RMN, el protón 5-Ha aparece como un doblete de dobletes (compuestos 1, 2, 3 y 9) o un doblete con puntas achatadas (Compuestos 4, 6 y 8), centrado en la región de 3.79-3.81 ppm; y el protón designado como 5-Hb da origen a un doblete en 3.66-3.72 ppm en todos los compuestos (**Figuras 23 y 25**). A través del espectro bidimensional COSY (**Figura 23**) se pudo establecer que estos desdoblamientos se deben a que el protón metilénico 5-Ha, además de estar interaccionando con el protón geminal 5-Hb, también lo está haciendo a larga distancia con el protón quiral 2-H, localizado en 6.10-6.28 ppm, mediante un acoplamiento tipo W; mientras que el protón 5-Hb sólo esta acoplando con el protón geminal 5-Ha.

Figura 23. Espectro de correlación homonuclear $^1\text{H},^1\text{H}$ -COSY del híbrido 2-tienil-3-[2-(7-cloroquinolin-4-ilamino)etil]-1,3-tiazolidin-4-ona (**1**).



Teóricamente en el caso de las 4-TZD's 2,3-disustituidas son posibles dos diastereoisómeros (**I**, **II**) (**Figura 24**). Sin embargo en un estudio realizado por Vigorita y colaboradores sobre una serie de 2-aril-3-(2-piridil)-4-tiazolidinonas se encontró que la configuración preferida es aquella en la que el protón 2-H y uno de los protones metilénicos están en relación *cis* 1,3 diecuatorial (**I**), debido a que el grupo fenilo prefiere la orientación axial para evadir la interacción

estérica con el grupo piridilo.¹⁷⁸ De esta manera, asumiendo una configuración análoga en los híbridos sintetizados, en el presente trabajo se propone que el protón 5-Ha estaría ubicado en la posición ecuatorial de la misma forma que el protón 2-H, adoptando una disposición W que permitiría el acoplamiento de estos dos núcleos (**Figura 25**).

Figura 24. Orientación estereoquímica de 4-TZD's 2,3-disustituidas.

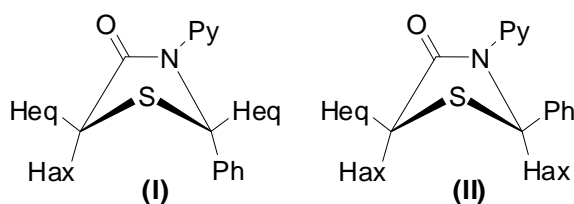
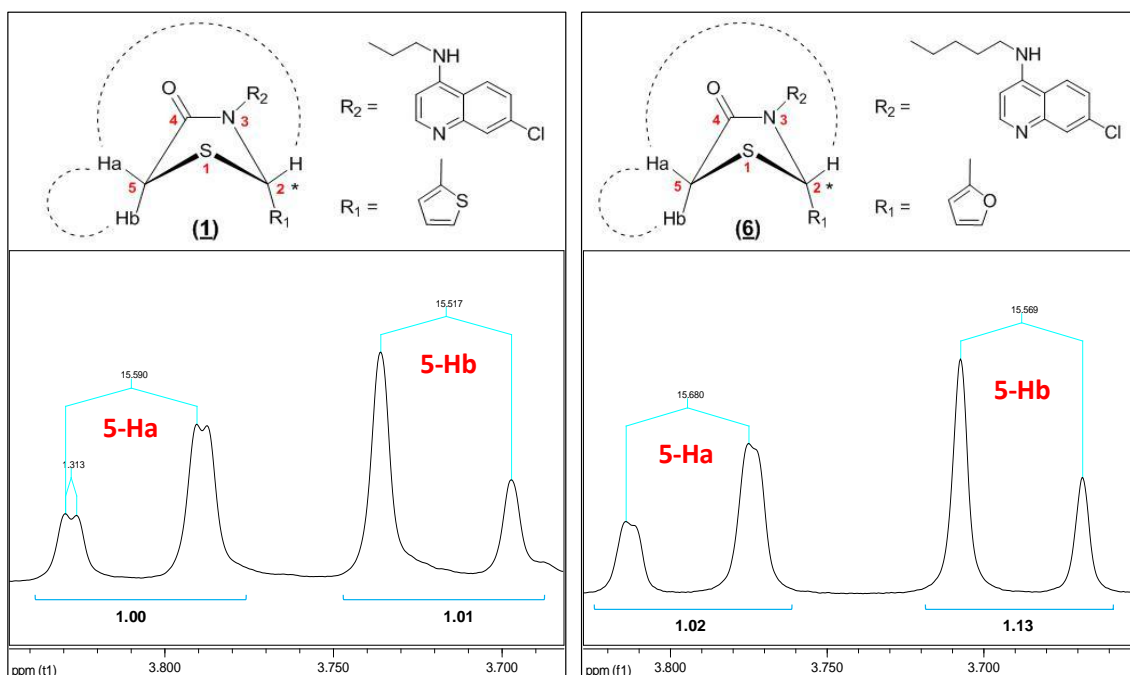


Figura 25. Estereoquímica propuesta para los nuevos híbridos 2-aril y -heteroaril-3-[ω-7-cloroquinolin-4-ilamino)-alcano]-1,3-tiazolidin-4-onas, y región del espectro de ¹H-RMN de los compuestos (**1,6**) donde se muestran las señales de los protones 5-Ha y 5-Hb.



* Carbono quiral

¹⁷⁸VIGORITA, M.G.; CHIMIRRI, A.; GRASSO, S. and FENECH, G. "Ir and pmr Spectra of 2-Aryl-4-thiazolidinones. III. Stereochemical Analysis of 2-Aryl-3-(2-pyridyl)-4-thiazolidinones" *En: J. Heterocycl. Chem.* Vol.16 (1979); p. 1257-1261.

Los resultados de RMN también indican la no equivalencia magnética en los protones de la cadena alifática. Este hecho se ilustra claramente en el espectro ^1H -RMN del compuesto (**1**) (**Figuras 22**), donde se observa que cada protón del fragmento etánico da origen a un multiplete en un sistema de resonancia AA'BB'. De acuerdo con el espectro bidimensional COSY (**Figura 23**), estos protones resuenan como multipletes debido a su mutua interacción, estando los protones $1''''\text{-Ha}$ y $1''''\text{-Hb}$ acoplado además con el protón del grupo amino. Es evidente que el protón $2''''\text{-Hb}$ sufre el efecto anisotrópico del grupo amida cercano o de los sustituyentes arilo o heteroarilo y esto desplaza la señal hacia campo bajo en 3.10-3.03 ppm; a diferencia del protón $2''''\text{-Ha}$ que al no estar sometido a estos efectos se sitúa en 3.65-3.58 ppm en el extremo de la región de campo alto. Acoplamientos y efectos similares son observados en los fragmentos propánicos y butánicos de los demás compuestos. En la **tabla 11** se reúnen los valores de los desplazamientos químicos de cada uno de los protones de los híbridos (**1-4**, **6-9**) junto con las multiplicidades y las constantes de acoplamiento.

La identificación de la totalidad de los carbonos en los nuevos compuestos fue realizada a través de un análisis cuidadoso de las señales en los espectros de ^{13}C -RMN, DEP 135, HMQC y HMBC. Habiendo asignado previamente todos los hidrógenos, el espectro de correlación heteronuclear HMQC permitió asignar de forma coherente los desplazamientos químicos asociados a los carbonos secundarios y terciarios en las moléculas. En la **figura 26** se enseña la facilidad de esta asignación realizada con el espectro bidimensional HMQC del híbrido (**1**), mediante el cual se lograron asignar 12 de los 18 carbonos presentes en la molécula. Para establecer una inequívoca distinción entre los carbonos secundarios y terciarios se recurrió a una comparación directa entre los espectros ^{13}C -RMN y DEP 135 (**Figura 27**). De esta manera se confirmaron los desplazamientos hacia campo alto de los carbonos secundarios $1''''\text{-C}$ y $2''''\text{-C}$ de la cadena alifática en 39.3 y 40.6 ppm respectivamente, y 5-C del anillo tiazolidinónico en 32.0 ppm.

La identificación de los carbonos restantes, de naturaleza cuaternaria, fue abordada utilizando el espectro de correlación heteronuclear HMBC tal como se ilustra en la **figura 28** para el compuesto (**1**). El desplazamiento típico del carbono carbonílico 4-C hacia el extremo de campo bajo registrado entre 169.8 y 170.8 ppm fue corroborado sin lugar a dudas por los contornos que lo relacionan con los protones unidos al carbono 5-C. En el proceso de asignación, también se encontraron los cross-peaks que permitieron establecer la identidad de los demás carbonos cuaternarios, exceptuando el carbono 9''-C, debiendo asignársele razonablemente a este carbono la única señal restante y desapareada ubicada entre 149.7 y 150.1 ppm. En la **tabla 12** se muestran los desplazamientos químicos de cada uno de los carbonos de los compuestos (**1-4,6-9**). Los espectros de RMN de los compuestos (**2-4,6-9**) se muestran en los **anexos 5.1-5.15**.

Tabla 11. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los protones en los espectros de ^1H -RMN de los híbridos 2-aril y -heteroaril-3-[ω -7-cloroquinolin-4-ilamino)-alcano]-1,3-tiazolidin-4-onas.

Híbrido	DESPLAZAMIENTOS QUÍMICOS (δ ppm) MULTIPLICIDAD Y CONSTANTES DE ACOPLAMIENTO J (Hz)																					
	Protones tiazolidinónicos			Protones del grupo heteroarilo o arilo				Protones quinolínicos					Protones de la cadena alifática								Protón amínico	
	2-H	5-Ha	5-Hb	2'-H	3'-H o -OCH ₃	4'-H o -OCH ₃	5'-H	6'-H	2''-H	3''-H	5''-H	6''-H	8''-H	1'''-Ha	1'''-H'b	2'''-Ha	2'''-Hb	3'''-Ha	3'''-Hb	4'''-Ha	4'''-Hb	N-H
<u>1</u>	6.28 s	3.81 dd 15.6, 1.3	3.72 d 15.5	---	7.22 dd 3.4, 0.9	7.00 dd 5.1, 3.5	7.64 d 5.1	---	8.37 d 5.4	6.38 d 5.5	8.14 d 9.1	7.46 dd 9.0, 2.2	7.79 d 2.2	3.40- 3.42 m	3.27- 3.17 m	3.65- 3.58 m	3.10- 3.03 m	---	---	---	---	7.46 s
<u>2</u>	6.20 s	3.80 dd 15.7, 1.2	3.70 d 15.6	---	7.19 dd 3.4, 0.8	6.88 dd 5.0, 3.5	7.57 d 5.0	---	8.39 d 5.4	6.39 d 5.5	8.19 d 9.1	7.46 dd 9.0, 2.2	7.79 d 2.2	3.20 q 6.1	1.86- 1.76 m	1.74- 1.64 m	3.58- 3.51 m	2.93- 2.86 m	---	---	7.29 t 5.3	
<u>3</u>	6.19 s	3.79 dd 15.7, 1.1	3.69 d 15.6	---	7.24 dd 3.4, 0.8	6.95 dd 5.0, 3.5	7.57 d 5.1	---	8.38 d 5.4	6.43 d 5.5	8.25 d 9.1	7.45 dd 9.0, 2.2	7.78 d 2.2	3.21 q 5.8	1.59-1.42 m				3.55- 3.48 m	2.82- 2.75 m	7.32 s	
<u>4</u>	6.10 s	3.80 d 15.6	3.66 d 15.6	---	6.54 d 3.2	6.46 d 5.0	7.71 s	---	8.40 d 5.5	6.46 s	8.16 d 9.0	7.46 dd 9.0, 2.1	7.80 d 2.0	3.50- 3.41 m	3.23- 3.15 m	3.65- 3.61 m	3.11- 3.05 m	---	---	---	---	7.56 t 5.0
<u>6</u>	6.19 s	3.79 d 15.7	3.69 d 15.6	---	7.24 dd 3.4, 0.9	6.95 dd 5.1, 3.5	7.58 d 5.1	---	8.38 d 5.4	6.43 d 5.5	8.25 d 9.1	7.44 dd 9.0, 2.2	7.78 d 2.2	3.21 q 5.7	1.61-1.41 m				3.55- 3.48 m	2.82- 2.75 m	7.29 t 5.0	
<u>7</u>	5.85 s	3.88-3.71 m		6.93 S	3.75 s	3.69 s	6.93 s		8.30 d 5.4	6.26 d 3.5	8.12 d 8.3	7.46- 7.44 m	7.78 s	3.45- 3.44 m	3.20- 3.19 m	3.55- 3.53 m	3.01- 2.97 m	---	---	---	---	7.46- 7.44 m
<u>8</u>	5.78 s	3.87 d 15.5	3.67 d 15.5	6.93 S	3.71 s	3.70 s	6.81 d 8.3	6.86 d 8.3	8.37 d 5.3	6.37 d 5.4	8.16 d 9.0	7.44 dd 8.9, 1.7	7.79 s	3.23-3.14 m		1.83-1.67 m		3.59- 3.52 m	2.82- 2.76 m	---	---	7.22 t 4.6
<u>9</u>	5.77 s	3.86 dd 15.6, 0.9	3.66 d 15.4	6.93 S	3.73 s	3.72 s	6.91-6.86 m		8.38 d 5.4	6.41 d 5.5	8.25 d 9.1	7.44 dd 9.0, 2.1	7.78 d 2.1	3.23-3.18 m		1.61-1.50 m				3.59- 3.52 m	2.69- 2.62 m	7.27 t 5.0

Figura 26. Regiones del espectro de correlación heteronuclear ^1H , ^{13}C -HMQC del híbrido 2-tienil-3-[2-(7-cloroquinolin-4-ilamino)etil]-1,3-tiazolidin-4-ona (**1**).

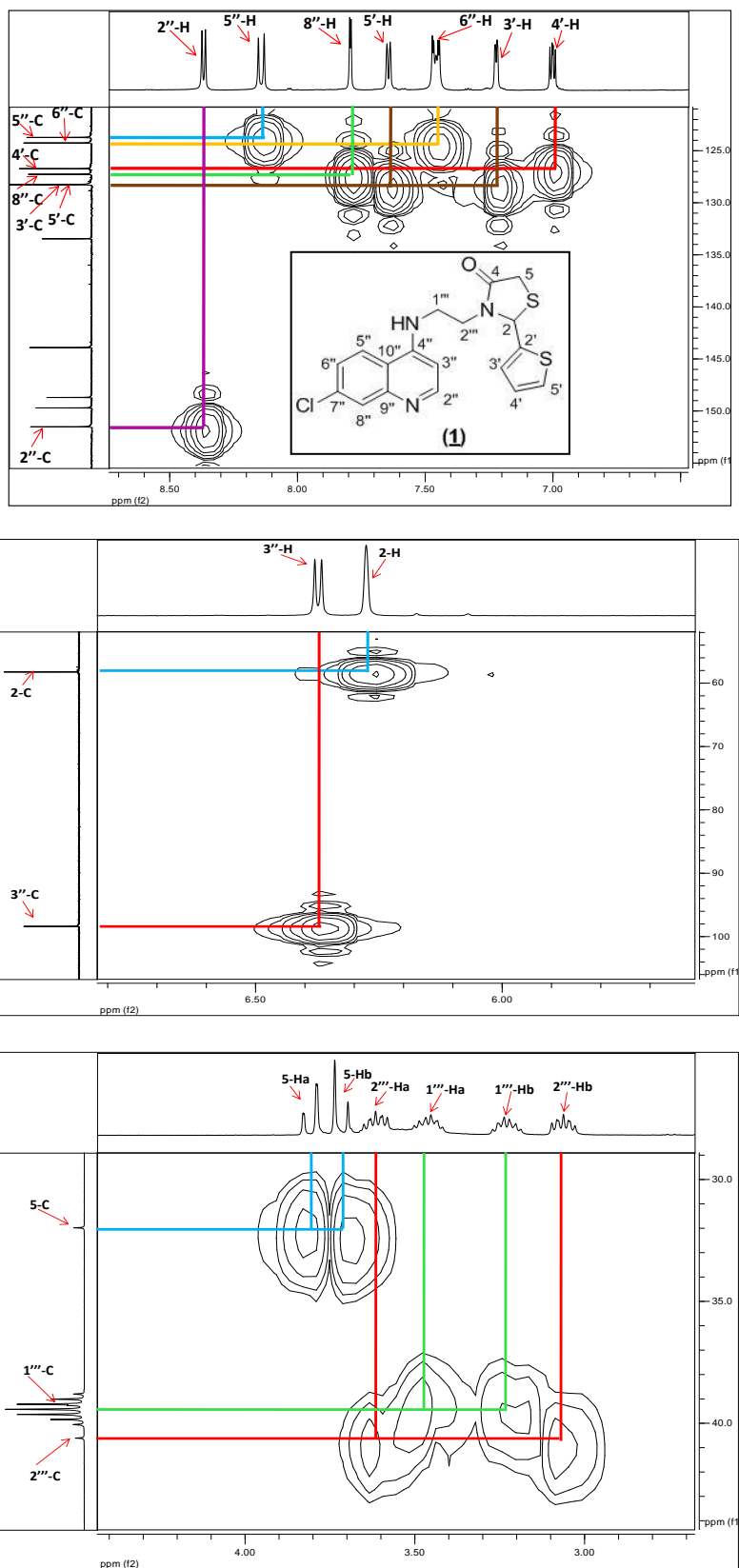


Figura 27. Comparación entre los espectros de ^{13}C -RMN y DEP 135 de híbrido 2-tienil-3-[2-(7-cloroquinolin-4-ilamino)etil]-1,3-tiazolidin-4-ona (**1**).

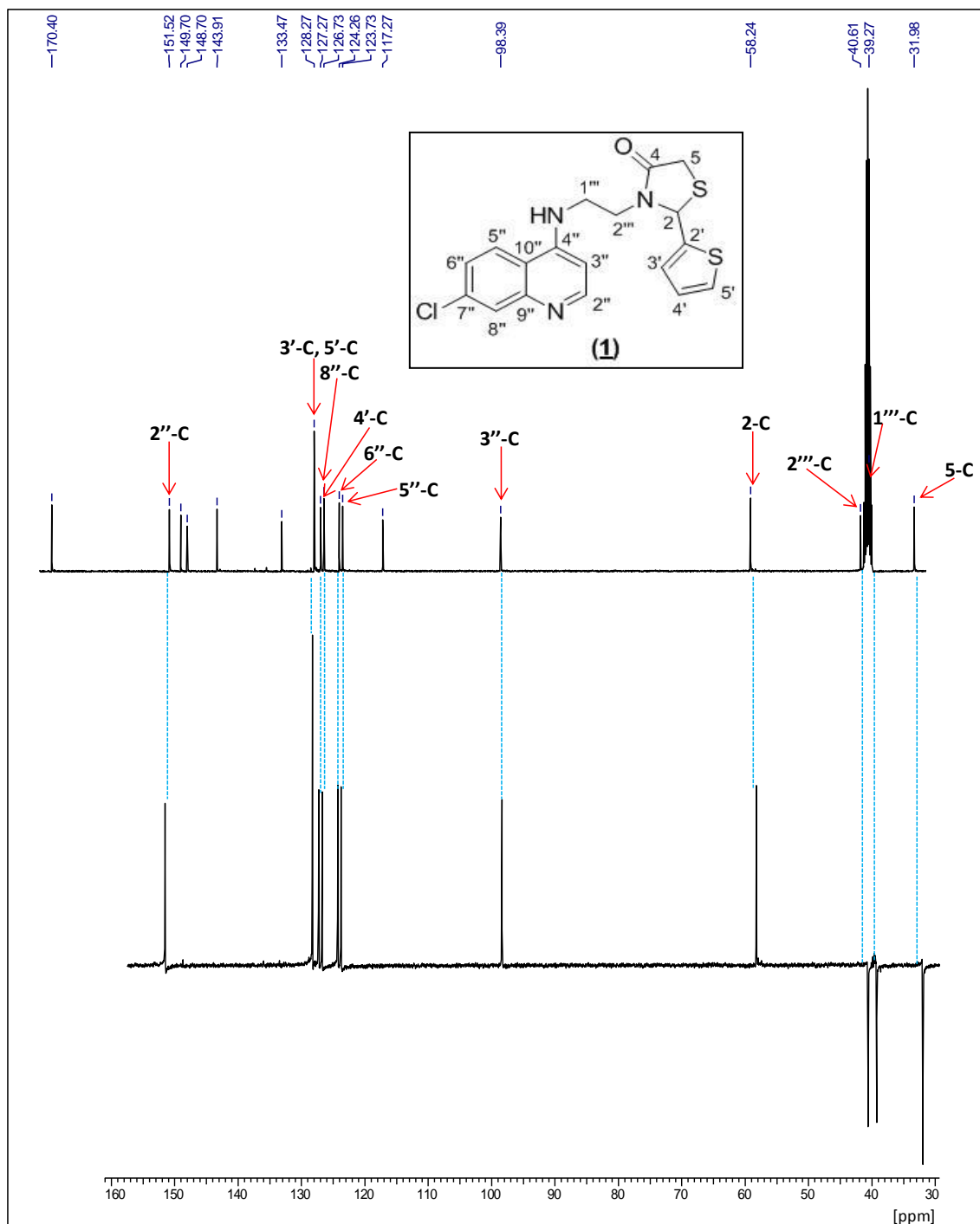


Figura 28. Regiones del espectro de correlación heteronuclear ^1H - ^{13}C HMBC del híbrido 2-tienil-3-[2-(7-cloroquinolin-4-ilamino)etil]-1,3-tiazolidin-4-ona (**1**).

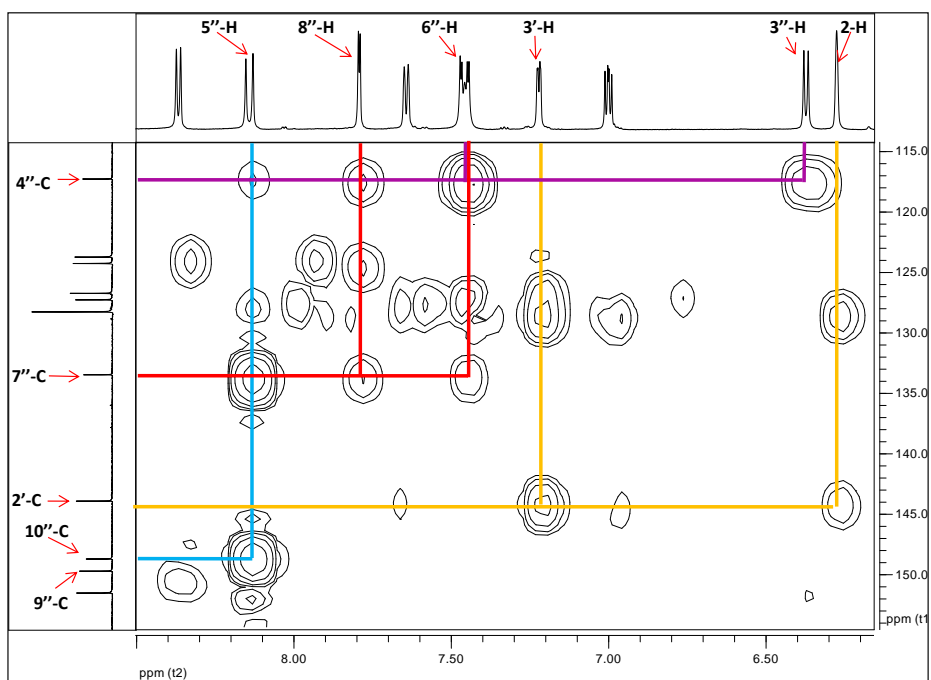
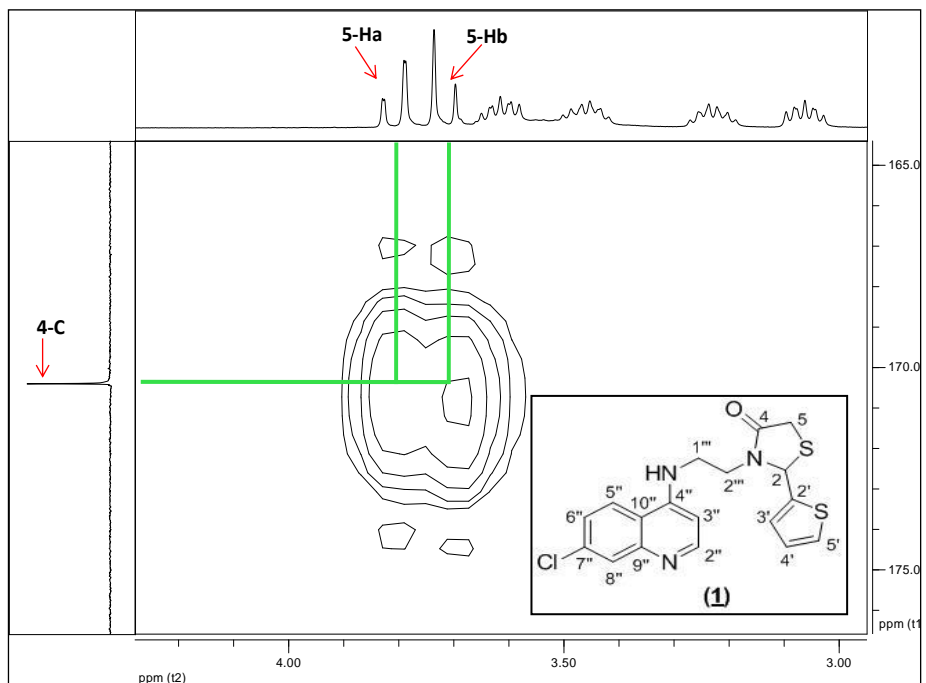


Tabla 12. Desplazamientos químicos (δ , ppm) de los carbonos en los espectros de ^{13}C -RMN de los híbridos 2-aril y -heteroaril-3-[o-7-cloroquinolin-4-ilamino)-alcano]-1,3-tiazolidin-4-onas.

Híbrido	DESPLAZAMIENTOS QUÍMICOS DE LOS CARBONOS (δ ppm)																						
	Carbonos tiazolidinónicos			Carbonos del grupo heteroarilo o arilo						Carbonos quinolínicos										Carbonos de la cadena alifática			
	2-C	4-C	5-C	1'-C	2'-C	3'-C OCH ₃	4'-C OCH ₃	5'-C	6'-C	2''-C	3''-C	4''-C	5''-C	6''-C	7''-C	8''-C	9''-C	10''-C	1'''-C	2'''-C	3'''-C	4'''-C	
<u>1</u>	58.2	170.4	32.0	---	143.9	128.3	126.7	128.3	---	151.5	98.4	117.3	123.7	124.3	133.5	127.3	149.7	148.7	39.3	40.6	---	---	
<u>2</u>	57.9	170.0	31.9	---	144.3	127.8	126.7	127.7	---	151.6	98.6	117.3	123.8	124.1	133.4	127.2	149.9	148.7	39.7	40.4	25.2	---	
<u>3</u>	57.6	169.8	31.9	---	144.5	127.7	126.7	127.5	---	151.5	98.5	117.3	124.0	124.0	133.4	127.1	150.1	148.6	41.8	24.0	24.9	41.9	
<u>4</u>	55.7	170.8	31.6	---	150.9	110.7	109.7	144.1	---	151.1	98.4	117.2	123.8	124.4	133.7	126.9	150.0	148.2	39.3	41.0	---	---	
<u>6</u>	57.6	169.9	31.9	--	144.5	127.7	126.7	127.5	---	151.7	98.5	117.3	123.9	124.0	133.3	127.2	150.0	148.9	41.8	24.0	24.9	41.8	
<u>7</u>	62.9	171.0	32.1	131.3	111.5	55.5 148.9	55.4 148.9	110.7	120.1	151.6	98.3	117.3	123.7	124.2	133.4	127.5	149.6	149.3	40.6	---	---	---	
<u>8</u>	62.3	170.6	32.0	131.8	111.4	55.4 148.9	55.4 148.9	110.3	119.6	151.7	98.5	117.3	123.7	123.9	133.3	127.4	149.7	149.1	40.3	---	25.1	---	
<u>9</u>	62.0	170.4	32.0	131.9	111.5	55.5 149.0	55.4 149.0	110.3	119.4	151.7	98.5	117.3	123.9	124.0	133.3	127.3	149.9	149.1	41.7	23.8	24.8	41.9	

8.0. ENSAYOS DE ACTIVIDAD BIOLÓGICA

La búsqueda de nuevos modelos moleculares que presenten actividad contra parásitos protozoos es una de las principales líneas de estudio del LQOBio. Parte de estos esfuerzos se plasma en el presente trabajo, a través del diseño y síntesis de nuevos sistemas moleculares para este fin.

8.1. Ensayos antimaláricos *in vitro* frente a *P. falciparum*.

Tabla 13. Resultados parciales de actividad antimalárica (IC_{50}) frente a *P. falciparum*.

<i>Híbrido</i>	IC_{50} ($\mu\text{g/mL}$)	
	<i>3D7</i>	<i>Dd2</i>
<u>1</u>	4.11	NR
<u>2</u>	5.72	5.99
<u>3</u>	2.48	0.64
<u>4</u>	0.68	0.59
<u>6</u>	3.28	0.65
<u>10</u>	0.007	NR
CQ	0.019	0.34

NR = No realizado

En orden a determinar la capacidad de los híbridos sintetizados para inhibir el *P. falciparum*, fueron empacados 30 mg de cada compuesto (1-10) y enviados al Departamento de Parasitología de la Universidad Complutense de Madrid, España, para la realización de los respectivos ensayos antiparasitarios *in vitro*. Al momento de la culminación de este documento se lograron obtener

resultados parciales de las pruebas biológicas, los cuales son muy prominentes.

La actividad antimalárica, fue probada en los híbridos (**1-4,6,10**) frente a las cepas de *P. falciparum* 3D7 (sensible a la CQ) y Dd2 (resistente a la CQ), mediante el microtest espectrofluorométrico. En la **tabla 13** se muestran los valores de IC₅₀, concentración de cada compuesto que inhibe el 50% del desarrollo de las cepas de *P. falciparum*.

Se considera que compuestos con IC₅₀ menor o igual que 5 µg/mL presentan muy buena actividad antiplasmodio, entre 5 y 10 µg/mL presentan buena actividad y mayor que 10 µg/mL son inactivos.¹⁷⁹ Teniendo en cuenta estos criterios, los resultados muestran que todos los compuestos examinados son activos, siendo el híbrido (**10**) tres veces más efectivo que la CQ en la inhibición de la cepa 3D7. El segundo compuesto en mostrar un importante potencial antimalárico frente a la misma cepa fue el híbrido (**4**), no obstante, los híbridos (**3,6**) muestran valores de inhibición de la cepa Dd2 muy cercanos al valor del híbrido (**4**).

Estos resultados son excepcionalmente trascendentales en la presente investigación puesto que descubren, de forma terminante, una nueva clase de moléculas como puntas de lanza en la búsqueda de nuevos agentes terapéuticos efectivos contra la malaria. Se hace necesaria investigación experimental posterior para corroborar la buena actividad mostrada, en modelos *in vivo*.

De esta manera, los resultados obtenidos, ponen de manifiesto la validez de la estrategia empleada en el diseño molecular; y queda demostrada la hipótesis de trabajo: **Se pueden construir nuevos híbridos moleculares entre los**

¹⁷⁹ DEHARO E, GAUTRET P, MUÑOZ V, SAUVAIN M.. “Técnicas de Laboratorio para la Selección de Sustancias Antimaláricas”. Corporación Iberoamericana CYTED, Institut de recherche pour le développement IRD. (2000).

sistemas 4-AQ y 4-TZD, cuyo diseño racional los convierte en posibles agentes antiprotozoarios.”

El descubrimiento frecuente de fármacos que actúan sobre otras dianas muy diferentes a las dianas para las cuales fueron descubiertos y usados originalmente, muestra gran interés, y es la forma como se ha redireccionado el uso de varios de ellos. Algunos ejemplos sobresalientes son: el sildenafil (viagra), que se desarrolló inicialmente para tratar la angina, pero que estudios posteriores lo redescubrieron como un poderoso agente para el tratamiento de la disfunción eréctil, y más recientemente como alternativa en la farmacoterapia de la hipertensión pulmonar;¹⁸⁰ y la aspirina, que además de su tradicional uso como analgésico y antipirético, durante la década de los 80's se consolidó como un anticoagulante y antitrombótico.¹⁸¹ Es así como en el presente trabajo, a pesar que las nuevas moléculas sintetizadas fueron pensadas y diseñadas para actuar como posibles agentes antiplasmodio, la búsqueda de otros usos terapéuticos potenciales de estos híbridos está dentro del marco razonable, aunque con una cuota de azar, en el proceso de descubrimiento de nuevos fármacos.

Siguiendo esta línea de razonamiento, los híbridos obtenidos (**1-10**) fueron sometidos a ensayos para determinar su actividad frente a *M. tuberculosis*. y como inhibidores de la enzima AChE. Como se discutirá más adelante, la posibilidad que estos compuestos puedan actuar sobre estas dianas, es respaldada por la presencia de fragmentos estructurales equivalentes a los presentes en fármacos con actividad biológica comprobada.

¹⁸⁰GHOFRANI, H.A.; OSTERLOH, I.H. and GRIMMINGER, F. "Sildenafil: from Angina to Erectile Dysfunction to Pulmonary Hypertension and Beyond". *En: Nat. Rev. Drug Discov.* Vol. 5 (2006); p. 689-702.

¹⁸¹MINER, J. and HOFFHINES, A. "The Discovery of Aspirin's Antithrombotic Effects". *En: Tex. Heart. Inst. J.* Vol. 34 (2007); p. 179-186.

8.2. Ensayos de actividad *in vitro* contra *M. tuberculosis*.

Los ensayos antituberculosis *in vitro* fueron realizados en el Laboratorio de Micobacterias del Centro Colombiano de Investigación en Tuberculosis (CCITB), Bogotá, Colombia. En este estudio, la actividad de los compuestos (**1-10**) fue evaluada contra cinco cepas ATCC y cinco aislamientos clínicos multifarmacorresistentes genotipo Beijing de *M. tuberculosis*. Las especies de *M. tuberculosis* fueron obtenidas de la red nacional de laboratorios, Grupo Micobacterias, Instituto Nacional de Salud (INS), Bogotá, Colombia.

La actividad antituberculosa de los compuestos (**1-10**) fue evaluada siguiendo el protocolo de microdilución en caldo descrito por Porras y colaboradores.¹⁸² Se empleó el medio Middlebrook 7H9 suplementado con OADC al 10% y 0.001% de Tween 80, en platos de 96 pozos de fondo plano con concentraciones de los híbridos (**1-10**) en un rango de 16 a 1 µg/mL. Después de 7 días de incubación, fue agregado el reactivo MTT (5 mg/mL) con Tween 80 al 20%, como indicador metabólico de crecimiento. El color violeta indica crecimiento bacteriano. Los resultados se leyeron al día siguiente. Para pruebas estándar, se determinó la CMI de los fármacos isoniazida y rifampicina en cada ensayo. La CMI correspondió a la más baja concentración que inhibió el crecimiento microbiano. Las pruebas de susceptibilidad se realizaron por triplicado en días distintos. Los resultados de actividad *in vitro* contra *M. tuberculosis* se presentan en la **tabla 14**.

¹⁸²PORRAS, T.B.; LEÓN, C.I.; MARTIN, A.; PORTAELS, F. and PALOMINO, J.C.; "Phenotypic and Genotypic Methods for Detecting Multidrug Resistance in Mycobacterium Tuberculosis". *En: Biomedica*. Vol 25 (2005); p. 22-33.

Tabla 14. Resultados de CMI de los híbridos (**1-10**) frente a cepas ATCC y aislamientos clínicos de *M. tuberculosis*.

Compuesto	CMI (µg/mL)									
	Cepas ATCC de <i>M. tuberculosis</i>					Aislamientos de <i>M. tuberculosis</i> genotipo Beijing				
	H37Rv	35837	35838	35822	35820	MTB2556	MTB4000	UT544	MTB411	MTB985
1	16	>16	>16	16	16	16	16	16	16	16
2	>16	>16	>16	>16	>16	16	16	16	16	16
3	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16
4	>16	>16	>16	>16	>16	>16	>16	>16	>16	>16
5	>16	>16	>16	>16	>16	16	>16	>16	>16	>16
6	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16
7	>16	>16	>16	>16	>16	>16	>16	>16	>16	>16
8	>16	>16	>16	>16	>16	>16	>16	>16	>16	>16
9	>16	>16	>16	>16	>16	>16	>16	>16	>16	>16
10	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16
Isoniazida	0,25	0,25	0,25	>0,5	0,25	>0,5	>0,5	>0,5	>0,5	>0,5
Rifampicina	0,125	0,125	>0,5	0,125	0,125	>0,5	>0,5	>0,5	>0,5	>0,5

*H37Rv (*M. tuberculosis* susceptible a todos los medicamentos), 35837 (*M. tuberculosis* resistente a etambutol), 35838 (*M. tuberculosis* resistente a rifampicina), 35822 (*M. tuberculosis* resistente a isoniazida), 35820 (*M. tuberculosis* resistente a estreptomycin); MTB2556, MTB4000, UT544, MTB411, MTB985 (Aislamientos *M. tuberculosis* genotipo Beijing, resistente a isoniazida y rifampicina).

Teniendo en cuenta que se consideran compuestos con buena actividad aquellos que presentan CMI < 10 µg/mL,¹⁸³ en total, seis de los diez compuestos híbridos sintetizados presentaron actividad moderada a concentraciones de 16 µg/mL. De los seis compuestos, tres (**3,6,10**) fueron activos contra los 10 microorganismos; dos (**1,2**) inhibieron el crecimiento de los 5 aislamientos genotipo *Beijing* de *M. tuberculosis*; el compuesto (**1**), además, presentó actividad contra tres cepas ATCC (H37Rv, 35822 y 35820); y el compuesto (**5**) exhibió actividad sólo contra el aislamiento MTB2556 genotipo *Beijing*. Ninguno de los híbridos (**7-9**) con sustituyentes 3,4-dimetoxifenilo en la posición 2 del anillo tiazolidinónico, mostraron actividad antituberculosa.

Aunque la actividad antituberculosis encontrada para los nuevos compuestos dista de ser semejante a la de los fármacos tradicionales empleados para el tratamiento de la tuberculosis, estos resultados pueden ser considerados como el punto de partida para la búsqueda de nuevos compuestos líderes en la lucha contra la tuberculosis multifarmacorresistente; de hecho, este trabajo, es el inicio en nuestro país de la consolidación de una línea de investigación en la búsqueda racional de nuevos fármacos antimicrobianos como parte de la estrategia Stop TB 2006-2015 implementada por la OMS.

Algunos compuestos quinolónicos empleados como referentes en este tema son precisamente los fármacos antimaláricos como la quinina (**1**), primaquina (**13**), amodiaquina (**19**) y mefloquina (**133**) que poseen actividad biológica moderada contra *M. tuberculosis* H₃₇Rv.¹⁸⁴ El derivado quinolónico antituberculoso más eficaz que se conozca en la actualidad es el TMC-207 (**Figura 29**),¹⁸⁵ también conocido como R207910, una diarilquinolina

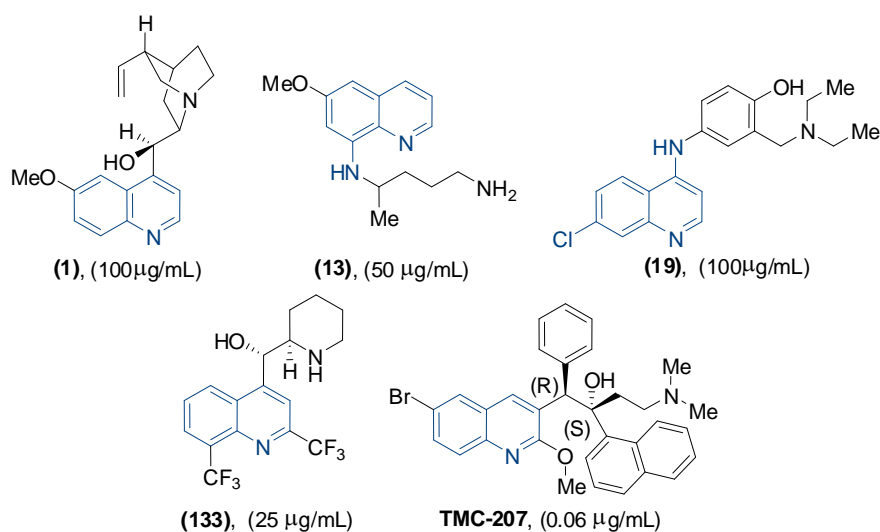
¹⁸³COS, P.; Vlietinck, A.J.; Berghe, D.V. and Maes, L. "Anti-Infective Potential of Natural Products: How to Develop a Stronger *in vitro* 'Proof-of-Concept'". *En: J. Ethnopharmacol.* Vol. 106 (2006); p. 290–302.

¹⁸⁴DE SOUZA, M.V.N.; PAIS, K.C.; KAISER, C.R.; PERALTA, M.A.; FERREIRA, M. DE L. and LOURENÇO, M.C.S. "Synthesis and *in vitro* Antitubercular activity of a series of quinoline derivatives". *En: J. Med. Chem.* Vol. 52 (2009); p. 2109-2118.

¹⁸⁵RUSTOMJEE, R.; DIACON, A.H.; ALLEN, J.; VENTER, A.; REDDY, C.; PATIENTIA, R.F.; MTHIYANE, T.C.P.; DE MAREZ, T.; VAN HEESWIJK, R.; KERSTENS, R.; KOUL, A.; DE BEULE, K.; DONALD, P.R.

desarrollada por Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development. Este compuesto posee un nuevo mecanismo de acción basado en la interacción con la enzima adenosin trifosfato (ATP) sintetasa. Actualmente este fármaco se encuentra en ensayos clínicos de fase II y es un promisorio agente frente a la tuberculosis multifarmacorresistente.

Figura 29. Fármacos quinolínicos y su concentración mínima inhibitoria (CMI) frente a *M. tuberculosis* H₃₇Rv.

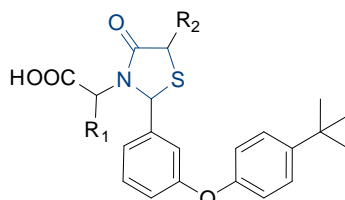


Por su parte, los derivados 4-tiazolidinónicos también poseen interesantes propiedades antituberculosas. Adres y colaboradores sintetizaron las 4-TZD's (134-139), reportándolas como nuevos inhibidores de la enzima bacteriana Mur B que interviene durante la biosíntesis de peptidoglicano, un componente esencial de la pared celular de las bacterias gram positivas y gram negativas (Figura 30).⁸⁴ Más recientemente, en un intento por encontrar nuevos inhibidores de las enzimas involucradas en la ruta biosintética de la ramosa de *M. tuberculosis*, se preparó y se evaluó *in vitro* una nueva serie 4-TZD's 2,3,5-trisustituidas frente a *M. tuberculosis* H₃₇Rv, encontrándose que los compuestos (140,141), tenían actividad moderada.⁸⁶ En otro estudio, realizado por Küçükgül y colaboradores, los compuestos (142,143) (Figura 31), de una

and MCNEELEY, D.F. "Early Bactericidal Activity and Pharmacokinetics of the Diarylquinoline TMC207 in Treatment of Pulmonary Tuberculosis" *En: Antimicrob. Agents Chemother.* Vol. 52 (2008); p. 2831-2835.

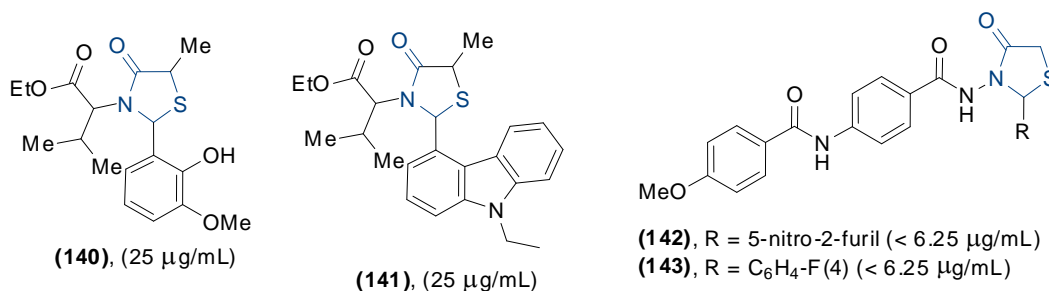
serie de derivados 4-tiazolidinónicos, resultaron ser los más activos en la inhibición del crecimiento del *M. tuberculosis* H₃₇Rv.⁸³

Figura 30. Estructura molecular e IC₅₀ de 4-TZD's inhibidoras de la enzima Mur B.



- (134), R₁ = CH₃(CH₂)₃ isómero L, R₂ = H, (28.4 μg/mL)
 (135), R₂ = CH₃(CH₂)₃ isómero L, R₂ = Me, (14 μg/mL)
 (136), R₂ = CH₃(CH₂)₃ isómero L, R₂ = C(O)N(H)NHPh, (11 μg/mL)
 (137), R₂ = CH₃(CH₂)₃ isómero D, R₂ = H, (7.7 μg/mL)
 (138), R₂ = CH₃(CH₂)₃ isómero D, R₂ = Me, (10 μg/mL)
 (139), R₂ = CH₃(CH₂)₃ isómero D, R₂ = C(O)N(H)NHPh, (7.7 μg/mL)

Figura 31. Estructura molecular de 4-TZD's y actividad antimicrobacteriana medida como CMI.



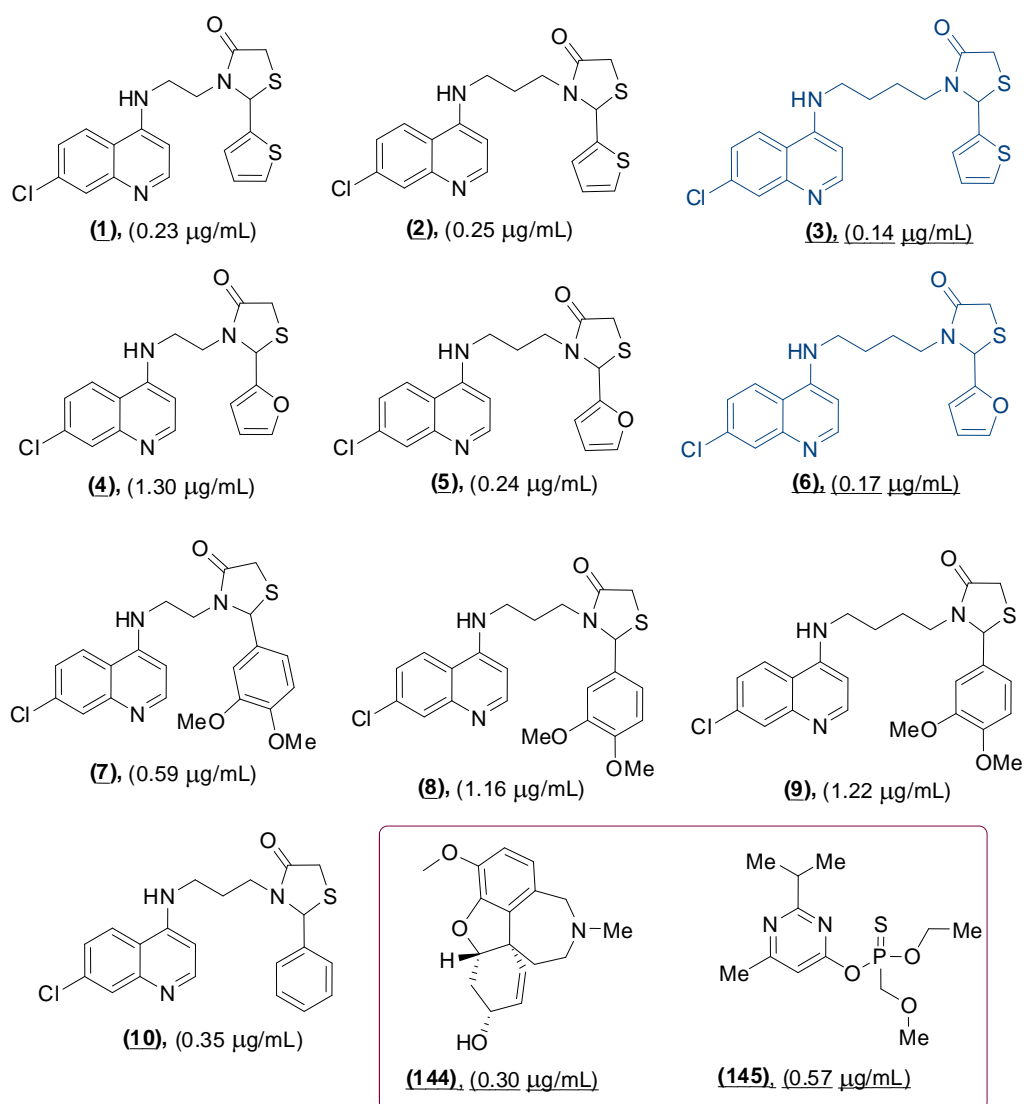
8.3. Ensayo de inhibición *in vitro* de la enzima AChE Bovina

El ensayo para medir la actividad inhibitoria de la enzima AChE fue llevado a cabo en el LQOBio. El procedimiento fue adaptado del método descrito por López y colaboradores,¹⁸⁶ en microplacas de 96 pocillos. La actividad enzimática se determinó mediante la lectura espectrofotométrica a 412 nm de la mezcla realizada entre muestra (disoluciones seriadas en buffer PBS), enzima AChE (0.25 U/mL en buffer fosfato) y buffer PBS (8 mM K₂HPO₄, 2.3 mM NaH₂PO₄, 0.15 M NaCl, 0.05% Tween 20, pH 7.6). Las placas fueron

¹⁸⁶LOPEZ, S., BASTIDA, J., VILADOMAT, F. and CODINA, C. "Acetylcholinesterase Inhibitory Activity of Some Amaryllidaceae Alkaloids and Narcissus Extracts". *En: Life Sci.* Vol. 71 (2002); p. 2521-2529.

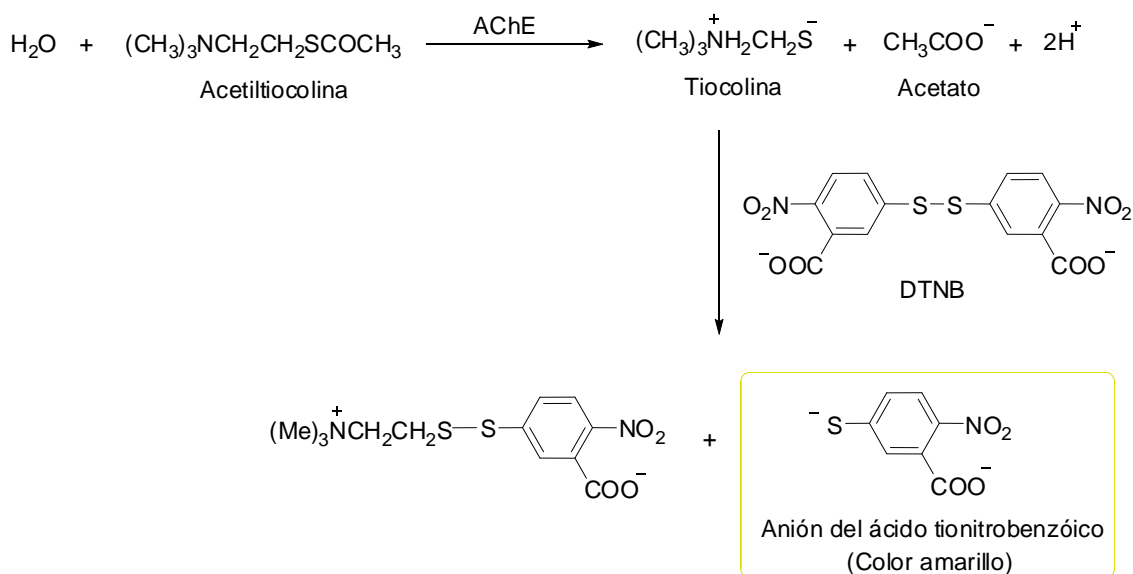
incubadas por 30 minutos a temperatura ambiente y luego se añadió a cada pocillo una solución de sustrato (0.1 M Na₂HPO₄, 0.5 M ácido 5,5'-ditiobis-[2-nitrobenzoico] (DTNB), 0.6 mM ioduro de acetilcolina (ACTI) en agua destilada, pH 7.5). Los compuestos fueron evaluados por triplicado en disoluciones seriadas a partir de 100 µg/mL. Como inhibidores de referencia fueron empleados el fármaco galantamina (**144**) y el insecticida diazinón (**145**). Los resultados expresados como valores de IC₅₀ (µg/mL), junto con las respectivas estructuras moleculares de los compuestos evaluados, se resumen en la **Figura 32**.

Figura 32. Resultados de inhibición de la enzima AChE (IC₅₀) de los híbridos (**1-10**).



El método colorimétrico utilizado para determinar la capacidad de los compuestos para inhibir a la AChE es una modificación del empleado por Ellman y colaboradores,¹⁸⁷ en el cual la actividad enzimática se determina mediante el incremento de color producido por la tiocolina, procedente de la hidrólisis de la acetiltiocolina, cuando ésta reacciona con el ión DTNB para formar el anión del ácido tisonitrobenzónico que es de color amarillo (**Esquema 38**).

Esquema 38. Reacción enzimática en que se basa el método colorimétrico para determinar la actividad enzimática de la AChE.



El ensayo de inhibición de la AChE mostró que todos los compuestos (**1-10**) son activos, con valores de IC₅₀ entre 0.14-1.30 µg/mL. De los diez compuestos, dos (**3,6**), fueron aproximadamente 2 y 4 veces más efectivos que los respectivos controles positivos galantamina y diazinón; tres (**1,2,5**), mostraron una concentración inhibitoria a menos de la mitad que el diazinón; y los compuestos (**7**) y (**10**) exhibieron actividades cercanas al diazinón y galantamina, respectivamente.

¹⁸⁷ ELLMAN, G.I.; COURTNEY, K.D.; ANDRES, V. and FEATHERSTONE, R.M. "A New and Rapid Colorimetric Determination of Acetylcholinesterase activity". *En: Biochem. Pharmacol.* Vol. 7 (1961); p. 88-95.

Estos resultados, representan uno de los hallazgos más trascendentales en la presente investigación, los cuales permiten postular a esta clase de moléculas híbridas como nuevos compuestos líderes o cabezas de serie, útiles en la búsqueda de nuevos sistemas inhibidores de la enzima AChE. Además, esta perspectiva es reforzada por los resultados de los cálculos de descriptores moleculares relacionados con propiedades ADMET, principalmente con la *PSA*, descriptor de permeación de la BHE que como se discutió en la sección 6, de ser menor a 90Å^2 , es muy probable que la molécula pueda permear fácilmente la BHE y alcanzar dianas del SNC como la AChE. Los valores de *PSA* entre $45.23\text{-}63.70\text{Å}^2$ de los híbridos (**1-10**) son bastante esperanzadores.

En la revisión bibliográfica sobre compuestos estructuralmente cercanos a los evaluados en el presente trabajo, que actúen sobre la enzima AChE, se encontraron reportes que demuestran la efectividad de sistemas con fragmentos 4-aminoquinolínicos,^{188,189} mientras que para compuestos con anillos de 4-TZD, la búsqueda bibliográfica no arrojó ningún resultado. El primer inhibidor de AChE aprobado por la FDA fue precisamente la tacrina, un derivado 4-aminoquinolínico. Sin embargo, sus graves efectos secundarios han limitado su uso, razón por la cual han surgido otros inhibidores reversibles de la AChE, no relacionados estructuralmente, como el donepezilo y rivastigmina.^{190,191}

¹⁸⁸VALENTI, P.; RAMPA, A.; BISI, A.; ANDRISANO, V.; CAVRINI, V.; FIN, L.; BURIANI, A. and GIUSTI, P. "Acetylcholinesterase Inhibition by Tacrine Analogues". *En: Bioorg. Med. Chem. Lett.* Vol. 7 (1997); p. 2599-2602.

¹⁸⁹HAN, Y.F.; LI, C.P.-L.; CHOW, E.; WANG, H.; PANG, Y.-P. and CARLIER, P.R. "Dual-Site Binding of Bivalent 4-Aminopyridine- and 4-Aminoquinoline-Based AChE Inhibitors: Contribution of the Hydrophobic Alkylene Tether to Monomer and Dimer Affinities". *En: Bioorg. Med. Chem.* Vol. 7 (1999); p. 2569-2575.

¹⁹⁰SUGIMOTO, H., IIMURA, Y., YAMANISHI, Y. and YAMATSU, K. "Synthesis and Structure-Activity Relationships of Acetylcholinesterase Inhibitors: 1-Benzyl-4-[(5,6-dimethoxy-1-oxoindan-2-yl)methyl]piperidine Hydrochloride and Related Compounds". *En: J. Med. Chem.* Vol. 38 (1995); p. 4821-4829.

¹⁹¹ENZ, A., AMSTUTZ, R., BODDEKE, H., GMELIN, G. and MALANOWSKI, J. "Brain Selective Inhibition of Acetylcholinesterase: a Novel Approach to Therapy for Alzheimer's Disease". *En: Prog. Brain Res.* Vol. 98 (1993); p. 431-438.

Los compuestos inhibidores de la AChE derivan sus aplicaciones de una importante función biológica que desempeña ésta enzima. La AChE cataliza la hidrólisis del neurotransmisor acetilcolina que es el principal responsable de la terminación de la neurotransmisión colinérgica en la sinapsis del SNC en humanos e insectos. Así, los compuestos que actúan sobre esta diana encuentran su utilidad como insecticidas, ya que la inhibición excesiva de la AChE es letal;¹⁹² o en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Esta enfermedad es un trastorno neurodegenerativo asociado con la pérdida selectiva de neuronas colinérgicas en el cerebro¹⁹³, y se caracteriza por las pérdidas cognitivas y de memoria. Un signo patológico de esta enfermedad es el deterioro de las células nerviosas que liberan acetilcolina, uno de los neurotransmisores encargados de llevar información en forma de impulsos eléctricos a través de las neuronas. El deterioro de este tipo particular de neuronas genera un déficit en la cantidad de acetilcolina en el cerebro. Éste déficit se ve a su vez aumentado por la acción de la AChE, que es la enzima responsable de la degradación de la acetilcolina (a un ritmo sorprendente de 20.000 moléculas por segundo). En consecuencia, la compensación del déficit colinérgico se ha visto como una de las estrategias más prometedoras para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, principalmente a través de inhibidores reversibles de la enzima AChE, que inhiben la degradación enzimática intrasináptica de la acetilcolina y aumentan la concentración ésta en la sinapsis cerebrales, lo que conlleva a un aumento de la estimulación de los receptores nicotínicos y muscarínicos.¹⁹⁴

Para finalizar es importante mencionar que el presente trabajo de investigación sienta varios precedentes en la investigación en el área de química medicinal

¹⁹²CARLIER, P.R.; ANDERSON, T.D.; WONG, D.M.; HSU, D.C.; HARTSEL, J.; MA, M.; WONG, E.A.; CHOUDHURY, R.; LAM, P.C.-H.; TOTROV, M.M. and BLOOMQUIST, J.R. "Towards a Species-Selective Acetylcholinesterase Inhibitor to Control the Mosquito Vector of Malaria, *Anopheles gambiae*". En: *Chem. Biol. Interact.* Vol. 175 (2008); p. 368-375.

¹⁹³DAVIES, P. and MALONEY, A.J.F. "Selective Loss of Central Cholinergic Neurons in Alzheimer's Disease". En: *Lancet.* Vol. 2 (1976); p. 1403.

¹⁹⁴GARCÍA, A. and GANDÍA, L. "Fronteras en la Enfermedad de Alzheimer". Serie Científica; Universidad Autónoma de Madrid. Cap. 7, (2002); p. 120-139.

en Colombia. A lo mejor de nuestro conocimiento este trabajo reviste gran importancia al ser pionero en los siguientes temas: 1) diseño y síntesis de nuevos híbridos moleculares conteniendo el farmacóforo 7-cloro-4-aminoquinolina y el anillo 4-tiazolidinona, que han resultado con potente actividad antimalárica *in vitro*; 2) Comprende un estudio de actividad antituberculosa de derivados quinolínicos desarrollados totalmente en Colombia, que incluyen además, aislamientos clínicos nacionales tipificados en los estudios de resistencia llevados a cabo en el INS. y 3) Descubre nuevos compuestos conteniendo el sistema 4-TZD con potencial actividad inhibitoria de la enzima AChE.

9. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Teniendo en cuenta los objetivos logrados en la presente tesis de pregrado se puede concluir que:

- Se consiguió el diseño de 10 nuevas moléculas incorporando los sistemas 4-AQ y 4-TZD, a través de la aplicación de recomendaciones SAR reportados en estudios sobre 4-AQ's antimaláricas, y el principio de hibridación molecular.
- La realización del cribado *in silico*, utilizando como criterio seleccionador varios descriptores moleculares relacionados con las propiedades ADMET, mostró que todas las moléculas diseñadas presentan perfiles farmacocinéticos prometedores, convirtiéndolas en blancos atractivos para su desarrollo experimental.
- Se lograron sintetizar precursores 1-(7'-cloro-4-aminoquinolin)- ω -diamina con rendimientos hasta del 86% utilizando un procedimiento común a varios estudios que reportan la síntesis de análogos de la cloroquina modificados en la cadena lateral.
- Fue posible el acceso sintético a las 10 nuevas moléculas híbridas diseñadas y seleccionadas *in silico*, empleando una reacción multicomponente "one-pot" envolviendo una 1-(7'-cloro-4-aminoquinolin)- ω -diamina, un aldehído arílico o heroarílico, y el ácido mercaptoacético.
- Los resultados parciales de actividad *in vitro* contra *P. falciparum* muestran que los compuestos (**1-4,6,10**) son activos, siendo el compuesto (**10**) significativamente más efectivo que la cloroquina frente a la cepa 3D7. Estos resultados ponen de relieve la eficacia de la estrategia empleada en

- el diseño molecular; y permiten proponer a esta nueva clase de moléculas como puntas de lanza en la búsqueda de nuevos fármacos antimaláricos.
- Los resultados de actividad antituberculosa revelaron que seis de los diez nuevos híbridos sintetizados (1-3,5,6,10) inhiben moderadamente el crecimiento de cepas ATCC y aislamientos clínicos farmacorresistentes del *M. tuberculosis*, a una CMI de 16 µg/mL, dando nuevas directrices hacia la búsqueda de nuevos fármacos antituberculosis.
- El ensayo preliminar de inhibición de la enzima AChE mostró que todos los híbridos sintetizados son activos, siendo los compuestos (3) y (6) dos y cuatro veces más efectivos que los respectivos compuestos de control galantamina y diazinón. Estos resultados, junto con los obtenidos en las estimaciones teóricas de descriptores moleculares, principalmente la PSA (< 90Å²), refuerzan los perfiles promisorios de esta nueva clase de compuestos como nuevos sistemas líderes inhibidores de la AChE.

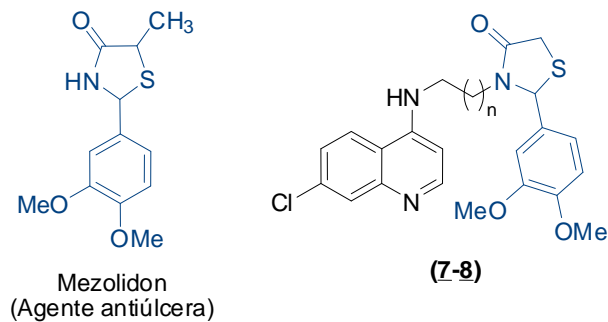
Con el propósito extender el espectro de estudio y de aumentar el potencial de la presente investigación, se recomienda:

- Probar el empleo de MWR en la reacción de S_NAr que da lugar a los precursores 1-(7'-cloro-4-aminoquinolin)-ω-diaminas, con el propósito de incrementar los rendimientos de reacción.
- Ampliar la biblioteca de la nueva clase de híbridos utilizando otros aldehídos aromáticos o heteroaromáticos, y otros α-mercaptoácidos como el ácido 2-mercaptopropanóico y α-mercaptosuccínico.
- Variar las condiciones de la reacción de ciclocondensación que da origen a los nuevos compuestos, utilizando THF como disolvente, DCC como agente de acoplamiento y MWR, debido a que estas condiciones han

demostrado disminuir drásticamente los tiempos de reacción e incrementar ostensiblemente los rendimientos.

- Explorar otras actividades biológicas que pueden llegar a tener los nuevos híbridos, como por ejemplo frente a parásitos protozoos de los géneros *Leishmania* y *Tripanosoma*, antivirales, pero principalmente antiúlceras, debido a su alto grado de analogía estructural que tienen con el potente fármaco antiulceroso mezolidon (**Figura 29**).

Figura 33. Analogía estructural entre el fármaco mezolidon y los compuestos híbridos sintetizados (**7-9**).



- Continuar con la realización de las pruebas biológicas (*in vitro* e *in vivo*) necesarias para determinar con precisión el potencial farmacológico de los híbridos (**1-10**) como agentes antimaláricos e inhibidores de la enzima AChE.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. RILEY, J.C. "Rising Life Expectancy: A Global History". New York: Cambridge University Press. 2001; p. 1-31, 81-121.
2. OUELLETTE, M. "Biochemical and Molecular Mechanisms of Drug Resistance in Parasites". En: *Trop. Med. Int. Health*. Vol. 6 (2001); p. 874-882.
3. SINGH, K.K. and VINGKAR, S.K. "Formulation, Antimalarial Activity and Biodistribution of Orallipid Nanoemulsion of Primaquine". En: *Int. J. Pharm.* Vol. 347 (2008); p. 136-143.
4. NIETO, O.M. "Remedios para el Imperio: Historia Natural y la Apropiación del Nuevo Mundo". Bogotá: Instituto Colombiano de Antropología e Historia. 2000. p. 185-190.
5. PHILLIPSON, J.D. "Phytochemistry and Medicinal Plants". En: *Phytochemistry*. Vol. 56 (2001); p. 237-243.
6. KARLE, J.M.; KARLE, I.L.; GERENA, L. and MILHOUS, W.K. "Stereochemical Evaluation of the Relative Activities of the Cinchona Alkaloids against *Plasmodium falciparum*". En: *Antimicrob. Agents Chemother.* Vol. 36 (1992); p. 1538-1544.
7. LIU, Y.; CHEN, G-S.; CHEN, Y.; DING, F. and CHEN, J. "Cyclodextrins as Carriers for Cinchona Alkaloids: a pH-Responsive Selective Binding System". En: *Org. Biomol. Chem.* Vol. 3 (2005); p. 2519-2523.
8. FOURNET, A.; BARRIOS, A.A.; MUÑOZ, B.; HOCQUEMILLER, R.; CAVÉ, A. and BRUNETON, J. "2-Substituted Quinoline Alkaloids as Potential Antileishmanial Drugs". En: *Antimicrob. Agents. Chemother.* Vol. 37 (1993); p. 859-863.
9. FOURNET, A.; HOCQUEMILLER, R.; ROBLOT, F.; CAVÉ, A.; RICHOMME, P. and BRUNETON, J. "Les Chimanimines, Nouvelles Quinoléines Substituées en 2, Isolées d'Une Plante Bolivienne Antiparasitaire: *Galipea longiflora*". En: *J. Nat. Prod.* Vol. 56 (1993); p. 1547-1552.
10. FOURNET, A.; GANTIER, J.C.; GAUTHERED, A.; LEYSALLES, L.; MUNOS, M.H.; MAYRARGUE, J.; MOSCOWITZ, H.; CAVÉ, A. and HOCQUEMILLER, R. "The activity of 2-Substituted Quinoline Alkaloids in BALB/c Mice Infected with *Leishmania donovani*". En: *J. Antimicrob. Chemother.* Vol. 33 (1994); p. 537-544.

11. BODLEY, A.L. and SHAPIRO, T.A. "Molecular and Cytotoxic Effects of Camptothecin, a Topoisomerase I Inhibitor, on Trypanosomes and *Leishmania*". En: *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. Vol. 92 (1995); p. 3726-3730.
12. VENNERSTROM, J.L.; MAKLER, M.T.; ANGERHOFER, C.K. and WILLIAMS, J.A. "Antimalarial Dyes Revisited: Xanthene, Azines, Oxazines and Thiazines". En: *Antimicrob. Agents Chemother.* Vol. 39 (1995); 2671-2677.
13. SWEENEY, A.W.; BLACKBURN, C.R.B. and RIECKMANN, K.H. "Short Report: the Activity of Pamaquine, an 8-Aminoquinoline Drug, Against Sporozoite-Induced Infections of *Plasmodium vivax* (New Guinea Strains)". En: *Am. J. Trop. Med. Hyg.* Vol. 71 (2004); p.187-189.
14. KITCHENER, S.; NASVELD, P. and EDSTEIN, M.D. "Short Report: Tafenoquine for the Treatment of Recurrent *Plasmodium vivax* Malaria". En: *Am. J. Trop. Med. Hyg.* Vol. 76 (2007); p. 494-496.
15. VALECHA, N.; ADAK, T.; BAGGA, A.K.; ASTHANA, O.P.; SRIVASTAVA, J.S.; JOSHI, H. and SHARMA, V.P. "Comparative Antirelapse Efficacy of CDRI Compound 80/53 (Bulaquine) vs Primaquine in Double Blind Clinical Trial". En: *Curr. Sci.* Vol. 80 (2001); p. 561-563.
16. DAVIS, A.J. and KEDZIERSKI, L. "Recent Advances in Antileishmanial Drug Development". En: *Curr. Opin. Investig. Drugs.* Vol. (2005); p. 163-169.
17. CHIARI, E.; OLIVEIRA, A.B.; PRADO, M.A.F.; ALVES, R.J.; GALVAO, L.M.C. and ARAUJO, F.G. "Potential Use of WR6026 as Prophylaxis against Transfusión-Transmitted American Tripanosomiasis". En: *Antimicrob. Agents Chemother.* Vol. 40 (1996); p. 613-615.
18. O'NEILL, P.M.; BRAY, P.G.; HAWLEY, S.R.; WARD, S. and PARK, B.K. "Aminoquinolines-Past, Present, and Future: A Chemical Perspective". En: *Pharmacol. Ther.* Vol. 77 (1998); p. 29-58.
19. TARAMELLI, D.; TOGNAZIOLI, C.; RAVAGNANI, F.; LEOPARDI, O.; GIANNULIS, G. and BOELAERT, J.R. "Inhibition of Intramacrophage Growth of *Penicillium marneffe*i by 4-Aminoquinolines". En: *Antimicrob. Agent. Chemother.* Vol. 37 (1993); p. 1450-1455.
20. GHOSH, J.; SWARUP, V.; SAXENA, A.; DAS, S.; HAZRA, A.; PAIRA, P.; BANERJEE, S.; MONDAL, N.B. and BASU, A. "Therapeutic Effect of a Novel Anilidoquinoline Derivative, 2-(2-Methylquinoline-4-ylamino)-N-(2-chlorophenyl)acetamide, in Japanese Encephalitis: Correlation with in Vitro Neuroprotection". En: *Int. J. Antimicrob. Agents.* Vol. 32 (2008); p. 349-354.

21. LANGER, S.W.; SCHMIDT, G.; SØRENSEN, M.; SEHESTED, M. and JENSEN, P.B. "Inhibitors of Topoisomerase II as pH-dependent Modulators of Etoposide-mediated Cytotoxicity¹". En: *Clin. Cancer Res.* Vol. 5 (1999); p. 2899-2907.
22. SHINKAI, H.; ITO, T.; IIDA, T.; KITAO, Y.; YAMADA, H. and UCHIDA, I. "Aminoquinolines: Novel Nociceptin Antagonists with Analgesic Activity". En: *J. Med. Chem.* Vol. 43 (2000); p. 4667-4677.
23. BOYLE, J.T.A. "4-Aminoquinoline Derivatives, Useful as Anti-Inflammatory Agents". En: US Patent 4235908 (1980).
24. MACFARLANE, D.E. and MANZEL, L. "Antagonism of Immunostimulatory CpG-Oligodeoxynucleotides by Quinacrine, Chloroquine, and Structurally Related Compounds". En: *J. Immunol.* Vol. 160 (1998); p. 1122-1131.
25. WRIGHT, G.C.; WATSON, E.J.; EBETINO, F.F.; LOUGHEED, G.; STEVENSON, B.F.; WINTERSTEIN, A.; BICKERTON, R.K.; HALLIDAY, R.P. and PALS, D.T. "Synthesis and Hypotensive Properties of New 4-Aminoquinolines". En: *Med. Chem.* Vol. 14 (1971); p. 1060-1066.
26. WALLACE, D.J. "The Use of Quinacrine (Atabrine) in Rheumatic Diseases: a Reexamination". En: *Sem. Arthr. Rheum.* Vol. 18 (1989); p. 282-297.
27. BROWN, T.H.; IFE, R.J.; KEELING, D.J.; LAING, S.M.; LEACH, C.A.; PARSONS, M.E.; PRICE, C.A.; REAVILL, D.R. and WIGGALL, K.J. "Reversible Inhibitors of the Gastric (H⁺/K⁺)-ATPase. 1. 1-Aryl-4-methylpyrrolo[3,2-c]quinolines as Conformationally Restrained Analogues of 4-(Arylamino)quinolines". En: *J. Med. Chem.* Vol. 33 (1990); p. 527-533.
28. OSTERRIEDER, W. "9-Amino-1,2,3,4-tetrahydroacridine (THA) is a Potent Blocker of Cardiac Potassium Channels". En: *Br. J. Pharmac.* Vol. 92 (1987); p. 521-525.
29. THAM, T.C.K.; GUY, S.; SHANKS, R.G. and HARRON, D.W.G. "Dose-dependent α_1 -Adrenoceptor Antagonist Activity of the Anti-arrhythmic Drug, Abanoquil (UK-52,046), without Reduction in Blood Pressure in Man". En: *Br. J. Clin. Pharmac.* Vol. 33 (1992); p. 405-409.
30. WALTER, M. "From Serendipity to Design: Making Agrochemicals to Order". En: *Pestic. Outlook.* Vol. 14 (2003); p. 27-31.
31. WELLEMS, T.E. and PLOWE, C.V. "Chloroquine-Resistant Malaria". En: *J. Infect. Dis.* Vol. 184 (2001); p. 770-776.

32. MZAYEK, F.; DENG, H.; MATHER, F.J.; WASILEVICH, E.C.; LIU, H.; HADI, C.M.; CHANSOLME, D.H.; MURPHY, H.A.; MELEK, B.H.; TENAGLIA, A.N.; MUSHATT, D.M.; DREISBACH, A.W.; LERTORA, J.J. L. and KROGSTAD, D.J. "Randomized Dose-Ranging Controlled Trial of AQ-13, a Candidate Antimalarial, and Chloroquine in Healthy Volunteers". En: *PLoS Clin. Trials*. Vol. 2 (2007); e6.
33. RAYNES, K.L. "New 4-Aminoquinoline Mannich Base Antimalarials. 1. Effect of an Alkyl Substituent in the 5'-Position of the 4'-Hydroxyanilino Side Chain". En: *J. Med. Chem.* Vol. 42 (1999); p. 2747-2751.
34. O'NEILL, P.M.; MUKHTAR, A.; STOCKS, P.A.; RANDLE, L.E.; HINDLEY, S.; WARD, S.A.; STORR, R.C.; BICKLEY, J.F.; O'NEIL, I.A.; MAGGS, J.L.; HUGHES, R.H.; WINSTANLEY, P.A.; BRAY, P.G. and PARK, B.K. "Isoquine and Related Amodiaquine Analogues: A New Generation of Improved 4-Aminoquinoline Antimalarials". En: *J. Med. Chem.* Vol. 46 (2003); p. 4933-4945.
35. GELB, M.H. "Drug Discovery for Malaria: a Very Challenging and Timely Endeavour". En: *Curr. Opin. Chem. Biol.* Vol. 11 (2007); p. 440-445.
36. GAUDEBOUT, C.; PUSSARD, E.; CLAVIER, F.; GUERET, D.; LE BRAS, J.; BRANDICOURT, O. and VERDIER, F. "Efficacy of Intramuscular Amopyroquin for Treatment of *Plasmodium falciparum* Malaria in the Gabon Republic". En: *Antimicrob. Agent. Chemother.* Vol. 37 (1993); p. 970-974.
37. GUPTA, S.; THAPAR, M.M.; MARIGA, S.T.; WERNSDORFER, W.H. and BJÖRKMAN, A. "*Plasmodium falciparum*: *in vitro* Interactions of Artemisinin with Amodiaquine, Pyronaridine, and Chloroquine". En: *Exp. Parasit.* Vol. 100 (2002); p. 28-35.
38. DUTTA, G.P.; PURI, S. K.; AWASTHI, A.; MISHRA, M. and TRIPATHI, R. "Pyronaridine: an Effective Antimalarial Against Multidrug-Resistant Malaria". En: *Life Sci.* Vol. 67 (2000); p. 759-763.
39. CHAVALITSHEWINKOON-PETMITR, P.; PONGVILAIRAT, G.; AUPARAKKITANON, S. and WILAIRAT, P. "Gametocytocidal Activity of Pyronaridine and DNA Topoisomerase II Inhibitors Against Multidrug-Resistant *Plasmodium falciparum in vitro*". En: *Parasitol. Int.* Vol. 48 (2000); p. 275-280.
40. RAYNES, K. "Invited Review Bisquinoline Antimalarials: their Role in Malaria Chemotherapy". En: *Int. J. Parasitol.* Vol. 29 (1999); p. 367-379.
41. BLACKIE, M.A. and CHIBALE, K. "Metallocene Antimalarials: The Continuing Quest". En: *Metal-Based Drugs*. Vol. 2008 (2008); p. 1-10.

42. DAHER, W.; BIOT, C.; FANDEUR, T.; JOUIN, H.; PELINSKI, L.; VISCOGLIOSI, E.; FRAISSE, L.; PRADINES, B.; BROCARD, J.; KHALIFE, J. and DIVE, D. "Assessment of *Plasmodium falciparum* Resistance to Ferroquine (SSR97193) in Field Isolates and in W2 Strain under Pressure". En: *Malar. J.* Vol. 5 (2006); p. 1-8.
43. SAHU, N.P.; PAL, C.; MANDAL, N.B.; BANERJEE, S.; RAHA, M.; KUNDU, A.P.; BASU, A.; GHOSH, M.; ROY, K.; and BANDYOPADHYAY, S. "Synthesis of a Novel Quinoline Derivative, 2-(2-Methylquinolin-4-ylamino)-*N*-phenylacetamide: a Potential Antileishmanial Agent". En: *Bioorg. Med. Chem.* Vol. 10 (2002); p. 1687-1693.
44. MUSONDA, C.C.; GUT, J.; ROSENTHAL, P.J.; YARDLEY, V.; CARVALHO DE SOUZA, R.C. and CHIBALE, K. "Application of Multicomponent Reactions to Antimalarial Drug Discovery. Part 2: New Antiplasmodial and Antitrypanosomal 4-Aminoquinoline γ - and δ -Lactams Via a 'Catch and Release' Protocol". En: *Bioorg. Med. Chem.* Vol. 14 (2006); p. 5605-5615.
45. EGAN, T.J. "Physico-Chemical Aspects of Hemozoin (Malaria Pigment) Structure and Formation". En: *J. Inorg. Biochem.* Vol. 91 (2002); p. 19-26.
46. GOLDBERG, D.E. "Hemoglobin Degradation". En: *CTMI.* Vol. 295 (2005); p. 275-291.
47. EGAN, T.J. "Haemozoin Formation as a Target for the Rational Design of New Antimalarials". En: *Drug Des. Rev.* Vol. 1 (2004); p. 93-110.
48. PORTELA, C.; AFONSOA, C.M.M.; PINTOA, M.M.M. and RAMOSB, M.J. "Computational Studies of New Potential Antimalarial Compounds – Stereoelectronic Complementarity with the Receptor". En: *J. Comput. Aided Mol. Design.* Vol. 17 (2003); p. 583-595.
49. HÄNSCHEID, T.; EGAN, T.J. and GROBUSCH, M.P. "Haemozoin: from Melatonin Pigment to Drug Target, Diagnostic Tool, and Immune Modulator". En: *Lancet Infect. Dis.* Vol. 7 (2007); p. 675-685.
50. DORN, A.; VIPPAGUNTA, S.R.; MATILE, H.; JAQUET, C.; VENNERSTROM, J.L. and RIDLEY, R.G. "An Assessment of Drug-Haematin Binding as a Mechanism for Inhibition of Haematin Polymerisation by Quinoline Antimalarials". En: *Biochem. Pharmacol.* Vol. 55 (1998); p. 727-736.
51. PAGOLA, S.; STEPHENS, P.W.; BOHLE, D.S.; KOSAR, A.D. and MADSEN, S.K. "The Structure of Malaria Pigment Beta-Haematin". En: *Nature.* Vol. 404 (2000); p. 307-310.

52. SULLIVAN, D.J.; GLUZMAN, I.Y.; RUSSELL, D.G. and GOLDBERG, D.E. "On the Molecular Mechanism of Chloroquine's Antimalarial Action". En: *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. Vol. 93 (1996); p. 11865-11870.
53. CHOI, C.Y.H.; CERDA, J.F.; CHU, H.A.; BABCOCK, G.T. and MARLETTA, M.A. "Spectroscopic Characterization of the Heme-Binding Sites in *Plasmodium falciparum* Histidine-Rich Protein 2" En: *Biochemistry*. Vol. 38 (1999); p. 16916-16924.
54. KOUZNETSOV, V.V.; VARGAS, L.Y. and MELENDEZ, C.M. "Recent Progress in the Synthesis of Quinolines". En: *Curr. Org. Chem*. Vol. 9 (2005); p. 141-161.
55. VARDANYAN, R.S. and HRUBY, V.J. "Synthesis of Essential Drugs". Elsevier. 39 (2006); p. 559-582.
56. PRICE, C.C. and OEKELHEIDE, V. "Synthesis of Substituted 4-Aminoquinolines". En: *J. Am. Chem. Soc.* Vol. 68 (1946); p. 1246-1250.
57. BOSCHELLI, D.H.; WU, B.; YE, F.; DURUTLIC, H.; GOLAS, J.M.; LUCAS, J. and BOSCHELLI, F. "Facile Preparation of New 4-Phenylamino-3-quinolinecarbonitrile Src Kinase Inhibitors via 7-Fluoro Intermediates: Identification of Potent 7-Amino Analogs". En: *Bioorg. Med. Chem.* Vol.16 (2008); p. 405-412.
58. PRICE, C.C. and ROBERTS, R.M. "The Synthesis of 4-Hydroxyquinolines. I. Through Ethoxymethylenemalonic Ester". En: *J. Am. Chem. Soc.* Vol. 68 (1946); p. 1204-1208.
59. SNYDER, H.R.; FREIER, H.E.; KOVACIC, P. and VAN HEYNINGEN, E.M. "Synthesis of 4-Hydroxyquinolines. VIII. Some Halogen Containing 4-Aminoquinoline Derivatives". En: *J. Am. Chem. Soc.* Vol. 69 (1947); p. 371-374.
60. KASCHULA, C.H.; EGAN, T.J.; HUNTER, R.; BASILICO, N.; PARAPINI, S.; TARAMELLI, D.; PASINI, E. and MONTI, D. "Structure-Activity Relationships in 4-Aminoquinoline Antiplasmodials. The Role of the Group at the 7-Position". En: *J. Med. Chem.* Vol. 45 (2002); p. 3531-3539.
61. DE, D.; KROGSTAD, F.M.; BYERS, L.D. and KROGSTAD, D.J. "Structure-Activity Relationships for Antiplasmodial Activity among 7-Substituted 4-Aminoquinolines". En: *J. Med. Chem.* Vol. 41 (1998); p. 4918-4926.
62. VIPPAGUNTA, S.R.; DORN, A.; MATILE, H.; BHATTACHARJEE, A.K.; KARLE, J.M.; ELLIS, W.Y.; RIDLEY, R.G. and VANNERSTROM, J.L. "Structural Specificity of Chloroquine-Hematin Binding Related to

Inhibition of Hematin Polymerization and Parasite Growth". En: J. Med. Chem. Vol. 42 (1999); p. 4630-4639.

63. HU, B.; JETTER, J.; KAUFMAN, D.; SINGHAUS, R.; BERNOTAS, R.; UNWALLA, R.; QUINET, E.; SAVIO, D.; HALPERN, A.; BASSO, M.; KEITH, J.; CLERIN, V.; CHEN, L.; LIU, Q-Y.; FEINGOLD, I.; HUSELTON, C.; AZAM, F.; GOOS-NILSSON, A.; WILHELMSSON, A.; NAMBI, P. and WROBEL, J.H. "Further modification on Phenyl Acetic Acid Based Quinolines as Liver X Receptor Modulators". En: Bioorg. Med. Chem. Vol. 15 (2007); p. 3321-3333.
64. BRIEHL, H.; LUKOSCH, A. and WENTRUP, C. "Reactive Nitrogenous Molecules from Meldrum's Acid Derivatives, Pyrrole-2,3-diones, and Isoxazolones". En: J. Org. Chem. Vol. 49 (1984); p. 2772-2779.
65. MARGOLIS, B.J.; LONG, K.A.; LAIRD, D.L.T.; RUBLE, J.C. and PULLEY, S.R. "Assembly of 4-Aminoquinolines via Palladium Catalysis: A Mild and Convenient Alternative to S_NAr Methodology". En: J. Org. Chem. Vol. 72 (2007); p. 2232-2235.
66. MADRID, P.B.; SHERRILL, J.; LIOU, A.P.; WEISMAN, J.L.; DERISI, J.L. and R. GUY, K. "Synthesis of Ring-Substituted 4-Aminoquinolines and Evaluation of their Antimalarial Activities". En: Bioorg. Med. Chem. Lett. Vol. 15 (2005); p. 1015-1018.
67. NORTHEY, E.H. and DREISBACH, P.F. "Preparati3n of 4-Hidroxiquinolines". U.S. Pat. 2478125 (1949).
68. JIANG, J.; LIN, P.; HOANG, M.; CHANG, L.; TAN, C.; FEIGHNER, S.; PALYHA, O.C.; HRENIUK, D.L.; PAN, J.; SAILER, A.W.; MORIN, N.R.; MACNEIL, D.J.; HOWARD, A.D.; VAN DER PLOEG, L.H.T.; GOULET, M.T. and DEVITA R.J. "Aminoquinoline Melanin-Concentrating Hormone 1-Receptor (MCH1R) Antagonists". En: Bioorg. Med. Chem. Lett. Vol. 16 (2006); p. 5275-5279.
69. TEMPONE, A.G.; MELO, A.C.; DA SILVA, P.; BRANDT, C.A.; MARTINEZ, F.S.; BORBOREMA, S.E.T.; DA SILVEIRA, M.A.B. and DE ANDRADE, H.F. "Synthesis and Antileishmanial Activities of Novel 3-Substituted Quinolines". En: Antimicrob. Agents Chemother. Vol. 49 (2005); p. 1076-1080.
70. SURREY, A.R. and HAMMER, H.F. "Some 7-Substituted 4-Aminoquinoline Derivatives". En: J. Am. Chem. Soc. Vol. 68 (1946); p. 113-116.
71. DRAKE, N.L.; CREECH, H.J.; DRAPER, D.; GARMAN, J.A.; HAYWOOD, S.; PECK, R.M.; WALTON, E. and VAN HOOK, J.O'N. "Synthetic Antimalarials. The Preparation and Properties of 7-Chloro-4-

- (4-diethylamino-1-methylbutylamino)-quinoline (SN-7618)". En: *J. Am. Chem. Soc.* Vol. 68 (1946); p. 1214-1216.
72. BURCKHALTER, J.H.; TENDICK, F.H.; JONES, E.M.; JONES, P.A.; HOLCOMB, W.F. and RAWLINS, A.L. "Aminoalkylphenols as Antimalarials. II. (Heterocyclic-amino)- α -amino-*o*-cresols. The Synthesis of Camoquin". En: *J. Am. Chem. Soc.* Vol. 70 (1948); p.1363-1373.
 73. MIETZSCH, F. and MAUSS, H. "Basically Substituted Amino-Acridine Derivatives". En: U.S. Pat. 2113357 (1938).
 74. MADRID, P.B.; WILSON, N.T.; DERISI, J.L. and GUY, R.K. "Parallel Synthesis and Antimalarial Screening of a 4-Aminoquinoline Library". En: *J. Comb. Chem.* Vol. 6 (2004); p.437-442 SOLOMON, V.R.; PURI, S.K.; SRIVASTAVA, S.K. and KATTI, B. "Design and Synthesis of New Antimalarial Agents from 4-Aminoquinoline". En: *Bioorg. Med. Chem.* Vol. 13 (2005); p. 2157-2165.
 75. SOLOMON, V.R.; PURI, S.K.; SRIVASTAVA, S.K. and KATTI, B. "Design and Synthesis of New Antimalarial Agents from 4-Aminoquinoline". En: *Bioorg. Med. Chem.* Vol. 13 (2005); p. 2157-2165.
 76. MUSONDA, C.C.; LITTLE, S.; YARDLEY, V. and CHIBALE, K. "Application of Multicomponent Reactions to Antimalarial Drug Discovery. Part 3: Discovery of Aminoxazole 4-Aminoquinolines with Potent Antiplasmodial Activity *in vitro*". En: *Bioorg. Med. Chem. Lett.* Vol. 17 (2007); p. 4733-4736.
 77. SURREY, A.R. and CUTLER, R.A. "The Role of Phenol in the Reaction of 4,7-Dichloroquinoline with Novol Diamine". En: *J. Am. Chem. Soc.* Vol. 73 (1951); p. 2623-2626.
 78. SOLOMON, V.R.; HAQ, W.; SRIVASTAVA, K.; PURI, S.K. and KATTI, S.B. "Synthesis and Antimalarial Activity of Side Chain Modified 4-Aminoquinoline Derivatives". En: *J. Med. Chem.* Vol. 50 (2007); p. 394-398.
 79. MADRID, P.B.; LIOU, A.P.; DERISI, J.L. and GUY, R.K. "Incorporation of an Intramolecular-Hydrogen Bonding Motif in the Side Chain of 4-Aminoquinolines Enhances Activity Against Drug-Resistant *P. falciparum*". En: *J. Med. Chem.* Vol. 49 (2006); p. 4535-4543.
 80. SUNDURU, N.; SRIVASTAVA, K.; RAJAKUMAR, S.; PURI, S.K.; SAXENA, J.K. and CHAUHAN, P.M.S. "Synthesis of Novel Thiourea, Thiazolidinedione and Thioparabanic Acid Derivatives of 4-Aminoquinoline as Potent Antimalarials". En: *Bioorg. Med. Chem. Lett.* Vol 19 (2009); p. 2570-2573.

81. SINGH, S.P.; PARMAR, S.S.; RAMAN, K. and STENBERG, V.I. "Chemistry and Biological Activity of Thiazolidinones". En: *Chem. Rev.* Vol. 81 (1981); p. 175-203.
82. ÇAPAN, G.; ULUSOY, N.; ERGENÇ, N. and KIRAZ, M. "New 6-Phenylimidazo[2,1-b]thiazole Derivatives: Synthesis and Antifungal Activity". En: *Monatsh. Chem.* Vol. 130 (1999); p. 1399-1407.
83. KÜÇÜKGÜZEL, S.G.; ORUC, E.E.; ROLLAS, S.; SAHIN, F. and OZBEK, A. "Synthesis, Characterisation and Biological Activity of Novel 4-Thiazolidinones, 1,3,4-Oxadiazoles and Some Related Compounds". En: *Eur. J. Med. Chem.* Vol. 37 (2002); p. 197-206.
84. ANDRES, C.J.; BRONSON, J.J.; D'ANDREA, S.V.; DESHPANDE, S.M.; FALK, P.J.; GRANT-YOUNG, K.A.; HARTE, W.E.; HO, H.; MISCO, P.F.; ROBERTSON, J.G.; STOCK, D.; SUN, Y. and WALSH, A.W. "4-Thiazolidinones: Novel Inhibitors of the Bacterial Enzyme MurB". En: *Bioorg. Med. Chem. Lett.* Vol.10 (2000); p. 715-717.
85. KÜÇÜKGÜZEL, G.; KOCATEPE, A.; DE CLERCQ, E.; ŞAHIN, F.; GÜLLÜCE, M. "Synthesis and Biological Activity of 4-Thiazolidinones, Thiosemicarbazides Derived from Diflunisal Hidrazide". En: *Eur. J. Med. Chem.* Vol. 41 (2006); p. 353-359.
86. BABAĞLU, K.; PAGE, M.A.; JONES, V.C.; MCNEIL, M.R.; DONG, C.; NAISMITH, J.H. and LEE, R.E. "Novel Inhibitors of an Emerging Target in *Mycobacterium tuberculosis*; Substituted Thiazolidinones as Inhibitors of dTDP-rhamnose Synthesis". En: *Bioorg. Med. Chem. Lett.* Vol. 13 (2003); p. 3227-3230.
87. VIGORITA, M. G.; OTTANÀ, R.; MONFORTE, F.; MACCARI, R.; TROVATO, A.; MONFORTE, M.T. and TAVIANO, M.F. "Synthesis and Antiinflammatory, Analgesic Activity of 3,3'-(1,2-Ethanediy)l-bis[2-aryl-4-thiazolidinone] Chiral Compounds. Part 10". En: *Bioorg. Med. Chem. Lett.* Vol. 11 (2001); p. 2791-2794.
88. DIURNO, M.V.; MAZZONI, O.; CORREALE, G.; MONTERREY, I.G.; CALIGNANO, A.; RANA, G.L. and BOLOGNESE, A. "Synthesis and Structure–Activity Relationships of 2-(Substituted phenyl)-3-[3-(*N,N*-dimethylamino)propyl]-1,3-thiazolidin-4-ones Acting as H1-Histamine Antagonists". En: *Il Farmaco.* Vol. 54 (1999); p. 579-583.
89. RAO, A.; BALZARINI, J.; CARBONE, A.; CHIMIRRI, A.; DE CLERCQ, E.; MONFORTE, A.M.; MONFORTE, P.; PANNECOUQUE, C. and ZAPPALÀ, M. "2-(2,6-Dihalophenyl)-3-(pyrimidin-2-yl)-1,3-thiazolidin-4-ones as Non-nucleoside HIV-1 Reverse Transcriptase Inhibitors". En: *Antivir. Res.* Vol. 63 (2004); p. 79-84.

90. RAWAL, R.K.; KATTI, S.B.; KAUSHIK-BASU, N.; ARORA, P. and PAN, Z. "Non-nucleoside Inhibitors of the Hepatitis C Virus NS5B RNA-Dependant RNA Polymerase: 2-Aryl-3-heteroaryl-1,3-thiazolidin-4-one Derivatives". En: *Bioorg. Med. Chem. Lett.* Vol.18 (2008); p. 6110-6114.
91. GUDUDURU, V.; HURH, E.; DALTON, T.J. and MILLER, D.D. "Discovery of 2-Arylthiazolidine-4-carboxylic Acid Amides as a New Class of Cytotoxic Agents for Prostate Cancer". En: *J. Med. Chem.* Vol. 48 (2005); p. 2584-2588.
92. HRIB, N.J.; JURCAK, J.G.; BREGNA, D.E.; BURGHER, K.L.; HARTMAN, H.B.; KAFKA, S.; KERMAN, L.L.; KONGSAMUT, S.; ROEHR, J.E.; SZEWCZAK, M.R.; WOODS-KETTELBERGER, A.T. and CORBETT, R. "Related to 3-[4-[4-(6-Fluorobenzo[*b*]thien-3-yl)-1-piperazinyl]butyl]-2,5,5-trimethyl-4- thiazolidinone Maleate". En: *J. Med. Chem.* Vol. 39 (1996); p. 4044-4057.
93. KATO, T.; OZAKI, T.; TSUZUKI, K. and OHI, N. "Practical Synthesis of Novel Cardioprotective Drug CP-060S". En: *Org. Process Res. Dev.* Vol. 5 (2001); p. 122-126.
94. REDDY, K.A.; LOHRAY, B.B.; BHUSHAN, V.; BAJJI, A.C.; REDDY, K.V.; REDDY, P.R.; KRISHNA, T.H.; RAO, I.N.; JAJOO, H.K.; RAO, N.V.S.M.; CHAKRABARTI, R.; DILEEPKUMAR, T. and RAJAGOPALAN, R. "Novel Antidiabetic and Hypolipidemic Agents. 3. Benzofuran-Containing Thiazolidinediones". En: *J. Med. Chem.* Vol. 42 (1999); p.1927-1940.
95. TENÓRIO, R.P.; CARVALHO, C.S; PESSANHA, C.S.; DE LIMA, J.G.; DE FARIA, A.R.; ALVES, A.J.; DE MELO, E.J.T. and GÓES, A.J.S. "Synthesis of Thiosemicarbazone and 4-Thiazolidinone Derivatives and their *in vitro* Anti-*Toxoplasma gondii* Activity". En: *Bioorg. Med. Chem. Lett.* Vol. 15 (2005); p. 2575-2578.
96. VERMA, A. and SARAF, S.K. "4-Thiazolidinone: a Biologically Active Scaffold". En: *Eur. J. Med. Chem.* Vol. 43 (2008); p. 897-905.
97. PRABHAKAR, Y.S.; SOLOMON, V.R.; GUPTA, M.K. and KATTI, S.B. "QSAR Studies on Thiazolidines: A Biologically Privileged Scaffold". En: *Top. Heterocycl. Chem.* Vol.4 (2006); p.161-249.
98. LAURENT, D.R.; DEDONG-WU, Q.G. and SERRANO-WU, M.H. "Regioselective Synthesis of 3-(Heteroaryl)-iminothiazolidin-4-ones". En: *Tetrahedron Lett.* Vol. (2004); p. 1907-1910.
99. BONDE, C.G. and GAIKWAD, N.J. "Synthesis and Preliminary Evaluation of some Pyrazine Containing Thiazolines and Thiazolidinones as Antimicrobial Agents". En: *Bioorg. Med. Chem.* Vol. 12 (2004); p. 2151-2161.

100. YADAV, L.D.S.; VAISH, A. and SHARMA, S. "New Fungitoxic Fused-Ring Synthetics Incorporating Azoles and Azines in Different Combinations". En: *J. Agric. Food Chem.* Vol. 42 (1994); p. 811-813.
101. HOLMES, C.P.; CHINN, J.P.; GORDON, E.M. and GALLOP, M.A. "Strategies for Combinatorial Organic Synthesis: Solution and Polymer-Supported Synthesis of 4-Thiazolidinones and 4-Metathiazanones Derived from Amino Acids". En: *J. Org. Chem.* Vol. 60 (1995); p. 7328-7333.
102. GEISLER, J.F.; TRAXLER, P.; REGENASS, U.; MURRAY, B.J.; ROESEL, J.L.; MEYER, T.; MCGLYNN, E.; STORNI, A. and LYDONS, N.B. "Thiazolidine-Diones: Biochemical and Biological Activity of a Novel Class Tyrosine Protein Kinase". En: *J. Biol. Chem.* Vol. 265 (1990); p. 22255-22261.
103. KAVITHA, C.V.; BASAPPA, S.; NANJUNDA, S.S.; MANTELINGU, K.; DORESWAMY, S.; SRIDHAR, M. A.; PRASAD, J.S. and RANGAPPA, K.S. "Synthesis of New Bioactive Venlafaxine Analogs: Novel thiazolidin-4-ones as Antimicrobials". En: *Bioorg. Med. Chem.* Vol. 14 (2006); p. 2290-2299.
104. OTTANÀ, R.; MACCARI, R.; BARRECA, M.L.; BRUNO, G.; ROTONDO, A.; ROSSI, A.; CHIRICOSTA, G.; DI PAOLA, R.; SAUTEBIN, L.; CUZZOCREA, S. and VIGORITA, M.G. "5-Arylidene-2-imino-4-thiazolidinones: Design and Synthesis of Novel Anti-Inflammatory Agents". En: *Bioorg. Med. Chem.* Vol. 13 (2005); p. 4243-4252.
105. BROWN, F.C. "4-Thiazolidinones". En: *Chem. Rev.* Vol. 61 (1961); p. 463-521.
106. BERSENEVA, V.; TKACHEV, A.V.; MORZHERIN, Y.Y.; DEHAEN, W.; LUYTEN, I.; TOPPET, S. and BAKULEV, V.A. "Synthesis of Novel Thiazolidin-4-ones by Reaction of Malonithioamide Derivatives with Dimethyl Acetylenedicarboxylate". En: *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* Vol. 1 (1998); p. 2133-2136.
107. CUNICO, W.; GOMES, C.R.B.; FERREIRA, M. DE G.; CAPRI, L.R.; SOARES, M. and WARDELL, S.M.S.V. "One-pot Synthesis of 2-Isopropyl-3-benzyl-1,3-thiazolidin-4-ones and 2-Phenyl-3-isobutyl-1,3-thiazolidin-4-ones from Valine, Arenealdehydes and Mercaptoacetic Acid". En: *Tetrahedron Lett.* Vol. 48 (2007); p. 6217-6220.
108. JANOVEC, L.; SABOLOVA, D.; KOZURKOVA, M.; PAULIKOVA, H.; KRISTIAN, P.; UNGVARSKY, J.; MORAVCIKOVA, E.; BAJDICOVA, M.; PODHRADSKY, D. and IMRICH, J. "Synthesis, DNA Interaction, and Cytotoxic Activity of a Novel Proflavine-Dithiazolidinone Pharmacophore". En: *Bioconjugate Chem.* Vol. 18 (2007); p. 93-100.

109. GÜRSOY, A.; TERZIOGLU, N. and ÖTÜK, G. "Synthesis of Some New Hydrazone-Hydrazones, Thiosemicarbazides and Thiazolidinones as Possible Antimicrobials". En: *Eur. J. Med. Chem.* Vol. 32 (1997); p. 753-757.
110. ABBADY, M.A.; ABDEL-HAFEZ, SH.H.; KANDEEL, M.M. and ABDEL-MONEM, M.I. "Syntheses of New Unsymmetrical and Symmetrical Diarylsulphides and Diarylsulphones Containing Thiazoliny and Thiazolidinonyl Moieties Using 4,4'-Diacetyldiphenylsulphide". En: *Molecules.* Vol. 8 (2003); p. 622-641.
111. BARRECA, M.L.; CHIMIRRI, A.; DE LUCA, L.; MONFORTE, A.M.; MONFORTE, P.; RAO, A.; ZAPPALÀ, M.; BALZARINI, J.; DE CLERCQ, E.; PANNECOUQUE, C. and WITVROUW, M. "Discovery of 2,3-Diaryl-1,3-thiazolidin-4-ones as Potent Anti-HIV-1 Agents". En: *Bioorg. Med. Chem. Lett.* Vol. 11 (2001); p. 1793-1796.
112. BARRECA, M.L.; BALZARINI, J.; CHIMIRRI, A.; CLERCQ, E.D.; LUCA, L.D.; HOLTJE, H.D.; HOLTJE, M.; MONFORTE, A.M.; MONFORTE, P.; PANNECOUQUE, C.; RAO, A. and ZAPPALA, M. "Design, Synthesis, Structure-Activity Relationships, and Molecular Modeling Studies of 2,3-Diaryl-1,3-thiazolidin-4-ones as Potent Anti-HIV Agents". En: *J. Med. Chem.* Vol. 45 (2002); p. 5410-5413.
113. DIURNO, M.V.; MAZZONI, O.; PISCOPO, E.; CALIGNANO, A.; GIORDANO, F. and BOLOGNESE, A. "Synthesis and Antihistaminic Activity of Some Thiazolidin-4-ones". En: *J. Med. Chem.* Vol. 35 (1992); p. 2910-2912.
114. GUDUDURU, V.; HURH, E.; DALTON, J.T. and MILLER, D.D. "Synthesis and Antiproliferative Activity of 2-Aryl-4-oxo-thiazolidin-3-yl-amides for Prostate Cancer". En: *Bioorg. Med. Chem. Lett.* Vol. 14 (2004); p. 5289-5293.
115. ZHOU, H.; LIU, A.; LI, X.; MA, X.; FENG, W.; ZHANG, W.; and YAN, B. "Microwave-Assisted Fluorous Synthesis of 2-Aryl-Substituted 4-Thiazolidinone and 4-Thiazinanone Libraries". En: *J. Comb. Chem.* Vol. 10 (2008); p.303-312.
116. RAO, A.; CARBONE, A.; CHIMIRRI, A.; DE CLERCQ, E.; MONFORTE, A.M.; MONFORTE P.; PANNECOUQUE, C. and ZAPPALA, M. "Synthesis and Anti-HIV Activity of 2,3-Diaryl-1,3-thiazolidin-4-(thi)one Derivatives". En: *Il Farmaco.* Vol. 57 (2002); p. 747-751.
117. SRIVASTAVA, T.; HAQ, W. and KATTI, S.B. "Carbodiimide Mediated Synthesis of 4-Thiazolidinones by One-Pot Three-Component Condensation". En: *Tetrahedron.* Vol. 58 (2002); p. 7619-7624.

118. KAVITHA, C.V.; BASAPPA; NANJUNDA, S.S.; MANTELINGU, K.; DORESWAMY, S.; SRIDHAR, M.A.; PRASAD, J.S. and RANGAPPA, K.S. "Synthesis of New Bioactive Venlafaxine Analogs: Novel Thiazolidin-4-ones as Antimicrobials". En: *Bioorg. Med. Chem.* Vol. 14 (2006); p. 2290-2299.
119. DANDIA, A.; SINGH, R.; KHATURIA, S.; MÉRIENNE, C.; MORGANTC, G. and LOUPYD, A. "Efficient Microwave Enhanced Regioselective Synthesis of a Series of Benzimidazolyl/triazolyl Spiro [Indole-thiazolidinones] as Potent Antifungal Agents and Crystal Structure of Spiro[3*H*-indole-3,2'-thiazolidine]-3'(1,2,4-triazol-3-yl)- 2,4'(1*H*)-dione". En: *Bioorg. Med. Chem.* Vol. 14 (2006); p. 2409-2417.
120. STELLMACH, J.A. "The Influences of the Structure and Activity of Biologically Active Compounds on the Assessment of Inventive Step". En: *World Pat. Inf.* (2009). doi:10.1016/j.wpi.2008.12.001.
121. RAVASCHINO, E.L. "Diseño Racional de Drogas: en Busca de la Droga Ideal". En: *R. Quimica Viva.* No. 3 (2007); p. 91-103.
122. PANDEY, A.V.; BISHT, H.; BABBARWAL, V.K.; SRIVASTAVA, J.; PANDEY K.C. and CHAUHAN, V.S. "Mechanism of Malarial Haem Detoxification Inhibition by Chloroquine". En: *Biochem. J.* Vol. 355 (2001); p. 333-338.
123. HAWLEY, S.R.; BRAY, P.G.; MUNGTHIN, M.; ATKINSON, J.D.; O'NEILL, P.M. and WARD, S.A. "Relationship between Antimalarial Drug Activity, Accumulation, and Inhibition of Heme Polymerization in *Plasmodium falciparum* *In Vitro*". En: *Antimicrob. Agents Chemother.* Vol. 42 (1998); p. 682-686.
124. EGAN, T.J.; HUNTER, R.; KASCHULA, C.H.; MARQUES, H.M.; MISPLON, A. and WALDEN, J. "Structure-Function Relationships in Aminoquinolines: Effect of Amino and Chloro Groups on Quinoline-Hematin Complex Formation, Inhibition of β -hematin Formation, and Antiplasmodial Activity". En: *J. Med. Chem.* Vol. 43 (2000); p. 283-291.
125. HAWLEY, S.R.; BRAY, P.G.; O'NEILL, P.M.; PARK, B.K. and WARD, S.A. "The Role of Drug Accumulation in Aminoquinoline Antimalarial Potency: The Influence of Structural Substitution and Physicochemical Properties". En: *Biochem. Pharmacol.* Vol. 52 (1996); p. 723-733.
126. RIDLEY, R.G.; HOFHEINZ, W.; MATILE, H.; JAQUET, C.; DORN, A.; MASCIADRI, R.; JOLIDON, S.; RICHTER, W.F.; GUENZI, A.; GIROMETTA, M-A.; URWYLER, H.; HUBER, W.; THAITHONG, S. and PETERS, W. "4-Aminoquinoline Analogs of Chloroquine with Shortened Side Chains Retain Activity against Chloroquine-Resistant *Plasmodium*

- falciparum*". En: *Antimicrob. Agents Chemother.* Vol. 40 (1996); p. 1846-1854.
127. DE, D.; KROGSTAD, F.M.; BYERS, L.D. and KROGSTAD, D.J. "Structure-Activity Relationships for Antiplasmodial Activity among 7-Substituted 4-Aminoquinolines". En: *J. Med. Chem.* Vol. 41 (1998); p. 4918-4926.
 128. STOCKS, P.A. RAYNES, K.J.; BRAY, P.G.; PARK, B.K.; O'NEILL, P.M. and WARD, S.A. "Novel Short Chain Chloroquine Analogues Retain Activity against Chloroquine Resistant K1 *Plasmodium falciparum*". En: *J. Med. Chem.* Vol. 45 (2002); p. 4975-4983.
 129. ARAUJO, N.C.P.; BARTON, V.; JONES, M.; STOCKS, P.A.; WARD, S.A.; DAVIES, J.; BRAY, P.G.; SHONE, A.E.; CRISTIANO, M.L.S. and O'NEILL, P.M. "Semi-synthetic and Synthetic 1,2,4-Trioxaquinines and 1,2,4-Trioxolaquinines: Synthesis, Preliminary SAR and Comparison with Acridine Endoperoxide Conjugates". En: *Bioorg. Med. Chem. Lett.* Vol 19 (2009); p. 2038-2043.
 130. BASCO, L.K.; DECHY-CABARET, O.; NDOUNGA, M.; MECHE, F.S.; ROBERT, A. and MEUNIER, B. "In Vitro Activities of DU-1102, a New Trioxaquine Derivative, against *Plasmodium falciparum* Isolates". En: *Antimicrob. Agents Chemother.* Vol. 45 (2001); p. 1886-1888.
 131. DAVIOUD-CHARVET, E.; DELARUE, S.; BIOT, C.; SCHWBEL, B.; BOEHME, C.C.; MSSIGBRODT, A.; MAES, L.; SERGHERAERT, C.; GRELLIER, P.; SCHIRMER, R.H. and BECKER, K. "A Prodrug form of a *Plasmodium falciparum* Glutathione Reductase Inhibitor Conjugated with a 4-Anilinoquinoline". En: *J. Med. Chem.* Vol. 44 (2001); p. 4268-4276.
 132. BIOT, C.; PRADINES, B.; SERGEANT, M-H.; GUT, J.; ROSENTHAL, P.J. and CHIBALE, K. "Design, Synthesis, and Antimalarial Activity of Structural Chimeras of Thiosemicarbazone and Ferroquine Analogues". En: *Bioorg. Med. Chem. Lett.* Vol.17 (2007); p. 6434-6438.
 133. GEMMA, S.; CAMPANI, G.; BUTINI, S.; JOSHI, B.P.; KUKREJA, G.; COCCONE, S.S.; BERNETTI, M.; PERSICO, M.; NACCI, V.; FIORINI, I.; NOVELLINO, E.; TARAMELLI, D.; BASILICO, N.; PARAPINI, S.; YARDLEY, V.; □CROFT, S.; KELLER-MAERKI, S.; □ROTTMANN, M.; BRUN, R.; COLETTA, M.; MARINI, S.; GUISSO, G.; CACCIA, S. and FATTORUSSO, C. "Combining 4-Aminoquinoline- and Clotrimazole-Based Pharmacophores toward Innovative and Potent Hybrid Antimalarials". En: *J. Med. Chem.* Vol. 52 (2009); p. 502-513.
 134. OLAJA, B.A.S.; OPSENICA, D.; SMITH, K.S.; MILHOUS, W.K.; TERZIC, N.; OPSENICA, I.; BURNETT, J.C.; NUSS, J.; GUSSIO, R. and BAVARI, S. "Novel 4-Aminoquinolines Active against Chloroquine-Resistant and

Sensitive *P. falciparum* Strains that also Inhibit Botulinum Serotype A". En: *J. Med. Chem.* Vol. 51 (2008); p. 4388-4391.

135. KUMAR, A.; SRIVASTAVA, K.; KUMAR, S.R.; PURI, S.K. and CHAUHAN, P.M.S. "Synthesis and Bioevaluation of Hybrid 4-Aminoquinoline Triazines as a New Class of Antimalarial Agents". En: *Bioorg. Med. Chem. Lett.* Vol. 18 (2008); p. 6530-6533.
136. MCGEE, P. "Modeling Success with *in silico* Tools". En: *Drug Discov. Today.* Vol. 8 (2005); p. 23-28.
137. FDA (2004) Challenge and opportunities on the critical path to new medical products. En: <http://www.fda.gov/oc/initiatives/criticalpath/whitepaper.html>
138. KAPETANOVIC, I.M. "Computer-aided Drug Discovery and Development (CADD): *In silico*-chemico-biological Approach". En: *Chem. Biol. Interact.* Vol. 171 (2008); p. 165-176.
139. RAEVSKY, O.A.; KAZACHENKO, I.V. and RAEVSKAYA, O.E. "Molecular-Biological Problems of Drug Design and Mechanism of Drug Action". En: *Pharma. Chem. J.* Vol. 38 (2004); p. 521-528.
140. WATERBEEMD, H. and GIFFORD, E. "ADMET *in silico* Modelling: Towards Prediction Paradise?". En: *Nat. Rev. Drug Dis.* Vol. 2 (2003); p.192-204.
141. ERTL, P.; SELZER, P. and MÜHLBACHER, J. "Web-based Cheminformatics Tolos Deployed via Corporate Intranets". En: *DDT: BIOSILICO.* Vol. 2 (2004); p. 201-207.
142. GELDENHUYS, W.J.; GAASCH, K.E.; WATSON, M.; ALLEN, D.D. and VAN DER SCHYF, C.J. "Optimizing the Use of Open Source Software Applications in Drug Discovery". En: *DDT.* Vol. (2006); p. 127-132.
143. LIPINSKI, C.A.; LOMBARDO, F.; DOMINY, B.W and FEENEY, P.J. "Experimental and Computational Approaches to Estimate Solubility and Permeability in Drug Discovery and Development Settings". En: *Adv. Drug. Del. Rev.* Vol. 23 (1997); p. 3-25.
144. VEBER, D.F.; JOHNSON, S.R.; CHENG, H.Y.; SMITH, B.R.; WARD, K.W. and KOPPLE, K.D. "Molecular Properties that Influence the Oral Bioavailability of Drug Candidates". En: *J. Med. Chem.* Vol. 45 (2002); p. 2615-2623.
145. ERTL, P.; ROHDE, B. and SELZER, P. "Fast Calculation of Molecular Polar Surface Area as a Sum of Fragment-based Contributions and its

- Application to the Prediction of Drug Transport Properties”. En: *J. Med. Chem.* Vol. 43 (2000); p. 3714-3717.
146. FALLER, B. and ERTL, P. “Computational Approaches to Determine Drug Solubility”. En: *Adv. Drug Deliv. Rev.* Vol. 59 (2007); p. 533-545.
 147. BALAKIN, K.V.; SAVCHUK, N.P. and TETKO, I.V. “*In Silico* Approaches to Prediction of Aqueous and DMSO Solubility of Drug-Like Compounds: Trends, Problems and Solutions”. En: *Curr. Med. Chem.* Vol. 13 (2006); p. 223-241.
 148. TETKO I.V. “Computing Chemistry on the Web”. En: *DDT.* Vol. 10 (2005); p. 1497-1500.
 149. HELMA, C. “*In silico* Predictive Toxicology: The State-of-the-Art and Strategies to Predict Human Health Effects”. En: *Curr. Opin. Drug Disc. Develop.* Vol. 8 (2005); p. 27-31.
 150. DEARDEN, J.C. “*In silico* Prediction of Drug Toxicity”. En: *J. Comput. Aid. Mol. Design.* Vol. 17 (2003); p.119-127.
 151. IBARRA, R.G. “Una Visión a la Terapia Antimalárica Tradicional y Actual desde el Descubrimiento hasta su Posible Desarrollo”. En: *Escientia et Technica.* Vol. 8 (2007); p. 5-12.
 152. World Malaria Report 2005. En: <http://rbm.who.int/multimedia/index.html>
 153. SACHS, J. and MALANEY, P. “The Economic and Social Burden of Malaria”. En: *Nature.* Vol. 415 (2002); p. 680-685.
 154. Current disease portfolio. En: <http://www.who.int/tdr/diseases/default.html>
 155. DESJEUX, P. “The Increase in Risk Factors for Leishmaniasis Worldwide”. En: *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyp.* Vol. 95 (2001); p. 239-243.
 156. KENNEDY, P.G. “Human African Trypanosomiasis of the CNS: Current Issues and Challenges”. En: *J. Clin. Invest.* Vol. 113 (2004); p. 496-504.
 157. Organización Mundial de la Salud. “Grupo de Trabajo Científico: Reporte sobre la Enfermedad del Chagas”. Buenos Aires. 2007; p. 1,2.
 158. Malaria and Poverty (Sep. 2007). En: <http://www.europeanallianceagainstmalaria.org>
 159. Molinspiration Cheminformatics. En: <http://www.molinspiration.com/>

160. Publications Mentioning Molinspiration Software or Free Molecular Property Calculation Services. En: <http://www.molinspiration.com/papers/index.html>
161. Virtual Computacional Chemistry laboratory. En: <http://www.vcclab.org/lab/alogps/>
162. TETKO, I.V. and TANCHUK, V.Y. "Application of Associative Neural Networks for Prediction of Lipophilicity in ALOGPS 2.1 Program". En: *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* Vol. 42 (2002); p. 1136-1145.
163. TETKO, I.V.; TANCHUK, V.YU.; KASHEVA, T.N. and VILLA, A.E.P. "Estimation of Aqueous Solubility of Chemical Compounds Using E-State Indices". En: *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* Vol. 41 (2001); p. 1488-1493.
164. Virtual Computational Chemistry Laboratory: Igor, V. Tetko. En: <http://www.vcclab.org/articles/tetko.html>
165. ZHAO, Y.H.; ABRAHAM, M.H.; LEE, J.; HERSEY, A.; LUSCOMBE, CH.N.; BECK, G.; SHERBORNE, B. and COOPER, I. "Rate-Limited Steps of Human Oral Absorption and QSAR Studies". En: *Pharm. Res.* Vol. 19 (2002); p. 1446-1457.
166. ABRAHAM, M.H.; CHADHA, H.S.; MITCHELL, R.C. "Hydrogen Bonding. Part 36. Determination of Blood Brain Distribution Using Octanol- Water Partition Coefficients". En: *Drug Des. Discov.* Vol. (1995); p. 123-131.
167. PLATTS, A.; ABRAHAM, M.H.; HERSEY, A. and BUTINA, D. "Estimation of molecular linear free energy relationship descriptors by a group contribution approach. 2. Prediction of partition coefficients". En: *J. Chem. Inf. Comp. Sci.* Vol. 40 (2000); p. 71-80.
168. Pharma Algorithms. En: http://pharma-algorithms.com/admetox_web.htm
169. OSIRIS Property Explorer. En: <http://www.organic-chemistry.org/prog/peo/index.html>
170. PALM, K.; STENBERG, P.; LUTHMAN, K. and ARTURSSON, P. "Polar Molecular Surface Properties Predict the Intestinal Absorption of Drugs in Humans". En: *Pharm. Res.* Vol. 14 (1997); p. 568-571.
171. PALM, K.; LUTHMAN, K.; UNGELL, A.L.; STRANDLUND, G.; BEIGI, F.; LUNDAHL, P. and ARTURSSON P. "Evaluation of Dynamic Polar Molecular Surface Area as Predictor of Drug Absorption: Comparison with Other Computational and Experimental Predictors". En: *J. Med. Chem.* Vol. 41 (1998); p. 5382-5392.

172. KELDER, J.; GROOTENHUIS, P.D. J.; BAYADA, D.M.; DELBRESSINE, L.P.C. and PLOEMEN, J.P. "Polar Molecular Surface as a Dominating Determinant for Oral Absorption and Brain Penetration of Drugs". En: *Pharm. Res.* Vol. 16 (1999); p. 1514-1519.
173. VAN DE WATERBEEMD, H.; CAMENISH, G.; FOLKERS, G.; CHRETIEN, J.R. and RAEVSKY, O.A. "Estimation of Blood-Brain Barrier Crossing of Drugs Using Molecular Size and Shape, and H-Bonding Characteristics". En: *J. Drug Target.* Vol. 6 (1998); p.151-165.
174. YOSHIDA, F. and TOPLIS, J.G. "QSAR Model for Drug Human Oral Bioavailability¹". En: *J. Med. Chem.* Vol. 43 (2000); p. 2575-2585.
175. ABRAHAM, M.H.; ZHAO, Y.H.; LEE, J.; HERSEY, A.; LUSCOMBE, CH.N.; REYNOLDS, D.P.; BECK, G.; SHERBORNE, B.; COOPER, I. "On the Mechanism of Human intestinal Absorption". En: *Eur. J. Med. Chem.* Vol. 37 (2002); p. 595-605.
176. KOUZNETSOV, V.V. and GÓMEZ-BARRIO, A. "Recent Developments in the Design and Synthesis of Hybrid Molecules Based on Aminoquinoline Ring and their Antiplasmodial Evaluation". En: *Eur. J. Med. Chem.* Vol. 44 (2009); p. 3091-3113.
177. Spark Performs Automated Reasoning in Chemistry. En: <http://ibmlc2.chem.uga.edu/sparc/>
178. VIGORITA, M.G.; CHIMIRRI, A.; GRASSO, S. and FENECH, G. "Ir and pmr Spectra of 2-Aryl-4-thiazolidinones. III. Stereochemical Analysis of 2-Aryl-3-(2-pyridyl)-4-thiazolidinones" En: *J. Heterocycl. Chem.* Vol.16 (1979); p. 1257-1261.
179. DEHARO E, GAUTRET P, MUÑOZ V, SAUVAIN M.. "Técnicas de Laboratorio para la Selección de Sustancias Antimaláricas". Corporación Iberoamericana CYTED, Institut de recherche pour le développement IRD. (2000).
180. GHOFRANI, H.A.; OSTERLOH, I.H. and GRIMMINGER, F. "Sildenafil: from Angina to Erectile Dysfunction to Pulmonary Hypertension and Beyond". En: *Nat. Rev. Drug Discov.* Vol. 5 (2006); p. 689-702.
181. MINER, J. and HOFFHINES, A. "The Discovery of Aspirin's Antithrombotic Effects". En: *Tex. Heart. Inst. J.* Vol. 34 (2007); p. 179-186.
182. PORRAS, T.B.; LEÓN, C.I.; MARTIN, A.; PORTAELS, F. and PALOMINO, J.C.; "Phenotypic and Genotypic Methods for Detecting Multidrug Resistance in Mycobacterium Tuberculosis". En: *Biomedica.* Vol 25 (2005); p. 22-33.

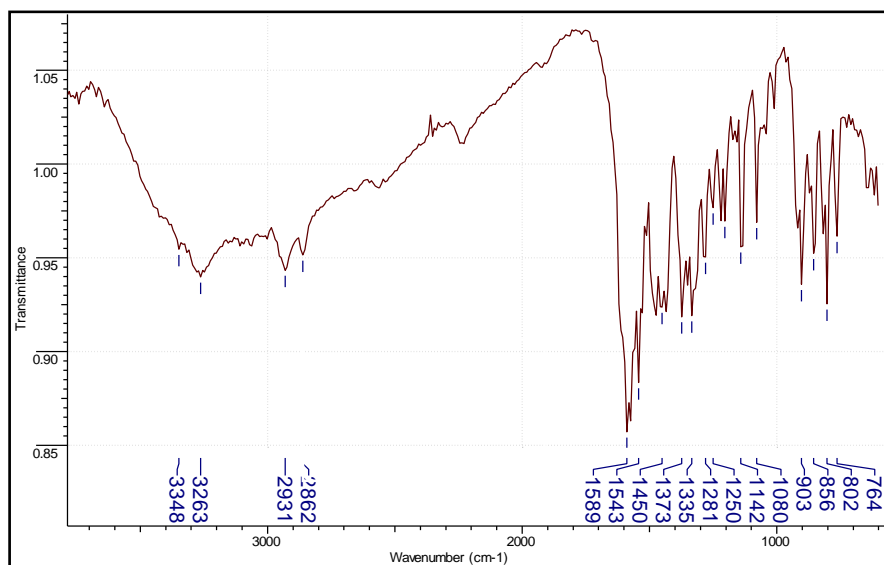
183. COS, P.; Vlietinck, A.J.; Berghe, D.V. and Maes, L. "Anti-Infective Potential of Natural Products: How to Develop a Stronger *in vitro* 'Proof-of-Concept'". En: *J. Ethnopharmacol.* Vol. 106 (2006); p. 290–302.
184. DE SOUZA, M.V.N.; PAIS, K.C.; KAISER, C.R.; PERALTA, M.A.; FERREIRA, M. DE L. and LOURENÇO, M.C.S. "Synthesis and *in vitro* Antitubercular activity of a series of quinoline derivatives". En: *J. Med. Chem.* Vol. 52 (2009); p. 2109-2118.
185. RUSTOMJEE, R.; DIACON, A.H.; ALLEN, J.; VENTER, A.; REDDY, C.; PATIENTIA, R.F.; MTHIYANE, T.C.P.; DE MAREZ, T.; VAN HEESWIJK, R.; KERSTENS, R.; KOUL, A.; DE BEULE, K.; DONALD, P.R. and MCNEELEY, D.F. "Early Bactericidal Activity and Pharmacokinetics of the Diarylquinoline TMC207 in Treatment of Pulmonary Tuberculosis" En: *Antimicrob. Agents Chemother.* Vol. 52 (2008); p. 2831-2835.
186. LOPEZ, S., BASTIDA, J., VILADOMAT, F. and CODINA, C. "Acetylcholinesterase Inhibitory Activity of Some Amaryllidaceae Alkaloids and Narcissus Extracts". En: *Life Sci.* Vol. 71 (2002); p. 2521-2529.
187. ELLMAN, G.I.; COURTNEY, K.D.; ANDRES, V. and FEATHERSTONE, R.M. "A New and Rapid Colorimetric Determination of Acetylcholinesterase activity". En: *Biochem. Pharmacol.* Vol. 7 (1961); p. 88-95.
188. VALENTI, P.; RAMPA, A.; BISI, A.; ANDRISANO, V.; CAVRINI, V.; FIN, L.; BURIANI, A. and GIUSTI, P. "Acetylcholinesterase Inhibition by Tacrine Analogues". En: *Bioorg. Med. Chem. Lett.* Vol. 7 (1997); p. 2599-2602.
189. HAN, Y.F.; LI, C.P.-L.; CHOW, E.; WANG, H.; PANG, Y.-P. and CARLIER, P.R. "Dual-Site Binding of Bivalent 4-Aminopyridine- and 4-Aminoquinoline-Based AChE Inhibitors: Contribution of the Hydrophobic Alkylene Tether to Monomer and Dimer Affinities". En: *Bioorg. Med. Chem.* Vol. 7 (1999); p. 2569-2575.
190. SUGIMOTO, H., IIMURA, Y., YAMANISHI, Y. and YAMATSU, K. "Synthesis and Structure–Activity Relationships of Acetylcholinesterase Inhibitors: 1-Benzyl-4-[(5,6-dimethoxy-1-oxoindan-2 yl)methyl]piperidine Hydrochloride and Related Compounds". En: *J. Med. Chem.* Vol. 38 (1995); p. 4821-4829.
191. ENZ, A., AMSTUTZ, R., BODDEKE, H., GMELIN, G. and MALANOWSKI, J. "Brain Selective Inhibition of Acetylcholinesterase: a Novel Approach to Therapy for Alzheimer's Disease". En: *Prog. Brain Res.* Vol. 98 (1993); p. 431-438.

- 192.** CARLIER, P.R.; ANDERSON, T.D.; WONG, D.M.; HSU, D.C.; HARTSEL, J.; MA, M.; WONG, E.A.; CHOUDHURY, R.; LAM, P.C.-H.; TOTROV, M.M. and BLOOMQUIST, J.R. "Towards a Species-Selective Acetylcholinesterase Inhibitor to Control the Mosquito Vector of Malaria, *Anopheles gambiae*". En: *Chem. Biol. Interact.* Vol. 175 (2008); p. 368-375.
- 193.** DAVIES, P. and MALONEY, A.J.F. "Selective Loss of Central Cholinergic neurons in Alzheimer's Disease". En: *Lancet.* Vol. 2 (1976); p. 1403.
- 194.** GARCÍA, A. and GANDÍA, L. "Fronteras en la Enfermedad de Alzheimer". Serie Científica; Universidad Autónoma de Madrid. Cap. 7, (2002); p. 120-139.

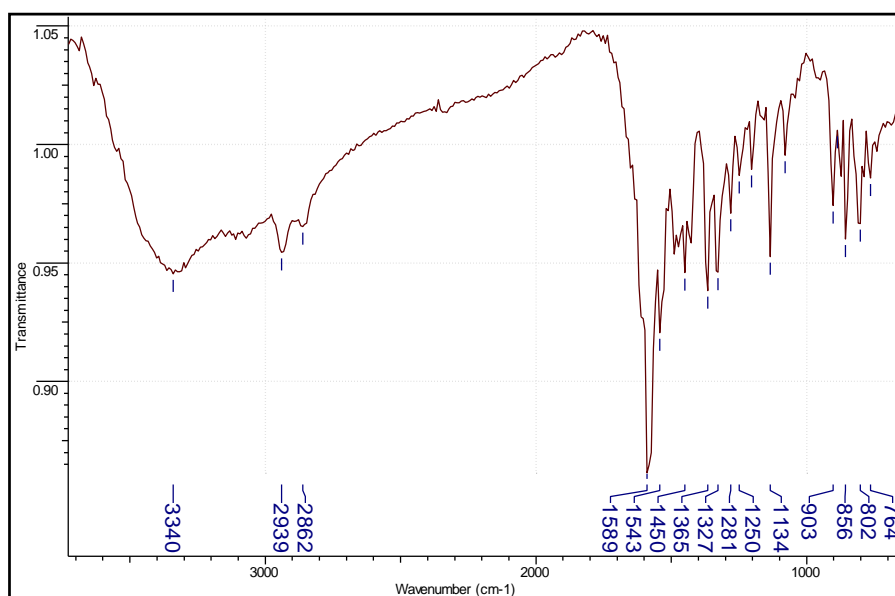
ANEXOS

ANEXOS 1 Y 2. ESPECTROS DE IR Y CG-EM DE LAS 1-(7'-CLORO-4-AMINOQUINOLIN)- ω -DIAMINAS

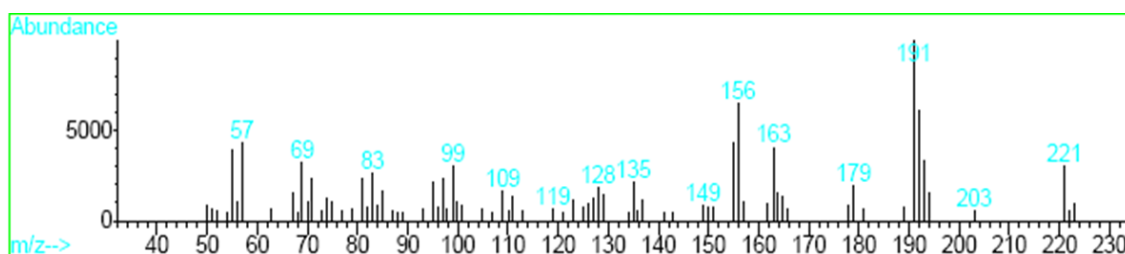
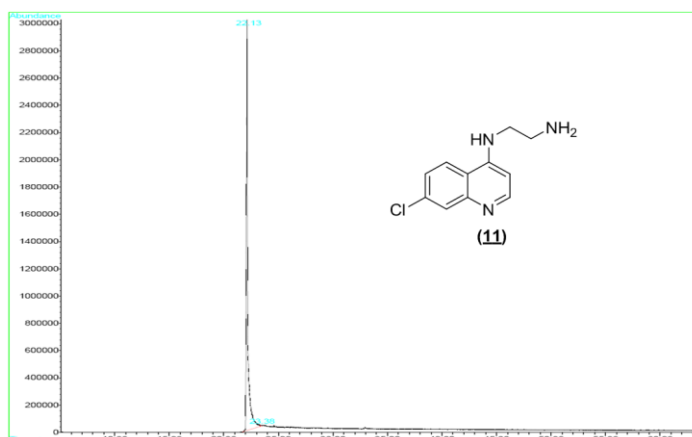
Anexo 1.1. Espectro IR del 1-(7'-cloro-4-aminoquinolin)-3-diaminopropano (**12**)



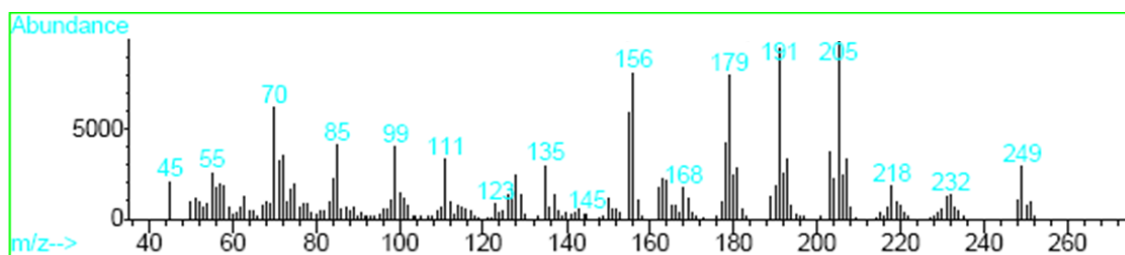
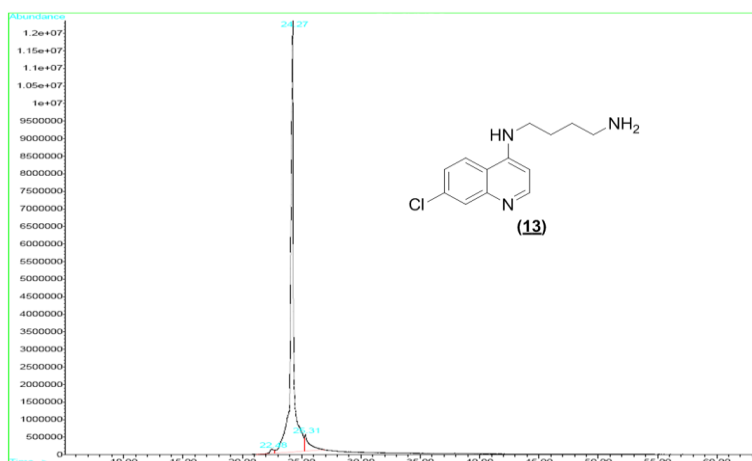
Anexo 1.2. Espectro IR del 1-(7'-cloro-4-aminoquinolin)-3-diaminobutano (**13**).



Anexo 2.1. Cromatograma y espectro de EM del 1-(7'-cloro-4-aminoquinolin)-2-diaminoetano **(11)**.

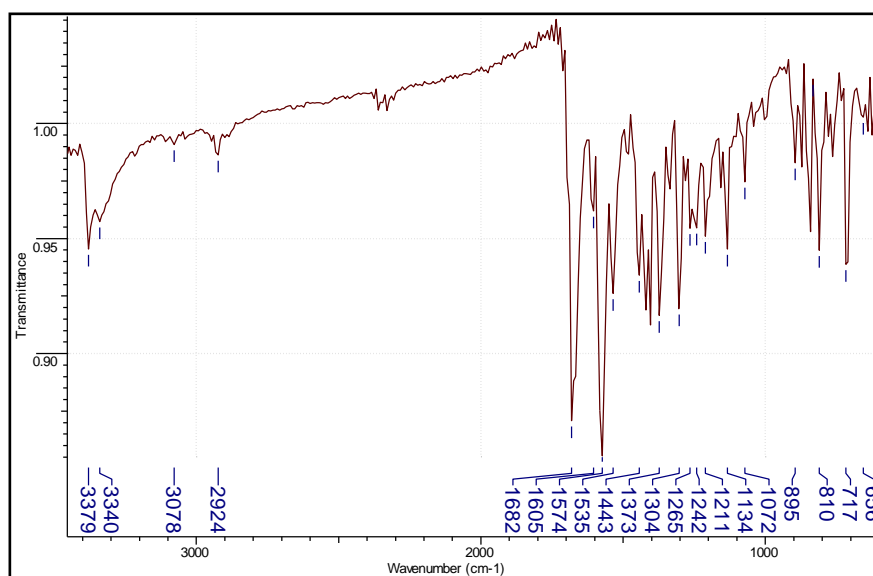


Anexo 2.2. Cromatograma y espectro de EM de la 1-(7'-cloro-4-aminoquinolin)-3-diaminobutano **(13)**.

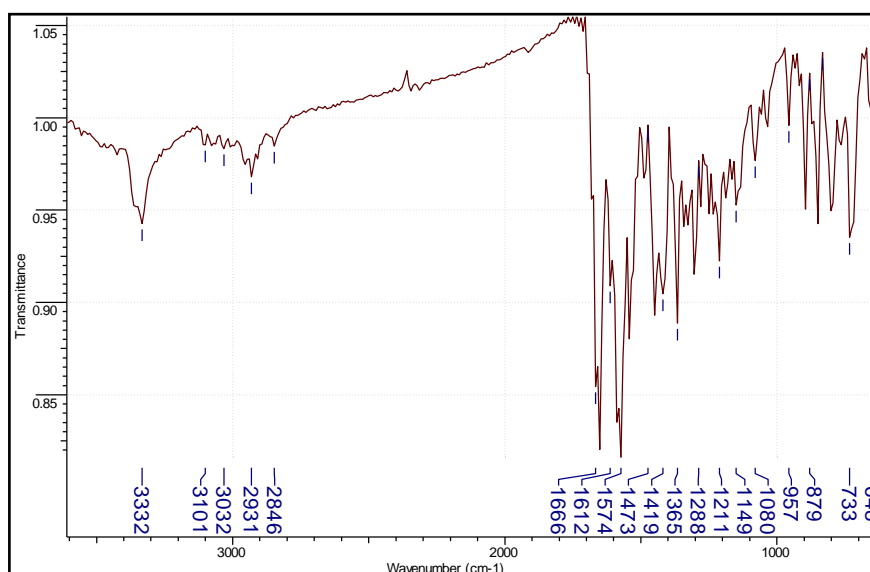


**ANEXOS 3, 4 y 5. ESPECTROS DE IR Y CG-EM, ¹H-RMN, ¹³C-RMN, DEP
135, DE LAS 2-ARIL- O HETEROARIL-3-[ω-7-CLOROQUINOLIN-4-
ILAMINO)-ALCANO]-1,3-TIAZOLIDIN-4-ONAS (1-10)**

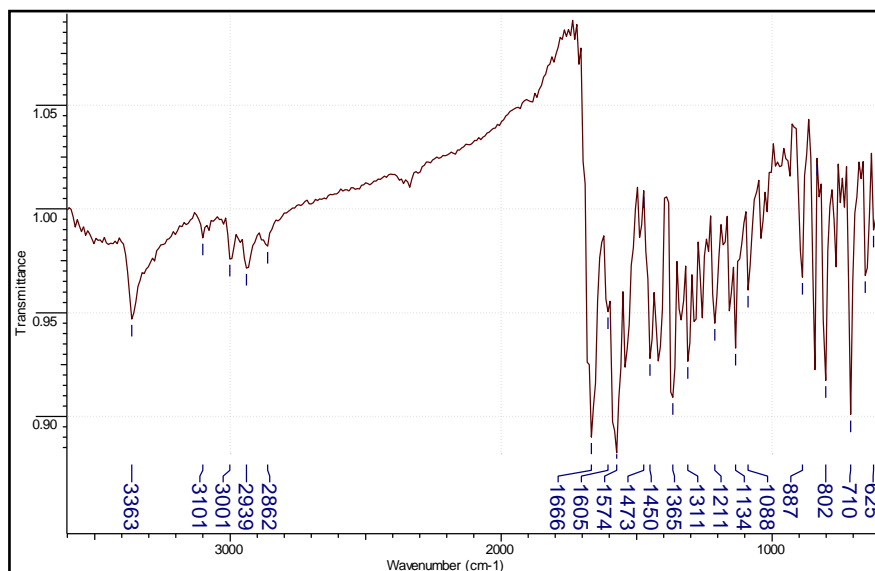
Anexo 3.1. 2-tienil-3-[2-(7-cloroquinolin-4-ilamino)etil]-1,3-tiazolidin-4-ona (1).



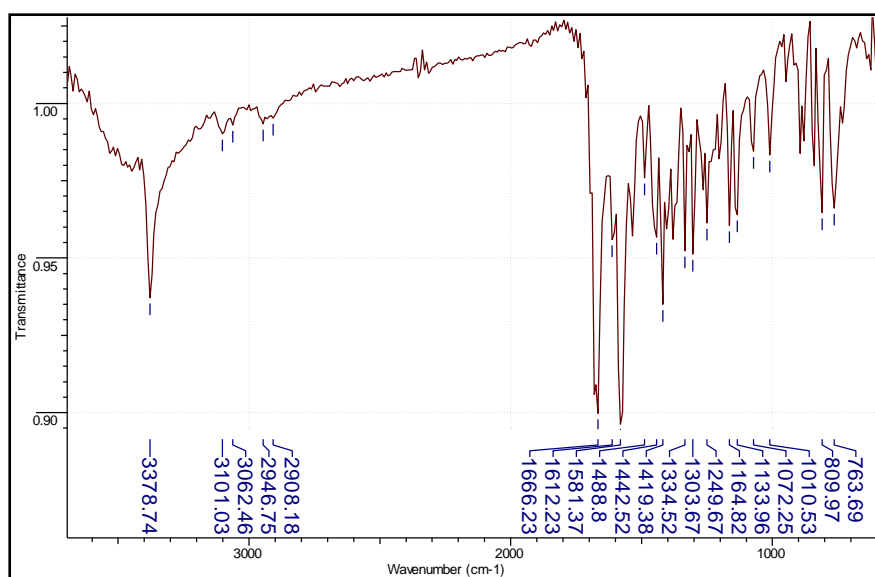
Anexo 3.2. Espectro IR de la 2-tienil-3-[3-(7-cloroquinolin-4-ilamino)propil]-1,3-tiazolidin-4-ona (2).



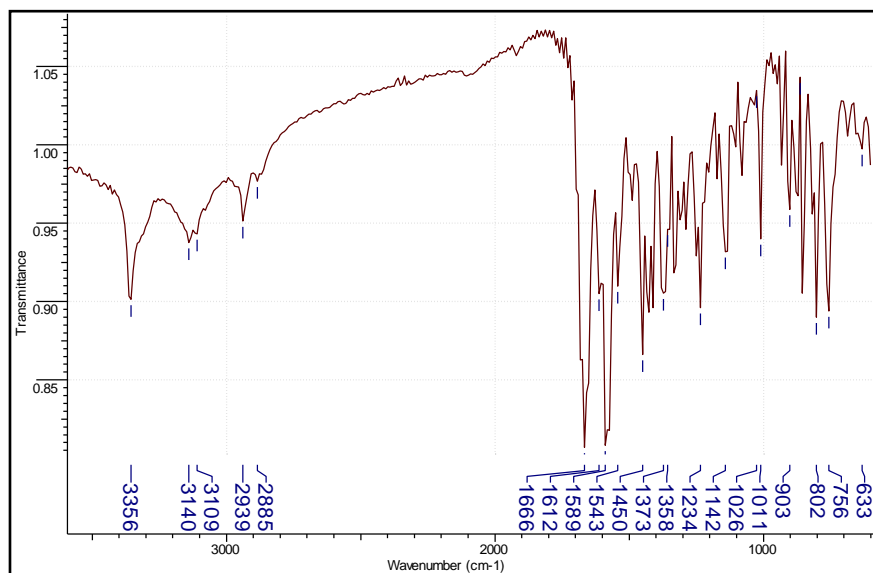
Anexo 3.3. Espectro IR de la 2-tienil-3-[4-(7-cloroquinolin-4-ilamino)butil]-1,3-tiazolidin-4-ona (3).



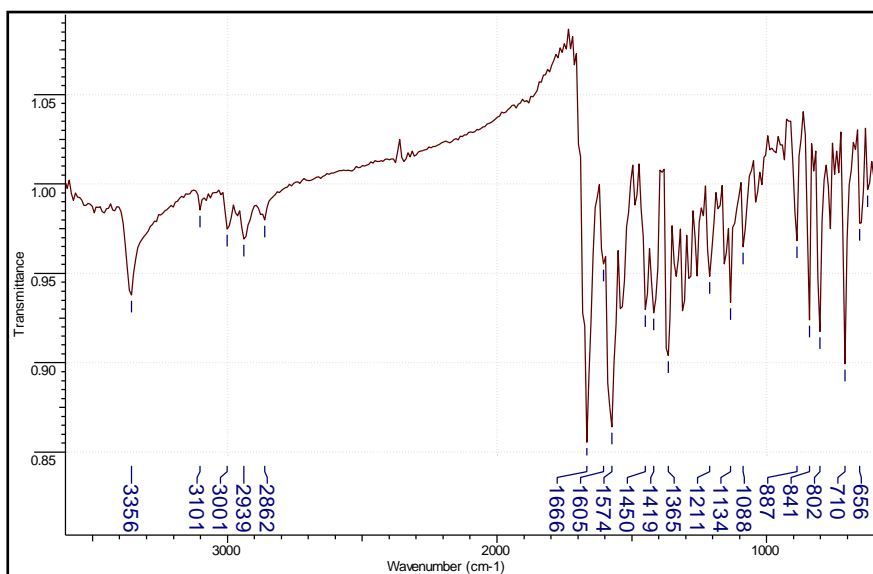
Anexo 3.4. Espectro IR de la 2-furil-3-[2-(7-cloroquinolin-4-ilamino)etil]-1,3-tiazolidin-4-ona (4).



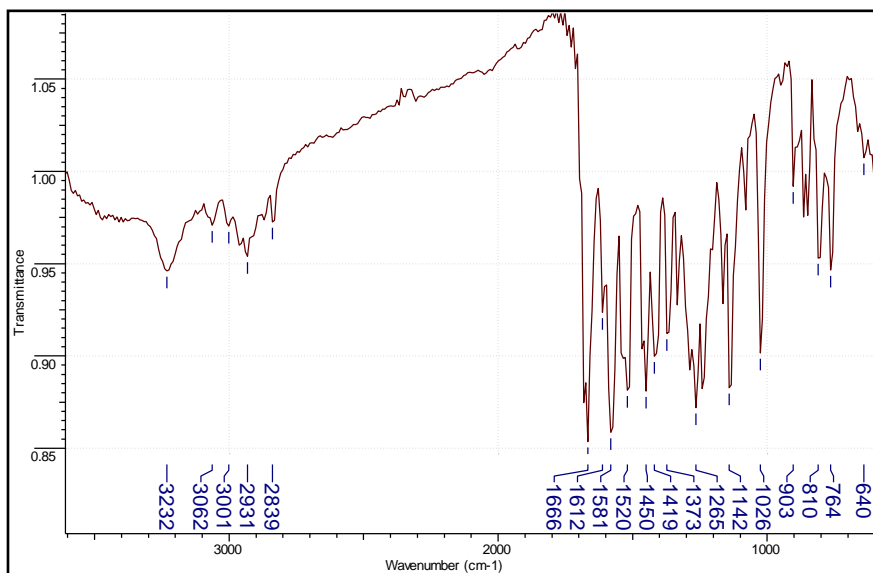
Anexo 3.5. Espectro IR de la 2-furil-3-[3-(7-cloroquinolin-4-ilamino)propil]-1,3-tiazolidin-4-ona **(5)**.



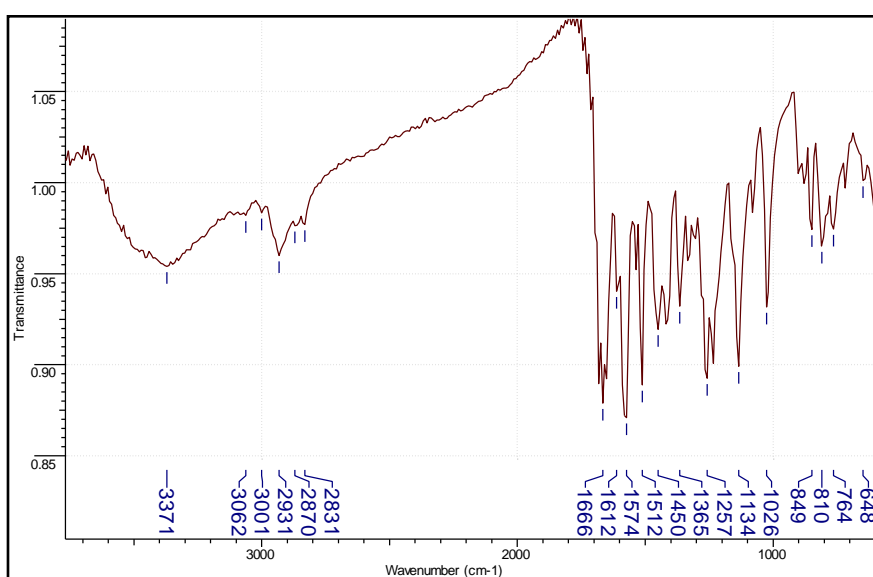
Anexo 3.6. Espectro IR de la 2-furil-3-[4-(7-cloroquinolin-4-ilamino)butil]-1,3-tiazolidin-4-ona **(6)**.



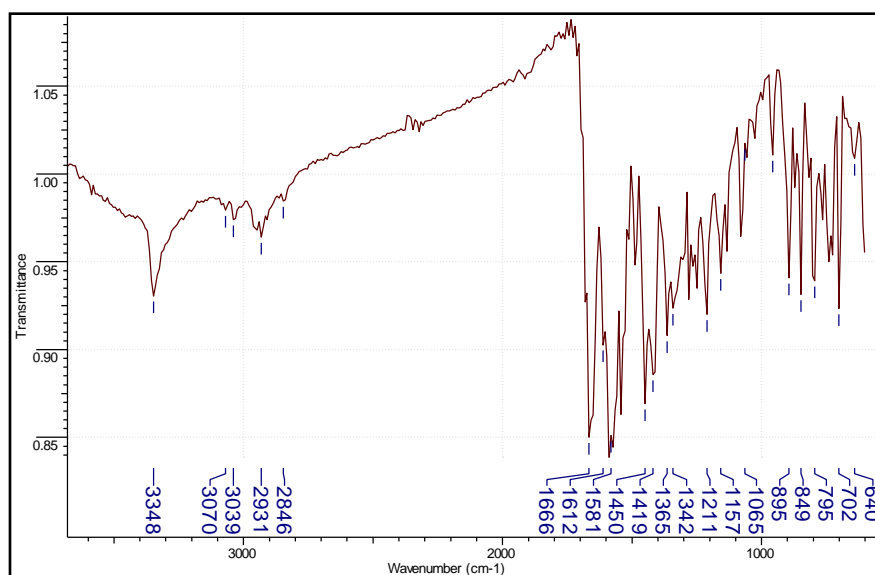
Anexo 3.7. Espectro IR de la 2-(3,4-dimetoxifenil)-3-[3-(7-cloroquinolin-4-ilamino)propil]-1,3-tiazolidin-4-ona **(8)**.



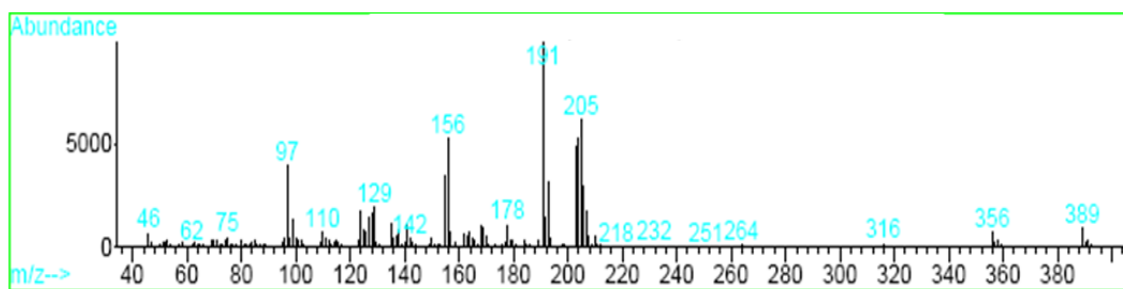
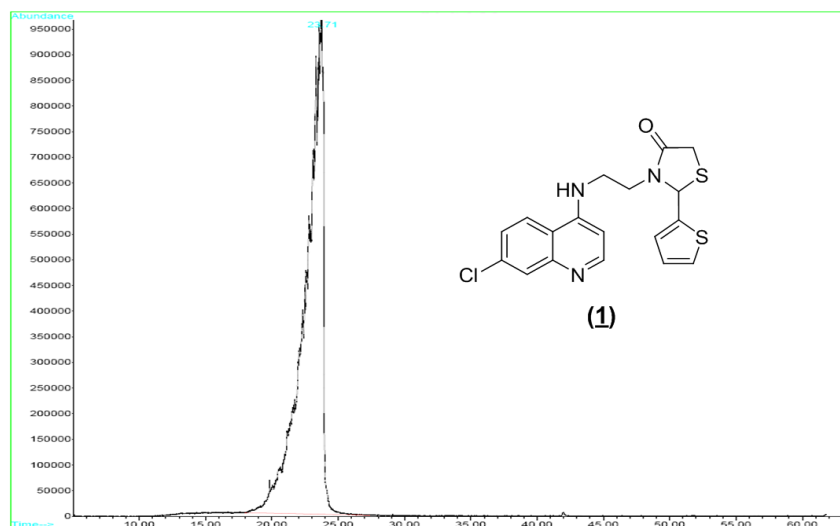
Anexo 3.8. Espectro IR de la 2-(3,4-dimetoxifenil)-3-[4-(7-cloroquinolin-4-ilamino)butil]-1,3-tiazolidin-4-ona **(9)**.



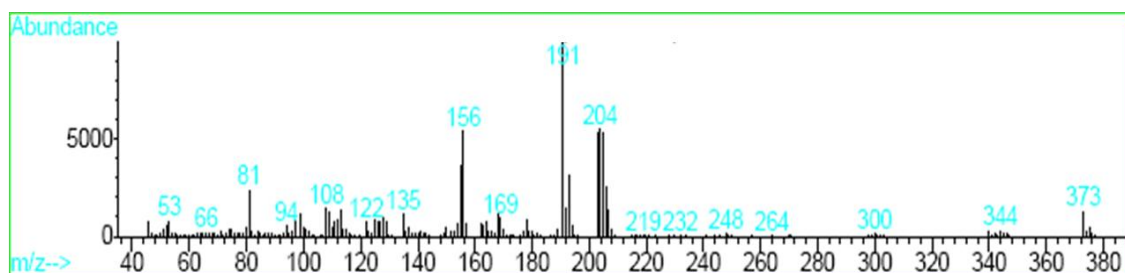
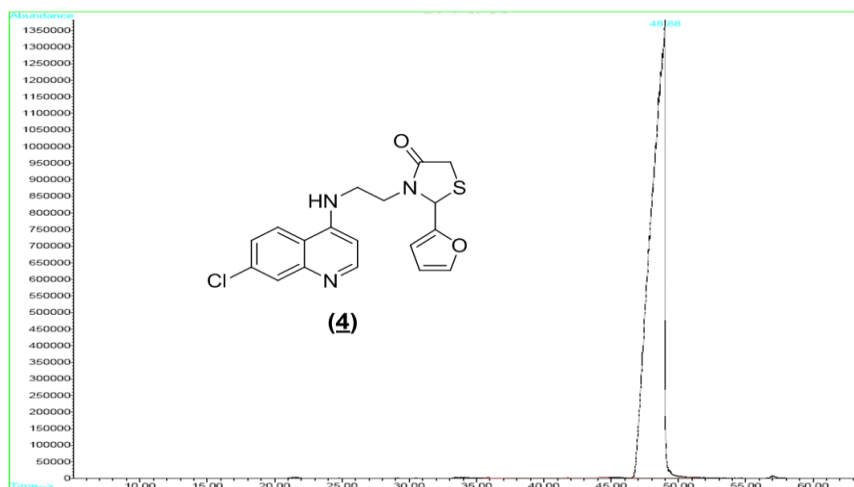
Anexo 3.9. Espectro IR de la 2-fenil-3-[3-(7-cloroquinolin-4-ilamino)propil]-1,3-tiazolidin-4-ona **(10)**.



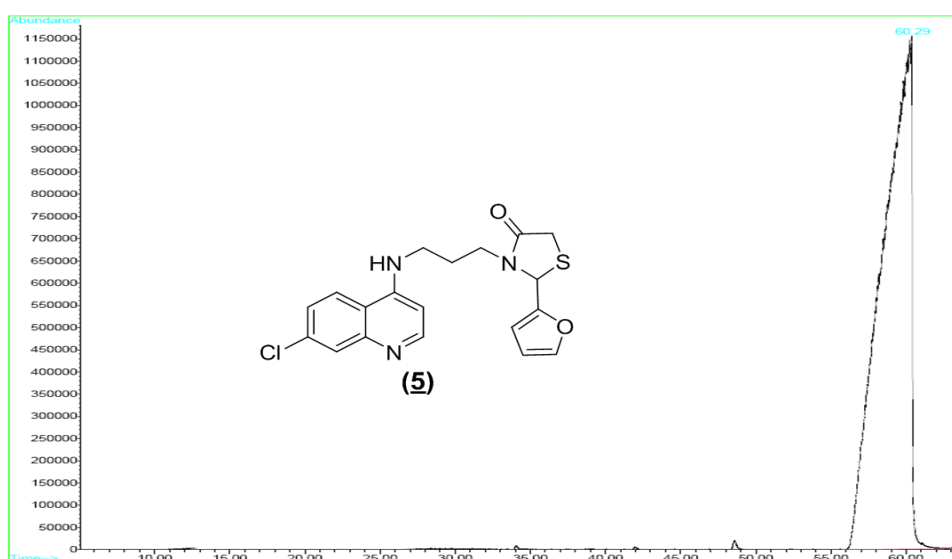
Anexo 4.1. Cromatograma y espectro de EM de la 2-tienil-3-[2-(7-cloroquinolin-4-ilamino)etil]-1,3-tiazolidin-4-ona **(1)**.

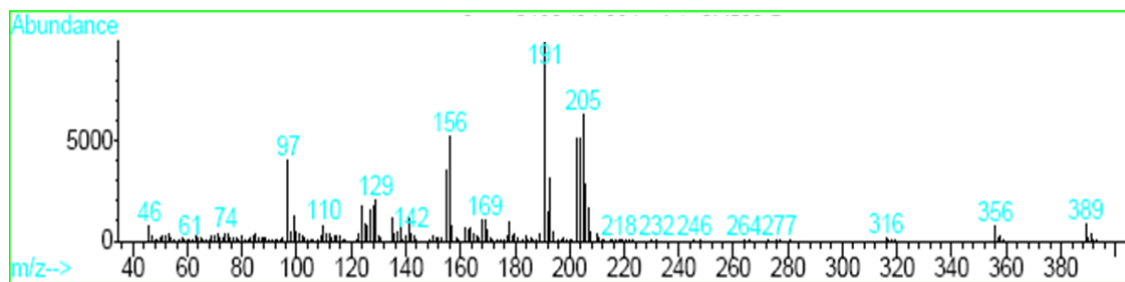


Anexo 4.2. Cromatograma y espectro de EM de la 2-furil-3-[2-(7-cloroquinolin-4-ilamino)etil]-1,3-tiazolidin-4-ona (**4**).

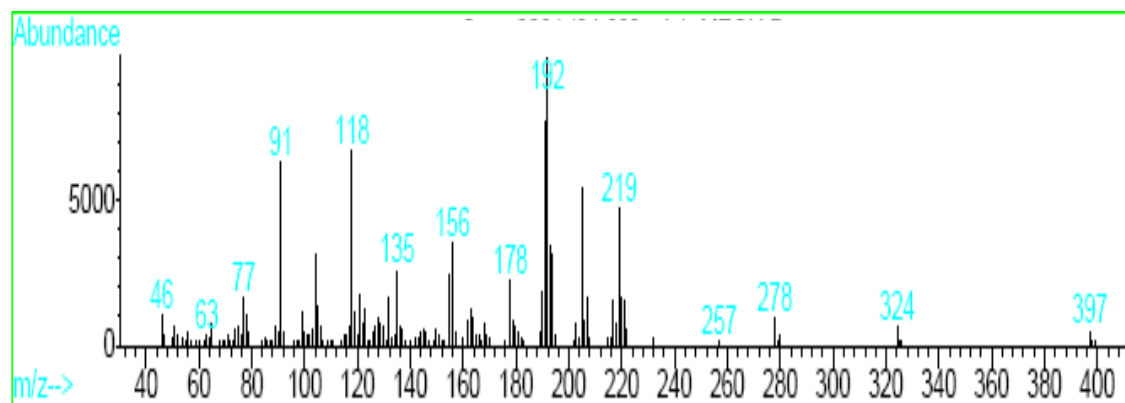
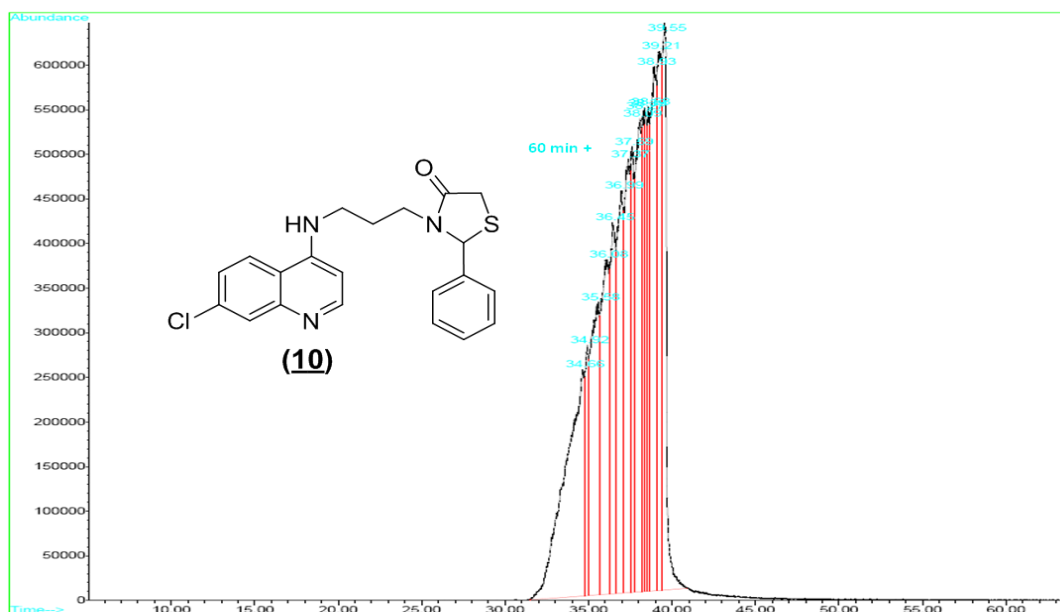


Anexo 4.3. Cromatograma y espectro de EM de la 2-furil-3-[3-(7-cloroquinolin-4-ilamino)propil]-1,3-tiazolidin-4-ona (**5**).

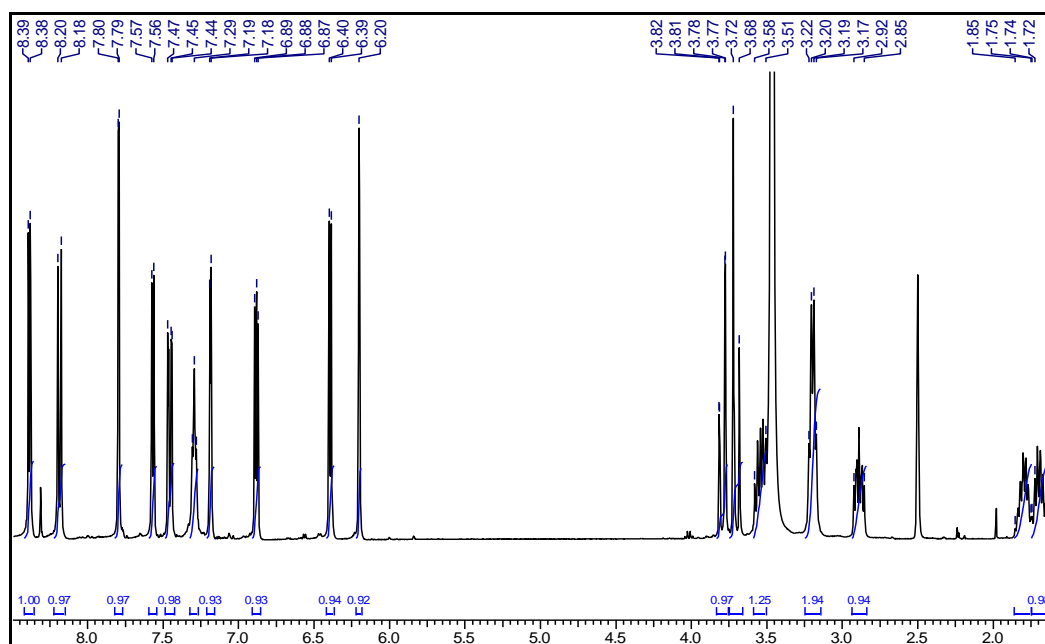




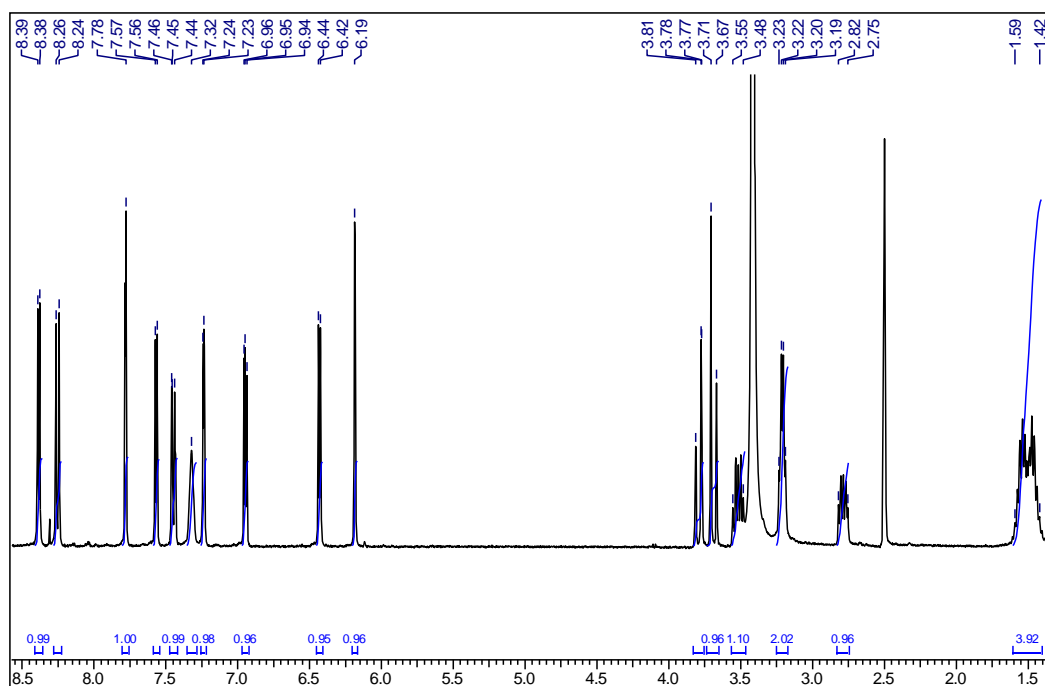
Anexo 4.4. Cromatograma y espectro de EM de la 2-fenil-3-[3-(7-cloroquinolin-4-ilamino)propil]-1,3-tiazolidin-4-ona (**10**).



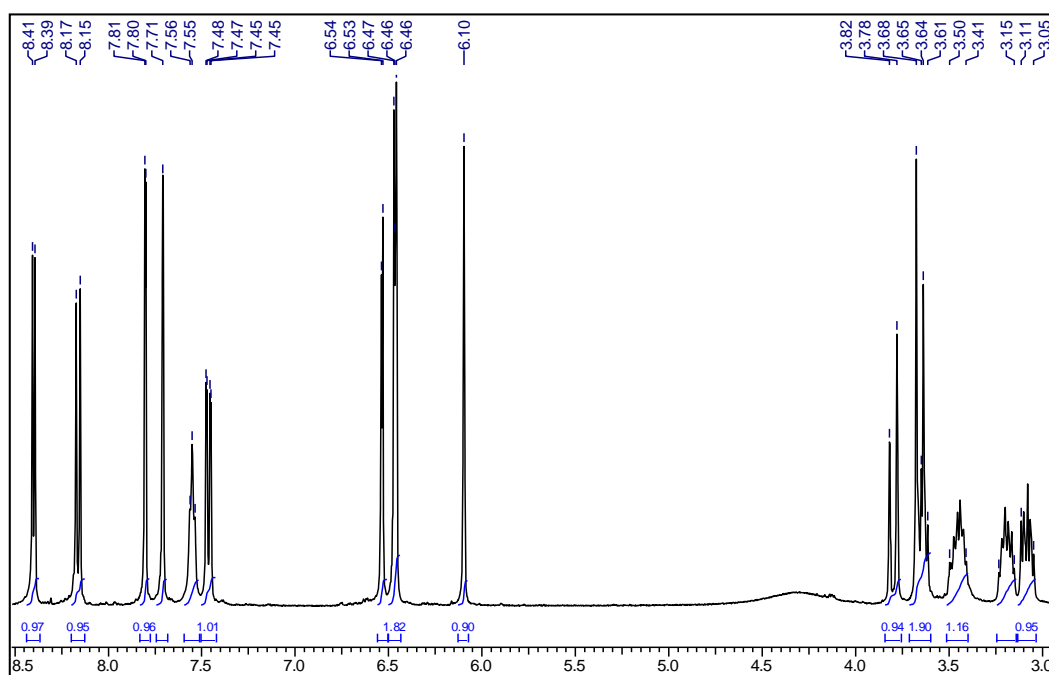
Anexo 5.1. Espectro de ^1H -RMN de la 2-tienil-3-[3-(7-cloroquinolin-4-ilamino)propil]-1,3-tiazolidin-4-ona (**2**).



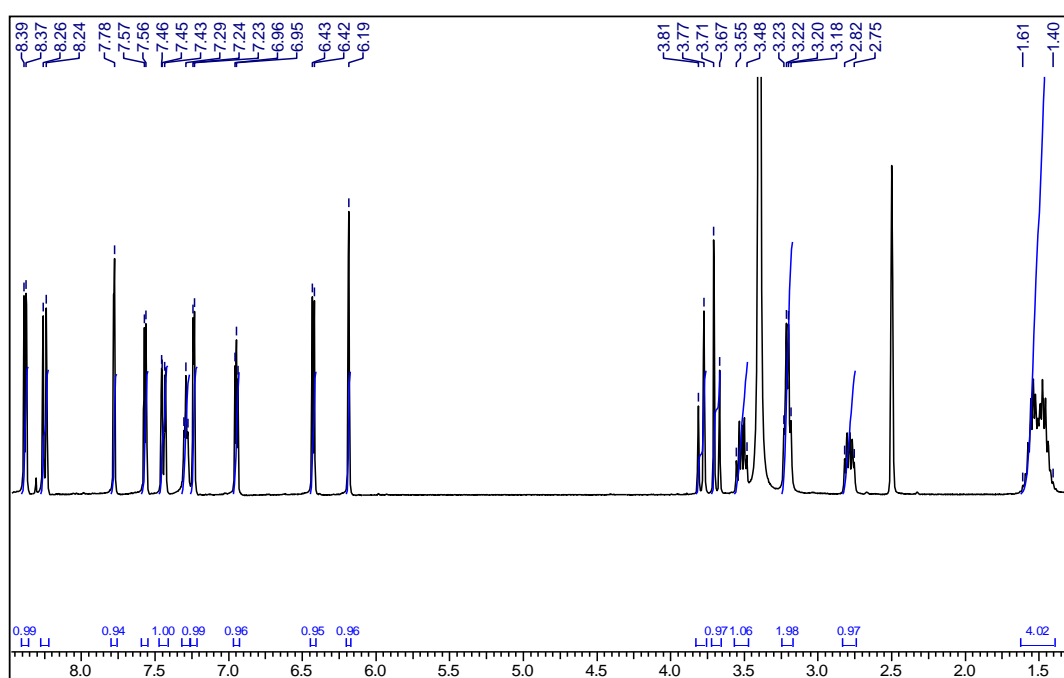
Anexo 5.2. Espectro de ^1H -RMN de la 2-tienil-3-[4-(7-cloroquinolin-4-ilamino)butil]-1,3-tiazolidin-4-ona (**3**).



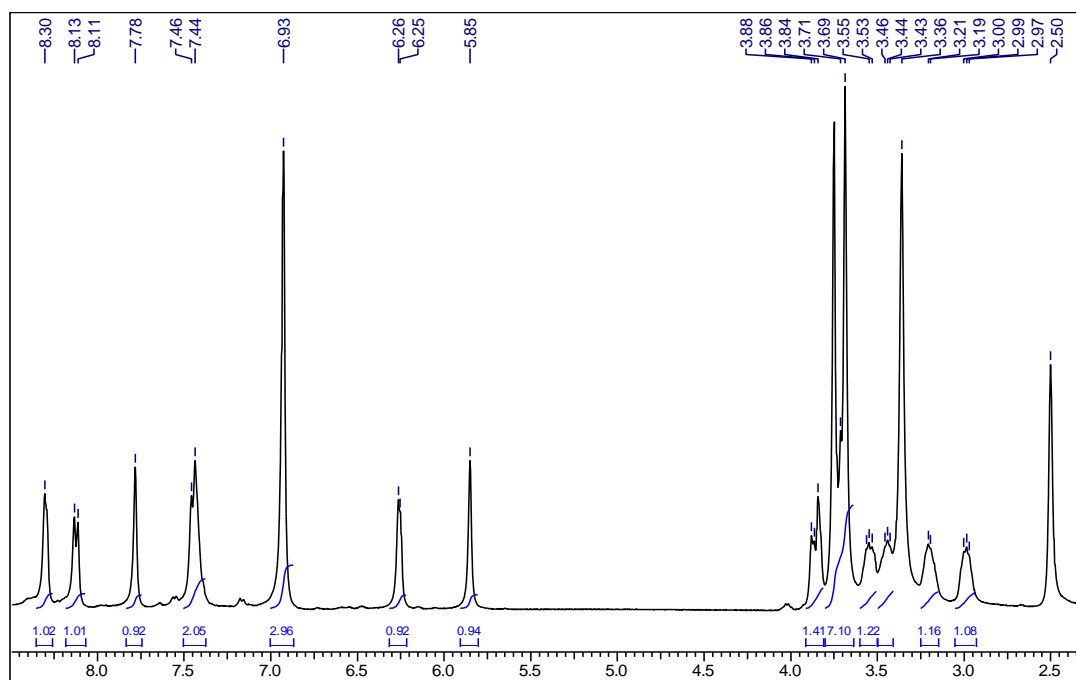
Anexo 5.3. Espectro de ^1H -RMN de la 2-furil-3-[2-(7-cloroquinolin-4-ilamino)etil]-1,3-tiazolidin-4-ona (**4**).



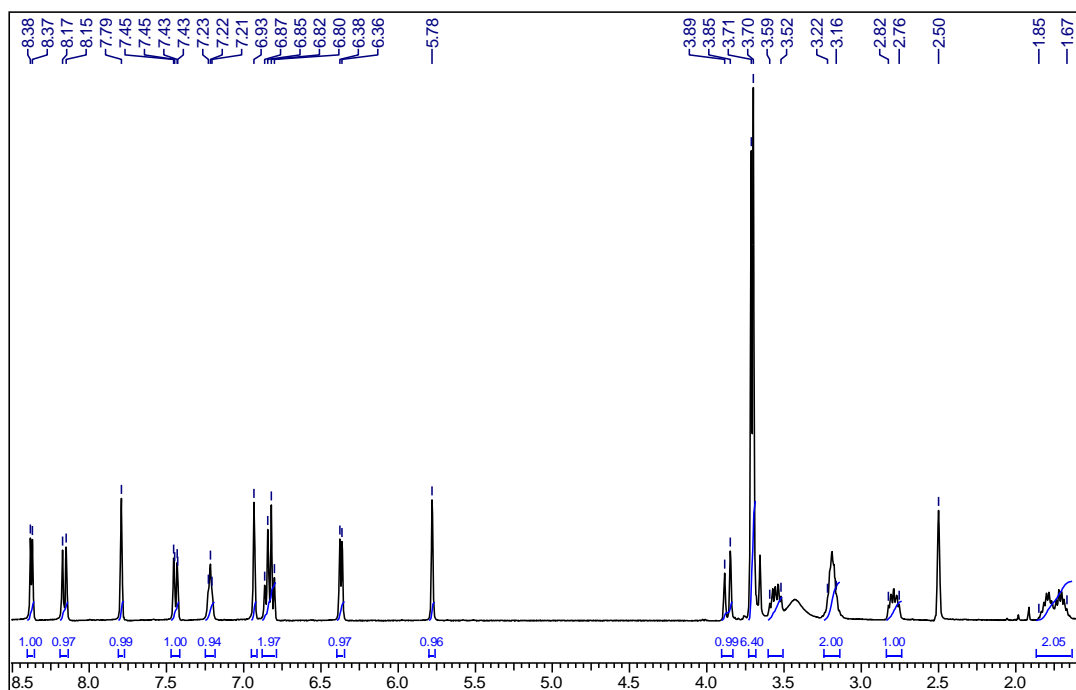
Anexo 5.4. Espectro de ^1H -RMN de la 2-furil-3-[4-(7-cloroquinolin-4-ilamino)butil]-1,3-tiazolidin-4-ona (**6**).



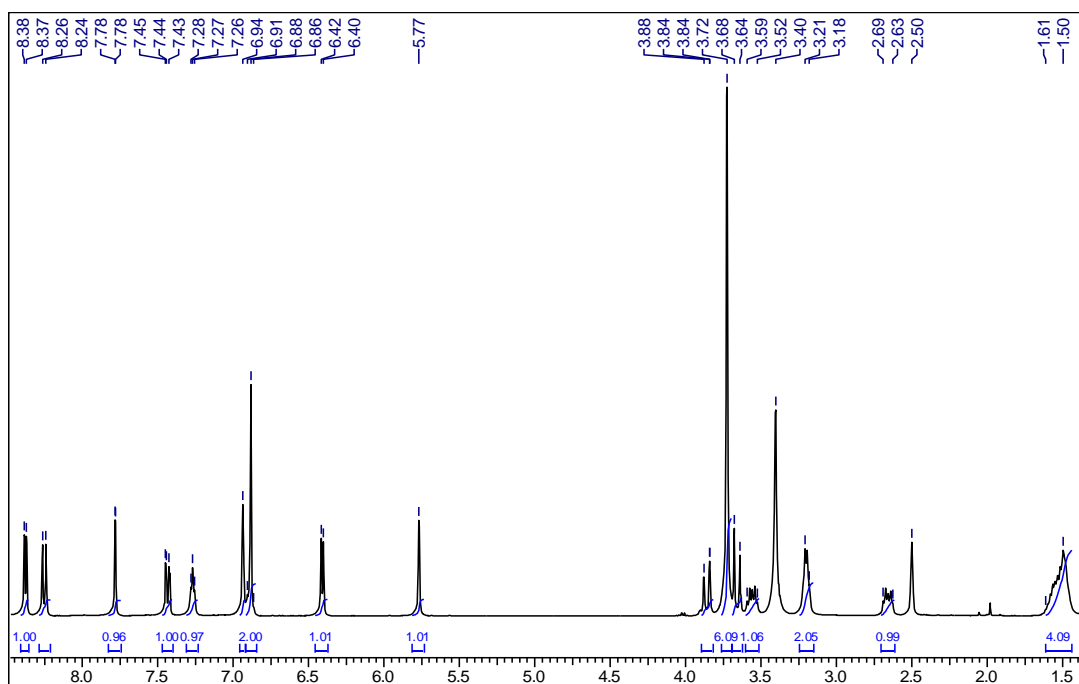
Anexo 5.5. Espectro de ^1H -RMN de la 2-(3,4-dimetoxifenil)-3-[2-(7-cloroquinolin-4-ilamino)etil]-1,3-tiazolidin-4-ona (**7**).



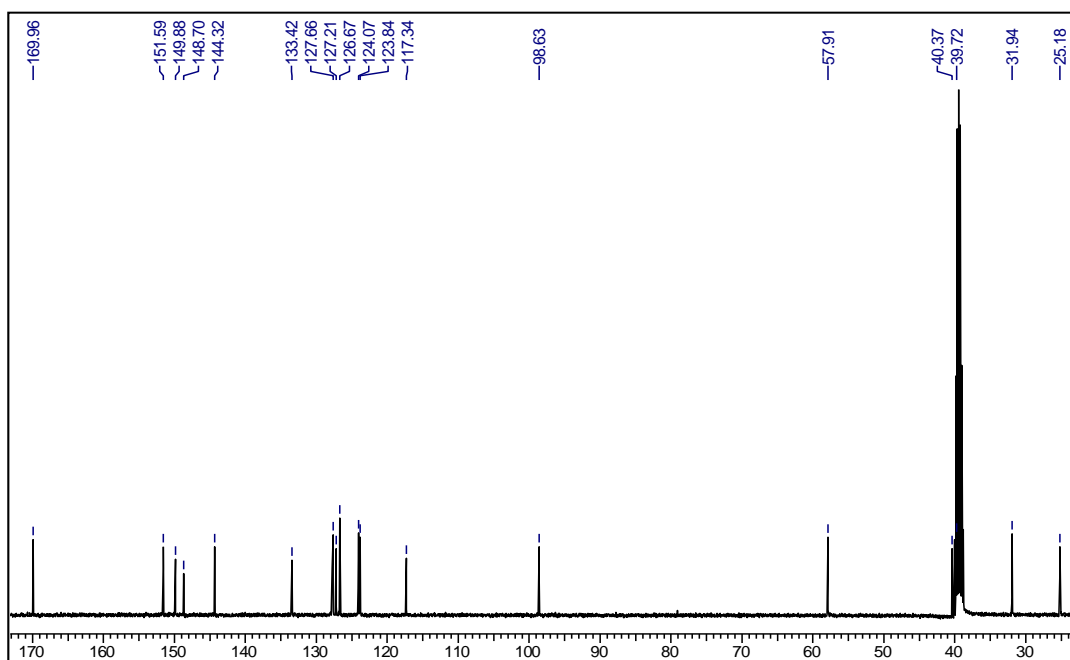
Anexo 5.6. Espectro de ^1H -RMN de la 2-(3,4-dimetoxifenil)-3-[3-(7-cloroquinolin-4-ilamino)propil]-1,3-tiazolidin-4-ona (**8**).



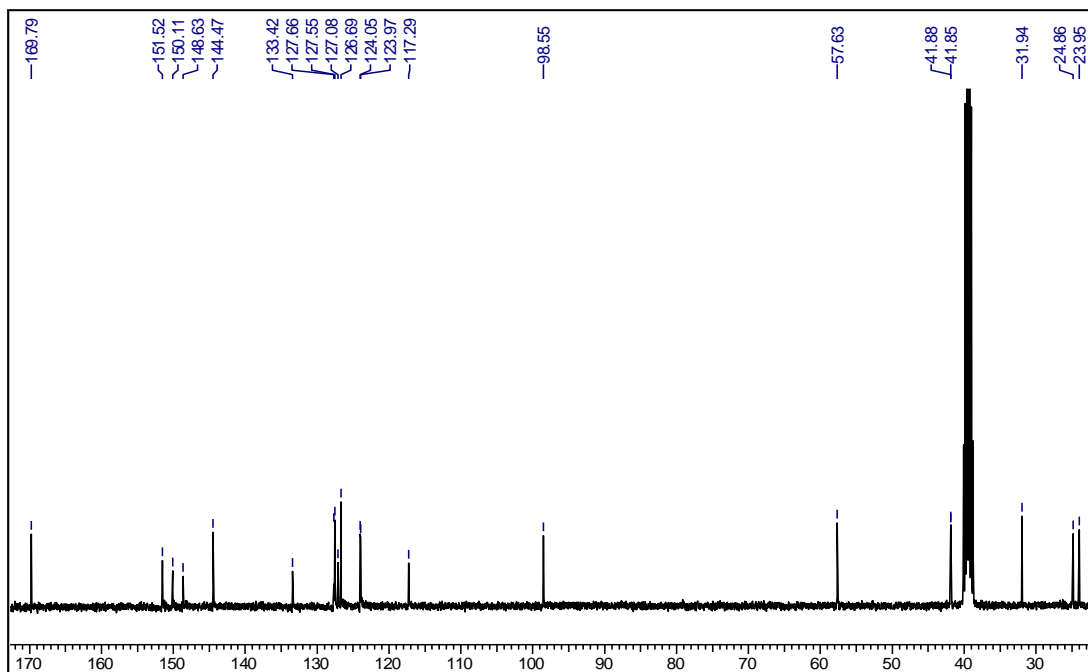
Anexo 5.7. Espectro de ^1H -RMN de la 2-(3,4-dimetoxifenil)-3-[4-(7-cloroquinolin-4-ilamino)butil]-1,3-tiazolidin-4-ona (**9**).



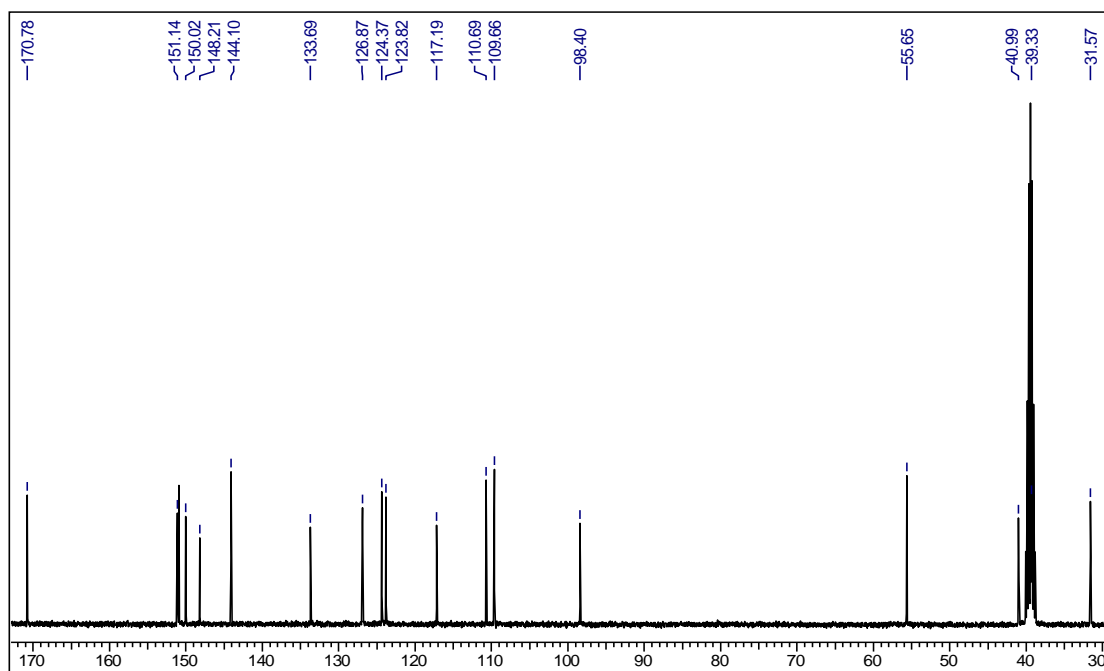
Anexo 5.8. Espectro de ^{13}C -RMN de la 2-tienil-3-[3-(7-cloroquinolin-4-ilamino)propil]-1,3-tiazolidin-4-ona (**2**).



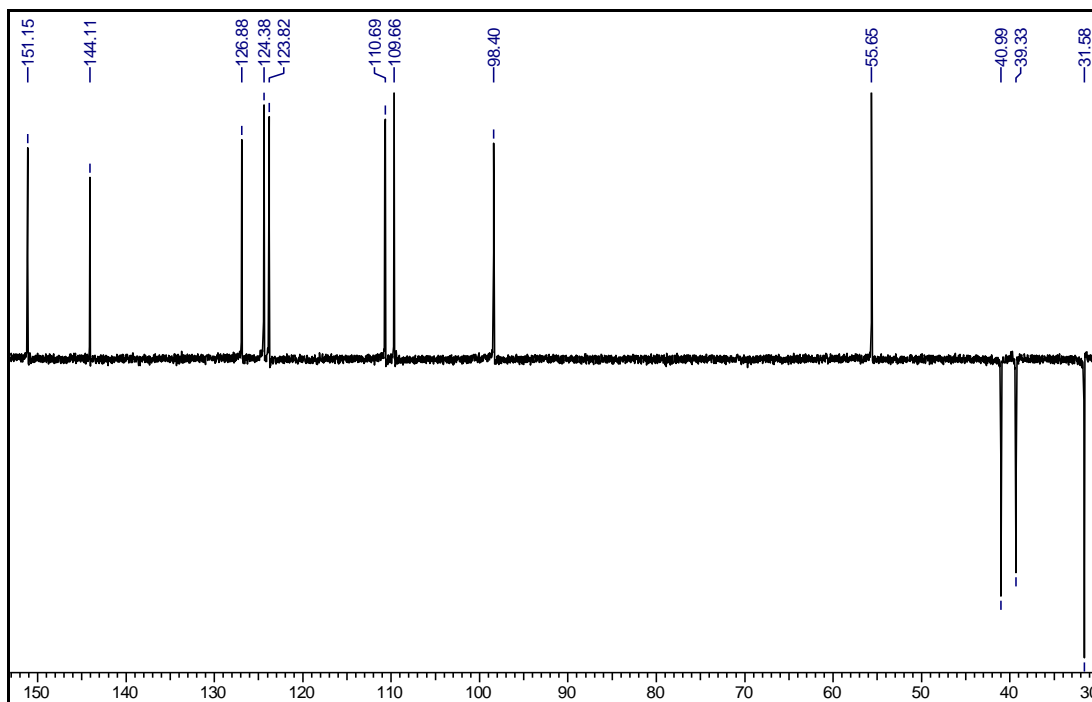
Anexo 5.9. Espectro de ^{13}C -RMN de la 2-tienil-3-[4-(7-cloroquinolin-4-ilamino)butil]-1,3-tiazolidin-4-ona (**3**).



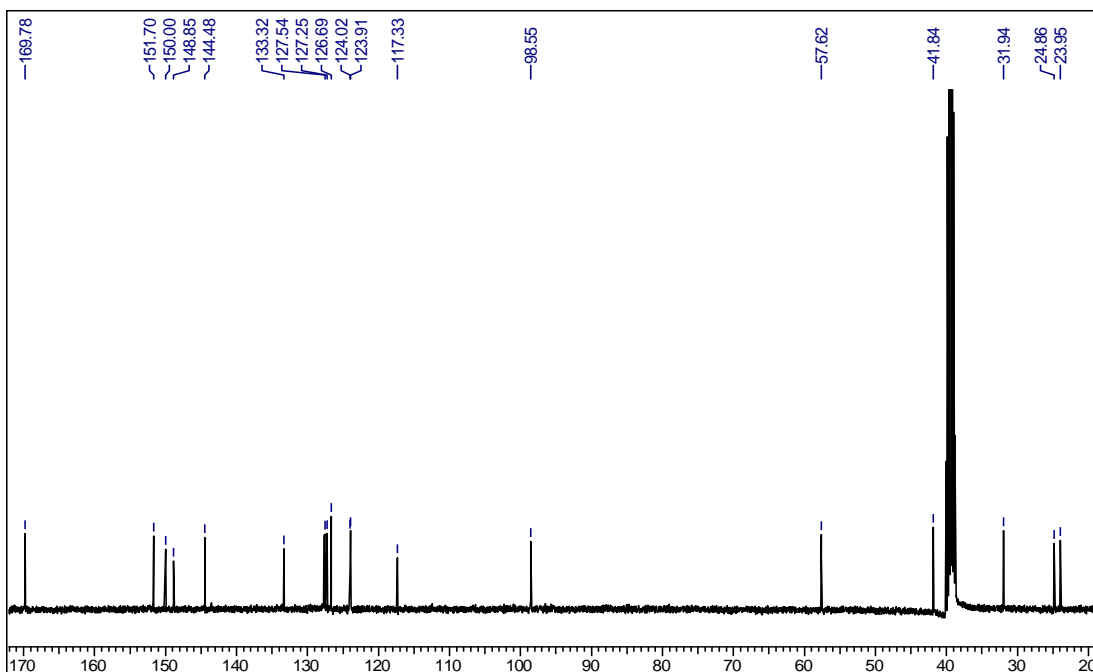
Anexo 5.10. Espectro de ^{13}C -RMN de la 2-furil-3-[2-(7-cloroquinolin-4-ilamino)etil]-1,3-tiazolidin-4-ona (**4**).



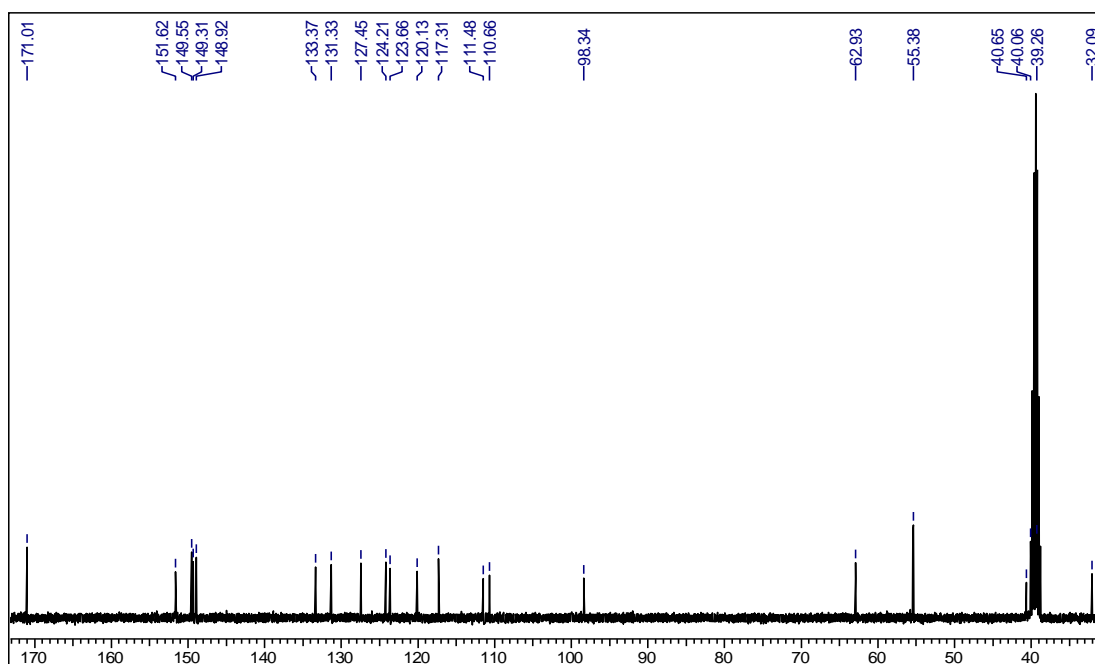
Anexo 5.11. Espectro de DEP 135 de la 2-furil-3-[2-(7-cloroquinolin-4-ilamino)etil]-1,3-tiazolidin-4-ona (**4**).



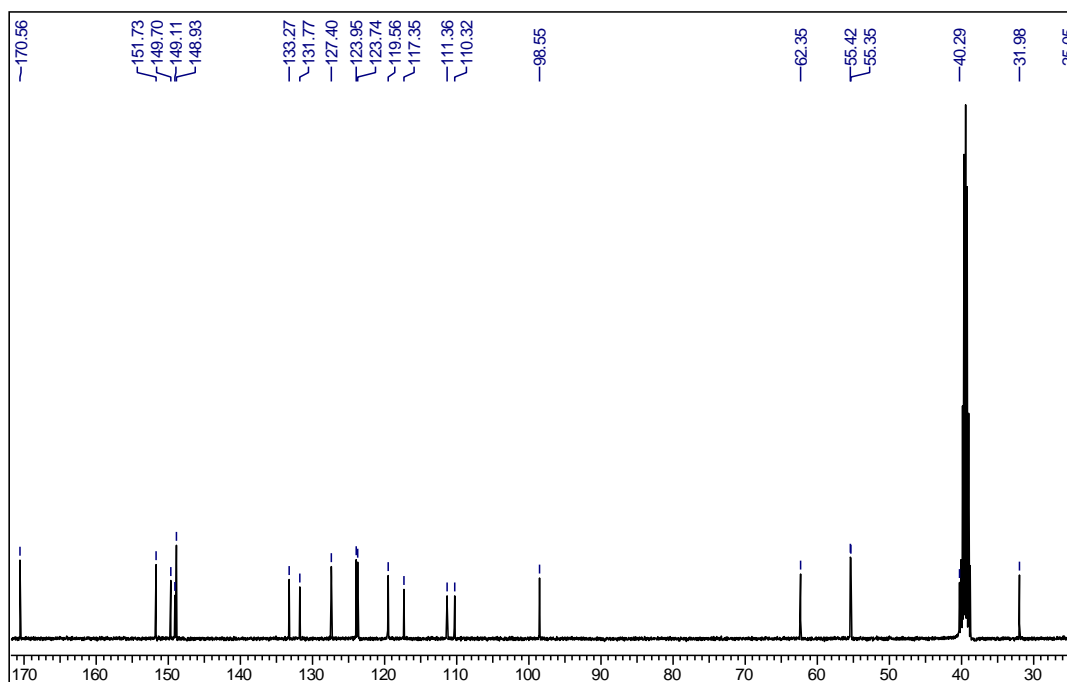
Anexo 5.12. Espectro ¹³C-RMN de la 2-furil-3-[4-(7-cloroquinolin-4-ilamino)butil]-1,3-tiazolidin-4-ona (**6**).



Anexo 5.13 Espectro de ^{13}C -RMN de la 2-(3,4-dimetoxifenil)-3-[2-(7-cloroquinolin-4-ilamino)etil]-1,3-tiazolidin-4-ona (**7**).



Anexo 5.14. Espectro de ^{13}C -RMN de la 2-(3,4-dimetoxifenil)-3-[3-(7-cloroquinolin-4-ilamino)propil]-1,3-tiazolidin-4-ona (**8**).



Anexo 5.15. Espectro de ^{13}C -RMN de la 2-(3,4-dimetoxifenil)-3-[3-(7-cloroquinolin-4-ilamino)butil]-1,3-tiazolidin-4-ona (**9**).

