



HAL
open science

Synthèse d'analogues de 7-chloroquinoléinyl-4-alkylidènes et benzoates avec une potentielle activité cytotoxique-antitumorale et antimalarique

Joyce Elena Gutierrez Rivas

► **To cite this version:**

Joyce Elena Gutierrez Rivas. Synthèse d'analogues de 7-chloroquinoléinyl-4-alkylidènes et benzoates avec une potentielle activité cytotoxique-antitumorale et antimalarique. Chimie organique. Université de Bordeaux; Universidad central de Venezuela, 2017. Français. NNT: 2017BORD0956 . tel-01827247

HAL Id: tel-01827247

<https://theses.hal.science/tel-01827247>

Submitted on 2 Jul 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THÈSE EN COTUTELLE PRÉSENTÉE
POUR OBTENIR LE GRADE DE
DOCTEUR DE
L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
ET DE L'UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA

ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES CHIMIQUES
POSTGRADO EN QUIMICA DE MEDICAMENTOS
SPÉCIALITÉ : CHIMIE ORGANIQUE

Par Joyce Elena GUTIERREZ RIVAS

**SYNTHÈSE D'ANALOGUES DE 7-CHLOROQUINOLÉINYL-4-
ALKYLIDÈNES ET BENZOATES AVEC UNE POTENTIELLE
ACTIVITÉ CYTOTOXIQUE-ANTITUMORALE ET
ANTIMALARIQUE**

Sous la direction du Pr. Stéphane QUIDEAU
et du Pr. Jaime CHARRIS

Soutenue le 21 décembre 2017

Membres du jury:

M. CHASSAING, Stefan
M. ROJAS, Luis
M. QUIDEAU, Stéphane
M. CHARRIS, Jaime

Maître de Conférences, Univ. Strasbourg
Professeur, Univ. de Los Andes
Professeur, Univ. Bordeaux
Professeur, Univ. Central de Venezuela

Rapporteur
Rapporteur, Président
Co-directeur
Co-directeur

Titre: Synthèse d'analogues de 7-chloroquinoléinyl-4-alkylidènes et benzoates avec une potentielle activité cytotoxique-antitumorale et antimalarique.

Résumé: Ces travaux de thèse décrivent la synthèse d'une série de dérivés du noyau 7-chloroquinoléine substitués en position 4. Ces nouveaux composés résultent de l'introduction de motifs thio- et amino-alcool, suivie d'une réaction de couplage avec des acides benzoïques ou des indanones diversement substitués. Les composés soufrés ont également fait l'objet d'oxydation en sulfones. Cent sept (107) dérivés de la 7-chloroquinoléine ont ainsi été synthétisés, puis soigneusement purifiés et complètement caractérisés en vue de leur évaluation biologique en tant qu'agents cytotoxiques-antitumoraux et antimalariques. Parmi les principaux résultats : i) plus le degré d'oxydation du soufre est élevé, plus l'effet cytotoxique est important, ii) la longueur de la chaîne alkyle et la nature des substituants ont aussi leur importance, et iii) aucune amélioration de l'activité antimalarique n'a été observée avec le bioisostérisme classique basé sur le remplacement de l'azote par le soufre en position 4 du noyau quinoléinique.

Mots clés: chloroquinoléine, antimalarique, antitumoral.

Title: Synthesis of 7-chloroquinolinyl-4-alkylidenes and benzoate analogs with potential cytotoxic-antitumoral and antimalarial activity.

Abstract: This thesis work describes the chemical synthesis of a series of 7-chloroquinoline derivatives substituted at their position 4. These new compounds resulted from the introduction of thio- and amino-alcohol motifs, followed by a coupling reaction with diversely substituted benzoic acids or indanones. The sulfur-containing compounds were also oxidized into sulfones. One hundred seven (107) compounds were thus synthesized, and then carefully purified and fully characterized in the aim of their biological evaluation as cytotoxic-antitumoral and antimalarial agents. Among the main results: i) the greater the oxidation state of sulfur, the greater the cytotoxic effect on the cell lines studied, ii) the length of the alkyl chain and the substitution pattern are of importance, and iii) no improvement of the antimalarial activity was observed with classical bioisosterism based on replacement of nitrogen by sulfur in position 4 of the quinolinic ring.

Keywords: chloroquinoline, antimalarial, antitumoral.

Institut des Sciences Moléculaires – Université de Bordeaux

ISM (CNRS-UMR 5255), Bât. A12, 351 cours de la Libération, 33405 Talence Cedex

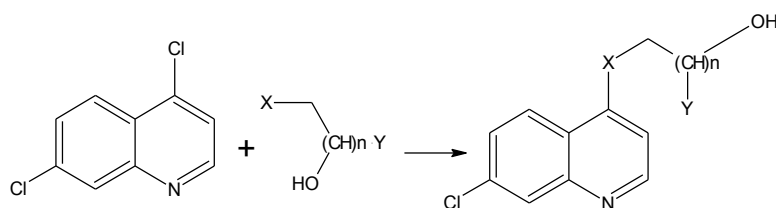
Résumé

Ces travaux décrivent la synthèse, la purification et la caractérisation d'une série de composés dérivés de la 7-chloroquinoléinesubstituée en position 4. L'évaluation de leur activité antitumorale et antipaludiquea ensuite été réalisée.

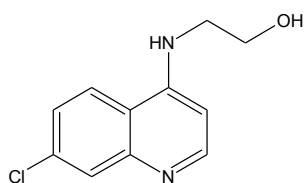
Synthèse des intermédiaires7-choloroquinolinéyl-(thio ou -amino)alcools **85** à **89**.

Ces intermédiaires sont le résultat d'une réaction de substitution nucléophile aromatique sur la 4,7-dichloroquinoléine commerciale par un mercapto- ou un amino-alcool, en présence de triéthylamine, dans l'éthanol anhydre (Schéma 1). Les composés **85** à **89** ont été isolés avec des rendements compris entre 52 et 70%.

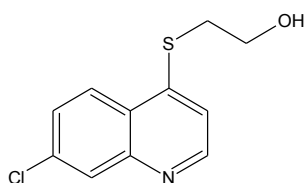
Schéma 1: Synthèse des dérivés **85** à **89**:



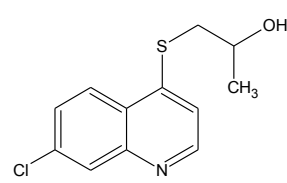
Les structures des composés sont les suivantes :



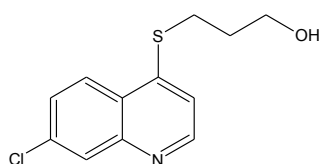
85



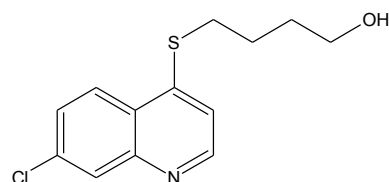
86



87



88

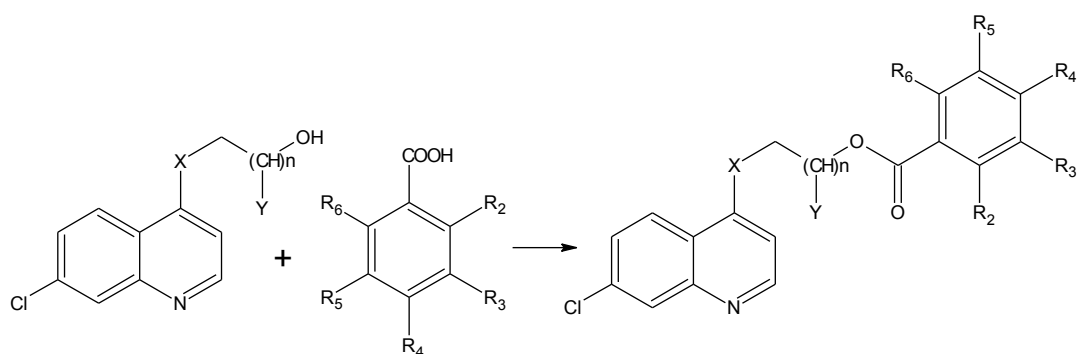


89

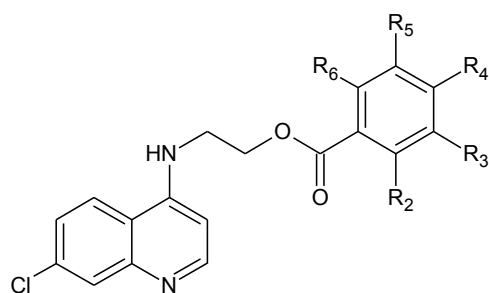
Synthèse des dérivés.

Les composés **85** à **89** ont ensuite été couplés à des acides aromatiques pour accéder à un premier groupe de dérivés de type benzoates **85 (a-m)**, **86 (a-p)**, **87 (a-c)**, **88 (a-q)** et **89 (a-c)**. Cette réaction de couplage a été réalisée dans des conditions de Steglich modifiées, en utilisant le 1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide (EDCI) et la *N,N*-diméthylaminopyridine (DMAP) dans du dichlorométhane (DCM) sec, sous atmosphère d'azote. La réaction est terminée après 12 à 24h et fournit les dérivés benzoates avec des rendements compris entre 60 et 99%.

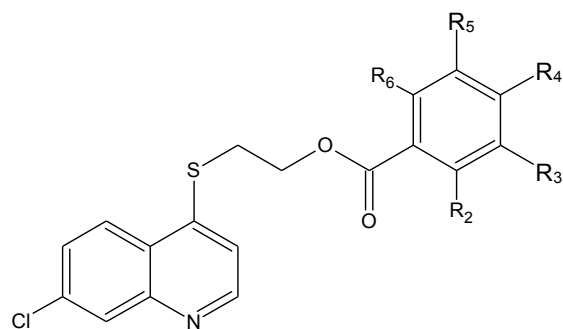
Schéma 2: Synthèse des dérivés **85 (a-m)**, **86 (a-p)**, **87 (a-c)**, **88 (a-q)** et **89 (a-c)**.



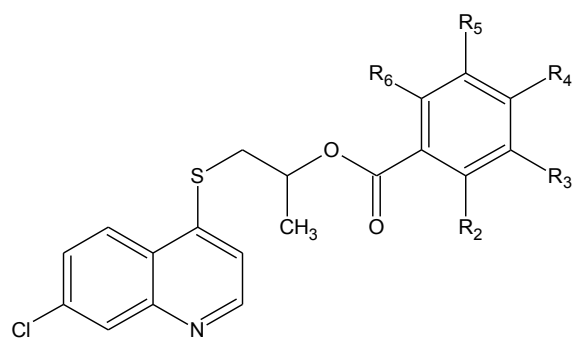
Tous les composés synthétisés sont répertoriés sous forme de tableaux présentés dans les pages suivantes.



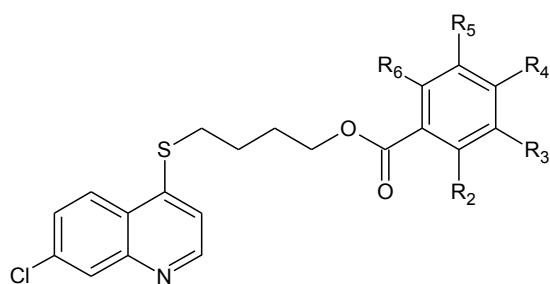
	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
85a	H	H	OMe	H	H
85b	OMe	OMe	H	H	H
85c	OMe	H	OMe	H	H
85d	OMe	H	H	OMe	H
85e	OMe	H	OMe	OMe	H
85f	H	OMe	OMe	OMe	H
85g	OMe	H	H	H	H
85h	H	Cl	H	H	H
85i	NO ₂	H	H	CH ₃	H
85j	H	CH ₃	H	CH ₃	H
85k	H	H	CF ₃	H	H
85l	H	H	C(CH ₃) ₃	H	H
85m	F	H	H	H	H



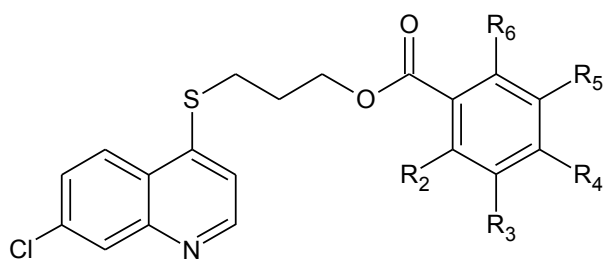
	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
86a	H	H	OMe	H	H
86b	OMe	OMe	H	H	H
86c	OMe	H	OMe	H	H
86d	OMe	H	H	OMe	H
86e	H	OMe	OMe	H	H
86f	H	OMe	H	OMe	H
86g	OMe	OMe	OMe	H	H
86h	OMe	H	OMe	OMe	H
86i	H	OMe	OMe	OMe	H
86j	OMe	H	H	H	H
86k	Cl	H	H	H	H
86l	H	Cl	H	H	H
86m	H	NO ₂	OMe	H	H
86n	NO ₂	H	H	CH ₃	H
86ñ	H	CH ₃	H	CH ₃	H
86o	H	H	CF ₃	H	H
86p	H	H	C(CH ₃) ₃	H	H



	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
87a	H	H	OMe	H	H
87b	H	OMe	OMe	H	H
87c	H	OMe	OMe	OMe	H



	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
89a	OMe	H	OMe	OMe	H
89b	H	OMe	OMe	OMe	H
89c	H	H	CF ₃	H	H

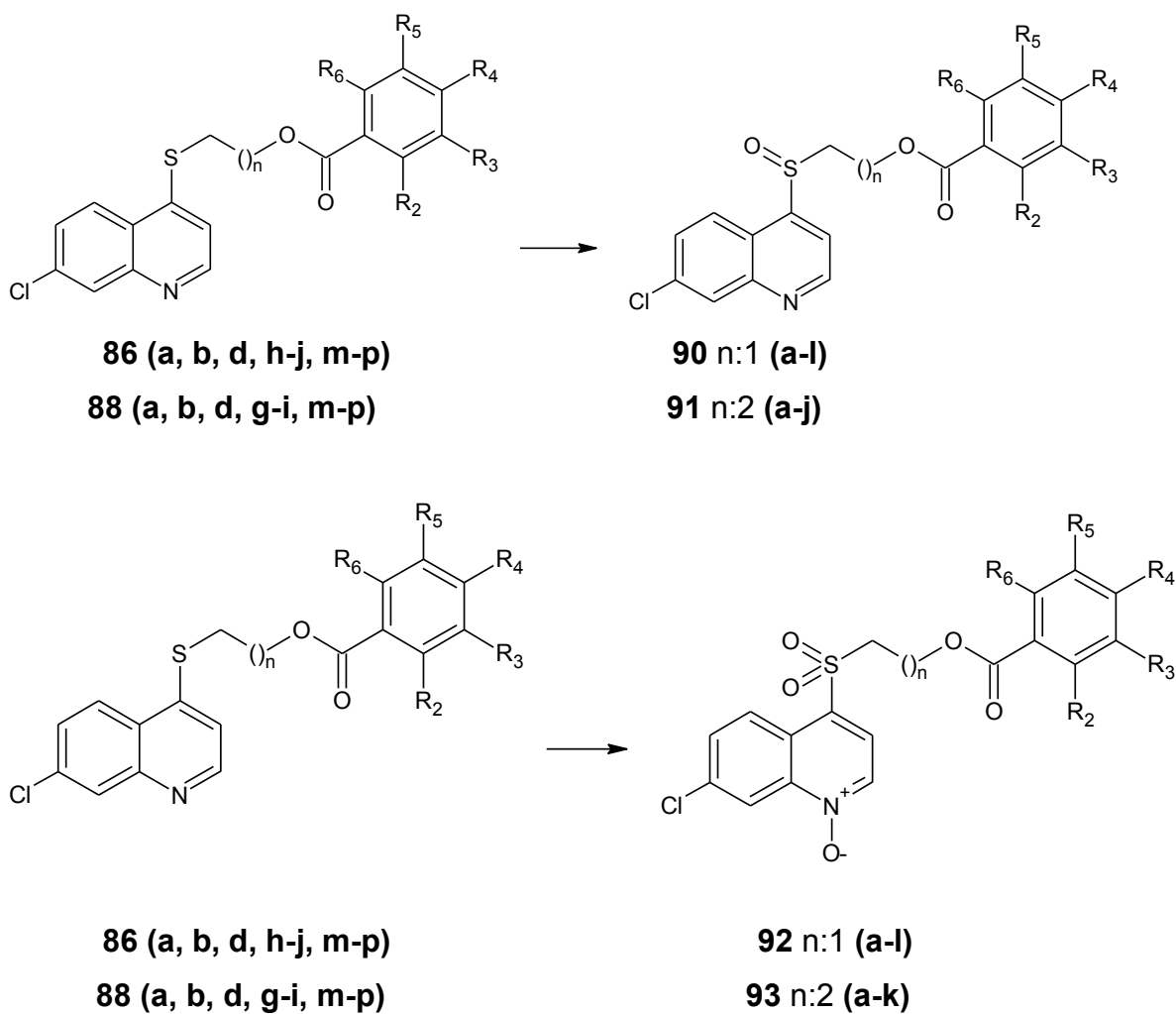


	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
88a	H	H	OMe	H	H
88b	OMe	OMe	H	H	H
88c	OMe	H	OMe	H	H
88d	OMe	H	H	OMe	H
88e	H	OMe	H	OMe	H
88f	OMe	OMe	OMe	H	H
88g	OMe	H	OMe	OMe	H
88h	H	OMe	OMe	OMe	H
88i	OMe	H	H	H	H
88j	Cl	H	H	H	H
88k	H	Cl	H	H	H
88l	Cl	H	Cl	H	H
88m	H	NO ₂	OMe	H	H
88n	NO ₂	H	H	CH ₃	H
88ñ	H	CH ₃	H	CH ₃	H
88o	H	H	CF ₃	H	H
88p	H	H	C(CH ₃) ₃	H	H
88q	F	H	H	H	H

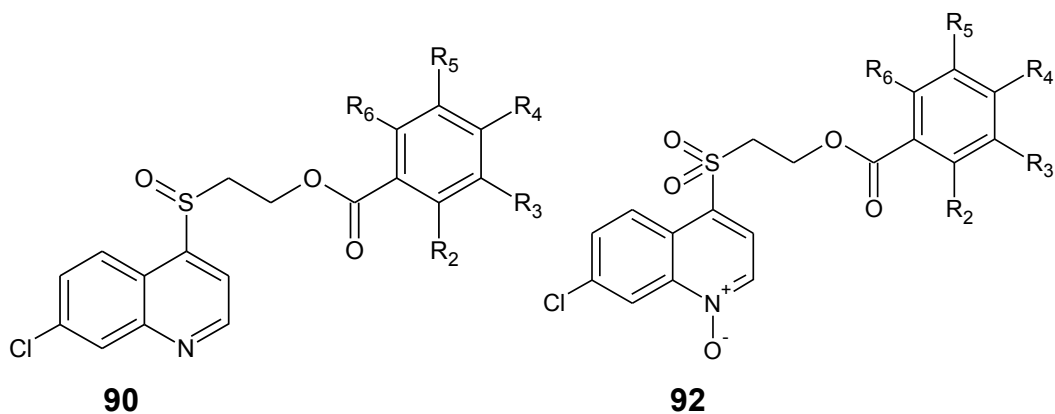
Les dérivés **90-91** et **92-93** ont été obtenus par oxydation à l'acide *m*-chloroperbenzoïque (*m*-CPBA) du motif sulfanyl des composés **86 (a, b, d, h-j, m-p)** et **88 (a, b, d, g-i, m-p)** en groupes sulfynil (**90-91**) et sulfonyl (**92-93**). Pour ces derniers, l'oxydation de l'azote quinoléique a été mise en évidence par

la variation du déplacement chimique du proton H-2 du motif quinoléique, puis confirmé par spectrométrie de masse. Les rendements chimiques des dérivés de type sulfinyl **90-91** sont compris entre 51 et 93%; ceux des composés de type sulfonyle sont compris entre 48 et 72%.

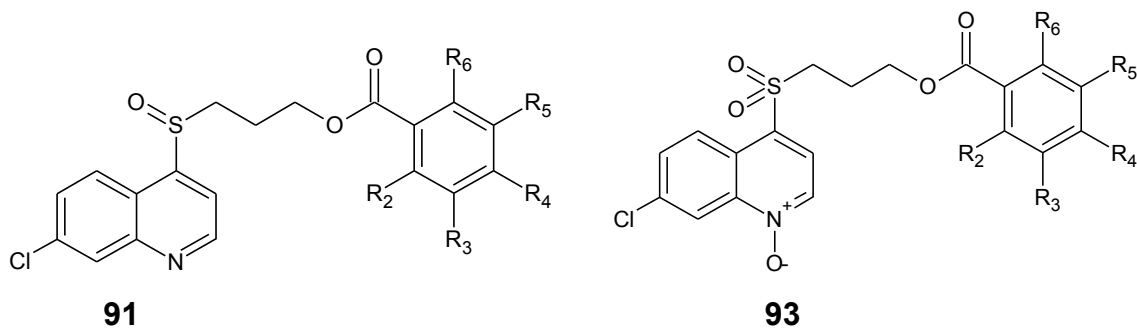
Schéma 3: Synthèse des dérivés sulfinyl (90-91) et sulfonyle (92-93)



Les composés synthétisés sont listés ci-après.



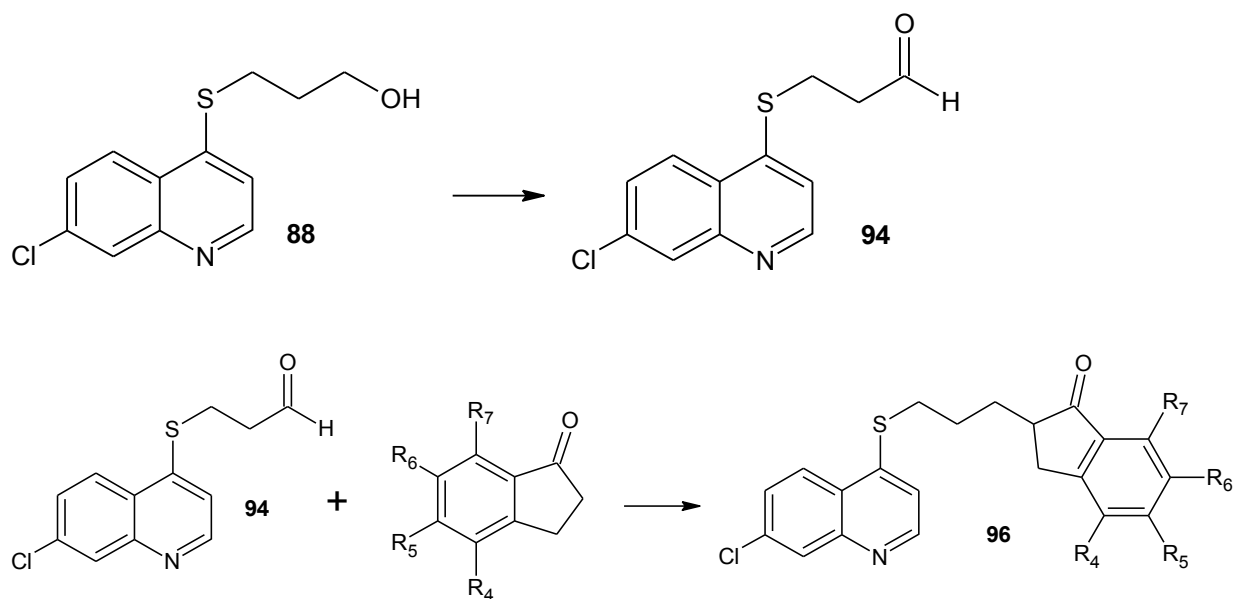
	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
90a	-	-	-	-	-
90b-92a	H	H	OMe	H	H
90c-92b	OMe	OMe	H	H	H
90d-92c	OMe	H	H	OMe	H
90e-92d	OMe	H	OMe	OMe	H
90f-92e	H	OMe	OMe	OMe	H
90g-92f	OMe	H	H	H	H
90h-92g	H	NO ₂	OMe	H	H
90i-92h	NO ₂	H	H	CH ₃	H
90j-92i	H	CH ₃	H	CH ₃	H
90k-92j	H	H	CF ₃	H	H
90l	H	H	C(CH ₃) ₃	H	H



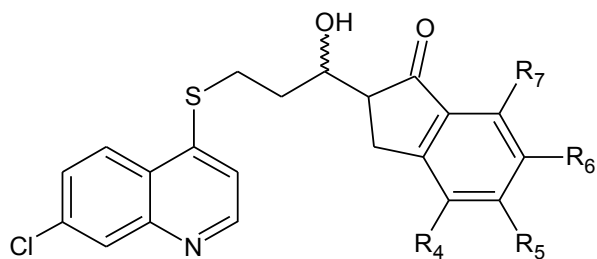
	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
91-93a	H	H	OMe	H	H
91-93b	OMe	OMe	H	H	H
91-91c	OMe	H	H	OMe	H
91-93d	OMe	H	OMe	OMe	H
91-93e	H	OMe	OMe	OMe	H
91-93f	OMe	H	H	H	H
91-93g	H	NO ₂	OMe	H	H
91-93h	NO ₂	H	H	CH ₃	H
91-93i	H	CH ₃	H	CH ₃	H
91-93j	H	H	CF ₃	H	H
93k	H	H	C(CH ₃) ₃	H	H

Le dernier groupe de dérivés a nécessité la synthèse préalable de l'aldéhyde **94** par oxydation du substrat **88**. Plusieurs conditions oxydantes comme la réaction de Swern, l'acide 2-iodoxybenzoïque (IBX) et sa version stabilisée SIBX, ont été testées, mais c'est le réactif de Dess-Martin (DMP) qui a conduit au meilleur résultat, sachant que l'aldéhyde **94** s'est révélé instable lors de la purification et a donc été engagé tel quel dans l'étape de couplage avec différentes indanones (**95**). La réaction de condensation a été réalisée en présence de diisopropylamide de lithium (LDA) dans du tétrahydrofurane (THF) sec, sous atmosphère d'argon, à une température de -78°C . La réaction est terminée après 50 min environ et les dérivés **96** sont isolés avec des rendements compris entre 55 et 75%. Les tentatives de séparation des diastéréoisomères par colonne chromatographique se sont malheureusement révélées infructueuses.

Schéma 4: Synthèse des dérivés 96 (a-d)



Les nouveaux composés synthétisés sont listés ci-dessous:



	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇
96a	H	H	H	H
96b	H	OMe	H	H
96c	OMe	OMe	H	H
96d	OMe	H	H	OMe
96e	H	OMe	OMe	H

Evaluations biologiques

L'activité antiproliférative des composés étudiés a été réalisée par dosage au MTT [le bromure 3-(4,5-diméthylthiazol-2yl)-2,5-diphényltétrazolium], basé sur la réduction d'un sel de tétrazolium par des cellules viables, permettant de convertir ce sel de MTT de couleur jaune et soluble dans l'eau en cristaux insolubles de couleur pourpre. Les résultats, exprimés en termes de CI_{50} après 24h et 72h de traitement, montrent l'effet qu'exercent les différents composés testés sur la prolifération cellulaire.

Tableau 1: Effet cytotoxique des dérivés synthétisés sur les lignées cellulaires **A549** et **MCF-7** après 24 et 72 heures de traitement.

Composé	CI_{50} (μ M) A 549		CI_{50} (μ M) MCF-7	
	24h	72h	24h	72h
96d	43.97 \pm 7.24	20.55 \pm 2.37	19.97 \pm 2.38	16.62 \pm 1.34
85a	>50	>50	>50	32.35 \pm 3.24
90c	>50	49.18 \pm 8.38	>50	>50
90g	27.25 \pm 2.87	20.06 \pm 2.19	29.45 \pm 1.12	19.17 \pm 0.87
90h	>50	47.21 \pm 5.18	>50	>50
91b	>50	33.46 \pm 4.87	>50	30.52 \pm 2.26
91c	>100	38.94 \pm 3.60	>50	35.54 \pm 2.62
91d	26.56 \pm 3.29	20.88 \pm 1.13	21.46 \pm 1.42	14.39 \pm 1.21
92f	>50	45.33 \pm 3.81	-----	17.94 \pm 1.08
93b	41.74 \pm 3.82	30.87 \pm 2.64	20.68 \pm 1.41	14.37 \pm 2.03
93c	>50	43.91 \pm 2.77	25.63 \pm 2.36	18.34 \pm 2.46
93d	23.46 \pm 1.10	14.43 \pm 0.99	13.88 \pm 0.90	9.19 \pm 0.82
93e	31.55 \pm 2.02	22.69 \pm 3.09	17.97 \pm 1.07	10.05 \pm 0.94
93j	-----	-----	-----	25.28 \pm 1.57
Chloroquine	>100	>100	>100	74.08 \pm 1.51
Doxorubicine	23.46 \pm 1.10	23.46 \pm 1.10	1.25 \pm 0.23	0.70 \pm 0.17
As ₂ O ₃	31.55 \pm 2.02	31.55 \pm 2.02	>50	5.14 \pm 0.76

Les valeurs représentent la moyenne SEM de la CI_{50} (μ M). **A549** est une lignée cellulaire tumorale du poumon et **MCF-7** une lignée cellulaire tumorale du sein. Chaque expérience a été réalisée en triplicat ($p < 0,05$). Les composés testés dans cette étude ont présenté une CI_{50} inférieure à 50 μ M.

Cinquante-huit (58) composés ont été évalués mais seuls quatorze (14) d'entre eux ont montré une CI_{50} inférieure à 50 μM . Le test de cytotoxicité a été réalisé après 24 et 72 heures de traitement sur les deux lignées tumorales (Tableau 1). La lignée cellulaire **MCF-7** a montré une sensibilité plus large.

Trois composés **91d**, **93d** et **93e** ont présenté une meilleure activité avec une CI_{50} de 26.56 et 20.88; 23.46 et 14.43; 31.55 et 22.69 μM après 24 et 72 heures d'action comme cytotoxiques contre la lignée cellulaire **A549**; dans le cas de la lignée cellulaire **MCF-7**, les valeurs de CI_{50} ont été de 21.46 et 14.39; 13.88 et 9.19; 17.97 et 10.05 μM après 24 et 72 heures, respectivement. Ces composés sont de meilleurs agents cytotoxiques que la chloroquine (CQ). Des études ont montré que la CQ inhibe la prolifération et induit l'apoptose des cellules **A549**; à des concentrations de 0,25 à 32 μM , elle induit l'apoptose et la nécrose après 24 heures. Les résultats obtenus pour nos composés pourraient être liés à leur capacité à induire une mort cellulaire par apoptose. D'autre part, les résultats ont montré que certains des dérivés partiellement et totalement oxydés sont plus actifs que la CQ. Quant au trioxyde d'arsenic (As_2O_3), il a été démontré qu'il inhibe la prolifération de cellules du cancer du poumon de manière significative à travers le G2/M dans le cycle de vie cellulaire et l'induction d'apoptose. Dans cette étude, l' As_2O_3 présente une importante inhibition du croisement des cellules **A549**. Lors qu'on compare les effets de l' As_2O_3 avec ceux des nouveaux dérivés synthétisés, on constate que cinq d'entre eux (**90g**, **91d**, **93d**, **93e** et **96d**) présentent une meilleure activité inhibitrice, et même une meilleure activité que la doxorubicine, avec des valeurs de CI_{50} inférieures à celles reportées pour le contrôle de la lignée cellulaire après 72 heures de traitement.

Dans cette étude, on démontre que la grande majorité des composés étudiés sont des inhibiteurs de la prolifération *in vitro* des cellules **MCF-7** plus puissants que la CQ. La comparaison de ces résultats avec ceux obtenus avec l' As_2O_3 indique que les traitements à 24 heures avec 7 des composés sont supérieurs à l' As_2O_3 . Cet effet n'a cependant pas été observé pour les incubations de 72 heures. On rappelle ici que l' As_2O_3 est un inhibiteur puissant de la prolifération des cellules **MCF-7**. Enfin, les dérivés étudiés se sont montré

moins actifs que la doxorubicine (CI_{50} 2 μ M) comme agents cytotoxiques des deux lignées cellulaires (Tableau 1).

Un point important à souligner est la présence d'un motif soufré partiellement ou totalement oxydé dans la structure de tous les dérivés actifs, à l'exception du mélange de diastéréoisomères **96d**. Cela semble indiquer que ces groupes fonctionnels sont importants pour l'activité cytotoxique de nos quinoléines. La présence du groupe amino en position 4 du motif quinoléique n'est en revanche pas indispensable pour l'activité cytotoxique. Les composés plus actifs présentent aussi dans leurs structures des groupes méthoxy comme substituants du noyau aromatique de l'ester ou de l'indanone, ce qui suggère que ces groupes favorisent l'activité antitumorale sur les lignées cellulaires étudiées.

L'activité antipaludique des composés a été étudiée par l'évaluation de **l'inhibition de la formation de la β -hématine** (PFSI) qui est basée sur l'aptitude d'un composé à interférer avec la formation de la β -hématine *in vitro*, ce qui permet de le qualifier comme antipaludéen potentiel en raison de la toxicité que la β -hématine exerce sur le parasite, une fois libérée en tant que produit de la digestion de l'hémoglobine par le parasite dans le processus de développement et de différenciation. Tous les composés synthétisés ont été évalués, mais seulement ceux qui ont montré des valeurs de CI_{50} inférieures à 12 μ M sont présentés dans le tableau 2.

Tableau 2: Effet des composés sur l'inhibition de la formation de la β -hématine *in vitro*.

Composé	Radical	Cl ₅₀ (μ M)
85	A=X: NH, n:1, Y:H	5.06 \pm 0.31
85a	B= 4'-OMe	3.09 \pm 0.27
85b	B= 2', 3'-diOMe	2.1 \pm 0.48 †
85c	B= 2', 4'-diOMe	8.59 \pm 0.01
85d	B= 2',5'-diOMe	1.81 \pm 0.83 †
85e	B= 2',4',5'-triOMe	3.29 \pm 0.23
85g	B= 2'-OMe	4.16 \pm 0.61
85h	B= 3'-Cl	6.85 \pm 0.94
85i	B= 2'-NO₂, 5'-CH₃	4.27 \pm 0.67
85j	B= 3', 5'-di CH₃	3.16 \pm 0.38
85k	B= 4'-CF₃	3.24 \pm 0.15
85l	B= 4'-tert-butyl	3.57 \pm 0.22
86	A=X: S, n: 1, Y: H	11.87 \pm 2.15
87	A=X: S, n: 1, Y:CH₃	9.17 \pm 1-08
88	A=X: S, n: 2, Y: H	9.83 \pm 0.36
90g	C= 2'-OMe	6.5 \pm 1.85
Chloroquine		1.50 \pm 0.01

†p>0.05 en comparaison avec CQ sans différence statistiquement significative.

Seize (16) des composés synthétisés ont présenté des valeurs de Cl₅₀ inférieures à 12 μ M, le dérivé **85d** se révélant être le plus actif, suivi par **85b**, avec des valeurs d'inhibition de la formation de la β -hématine de l'ordre de 1.81 \pm 0.83 et 2.1 \pm 0.48 μ M, respectivement, tous deux sans différence statistiquement significative par rapport à la chloroquine (CQ) (p>0.05)

Suite à ces bons résultats d'inhibition de la formation de la β -hématine *in vitro*, le test de Peters *in vivo* a été réalisé en utilisant les composés de chaque famille structurale possédant la plus basse Cl₅₀, en raison d'un nombre limité de rats de laboratoire. Cette expérience a été réalisée avec les dérivés **85b**, **85d**, **86**, **87**, **88** et **90g** (Tableau 3).

Le Test de Peters, ou Test de suppression de quatre jours, consiste en la détermination du potentiel antipaludique des composés étudiés sur la base de leur capacité à inhiber le développement de la parasitémie (%P) au

quatrième jour post-infection et de prolonger ainsi la capacité de survie des animaux infectés (exprimée en jours, DSPI) par comparaison avec un groupe contrôle infecté et non traité.

Tableau 3: Jours de survie post-infection (DSPI) et pourcentage de parasitémie au 4ème jour post-infection (%P) de rats de laboratoire NIH traités avec les dérivés ayant une activité inhibitrice de la formation de la β -hématine supérieure à 50%.

Traitement	DSPI	%P
Sol. Saline (contrôle infecté)	8.1 \pm 1.13	27.2 \pm 2.25
85b	16.7 \pm 2.16**	9.86 \pm 1.55***
85d	14.4 \pm 1.2**	12.05 \pm 2.36***
86	16.1 \pm 2.47*	9.14 \pm 2.82 ***
87	15.3 \pm 2.19*	15.51 \pm 2.37**
88	14.8 \pm 1.5**	15.98 \pm 2.48**
90g	15.2 \pm 2.28*	13.16 \pm 2.55**
Chloroquine (CQ)	30	0.28 \pm 0.15

(Les valeurs représentent la moyenne \pm EEM. *p<0,05 et **p<0,01, p<0.001 en comparaison avec des animaux infectés et non traités. CQ: animaux infectés et traités avec la chloroquine (20 mg/kg) (n=6). La dose utilisée pour les nouveaux dérivés a été de 20 mg/Kg).

Les résultats indiquent que tous les composés testés ont la capacité d'augmenter la survie chez les animaux infectés et de réduire légèrement la parasitémie au quatrième jour post-infection, ceux-ci étant comparés avec le groupe contrôle. Les composés les plus performants sont **85b** et **86**. La faible activité observée pourrait être liée à la faible solubilité de ces dérivés quinoléiques dans un milieu aqueux qui pourrait réduire leur biodisponibilité et modifier leurs propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques.

Quant à l'analyse de la relation structure activité (SAR), on peut voir que douze (12) des seize (16) composés (Tableau 2) sont des dérivés possédant un azote en position 4 de la quinoléine; ces analogues structuraux

de la chloroquine (CQ) sont les composés les plus actifs pour inhiber la formation de la β -hématine *in vitro*.

En ce qui concerne la nature des substituants portés par le cycle aromatique des benzoates, on peut remarquer que les composés ayant montré les meilleures activités possèdent des groupes méthoxy, ce qui nous permet de conclure que c'est un groupe nécessaire et important dans la structure, qui favorise l'inhibition de la formation de la β -hématine *in vitro* par le biais d'une possible interaction du type pont hydrogène avec un groupe polaire hémine.

Agradecimientos

Ante todo quiero agradecerle a Dios por darme la oportunidad, voluntad, coraje, valentía, perseverancia y amor para llegar aquí donde estoy ahora y poder finalizar este ciclo tan importante de mi vida. Lleno de infinitos aprendizajes muy valiosos en mi vida. Simplemente GRACIAS.

Le agradezco infinitamente a mis tutores de tesis el Dr. Jaime Charris y la Dra. Neira Gamboa de Dominguez por su apoyo, y por darme la oportunidad de desarrollar este hermoso proyecto, lleno de retos que he afrontado con mucha dedicación, paciencia y amor. Muchísimas gracias a las personas que estuvieron involucradas en la realización de este trabajo como lo son el Dr. Michael Mijares y el Dr. Juan Rodrigues por dedicarle de su preciado tiempo a la realización de las diferentes pruebas biológicas. Y la Profa. Gricela Lobo por su ayuda y compañía en el laboratorio.

Quiero hacer un homenaje muy especial a mi familia quienes siempre han creído ciegamente en mí, apoyándome en todos los retos que enfrento. No podía faltar darle las gracias a todos mis amigos que siempre estuvieron pendientes de que liberara todo mi estrés me distrajera y divirtiera un rato de vez en cuando. No tengo palabras para agradecer que sean parte de mi vida y que caminemos justos en este camino que llamamos vida.

Agradezco infinitamente al proyecto PCP y a mis tutores de Francia el Dr. Stephan Quideau y al Dr. Laurent Pouységu por todo su apoyo en mi estadía en Francia y después de esta, por todos los conocimientos y experiencias que tuve en Francia y por brindarme la oportunidad de ir. Así mismo agradezco de corazón a mis compañeros del grupo Quideau y otros grupos de investigación por hacer del laboratorio el lugar más divertido y alegre de Bordeaux, gracias por toda su comprensión y apoyo. Sin poder olvidar a nuestro jefe el Dr. Phillippe Pexiotto por toda su orientación y ayuda cuando más la necesite.

Miguel Rodriguez como podría agradecerte todo, no tengo palabras para todo lo que vivimos juntos, mi colega, mi amigo y hasta te considero mi hermano de la química, gracias por toda tu comprensión, amistad, apoyo y

abrazos. Y a Katuska Chavez por estar siempre presente y colaborar conmigo en todo lo que necesite. Le doy un especial agradecimiento a 3 profesoras de la Facultad de Farmacia, las cuales son Melina Monasterios, Marisol Gómez y Jenny De Nobrega. Les agradezco infinitamente por todo su apoyo, consejos y paciencia, las adoro.

Y por último y sin ser menos importante le agradezco a la Universidad Central de Venezuela y en especial a la Facultad de Farmacia por toda mi formación, y por inculcarme todo el profesionalismo y ética que me representa como profesora, y persona que soy hoy en día. Quiero darles mis profundos agradecimientos a la Universidad de Bordeaux por darme la oportunidad de tener la experiencia que tuve entre sus aulas, laboratorio y pasillos. Le doy gracias totales a todos los que formaron y forman parte de mi vida.

Índice General

Índice de Figuras	6
Índice de Tablas	8
Índice de Esquemas	9
Abreviaturas, Símbolos y Siglas	10
Resumen.....	14
Abstract.....	16
1. Marco Teórico.....	18
1.1 Quimioterapia del Cáncer.....	19
1.1.1 Biología de la célula cancerosa	22
1.1.2 Factores de riesgo y desarrollo de la enfermedad:.....	29
1.1.3 Diagnóstico.	30
1.1.4 Terapia Antineoplásica:.....	30
1.2 Quimioterapia de la Malaria.....	44
1.2.1 Síntomas.....	45
1.2.2 Ciclo de vida del <i>Plasmodium</i>	46
1.2.3 Terapia contra la malaria.....	47
1.3 Diseño teórico de compuestos	65
2. Objetivos.....	72
OBJETIVO GENERAL:	72
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	73
3. Resultados y discusión.....	75

3.1 Sección químico - sintética	75
3.1.1 Síntesis y caracterización de 3-[(7-cloroquinolin-4-il)sulfanil]etan-1-ol ...	75
3.1.2 Síntesis y caracterización de los derivados de benzoato de fenil sustituido 2-[(7-cloroquinolin-4-il)sulfanil]alquilo. 85 (a-m), 86 (a-p), 87(a-c), 88 (a-q) y 89 (a-c)	80
3.1.3 Síntesis y caracterización de los derivados benzoato de 2-[(7-cloroquinolin-4-il)sulfonil]alquilo (90-91).....	91
3.1.4 Síntesis y caracterización de los derivados benzoato de [(1-oxi-7-cloroquinolin-4-il)sulfonil]alquilo (92-93).	96
3.1.5 Síntesis y caracterización de los derivados de 2-{10-[(7-cloroquinolin-4-il)sulfanil]8-hidroxipropil}2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-ona (96).....	105
3.2 Sección Biológica	109
3.2.1 Prueba de actividad antineoplásica:	109
3.2.2 Actividad antimetabólica	114
4. Sección Experimental.....	119
4.1 Instrumentos y Reactivos	119
4.1.1 Cromatografía de capa fina (CCF):.....	119
4.1.2 Cromatografía de columna:.....	119
4.1.3 Punto de fusión:.....	119
4.2 Métodos espectroscópicos utilizados.....	120
4.2.1 Infrarrojo (IR):	120
4.2.2 Resonancia magnética nuclear (RMN):.....	120

4.2.3 Espectrometría de masas:	120
4.3 Sección químico-sintética	121
4.3.1 Procedimiento general para la obtención de los intermediarios (7– cloroquinolinil–4–iltio o amino)alquilalcohol (85-89).....	121
4.3.2 Procedimiento general para la obtención de los derivados benzoato de fenilsustituido 2-[(7-cloroquinolin-4-il)sulfanil]alcano 85 (a-m), 86 (a-p), 87 (a-c), 88 (a-q), 89 (a-c).....	127
4.3.3 Procedimiento general para la obtención de los derivados benzoato de 2-[(7-cloroquinolin-4-il)sulfinil]alquilo 90 (a-l) y 91 (a-j).	182
4.3.5 Procedimiento general para la obtención de los derivados 2-{3-[(7- cloroquinolin-4-il)sulfanil]-1-hidroxipropil}-indanosustituida-2,3-dihidro-1 <i>H</i> - inden-1-one 96a – 96e.	226
4.4 Sección Biológica	233
4.4.1 Pruebas de actividad Antineoplásica:	233
4.4.2 Pruebas de actividad antimalárica:	235
5. Conclusiones	237
6. Referencias bibliográficas	239
6. Anexos	252

Índice de Figuras

	Pagina
Figura 1: Alteraciones esenciales en la fisiología de una célula que dicta el crecimiento maligno	20
Figura 2: Estadísticas a nivel mundial y en Venezuela para el cáncer en 2012	21
Figura 3: Estadísticas de morbi-mortalidad de cáncer en Venezuela para el año 2012	22
Figura 4: Proceso de desarrollo de un tumor desde su fase inicial hasta el estadio IV y metástasis	22
Figura 5: Ciclo celular	24
Figura 6: Esquema de apoptosis y necrosis celular	27
Figura 7: Esquema de vascularización de tumor, angiogénesis	28
Figura 8: Representación gráfica de la metástasis	29
Figura 9: A) expresa la interacción entre el compuesto sintetizado y el bolsillo de la enzima Tirosina quinasa, B) Núcleo utilizado para el análisis	42
Figura 10: Porcentaje de variación en la tasa de mortalidad por Malaria 2000-2012.	44
Figura 11: Áreas enriesgo de contraer Malaria- Municipios según IPA, República Bolivariana de Venezuela 2014. Semana epidemiológica N° 44	45
Figura 12: Ciclo de vida de <i>Plasmodium</i>	46
Figura 13: Estructura química de la hemoglobina y del farmacóforo de la artemisinina	49
Figura 14: El mecanismo de GSH-dependiente de la desintoxicación hemo y el modo de acción antimalárica de CQ	54
Figura 15: Relación estructura actividad del núcleo 4-amino-7-cloroquinolina	56
Figura 16: Farmacomodulación empleando la técnica de homologación	66
Figura 17: Farmacomodulación empleando la técnica de ramificación	66
Figura 18: Bioisosterismo aplicando la Ley del desplazamiento del hidruro	67
Figura 19: Ejemplo de compuestos con grupos metoxi en el anillo aromático.	67

Figura 20: Ejemplos de compuestos con bioisosteros no clásico en el anillo aromático	68
Figura 21: Intermediarios de reacción 85-89	76
Figura 22: Comparación de espectros de los intermediarios de reacción a.- Espectros de RMN1H y b.- Espetros de RMN13C	78-79
Figura 23: Comparación de espectros de los compuestos bencilados en cuanto a la diferencia en la homologación de la cadena alifática. a.- Compuestos que se comparan b.- Espectro de RMN1H y c.- Espectro de RMN13C	88-89
Figura 24: Espectro de Masas del compuesto 86i	90
Figura 25: Espectro de Masa del compuesto 90f	95
Figura 26: Espectro de Masas del compuesto 92e	101
Figura 27: Comparación de los espectros de los compuestos 86i, 90f y 92e, reflejando la diferencia encontrada a medida de que se realizaron las oxidaciones. a.- Estructuras de los espectros, b.- Espectro de RMN1H, c.- Espectro de RMN13C	103-104
Figura 28: Compuestos que presentaron los mejores resultados en el ensayo de MTT en ambas líneas celulares (A549 y MCF-7)	113

Índice de Tablas

	Página
Tabla 1: Compuestos pertenecientes al grupo 85	81
Tabla 2: Compuestos pertenecientes al grupo 86	82
Tabla 3: Compuestos pertenecientes al grupo 87	83
Tabla 4: Compuestos pertenecientes al grupo 88	84
Tabla 5: Compuestos pertenecientes al grupo 89	85
Tabla 6: Compuestos pertenecientes al grupo 90	92
Tabla 7: Compuestos pertenecientes al grupo 91	93
Tabla 8: Compuestos pertenecientes al grupo 92	97
Tabla 9: Compuestos pertenecientes al grupo 93	98
Tabla 10: Compuestos finales derivados de 2-{3-[(7-cloroquinolin-4-il)sulfanil]-1-hidroxipropil}-indanosustituida-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (96)	106
es: Efecto citotóxico de los derivados sintetizados sobre líneas celulares A549 y MCF7a las 24 y 72 horas de tratamiento	110
Tabla 12: Efecto de los compuestos finales sobre la inhibición de la formación de β -hematina in vitro	115
Tabla 13: Días de sobrevivencia post-infección (DSPI) y porcentaje de parasitemias al 4to día postinfección (%P) de ratones NIH tratados con los derivados con actividad inhibitoria de la formación de β -hematina superior al 50%	117

Índice de Esquemas

	Página
Esquema 1: Esquema de síntesis para la obtención de los compuestos finales	70
Esquema 2: Patrón de fragmentación propuesto para el compuesto 86i	90
Esquema 3: Patrón de fragmentación propuesto para el compuesto 90f	96
Esquema 4: Patrón de fragmentación propuesto para el compuesto 93e	102
Esquema 5: Paso de MTT a Formazán con el uso de Succinato deshidrogenasa	110
Esquema 6: Síntesis de intermediarios de reacción (7-cloroquinolinil-4-iltio o amino) alquilalcohol (86-89)	121
Esquema 7: Síntesis de los compuestos benzoato de fenilsustituido 2-[(7-cloroquinolin-4-il)sulfanil]alcano	127
Esquema 8: Síntesis de los derivados 2-[(7-cloroquinolin-4-il)sulfinil]alquilo	182
Esquema 9: Síntesis de los derivados 2-[(1-oxi-7-cloroquinolin-4-il)sulfonil]alquilo	205
Esquema 10: Síntesis de los derivados 2-{3-[(7-cloroquinolin-4-il)sulfanil]-1-hidroxipropil}-indanosustituida-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona	227

Abreviaturas, Símbolos y Siglas

%	Porcentaje
%IFB	Porcentaje de inhibición de la formación de β -hematina
°C	Grados centígrados
$\mu\text{g/mL}$	Microgramos por mililitros
μL	Microlitros
μM	Micromolar
A 549	Línea celular de cáncer de pulmón
ADN	Ácido Desoxiribonucleico
ANKA	Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos
Ar	Argón
ARN	Ácido Ribonucleico
As_2O_3	Trióxido de arsenico
Atm	Atmosfera
c	Cuartete
$\text{C}(\text{CH}_3)_3$	Tertbutil
CDCl_3	Cloroformo deuterado
CF_3	Trifluorometil
CH_2Cl_2	Diclorometano
CH_3	Metil
CI_{50}	Concentración inhibitoria media
Cl	Cloro
cm^{-1}	Centímetro recíproco
COSY	Correlación espectroscópica
CQ	Cloroquina
cy	Ciclohexano
d	Días
<i>d</i>	Doblete
DCM	Diclorometano
<i>dd</i>	Doblete de doblete
DEPT	Mejora sin distorsión por tranferencia de polarización
diCH_3	Dimetil

diCl	Dicloro
DIEA	Diisopropiletilamina
diOMe	Dimetoxi
DMAP	Dimetilaminopiridina
DMF	Dimetilformamida
DMP	Dess-Martin periodinano
DMSO	Dimetilsulfoxido
DMSO-<i>d</i>₆	Dimetilsulfóxido deuterado
DO	Densidad óptica
Dr	Doctor
DSPI	Días de supervivencia post-infección
<i>dt</i>	Doblete de triplete
EDCI	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimina
EGFR	Receptor del factor de crecimiento epidérmico
Eq	Equivalente
EtOAc	Acetato de etilo
EtOH	Etanol
exc	Exceso
F	Flúor
FM	Formula molecular
g	Gramos
g/mol	Gramos/mol
h	Horas
H	Hidrógeno
HeLa	Henrietta Lacks, tipo particular de células de cultivo celular
HETCOR	Heteronuclear correlated spectroscopy
IBX	Ácido iodoxibenzoico
ip	Intraperitoneal
IPA	Incidencia parasitaria anual
IR	Infrarrojo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
KBr	Bromuro de potasio
LDA	Diisopropilamino de litio

LNCaP	Línea celular de cáncer de próstata
m	Multiplete
M	Molar (molaridad)
MCF-7	Línea celular de cáncer de mamas
m-CPBA	Ácido meta-cloroperbenzoico
MDA-MB231	Línea celular de cáncer de mamas
mg	Miligramos
mg/Kg	Miligramos por kilogramo de peso
MgSO₄	Sulfato de magnesio anhidro
MHz	Megahertz
min	Minutos
mL	Mililitros
mM	Milimolar
mmol	Milimolar
MTT	Método del bromo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio
n	Numero
N	Normal (normalidad)
N₂	Nitrógeno
Na₂S₂O₃	Tiosulfato de sodio
NaCl	Cloruro de sodio
NaHCO₃	Bicarbonato de sodio
NaOH	Hidroxido de sodio
n-BuLi	n-butillitio
NH	Amino
nm	Nanómetros
NO₂	Nitro
OMe	Metoxi
OMS	Organización Mundial de la Salud
PBS	Buffer fosfato salino
PD-EDGF	Factor de crecimiento endotelial vascular derivado de plaquetas
PM	Peso molecular
ppm	Partes por millón

RMN	Resonancia magnética nuclear
RMN¹³C	Resonancia magnética nuclear de carbonos
RMN¹H	Resonancia magnética nuclear de protones
S	Azufre
s	Singlete
sa	Singlete ancho
sext	Sextuplete
SFB	Suero fetal de bovino
SIBX	Ácido iodoxibenzoico estabilizado
t	Triplete
t.a	Temperatura Ambiente
td	Triplete de doblete
THF	Tetrahidrofurano
TNF	Factor de necrosis tumoral
TNM	T (tumor primario), N (compromiso linfonodos regionales), M (metástasis a distancia)
triOMe	Trimetoxi
UV	Ultravioleta
VEGF	Factor de crecimiento endotelial vascular
β	Beta
δ	Desplazamiento químico

Resumen

En el presente trabajo se describe la síntesis de una serie de derivados de 7-cloroquinolinil-4-alkiliden y benzoatos, con potencial actividad citotóxica-antitumoral y antimalárica. La estrategia de síntesis se fundamentó en una síntesis lineal de tres pasos, en donde los alquilalcoholes intermediarios (**85-89**), se obtuvieron por medio de una reacción de sustitución nucleofílica aromática sobre la 4,7-dicloroquinolina. El paso siguiente implicó una reacción de esterificación modificada de Steglich, mediante el uso de (EDCI) como agente activante consiguiendo los ésteres correspondientes (**85a-m**, **86a-p**, **87a-c**, **88a-q** y **89a-c**). Los compuestos con el azufre en la posición 4 del anillo quinolínico fueron oxidados total y parcialmente, usando para ello el ácido m-cloroperbenzoico. El rendimiento final estuvo en el orden de 65% y 80%. La estrategia empleada para obtener los derivados (**96a-e**), se fundamentó en una síntesis convergente, en donde los aldehídos respectivos se obtuvieron oxidando el intermediario **88**, con el reactivo de Dess-Martin, para luego realizar la condensación con enolatos de Litio de las diferentes indanonas sustituidas, permitiendo obtener los respectivos alcoholes como una mezcla diastereoisomérica; los rendimientos de la mezclas de diastereoisómeros finales estuvieron en el orden de 65%.

En lo que respecta a la evaluación biológica de los compuestos finales como potenciales citotóxicos-antineoplásicos *in vitro* y antimaláricos *in vitro* e *in vivo*; se evidenció que para las líneas celulares **A549** y **MCF-7**, catorce (14) del total de compuestos evaluados presentaron valores de Cl_{50} por debajo de los 50 μ M, tres de estos compuestos **91d**, **93d** y **93e**, presentaron la mejor actividad, con valores en el orden de 26.56 y 20.88; 23.46 y 14.43; 31.55 y 22.69 μ M a las 24 y 72 h como citotóxicos contra la línea celular **A549** respectivamente, mientras que para la línea celular **MCF-7** los valores de Cl_{50} , estuvieron en el orden de 21.46 y 14.39; 13.88 y 9.19; 17.97 y 10.05 μ M a las 24 y 72 h respectivamente.

En la evaluación de la actividad antimalárica como inhibidores de la formación de β -hematina *in vitro*, dieciséis (16) del total de compuestos evaluados, presentaron valores de Cl_{50} menores a 12 μ M, siendo el más activo

el derivado **85d** con un valor de $1.81 \pm 0.83 \mu\text{M}$. Para la evaluación antimalárica *in vivo* (Test de Peters), se tomaron los compuestos con la CI_{50} más baja en cada familia; los resultados muestran que tanto para el tiempo de supervivencia post infección (DSPI) como para el porcentaje de parasitemia (%P), todos los compuestos evaluados mostraron resultados marginales al ser comparado con la cloroquina. En este grupo sobresalen los compuestos **85b** y **86** con valores para el **85b** en el orden de 16.7 ± 2.16 y 9.86 ± 1.55 en cuanto a DSPI y %P respectivamente, mientras que el compuestos **86** presento un valor de 16.1 ± 2.47 y 9.14 ± 2.82 de DSPI y %P respectivamente.

Abstract

The present investigation describes the synthesis of a series of derivatives of 7-chloroquinolinyl-4-alkylidene and benzoates, with potential cytotoxic-antitumor and antimalarial activities. The synthesis strategy was based on a linear three-step procedure, where the intermediate alkyl alcohols (**85-86**), were obtained by a reaction of aromatic nucleophilic substitution on the 4,7-dichloroquinoline. The following reaction step involved Steglich esterification modified, using (EDCI) as activating agent getting the corresponding esters (**85a-m**, **86a-p**, **87a-c**, **88a-q** y **89a-c**). The compounds with sulfur in position 4 of the quinoline ring were oxidized total or partially using m-chloroperbenzoic acid. The final yield was in the order of 65% and 80%. The strategy employed to obtain the derivatives (**96a-e**), was based on a convergent process, wherein the respective aldehydes were obtained by oxidizing the intermediate **88**, with Dess-Martin reagent, then perform condensation with lithium enolates different indanones replaced, the final aldol were obtained as a diastereoisomeric mixture, with a yields in the order of 65%.

With regard to anticancer-cytotoxic *in vitro* and antimalarial *in vitro* and *in vivo* biological evaluation of the final compounds as potential; became apparent that for cell lines **A549** and **MCF-7**, fourteen (14) of all compounds tested had IC₅₀ values below 50 μ M, three of those **91d**, **93d** and **93e**, presented the best activity, with values in the order of 26.56 and 20.88; 23.46 and 14.43; 31.55 and 22.69 μ M at 24 and 72 h as cytotoxic against cell line **A549** respectively, whereas against cell line **MCF-7** IC₅₀ values were in the order of 21.46 and 14.39; 13.88 and 9.19; 17.97 and 10.05 μ M at 24 and 72 h respectively.

In the assessment of antimalarial activity *in vitro*, sixteen (16) of all compounds tested, they showed IC₅₀ values less than 12 μ M, the most active derivative **85d** with a value of 1.81 ± 0.83 μ M. For evaluation malaria *in vivo* (Peters test), compounds with IC₅₀ lower in each family were taken, the results show that both the survival time to the percentage of parasitemia, all tested compounds showed marginal results to be compared with chloroquine. In this group the compounds protrude **85b** and **86** with values in the order of $16.7 \pm$

2.16 and 9.86 ± 1.55 in terms DSPI and % P respectively, while the present compounds 201 16.1 ± 2.47 and 9.14 ± 2.82 DSPI and %P respectively.

1. Marco Teórico

Desde tiempos inmemoriales el hombre viene observando y estudiando el funcionamiento de su cuerpo, no solamente cuando está enfermo, sino también cuando goza de salud. Para poder aliviar o curar a una persona enferma, ha utilizado elementos de la naturaleza que le han permitido alcanzar la curación en algunos casos.

En los últimos 100 años de investigación y estudio del organismo humano la ciencia ha desarrollado técnicas que hoy día nos permiten conocer cuál es la composición química de aquellos elementos de la naturaleza presentes en plantas, animales y minerales que poseen cualidades medicinales para el hombre. Esto ha permitido identificar, aislar, sintetizar y desarrollar una gran cantidad de compuestos químicos, muchos de los cuales aunque presentan una estructura química similar, son más activos que otros frente a su blanco terapéutico.

Una gran cantidad de la literatura científica sobre este tema pertenece al área de la química, en cuanto al estudio de productos naturales y síntesis de nuevos compuestos. También en el área de la biología se han realizado grandes avances científicos, y en particular nos interesan los estudios relacionados con el comportamiento de los parásitos cuando invaden a sus hospedadores, el desarrollo del fenómeno de la resistencia a los fármacos en uso, el efecto sobre las enzimas involucradas en los procesos, los mecanismos de acción de los efectos farmacológicos de los compuestos en estudio, entre otros aspectos, siempre con el objetivo de obtener los compuestos químicos que ayuden a mantener la salud de animales y humanos.

Estos objetivos han motivado e impulsado en los últimos tiempos a los Químicos medicinales a investigar y desarrollar compuestos químicos que presenten una positiva y destacada actividad biológica contra ciertas enfermedades de importancia para el hombre. Dentro de ellas, caben destacar el cáncer y la malaria, las cuales han recibido una muy significativa atención debido a la alta incidencia de casos a nivel mundial.

A pesar de que estas patologías, cáncer y malaria, son muy diferentes en cuanto a su etiopatogenia, presentan algunas semejanzas tales como la alta

tasa de proliferación (rapidez con que desarrolla la enfermedad), la capacidad del patógeno o del tumor a desarrollar el fenómeno de la resistencia a los fármacos empleados para su tratamiento y control, así como la capacidad para evadir la respuesta inmunológica que desarrolla el sistema encargado. En cuanto a su respuesta farmacológica, muestran sensibilidad a núcleos farmacofóricos semejantes entre sí. Este último aspecto, ha llamado la atención en el área de la química medicinal, especialmente en la síntesis orgánica, por lo que se han propuesto diferentes núcleos farmacofóricos y ensayado sus propiedades como antimitóticos y como citotóxicos – antitumorales.¹

1.1 Quimioterapia del Cáncer.

El cáncer es una enfermedad que a lo largo del Siglo XX y XXI ha mostrado altos índices de mortalidad a nivel mundial. Dicha enfermedad se caracteriza por el crecimiento descontrolado de células anormales con una alta tasa de multiplicación o proliferación celular. Se ha reportado una gran diversidad de tipos de cáncer, dependiendo del sitio del cuerpo donde éste se desarrolle.²

El genotipo de una célula normal puede ser alterado en diez aspectos esenciales, con lo que las características biológicas normales de la célula son severamente modificadas (**Figura 1**). Dentro de las alteraciones más notables se incluyen: su elevada tasa de multiplicación celular, la evasión de la apoptosis o resistencia a este tipo de muerte celular, la falta de respuesta a los supresores de crecimiento, la inducción de la angiogénesis, su capacidad proliferativa ilimitada, su capacidad para la invasión celular o metástasis, entre otros. Cada uno de estos cambios fisiológicos transforma a las células humanas normales en células malignas que son las que desarrollan los tumores.³



Figura 1: Alteraciones esenciales en la fisiología de una célula que dicta el crecimiento maligno.³

Según las estadísticas de la Organización Mundial de la Salud (OMS), el cáncer es una de las primeras causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial, con 14 millones de nuevos casos para el año 2012 y 8.2 millones de muertes relacionadas con dicha patología. Se estima, que el número de nuevos casos aumente en aproximadamente un 70% en los próximos 20 años.⁴ En Venezuela el cáncer también constituye una de las causas más frecuentes de muerte. Los reportes indican que una de cada siete personas, presentan riesgo de morir por cáncer, y uno de cada veinte (20) hombres podrían tener cáncer de próstata. **Figuras 2 y 3**

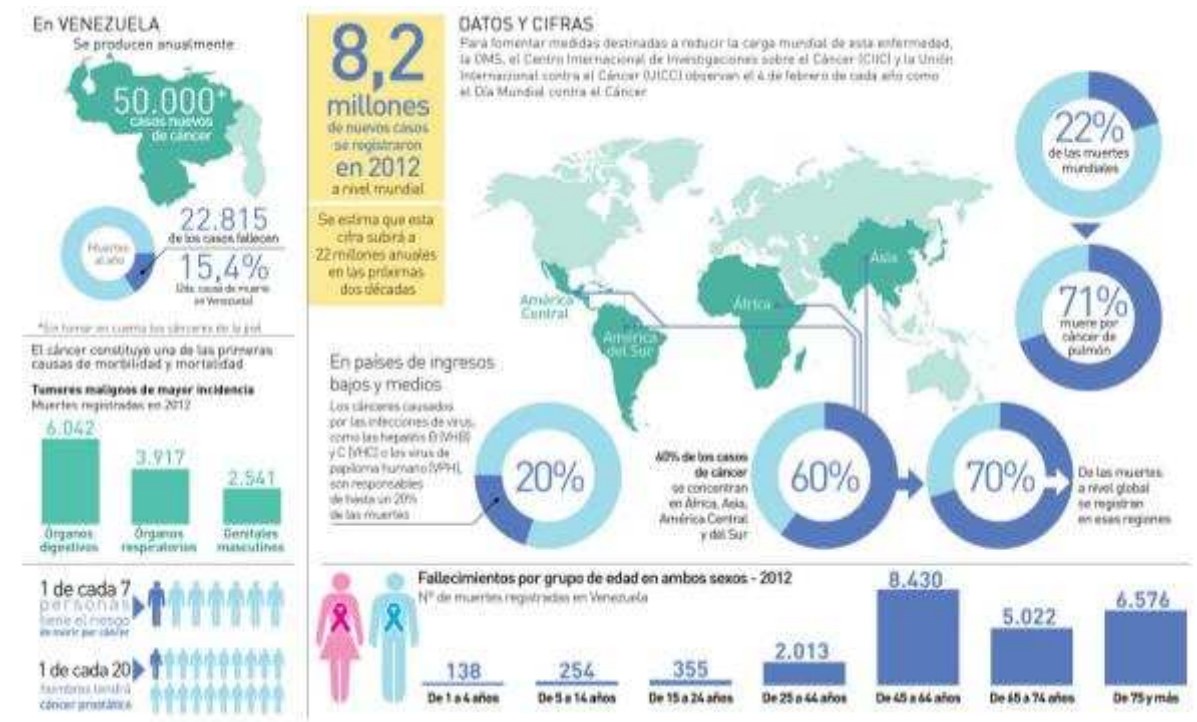


Figura 2: Estadísticas a nivel mundial y en Venezuela para el cáncer en 2012.⁴

En la **Figura 3** se puede observar que en Venezuela, para el año 2012, el sexo masculino presentaba una alta tasa de morbilidad por cáncer de órganos digestivos (comprenden desde la boca al ano), órgano genital (gonadas) y sistema respiratorio (comprenden tráquea, bronquios, bronquiolos y pulmones); mientras que la mortalidad estimada para el cáncer de órganos digestivos es de 3222 casos, seguido por el cáncer de órgano genital con 2541 casos y del sistema respiratorio con 2448 casos.⁵

Con respecto a las mujeres, la mayor tasa de morbilidad la conforman el cáncer de órganos digestivos, órgano genital reproductivo (comprenden gónadas, genitales internos y externos) y los tumores de mamas. Las defunciones a causa del cáncer de órganos digestivos estuvieron en el orden de 2820 casos, el correspondiente a glándula mamaria en 2067 casos y el de órganos genitales con 2393 casos. Estas cifras demuestran la gran incidencia de esta enfermedad en nuestro país por lo que es de gran importancia su estudio.⁵

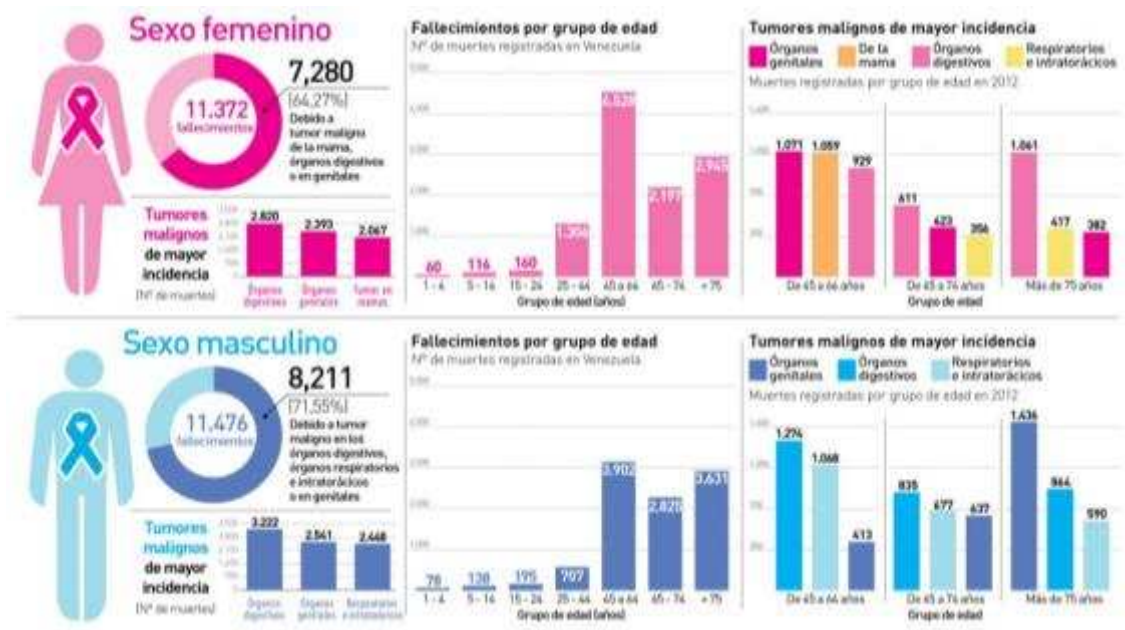


Figura 3: Estadísticas de morbi-mortalidad de cáncer en Venezuela para el año 2012.⁵

1.1.1 Biología de la célula cancerosa

Para entender las bases moleculares del cáncer, el mecanismo de acción de los agentes quimioterapéuticos y los mecanismos de la quimioresistencia es necesario conocer los procesos que regulan la biología de las células cancerosas.⁶

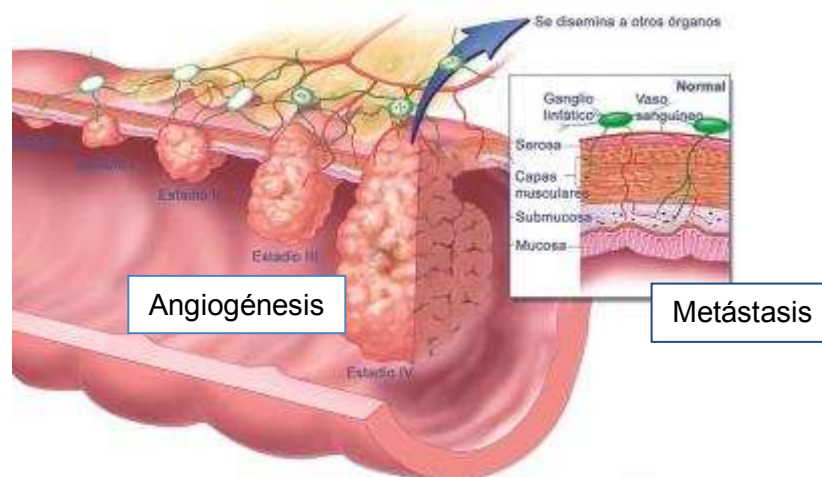


Figura 4: Proceso de desarrollo de un tumor desde su fase inicial hasta el estadio IV y metástasis.⁷

1.1.1.1 Ciclo celular:

Las células eucariotas nacen, crecen, se reproducen y mueren; este proceso es conocido como *Ciclo Celular*. La etapa de la división celular o reproducción consta de tres fases y se inicia con la *interfase*, continua con la *mitosis* y termina con la *citocinesis*. El tiempo de la división celular es muy variable y depende del tipo de célula en cuestión. Esta característica es de gran importancia ya que las células tumorales del cáncer se reproducen de la misma manera, aunque el tiempo es más corto y de forma descontrolada.⁸ Hay que considerar que bajo condiciones normales existe un equilibrio entre la reproducción celular y la apoptosis (muerte celular programada).⁹

A menudo se pueden presentar mutaciones que afectan el funcionamiento celular, lo que puede disparar la reproducción o bloquear las vías de diferenciación celular. Sin embargo, las células normales cuentan con un mecanismo protector cuyo propósito es reparar el daño celular; estas vías o mecanismos de reparación suelen ser anormales en las células cancerosas. Bajo condiciones normales, cuando una célula normal ha sufrido grandes daños que no pueden repararse, entonces se activa una vía o mecanismo de muerte celular programada para evitar.

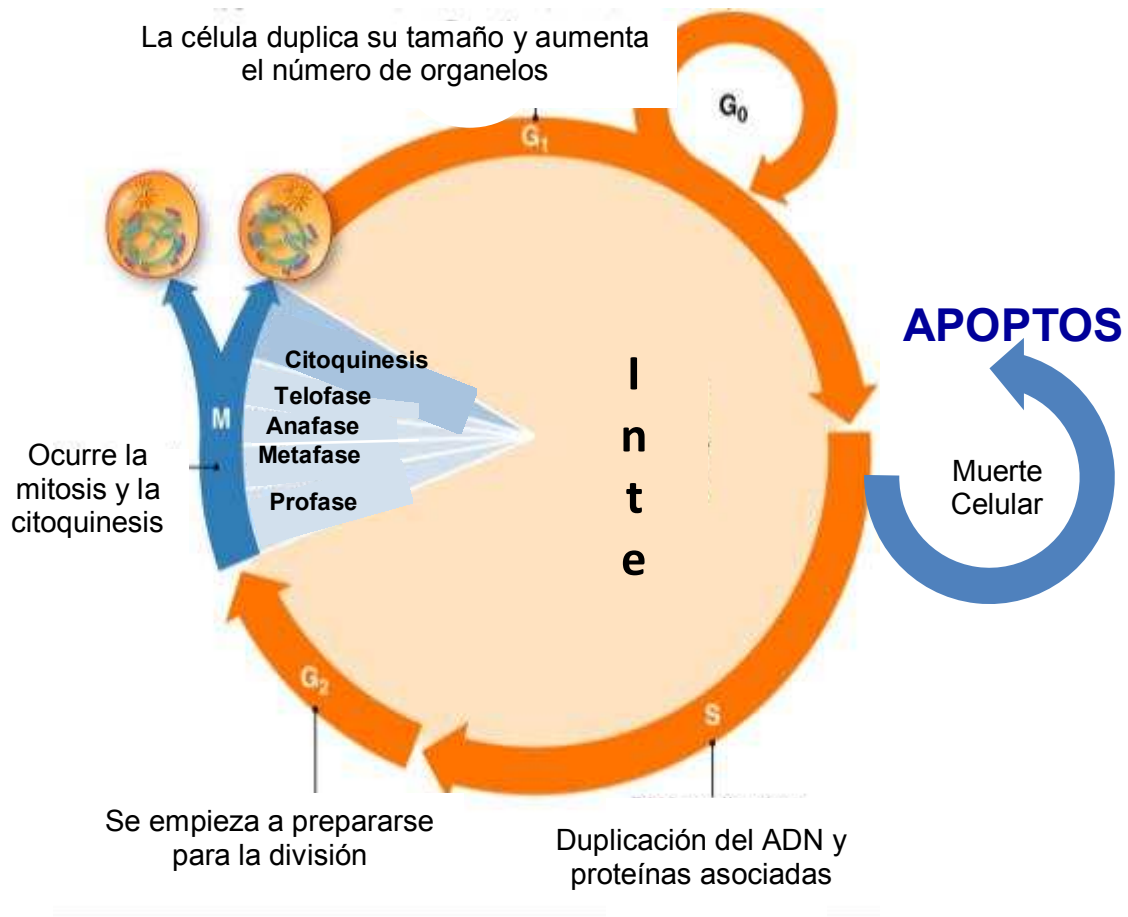


Figura 5: Ciclo celular.⁸

En el ciclo celular la división celular está regulada y es fundamental para el organismo, no solamente para generar nuevas células durante el desarrollo embrionario, sino también, para reemplazar las células muertas o dañadas en los organismos adultos.⁹ Dentro de este ciclo se distinguen varias fases: la fase G₀ o de reposo, cuando las células permanecen sin dividirse, aunque pueden iniciar la división celular cuando sea necesario. La Interfase abarca cerca del 90% de todo el Ciclo Celular, en ella la célula crece y replica sus cromosomas preparándose para la división celular. La interfase se divide en tres sub-fases,

- I. Fase G₁, la célula crece, forma proteínas y organelos. Es llamada pre-síntesis, ya que se produce el ARN necesario para comenzar la siguiente fase.
- II. Fase S es donde se da la duplicación de los cromosomas.

III. Fase G₂ de post-síntesis, es donde la célula continua con su crecimiento, el núcleo se organiza para entrar en la Fase M o Mitosis donde se da la división celular.

La fase mitótica se divide en cinco etapas que corresponden a la profase, pro-metafase, metafase, anafase y telofase para posteriormente entrar en la citocinesis donde se separan las dos nuevas células completas, las cuales iniciaran el ciclo celular nuevamente.^{8, 11} El ciclo completo puede durar desde 12 horas hasta meses o años.

Las células cancerosas desarrollan la capacidad de activar los agentes oncogenos, los cuales modifican el ciclo celular cuando se suprime el gen regulador de la reproducción. Al modificar el normal funcionamiento celular se obtiene como resultado una división celular desenfrenada y la consecuente invasión local o a distancia de las células cancerosas. En estos casos las mutaciones que favorecen la angiogénesis, están mediadas por los factores de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor de crecimiento endotelial vascular derivado de plaquetas (PD-EDGF) y la adhesión intercelular, esto es decisivo en la agresividad local de la enfermedad y la capacidad metastásica del tumor.⁹

1.1.1.2 Apoptosis vs Necrosis:

La apoptosis es la manifestación fisiológica de la muerte celular programada, es un proceso genéticamente regulado, el cual se activa para la renovación celular de los tejidos. La apoptosis es importante para el control de la cantidad y proliferación de las células del desarrollo normal de todo el organismo, además, a través de este mecanismo se eliminan las células infectadas, mutadas o dañadas. En el proceso de apoptosis la célula se condensa y reduce su tamaño, se colapsa el citoesqueleto, la membrana nuclear se destruye, el ADN se fragmenta y finalmente la superficie de la célula cambia de manera que es reconocida por las células macrófagos para ser fagocitada y eliminada.^{8, 12} Durante el proceso de apoptosis se consume energía y se sintetizan nuevas proteínas. Este proceso, que implica importantes cambios morfológicos, es relativamente rápido, sucede en menos de 24 horas. El proceso de apoptosis presenta varias fases, dentro de las cuales están involucrados cambios morfológicos y bioquímicos mediados por

caspasas. Para que estos efectores se disparen es necesario que el equilibrio entre vida y muerte se rompa por la interacción de los activadores de muerte celular por vía extrínseca (activada por los receptores del factor de necrosis tumoral (TNF), entre otros) o intrínseca (iniciada por la liberación de citocromo c entre otros, desde el espacio inter-membranoso mitocondrial activado por estímulos nocivos, como son daño del ADN, pérdida de adherencia a la matriz extracelular, proliferación inducida por oncogenes y la privación de factores de crecimiento). Estos efectores convergen para activar a las caspasas, inicialmente la caspasa 3, que a su vez activa en cascada las caspasas. Este proceso finaliza con la fagocitosis de la célula apoptótica.

La necrosis es un modo de morir diametralmente opuesto a la apoptosis pues se trata de un proceso desordenado. A diferencia de la apoptosis, una célula que entra en necrosis toma agua del exterior, se expande produciéndose la fractura de la membrana plasmática y la liberación del contenido citoplasmático. Los orgánulos, incluyendo al núcleo también se expande en lugar de condensarse y la cromatina no es procesada ordenadamente como en la apoptosis. Esta degradación del ADN es más tardía y da como resultado fragmentos de tamaño más continuo, en lugar del efecto "escalera" de la apoptosis; también falla el aporte de energía y la síntesis de proteínas se interrumpe, debido al gran daño celular y se genera una respuesta inflamatoria.^{9, 10, 12, 13}

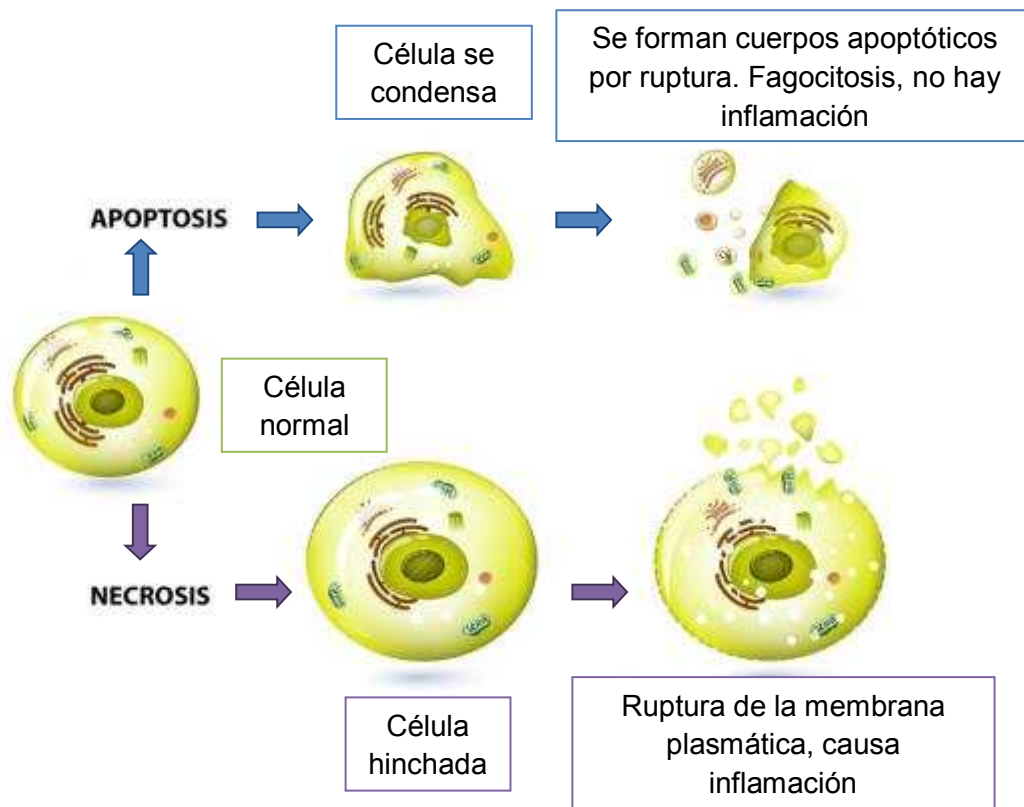


Figura 6: Esquema de apoptosis y necrosis celular.¹²

1.1.1.3 Angiogénesis:

Angiogénesis o gemación endotelial, se caracteriza por el nacimiento de nuevos vasos sanguíneos o capilares a partir de las vénulas post-capilares pre-existentes. Un elemento decisivo en el crecimiento de los tumores primarios y la formación de sitios metastásicos, es la activación angiogénica, que no es más que, la capacidad del tumor de favorecer la formación de esos nuevos capilares a partir de los pre-existentes. La actividad angiogénica favorece el equilibrio dinámico hacia los factores pro-angiogénicos de la formación de vasos. La angiogénesis consta de varios pasos que incluyen: la estimulación de las células endoteliales por factores de crecimiento, la degradación de la matriz extracelular por proteasas, la proliferación de células endoteliales y migración hacia el tumor, para la formación de nuevos conductos capilares.

Los vasos sanguíneos tumorales no son normales; tienen una estructura y un flujo sanguíneo alterado, debido a un desequilibrio del VEGF y las angiopoyetinas.^{10, 14}

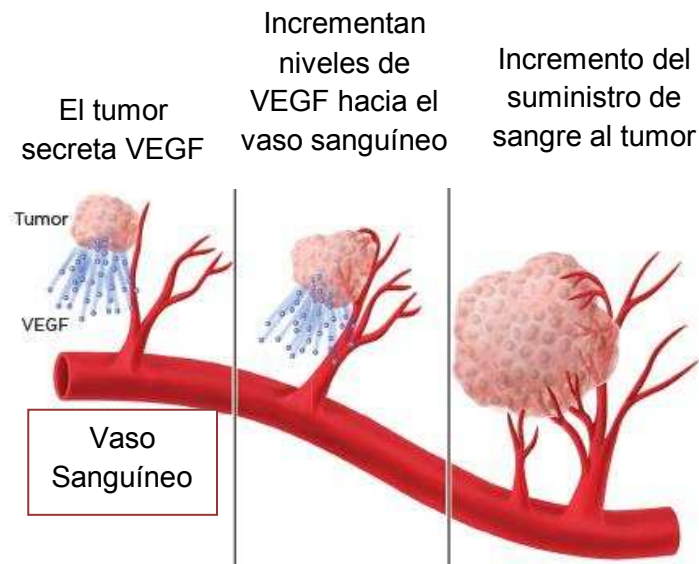


Figura 7: Esquema de vascularización de tumor, angiogénesis.¹⁴

Recientemente, la comunidad científica ha centrado su atención en el descubrimiento de proteínas endógenas inhibitoras de la angiogénesis como una nueva y prometedora modalidad terapéutica contra el cáncer. A finales del Siglo XX se dieron a conocer dos compuestos de origen proteico llamados angiostatina y endostatina, que presentaron una potente actividad antiangiogénica, capaz de suprimir el crecimiento de los tumores primarios e incluso, de metástasis a distancia.¹⁴

1.1.1.4 Metástasis:

La metástasis presenta tres características principales en la invasión de los tejidos: la adhesión celular a la membrana basal, la proteólisis local de la membrana celular y el movimiento de la célula a través de la brecha abierta en la membrana. Las células malignas que logran llegar al sistema circulatorio deben entonces repetir esos pasos en un sitio distante y generar vasos sanguíneos que brinden soporte al crecimiento local. El paso limitante de la velocidad de producción de la metástasis es la capacidad de las células tumorales para sobrevivir y expandirse en el nuevo microambiente. Esta fase se puede desarrollar en pacientes que presentan un cáncer avanzado.^{10, 15}

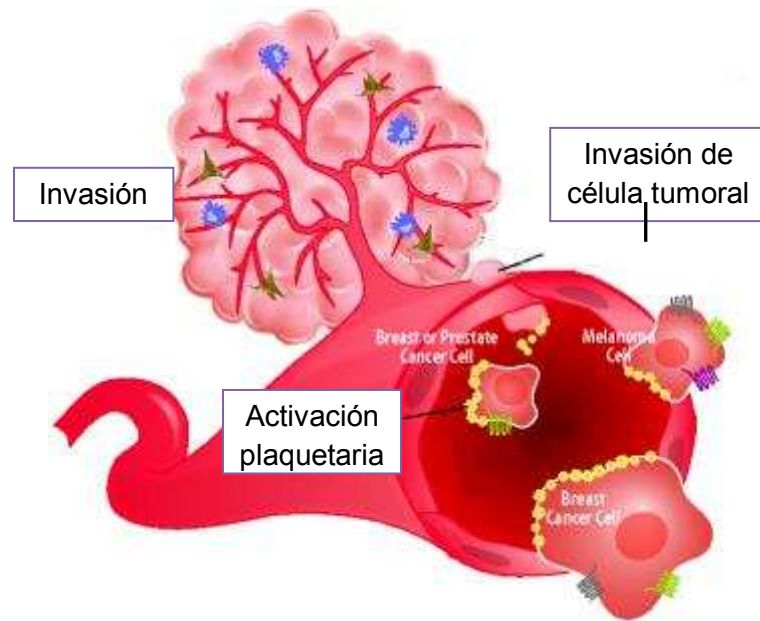


Figura 8: Representación gráfica de la metástasis.¹⁵

1.1.2 Factores de riesgo y desarrollo de la enfermedad:

Conocida la biología de las células malignas, es necesario indicar los factores que conllevan al desarrollo de esta patología. Existen muchas teorías de las causas, dentro de las que cabe mencionar:

1. Mutación de una célula somática.
2. Diferenciación celular por alteraciones genéticas.
3. Activación por virus.
4. Células destinadas a ser malignas.
5. Factores exógenos como lo son los agentes químicos, físicos y biológicos.
6. Factores endógenos
 - a. Factor hereditario.
 - b. Factor inmunitario, se observa en individuos infectados con SIDA o trasplantados.
 - c. Factores hormonales, como el desarrollo de tumores hormono-dependientes como lo son cáncer de mama, adenocarcinoma de endometrio, próstata, entre otros. Esto se puede deber a cambios en el estilo de vida donde se incluye consumo excesivo de alcohol y tabaco, entre otros.

- d. Factores nutricionales: íntimamente relacionados con los hábitos de alimentación del paciente. Como por ejemplo tenemos las dietas con alto contenido de grasas y alimentos enlatados, entre otras.¹⁵

1.1.3 Diagnóstico.

Cuando se realiza un diagnóstico clínico se debe identificar si el tumor es maligno o benigno y a que tipo pertenece. Los tumores malignos se caracterizan por invadir nuevos tejidos provocando metástasis.¹⁵

Es importante identificar la localización del tumor en el cuerpo del paciente. Para ellos existe una variedad de sistemas de diagnósticos dentro de los cuales están:

1. Diagnóstico precoz: éste es realizado en personas sanas de forma regular debido a que poseen un alto riesgo de desarrollar la enfermedad, para lo que se practica un examen específico, a fin de detectar la enfermedad en sus inicios.
2. Diagnóstico clínico de confirmación o de exclusión de la presencia del tumor: se toma una muestra del tejido tumoral y se realiza un análisis al microscopio mediante técnicas histo-patológicas. Este tipo de diagnóstico debe realizarse ante la menor sospecha de la existencia de un tumor.
3. Diagnóstico de extensión tumoral: este dependerá del tratamiento que se le dé al paciente. En este tipo de diagnóstico se establece la clasificación del tumor por TNM con respecto al estadio evolutivo de la enfermedad, a partir del tamaño del tumor primario (T), presencia de metástasis ganglionar (N) y la presencia de metástasis en órganos distantes (M).
4. Diagnóstico de extensión: realizado en casos de pacientes que se encuentran en estado avanzado de la enfermedad a fin de evaluar la respuesta terapéutica a los tratamientos aplicados.
5. Seguimiento de enfermos tratados y/o curados: permiten detectar precozmente una posible recaída.¹⁵

1.1.4 Terapia Antineoplásica:

Para el tratamiento del cáncer se dispone de diferentes opciones, donde no solo existe una terapia medicamentosa rigurosa, sino que también están otros tratamientos, entre los que se indican:

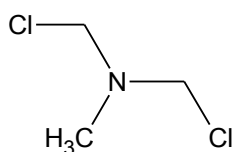
- Cirugía: se realiza el estudio histológico del tumor y de esta forma se obtiene el diagnóstico. La aplicación de la cirugía permite extirpar totalmente el tumor identificado.
- Radioterapia: se puede utilizar para la posible erradicación de tumores localizados si éstos son sensibles a la radiación o como tratamiento complementario a la cirugía. Entre las radiaciones utilizadas se encuentran la generada por la bomba de cobalto, el acelerador lineal de electrones y el betatrón, entre otras. Con ellos se puede irradiar cualquier parte del cuerpo sin importar la profundidad. El procedimiento es capaz de irradiar en el punto exacto sin necesidad de dañar otros tejidos sanos próximos.
- Quimioterapia: está definida como el uso de compuestos químicos (fármacos) que presentan la capacidad de eliminar a las células que están en división celular activa.^{16, 17}

Conociendo la biología de las células cancerosas, se expondrán a continuación los medicamentos utilizados en la terapia antineoplásica, tomando en consideración que un agente antineoplásico se define como todo compuesto capaz de afectar las células malignas, respetando relativamente a las células sanas del organismo. Estos compuestos presentan su blanco de acción en las células cancerosas así como en las células normales de crecimiento rápido del organismo que también son afectadas por su semejanza en cuanto a tasa de replicación, por lo que esta terapia presenta una especificidad relativa.¹⁸

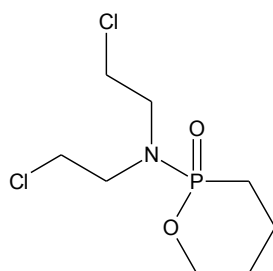
1.1.4.1 Agentes Alquilantes:

Estos agentes poseen la propiedad de ser electrófilos fuertes que darán reacciones con formación de enlaces covalentes, como las alquilaciones con grupos fosfatos, amino, sulfhídrico e hidroxilo, entre otros, en el núcleo celular. Las bases nitrogenadas del ADN que presentan en su estructura grupos amino, atacan nucleofílicamente a los agentes alquilantes, lo que provoca la alquilación de las bases nitrogenadas, inhibiendo así todas sus funciones. Estos agentes alquilantes se activan por una reacción de sustitución nucleofílica intramolecular, formando un intermediario cíclico altamente reactivo. Dentro de este grupo se encuentran: las mostazas nitrogenadas, las etiléniminas, los alquilsulfonatos, los nitrosoureas y los derivados triazenos.^{10,}

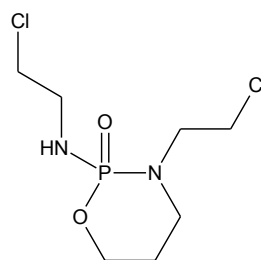
Entre las mostazas nitrogenadas se encuentra la mecloretamina(**1**), la ciclofosfamida(**2**), la ifosfamida(**3**), el clorambucilo(**4**) y el melfalan(**5**). Dentro de un segundo grupo tenemos a la trietilenmelamina, el trietileno fosforamida(**6**) y la altretamina también conocida como la hexametilmelamina(**7**). El tercer grupo está conformado por el busulfán, así como en el cuarto grupo se encuentra la carmustina(**8**), la lomustina(**9**) y la semustina(**10**). Para finalizar tenemos el grupo de los triazenos constituido por la dacarbazina(**11**).¹⁹⁻²¹



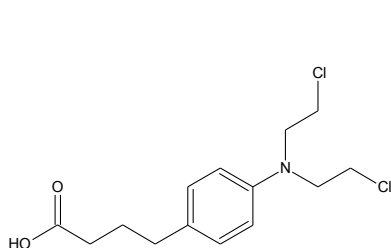
1



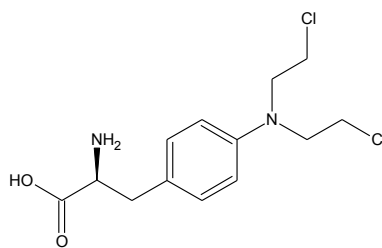
2



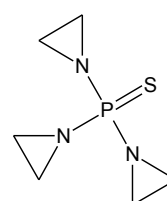
3



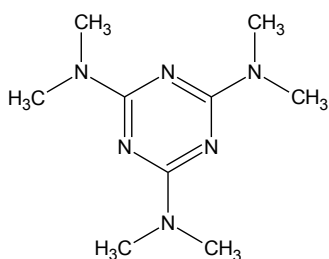
4



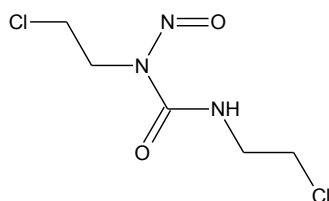
5



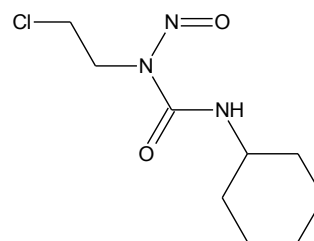
6



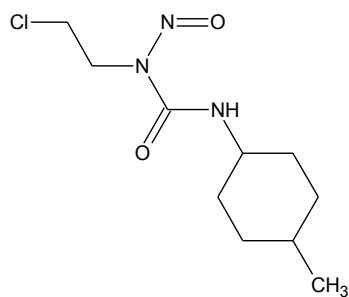
7



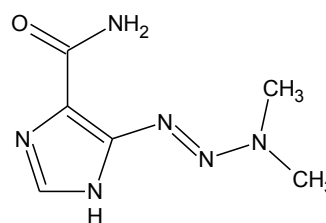
8



9



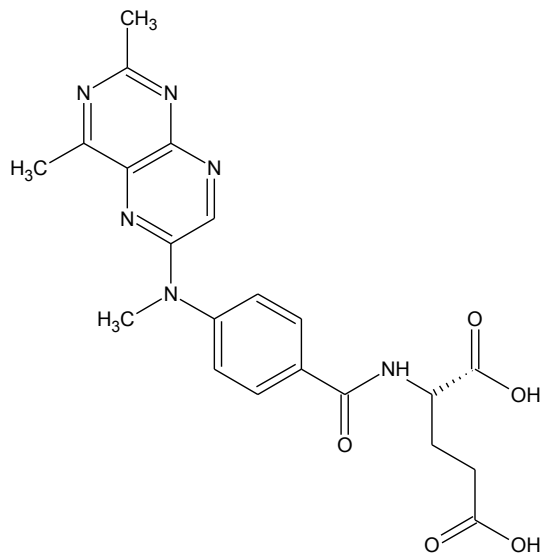
10



11

1.1.4.2 Antimetabolitos:

Dentro del grupo de los antimetabolitos se encuentran los análogos del ácido fólico o antifolatos, de la pirimidina y de la purina, que son antagonistas del ácido fólico como el metotrexato(**12**). Estos análogos inhiben a la enzima dihidrofoloreductasa (DHFR) uniéndose a ella en su sitio activo, impidiendo la formación de los cofactores de tetrahidrofolato, esto inhibe la síntesis de purinas y timidilato, lo cual afecta la síntesis de los nucleótidos, que trae como consecuencia la inhibición de la formación del ADN y ARN. En definitiva queda bloqueado el ciclo celular en la fase S.²²⁻²⁵

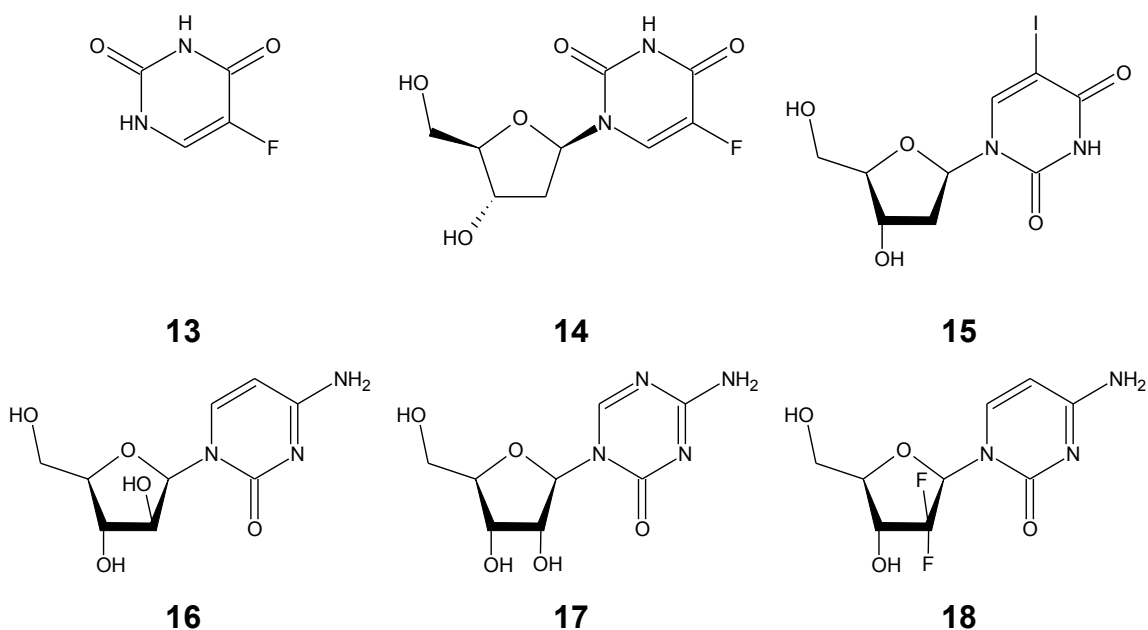


12

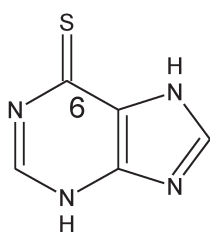
Análogos de pirimidina: este grupo está conformado por una diversidad de fármacos que presentan en común la facultad de inhibir la biosíntesis de nucleótidos pirimidínicos, o imitar la acción de estos metabolitos naturales.

Estos análogos de pirimidina impiden la acción de las funciones celulares vitales como son la síntesis y función de los ácidos nucleicos en general.

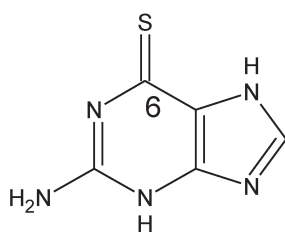
Los más importantes representantes de este grupo son análogos de la fluoropirimidina y la citidina. Dentro del primer grupo se encuentran el 5-fluorouracilo (5-FU) (**13**), 5-fluorodesoxiuridina (floxuridina) (**14**) y 5-yododesoxiuridina (idoxuridina) (**15**); y dentro del segundo grupo se encuentran el arabinósido de citosina (**16**), 5-azacitidina (**17**) y 2',2'-difluorodesoxicitidina (gemcitabina) (**18**).^{21 - 23}



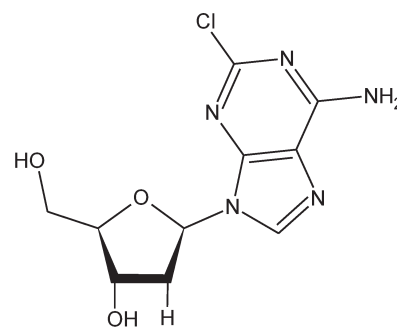
Análogos de purina: las mercaptopurinas y las tioguaninas tienen como núcleo un anillo purínico que en el carbono 6 presenta un átomo de azufre en vez de un grupo cetona. Estos compuestos son sustratos de la hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa (HGPRT) que tiene como función transformar las bases formadas en los diferentes procesos de los nucleótidos, lo que nos indica la importancia de estos fármacos en la formación de los ribonucleótidos a partir de ellos. Las bases formadas de esta manera son incorporadas en el ADN celular, como análogos de purina y de esta forma se inhiben la síntesis del ADN y la del ARN. Dentro de este grupo de fármacos se encuentra la mercaptopurina(**19**), tioguanina(**20**), azatioprina, pentostatina, eritrohidroxinoniladenina, fosfato de fludarabina y cladribina(**21**).^{21, 26, 27}



19



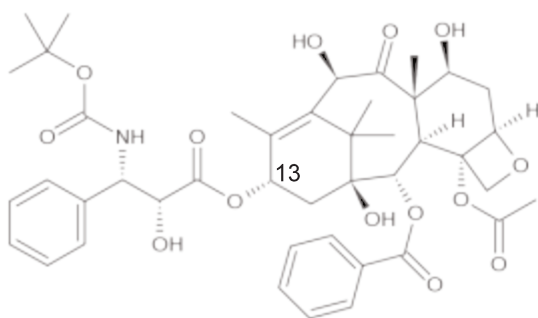
20



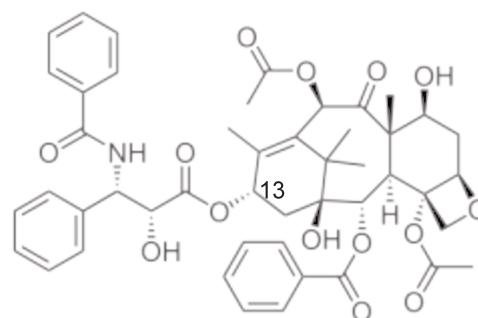
21

1.1.4.3 Productos Naturales con mecanismos de acción variados:

Entre los representantes de este grupo de los productos naturales se encuentran las epipodofilotoxinas, antibióticos y antimitóticos. Entre los agentes antimitóticos se encuentra el grupo de los taxanos y los alcaloides de la vinca. Los taxanos son compuestos diterpenoides que presentan un núcleo taxano que en el carbono 13 tiene una cadena lateral esencial para su actividad biológica. Las modificaciones de dicha cadena en el taxol ha permitido obtener análogos más potentes. Su mecanismo de acción es en la fase M del ciclo celular, a través de la inhibición de la etapa final, cuando el taxano se une a las unidades de β -tubulina de los microtúbulos, e inhiben la finalización de la síntesis de los microtúbulos, deteniendo así el ciclo celular en la mitosis. Los representantes de este grupo son: el docetaxel(**22**) y el paclitaxel(**23**).^{22, 28}



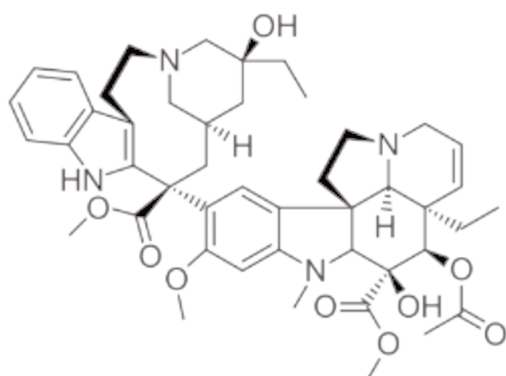
22



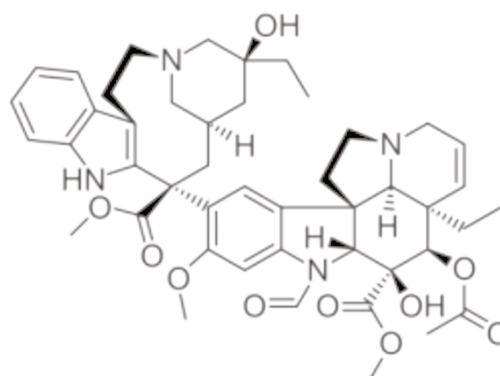
23

Los alcaloides de la Vinca: Incluyen a la vinblastina(**24**) y la vincristina(**25**) entre otras. Estos compuestos son dímeros asimétricos cuyo

mecanismo de acción está relacionado con el bloqueo de la polimerización de la tubulina durante la formación de los microtúbulos deteniendo así el proceso de la mitosis en la etapa de metafase de la división celular.^{21, 29, 30}

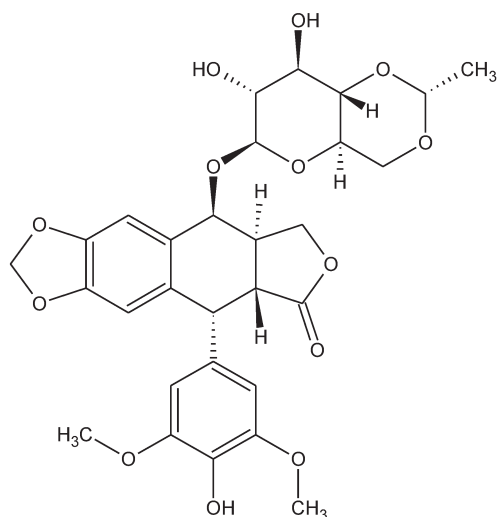


24

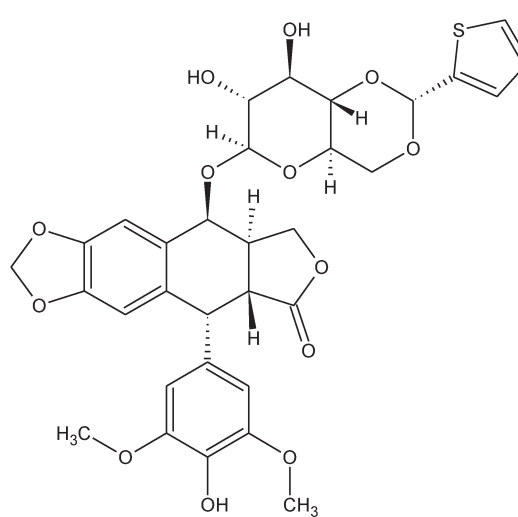


25

Epipodofilotoxina: este grupo de compuestos son derivados semisintéticos de los alcaloides del podófilo (*Podophyllum peltatum*), de donde se puede obtener el etoposido(**26**) y el teniposido(**27**). Éstos no detienen la mitosis de las células, sino que forman complejos con la topoisomerasa II y el ADN. Este complejo formado con el ADN provoca la ruptura de la cadena del mismo, cuya reparación por parte la topoisomerasa II también es bloqueada por el complejo formado entre el fármaco y la enzima, acumulándose las rupturas a lo largo de la cadena e inhabilitando así al ADN.^{21 – 23}



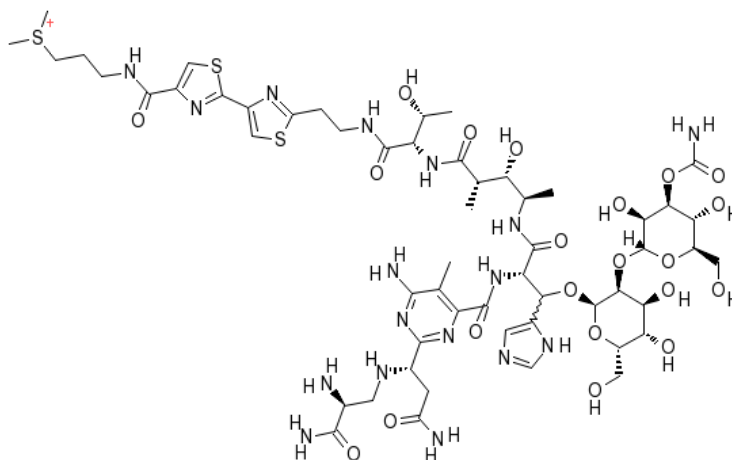
26



27

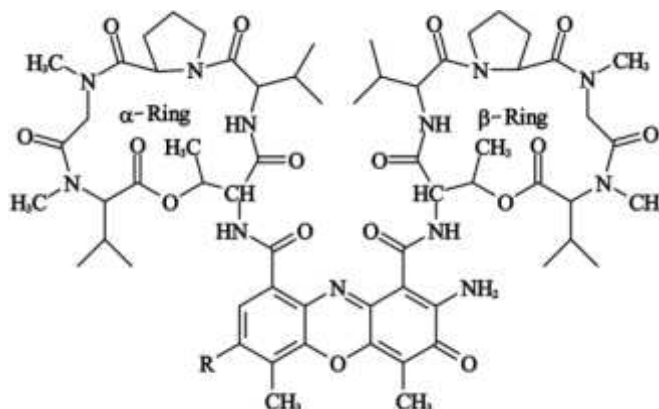
Antibióticos antitumorales: son glicopeptidos básicos cuya acción antineoplásica viene dada por la formación de radicales libres de oxígeno que

se unen al ADN afectando el ciclo de división celular en la fase G₂. Ejemplo de este grupo es la bleomicina(28).²⁰



28

Las actinomicinas: son cromopéptidos, que presentan como núcleo central la actinocina, los cuales tienen la capacidad de unirse a la doble hélice del ADN por intercalación. Dentro de este grupo se encuentra la actinomicina D (29).²⁰

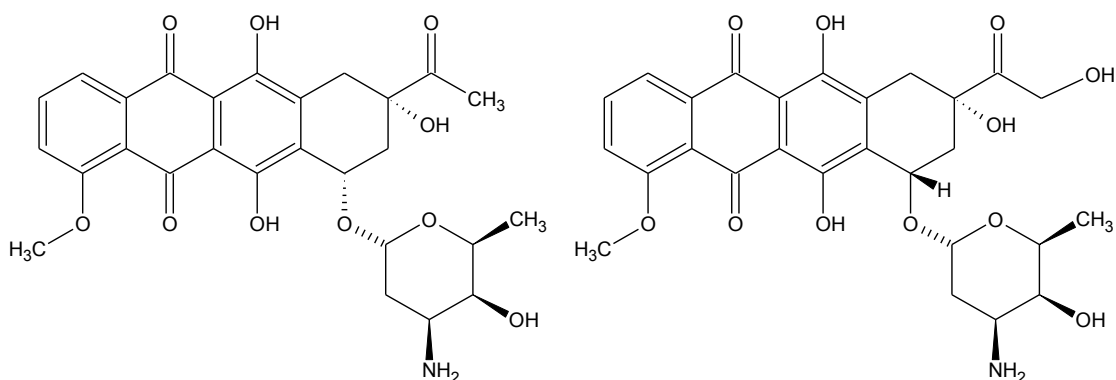


29

Los antibióticos antracíclicos: Dentro de este grupo se incluye a la daunorrubicina(30) y la doxorubicina(31), compuestos producidos por el hongo *Streptococcus peuceitius*, y a la idarrubicina(32) que es un derivado sintético. Estos compuestos presentan estructuras tetracíclicas, con un enlace glucosídico a la daunosamina. Estos agentes presentan quinonas e hidroquinonas en anillos vecinos que le confieren propiedades de donadores y aceptores de electrones. Su mecanismo de acción citotóxica viene dado por su capacidad para intercalarse en la estructura del ADN produciendo una ruptura en su cadena con la consecuente inhibición de la duplicación de la

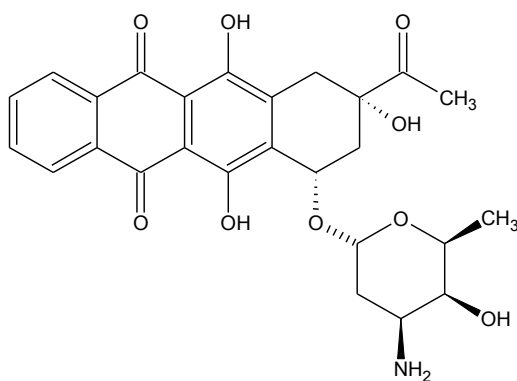
transcripción (síntesis del ARN) durante la división celular. También presenta la capacidad de inhibir la función de la topoisomerasa II, afectando la fase S del ciclo celular. Estos compuestos también presentan la propiedad de reaccionar con el citocromo P450 formando radicales de semiquinona, que a su vez reaccionan con el oxígeno presente para producir radicales de anión superóxido, induciendo a la célula a una muerte programada o apoptosis.²¹

Este tipo de compuestos presentan la cualidad de unirse a la membrana celular provocando la alteración del transporte de iones.¹⁰



30

31

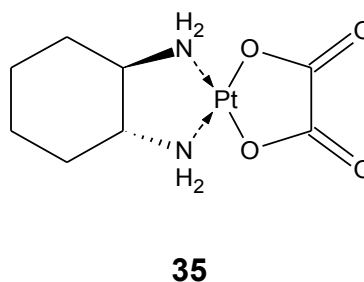
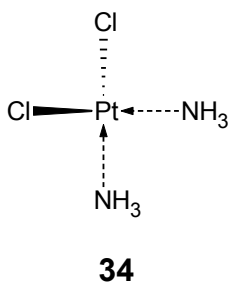
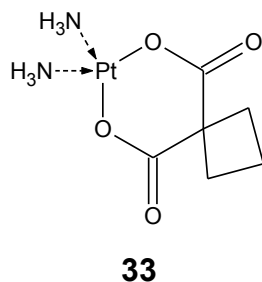


32

1.1.4.4 Complejos de coordinación con platino:

Son compuestos formados por un complejo metálico inorgánico que penetra a la célula por difusión. Los átomos de cloro que presenta el cisplatino pueden ser reemplazados al reaccionar con los nucleófilos, como los tioles. Estos compuestos reaccionan con el ADN y forman enlaces cruzados dentro de cada filamento, y entre uno y otro filamento durante la división celular. De esta forma se inhibe la replicación celular y transcripción del ADN, al quedar afectada

la fase S del ciclo celular. Los representantes de este grupo de fármacos citotóxicos son el carboplatino(**33**), el cisplatino(**34**) y el oxaliplatino(**35**).²⁰



1.1.4.5 Hormonas y agentes similares:

Beattson en 1896, descubrió la monoterapia basado en la existencia de la hormono-dependencia de algunos tumores malignos como el cáncer de mama, próstata, endometrio, los tumores endocrinos, digestivos y los melanomas. Dentro de esta clasificación se encuentran los corticosteroides suprarrenales, la aminoglutetimida, los progestágenos, los estrógenos y los andrógenos, ^{31, 32} los anti-estrógenos, ^{33, 34} los análogos de la hormona liberadora de gonadotropina y anti andrógenos no esteroidales. ^{21, 35, 36}

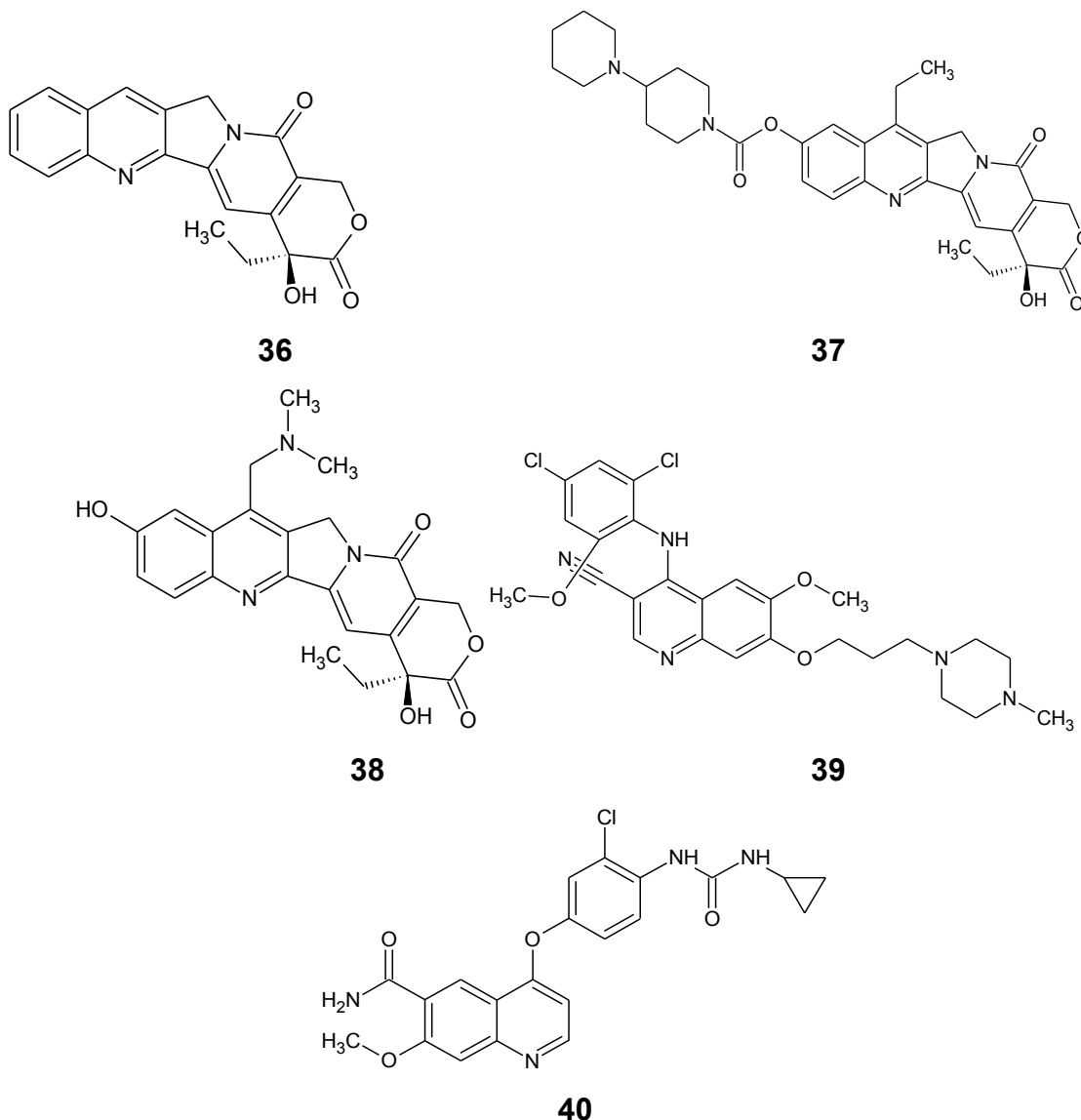
Inmunoterapia: este tipo de terapia está diseñada para ser más específica que la quimioterapia, la cual destruye las células en división celular indiscriminada. Las inmunotoxinas son anticuerpos monoclonales unidos a polipéptidos tóxicos. ^{10,15, 21}

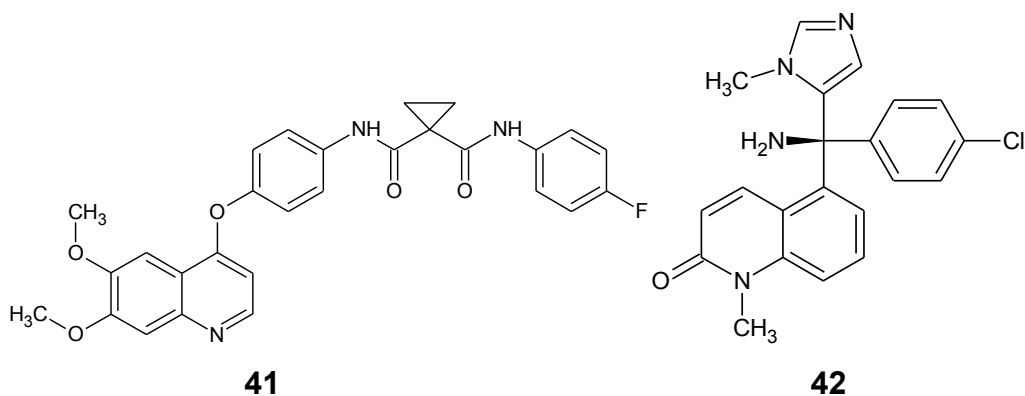
1.1.4.6 Compuestos derivados de anillo modificado de quinolina:

James Whyte Black (premio Nobel de Medicina en 1988) estableció que “la base más fructífera para el descubrimiento de un nuevo medicamento es comenzar con un fármaco viejo”. Es posible que esto se deba a que los medicamentos existentes ya tienen una farmacocinética conocida, perfiles de seguridad y están aprobados por agencias reguladoras para el consumo humano. Este criterio evita la inversión de una gran cantidad de tiempo para conocer si el medicamento puede ser administrado con seguridad como una nueva opción terapéutica, tiempo que se puede utilizar para la evaluación de la patología en estudio y su posible mecanismo de acción; ³⁷ es decir, los núcleos ya utilizados anteriormente para una patología podrían ser tomados en cuenta para el estudio de otras patologías que requieran de una pronta atención. Este

criterio ha sido utilizado con los derivados de núcleosquinolínicos que se utilizan en las investigaciones del cáncer.

Hoy en día, este tipo de compuestos viejos son muy útiles en la terapéutica de otras enfermedades. Entre ellos se encuentran compuestos antimaláricos como quinina, quinidina, cloroquinolina, mefloquina, amodiaquina, primaquina; antivirales como saquinavir; antibacteriales como fluoroquinolonas, ciprofloxacina, etc; antihelmínticos como oxamniquina; antiasmático como montelukast; anticancerígenos como camptotecina(**36**), irinotecan(**37**) y topotecan(**38**), entre otros. Recientemente, tres compuestos inhibidores de la proteinkinasa como bosutinib(**39**), lenvatinib(**40**) y cabozantinib(**41**) y el inhibidor de la farnesiltransferasa tipifarnib(**42**), son introducidos en la terapia como anticancerígenos que cursan en fase clínica.³⁸





Los compuestos con núcleos de quinolina tienen un papel importante en el desarrollo de nuevos medicamentos para el tratamiento del cáncer. Estos han mostrado excelentes resultados a través de diferentes mecanismos de acción, tales como la inhibición de la evolución de la enfermedad por suspensión del ciclo celular, apoptosis, inhibición de angiogénesis, interrupción de la migración celular y la modulación de la sensibilidad de los receptores nucleares.³⁸

Solomon y colaboradores, reportan en su investigación contra el cáncer que la quinidina presenta mecanismos de acción importantes contra dicha patología, como es la inhibición moderada del crecimiento celular, provocando diferenciación morfológica de las células de cáncer de mama MCF-7. Además se propone que el grupo amino de la cadena lateral en la CQ, pudiese ocupar el surco menor del ADN, lo cual interfiere con la capacidad de unión de proteínas y enzimas (topoisomerasa I y II). Fan y colaboradores, en 2006 mencionan que la CQ induce a la célula a una muerte celular programada (apoptosis) y que en altas dosis podría inducir a una necrosis en células de cáncer de pulmón, el mecanismo por el cuál presenta su acción parece estar relacionado con una despolarización de la membrana mitocondrial y activación de la cascada de caspasas.^{39, 40}

En el 2010 Solomon y colaboradores, procedieron al diseño y síntesis de análogos de CQ con propiedades contra el cáncer de mama. Diez de los compuestos finales presentaron actividad antiproliferativa con un CI_{50} entre 4,31-19,13 μM para la línea celular MDA-MB231, y dieciséis (16) de los compuestos mostraron un CI_{50} entre 4,60-18,77 μM en la línea celular MCF-7. Los diferentes valores de actividad antiproliferativa son atribuidos a la naturaleza de la cadena lateral en la posición 4 de la 4-aminoquinolina, al

sustituyente halogenado de la posición 7 del anillo quinolínico, y/o a la genética y bioquímica de las líneas de células estudiadas.⁴¹

Otra investigación realizada por el grupo de Pawar y colaboradores, que en 2010 reportaron la síntesis y evaluación biológica de 4-anilinoquinolinas tipo **(43)**, como potentes inhibidores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), mediado por la tirosina kinasa, proponiéndose ésta como un blanco potencial anticancerígeno. Para ello, luego de la obtención de los derivados de la 4-anilinoquinolina, se procedió al estudio de la interacción que presentan dichos compuestos con el sitio activo en el EGFR con y sin mutación por resistencia, se obtuvo como resultado que hay una interacción importante entre un sitio específico de dicho bolsillo y el nitrógeno que se encuentra en el núcleo quinolínico. En cuanto a la evaluación *in vitro* de los compuestos sintetizados se observó una potente actividad anticancerígena a concentraciones inferiores a 1nM.⁴²

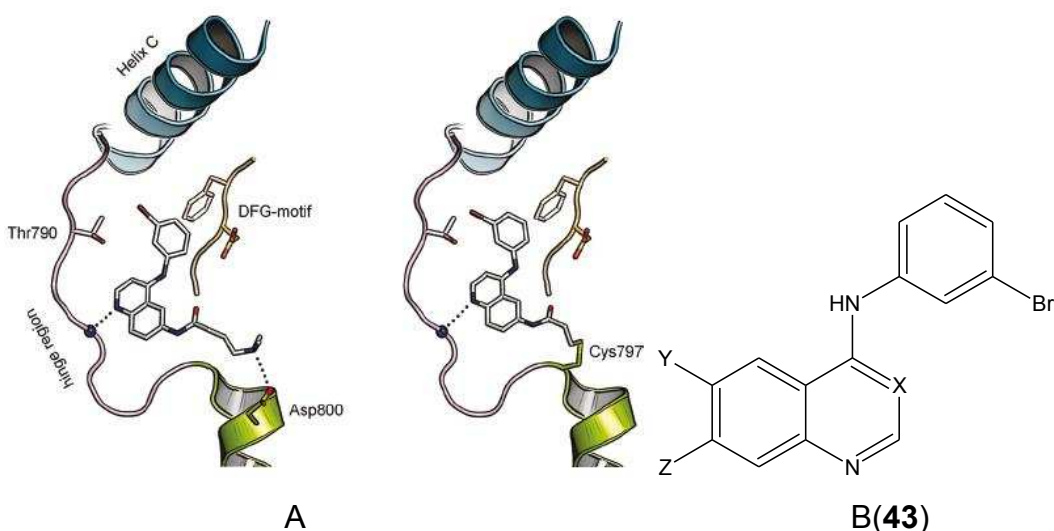
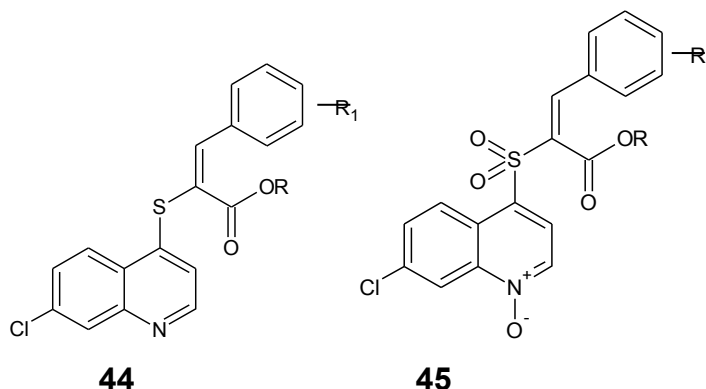


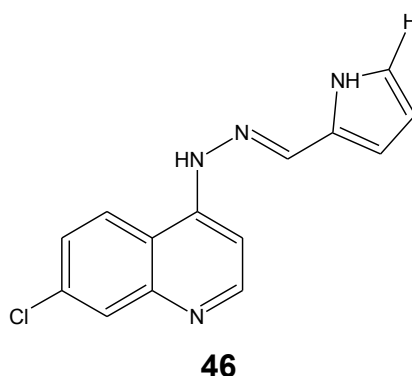
Figura 9: A) expresa la interacción entre el compuesto sintetizado y el bolsillo de la enzima Tirosina quinasa, B) Núcleo utilizado para el análisis.⁴²

En el 2011 Rodrigues y colaboradores, estudiaron el efecto de derivados quinolinil-acrilato en cáncer de próstata *in vitro* e *in vivo*; como resultado se reportó que el núcleo **44** presentó una mayor eficacia contra células PC-3, al compararla con compuestos con el núcleo oxidado **45** y el control Dequalinium. Los derivados del núcleo oxidado presentaron una Cl_{50} mayor al control utilizado en el experimento (los resultados se expresaron en $\mu\text{g/ml}$). También

se realizó el estudio en línea celular LNCaP consiguiendo concentraciones inhibitorias mayores al control.⁴³



Carvalhoy colaboradores, en 2011 evaluaron una serie de derivados del tipo 1-(7-cloroquinolin-4-il)-2-[(1H-pirrol-2-il)metilén]hidrazina como potenciales anticancerígenos. La obtención de los productos finales se realizó al hacer reaccionar el 7-cloro-4-hidrazinoquinolina con diferentes aldehídos heteroaromáticos a través de una reacción tipo Mannich. Se observó que el compuesto **46** fue activo en todas las líneas celulares ensayadas y presentó una inhibición de crecimiento celular de un 100%.⁴⁴



A pesar de los diferentes tipos de terapia aprobadas clínicamente para el tratamiento del cáncer, se sigue investigando entre otras más que permitan una recuperación total del individuo afectado.

Por ejemplo, la terapia génica y el uso de vacunas ha tomado un auge en años recientes; además, el diseño de fármacos que puedan ser utilizados para recuperar la función de la médula ósea después de una terapia con anticancerígenos. Aunado a esto se están realizando estudios microscópicos de los tejidos afectados que permiten encontrar diferencias que permiten diseñar medicamentos más específicos.²⁰

1.2 Quimioterapia de la Malaria

La malaria, también conocida como paludismo es una enfermedad parasitaria, causada por un protozoo que es inoculado a sus hospedadores a través de la picadura del mosquito hembra perteneciente al género *Anopheles*, infectado con el parásito del género *Plasmodium*. Se ha reportado más de cien especies de este género *Plasmodium*, aunque solo cinco son las que afectan al humano como son: *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium falciparum* y descrito más recientemente el *Plasmodium Knowlesi*.^{10, 45}

El reporte del 2010 de la Organización Mundial de la Salud (OMS), sobre la Malaria, mencionó que 106 países presentan la malaria en forma endémica, y que el mayor número de casos infectados corresponde al *P. falciparum*, y en segundo lugar el causante es el *P. vivax*.⁴⁶ Los reportes mencionan que para el año 2012 el estimado de muertes fue de 627000 personas a nivel mundial, de los cuales un 77% son menores de 5 años.⁴⁷ De los 106 países con malaria endémica para el 2000, 64 están cumpliendo el Objetivo de Desarrollo del Milenio (ODM) que se basa en revertir la incidencia de malaria. De estos 64 países, 55 se encuentran encaminado de cumplir las propuestas de la Asamblea Mundial de la Salud para de esta manera reducir las tasas de incidencia de casos de malaria en un 75% en 2015.⁴⁸

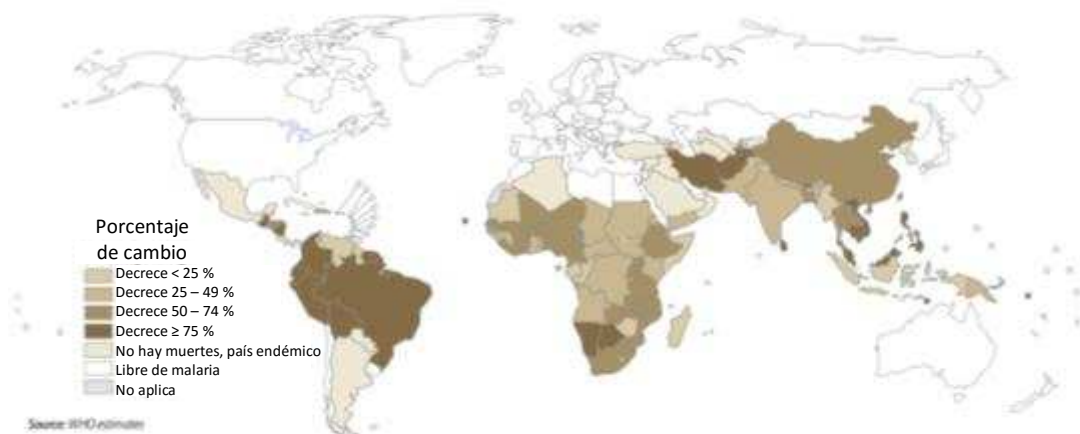


Figura 10: Porcentaje de variación en la tasa de mortalidad por Malaria 2000-2012.⁴⁷

Por el contrario, en Venezuela, según el Boletín Epidemiológico Semana 44 del 2014, se reporta que la mayor incidencia de infección es ocasionada por el *P. vivax* con un 65.3%, mientras que un 25.3% es debido al *P. falciparum*, y

9.4% de infecciones mixtas (*P. vivax*+ *P. falciparum*). El Estado Bolívar es el que presenta el mayor porcentaje de casos con un 89.4% del total. Con referencia al acumulado del año, la incidencia fue de 73572 episodios maláricos lo que representa una incidencia parasitaria (IPA) en el país de 14.9 casos por cada 1000 habitantes.⁴⁹

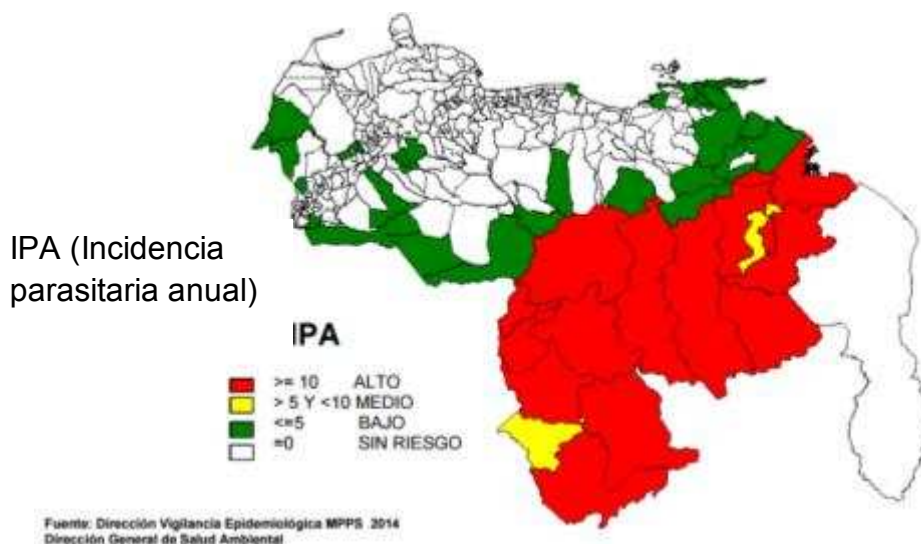


Figura 11: Áreas en riesgo de contraer Malaria- Municipios según IPA, República Bolivariana de Venezuela 2014. Semana epidemiológica N° 44.⁴⁹

1.2.1 Síntomas

La persona con infección malarica presenta una serie de síntomas específicos, dentro de los cuales destacan: fiebre, escalofríos, sudoración, dolor de cabeza, mialgias y trastornos gastrointestinales. En algunos casos se ha reportado ictericia, problemas en la coagulación, insuficiencia renal o hepática, trastornos del sistema nervioso central y coma.⁵⁰ Es imperativo realizar una serie de pruebas de laboratorio para diagnosticar con seguridad que el paciente presente dicha parasitosis. La OMS reporta dos métodos para el diagnóstico, entre los que se incluyen la microscopía óptica y pruebas rápidas de diagnóstico basadas en inmunocromatografía de flujo lateral. Si el paciente resulta positivo al diagnóstico se recurre a la terapia medicamentosa.^{20, 46}

1.2.2 Ciclo de vida del *Plasmodium*

Es de gran importancia conocer el ciclo de vida del parásito, ya que esto nos brinda información preponderante de los posibles blancos terapéuticos a través de los cuales se puede atacar esta parasitemia, en la figura 12; se describen las etapas del ciclo de vida del parásito que se inicia cuando el mosquito hematófago *Anopheles* infectado con *Plasmodium* se alimenta del futuro hospedador, en este momento el insecto inocula los esporozoítos que se encuentran en su saliva **(a)**. Los esporozoítos llegan a la sangre por donde migran al hígado del hospedador y allí se transforman en merozoítos **(b)** para después retornar al torrente sanguíneo **(c)**. Los merozoítos liberados invaden los glóbulos rojos **(d)** y dentro de ésta se diferencian en los estadios de anillos, trofozoitos, esquizontes. Posteriormente estos glóbulos rojos sufren una ruptura, con lo que se liberan más merozoítos y provocan los síntomas característicos de dicha enfermedad **(e)**, esto representa la fase asexual del ciclo. Los merozoítos liberados infectan otros glóbulos rojos **(f)**, o se diferencian en gametocitos femeninos y masculinos. ⁵⁰

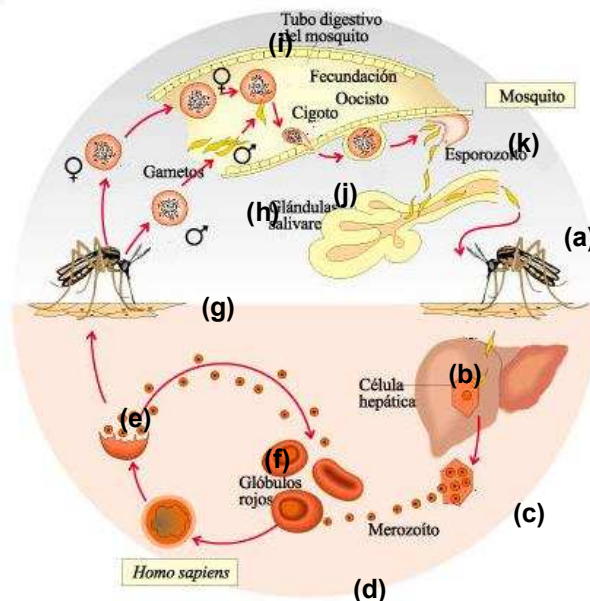


Figura 12: Ciclo de vida de *Plasmodium*.⁵¹

La fase sexual del ciclo se inicia cuando se produce la picadura de un mosquito hembra *Anopheles* a un hospedador ya infectado con el parásito, el mosquito ingiere las formas sexuales del parásito que vienen con la sangre

ingerida **(g)**. Los gametocitos llegan al estómago del insecto y estos se transforman a los gametos masculino y femenino **(h)**. La unión entre ambos gametos produce un cigoto **(i)**, los cuales se fijan en la pared estomacal del mosquito **(j)**. Cuando este ooquiste se rompe se liberan los esporozoítos, los cuales migran a las glándulas salivales y son introducidos a través de una picadura a un nuevo hospedador, de esta manera se cierra el ciclo de vida del parásito **(k)**.^{19, 51}

1.2.3 Terapia contra la malaria

A continuación se presenta una serie de núcleos químicos empleados en la terapia medicamentosa para la cura del paludismo: este grupo de compuestos activos pueden ser clasificados tanto por su mecanismo de acción (fase específica del ciclo de vida del parásito,) como por su estructura química.

1.2.3.1 Según su mecanismo de acción.

1.2.3.1.1 Esquizontocida sanguíneo o agente supresivo:

Actúan sobre la fase asexual eritrocítica del parásito, entre estas se encuentran la CQ, quina y mefloquina que presentan su acción de forma rápida, mientras que la pirimetamina, sulfonamidas y sulfonas presentan su acción de forma lenta.⁵²

1.2.3.1.2 Esquizontocida tisular o agente profiláctico causal:

Estos compuestos ejercen su mecanismo de acción sobre el parásito en su fase asexual en tejidos, o en su forma exo-eritrocítica y son utilizados para evitar que el paciente tenga recaídas. Los fármacos que actúan en las formas pre-eritrocíticas del parásito son llamados esquizontocida tisular primario, mientras que los fármacos que actúan sobre las formas del parásito exo-eritrocíticas son llamados esquizontocida tisular secundario. En este grupo de fármacos se encuentra la primaquina y pirimetamina.⁵²

1.2.3.1.3 Gametocitocida:

Estos fármacos ejercen su acción sobre la forma sexual del parásito, logrando así, que el hospedador no transmita la enfermedad a través del mosquito vector *Anopheles*. Dentro de este grupo de compuestos se encuentran la primaquina, CQ, quinina y mepacrina.⁵²

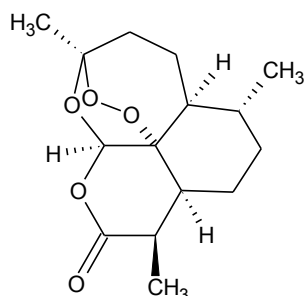
1.2.3.1.4 Esporontocida:

Su efecto se ejerce en el mosquito en la fase esporogénica, lo que previene la formación del protozoario en su fase de ooquiste y esporozoíto en el vector.⁵²

1.2.3.2 Según su estructura química:

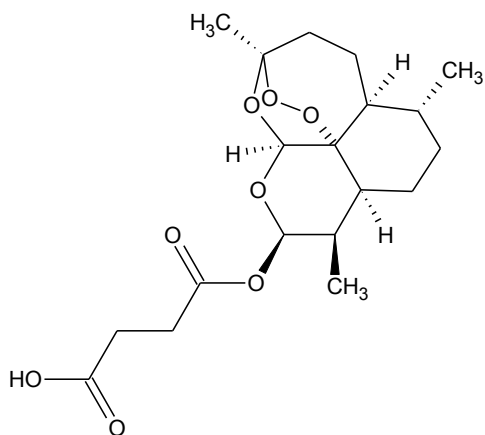
1.2.3.2.1 Artemisinina y derivados:

Esta familia de compuestos son eficaces contra las cepas resistentes del *P. falciparum* otros fármacos antimaláricos. Presentan actividad en todos los estadios del ciclo de vida del parásito. El principal representante de este grupo es la artemisinina (**47**).⁵²

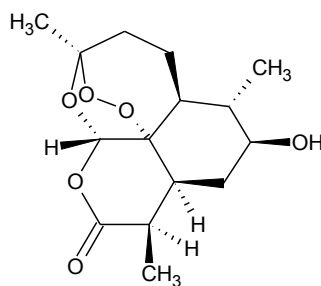


47

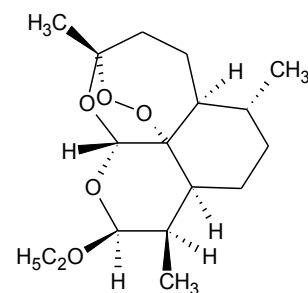
La estructura química de la Artemisinina se corresponde con una lactonatrioxanosesquiterpénica, que presenta un puente endoperóxido que es de vital importancia para su actividad antipalúdica. A continuación se presentan algunas estructuras químicas análogas de la familia de la artemisinina como son: artesunato(**48**), 7- hidroxiartemisinina(**49**) y arteeter(**50**).



48



49



50

Esta familia de compuestos presentan su acción principalmente en la fase eritrocítica asexual del parásito. El mecanismo se inicia por la bioactivación del núcleo de artemisina 1, 2, 4 trioxanos(endoperóxido), el cual en presencia del hierro (II) produce la ruptura del puente endoperóxido, lo que genera el oxígeno tóxico activado o anión superóxido que es nocivo para el parásito. Avances sobre los estudios del mecanismo de acción de estos compuestos han reportado que se produce un radical de carbono en macromoléculas, ejerciendo así su acción antipalúdica.^{20, 53}

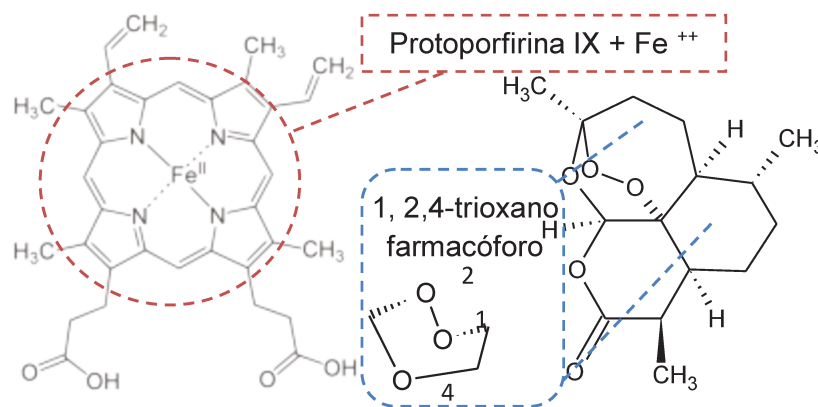


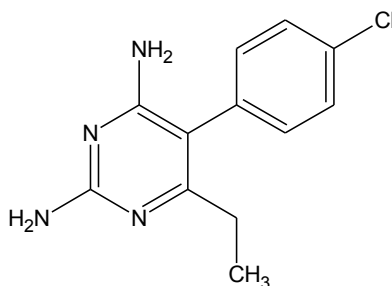
Figura 13: Estructura química de la hemoglobina y del farmacóforo de la artemisinina.⁵³

Woerdenbag y colaboradores, en 1993 fueron los primeros en iniciar las investigaciones de la artemisinina como agente antitumoral. Este grupo de investigadores reportó que la artemisinina presenta actividad citotóxica a concentraciones micromolar.⁵⁴ Otros estudios reportan que estos núcleos presentan una actividad antitumoral potente, lo cual disminuye la proliferación de las células tumorales al producirse un aumento de anión superóxido lo que conlleva a estrés oxidativo y posterior apoptosis.^{55, 56}

1.2.3.2.2 Antifolatos:

Esta familia de fármacos antimaláricos se caracteriza por presentar un mecanismo esquizonticida lento en la fase eritrocítica del parásito. El mecanismo propuesto para explicar cómo actúan estos fármacos, está relacionado con la inhibición de la enzima dihidrofolato reductasa, que está involucrada en el proceso de biosíntesis del ácido fólico en el *Plasmodium*.²¹

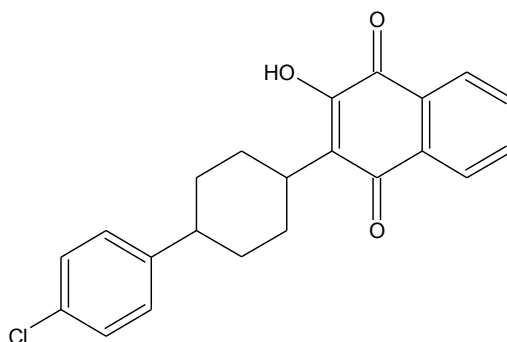
El compuesto principal dentro de esta familia es la pirimetamina (**51**), la cual, además, es de gran utilidad como profiláctico.



51

1.2.3.2.3 Atovacuna (**52**):

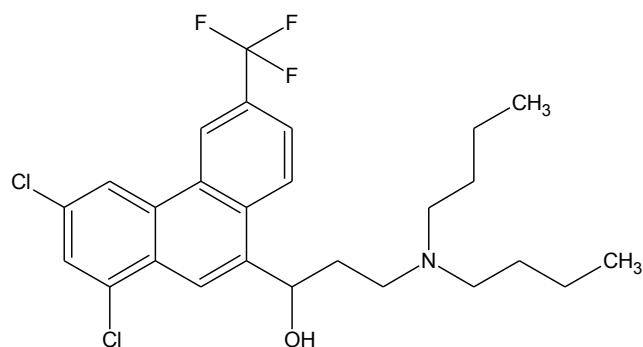
Este fármaco actúa predominantemente en la etapa de trofozoito hepático de *P. falciparum*, aunque no se ha reportado su efectividad en el *P. vivax*. Su mecanismo de acción, está relacionado con la inhibición del complejo citocromo bc₁ de la cadena transportadora de electrones de la membrana mitocondrial del parásito. De esta forma, se inhibe el potencial de la membrana, interfiriendo de esta manera en la síntesis del ATP. El mecanismo de resistencia que el parásito desarrolla consiste en la modificación del sitio activo del citocromo bc₁.⁵⁶



52

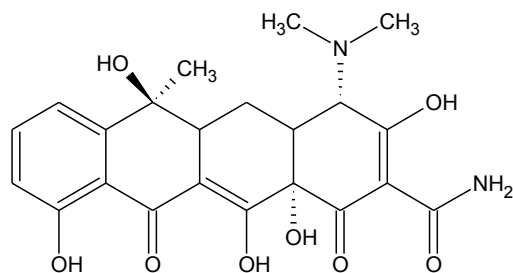
1.2.3.2.4 Otros compuestos:

Halofantrina (**53**): Este fármaco pertenece al grupo de los inhibidores de la síntesis de ácidos nucleicos, al insertarse en la secuencia de pares de bases.⁵⁸

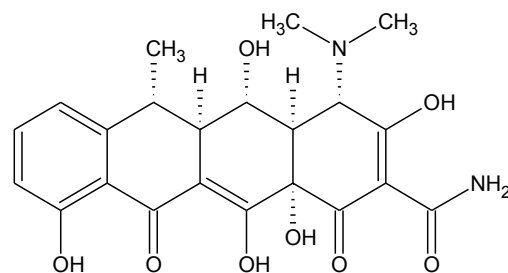


53

Tetraciclina (**54**), doxiciclina (**55**): Aunque presentan una actividad antimalárica débil, son muy utilizadas para la profilaxis, así como también para el tratamiento agudo de malaria por *P. Falciparum* resistente a múltiples fármacos, incluyendo a la quinina. ^{21, 59}

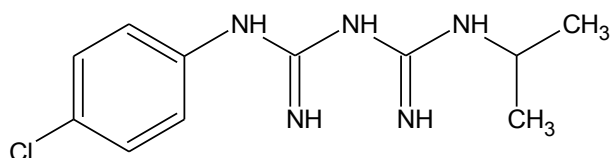


54



55

Proguanil (**56**): Es una biguanida que en el organismo se metaboliza a cicloguanil, una estructura cíclica triazinica, la cual posee una actividad inhibitoria selectiva sobre las enzimas timidilato sintasa y dihidrofolato reductasa del *Plasmodium*, bloqueando así la síntesis del ADN. Este compuesto, es ampliamente utilizado como profiláctico y no se utiliza como fármaco único en el tratamiento de la malaria. Además potencia la acción de la atovacuona. ^{22, 56}

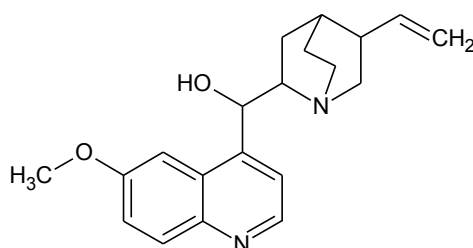


56

1.2.3.2.5 Quinolininas 4 sustituida:

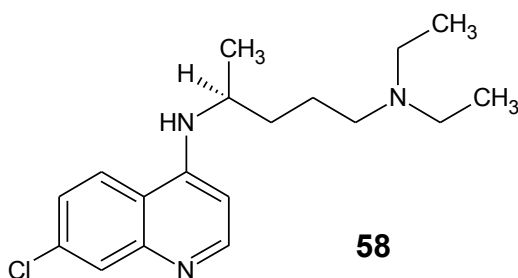
Para el año 1820, se obtuvo la quinina (**57**) extraída de la corteza del árbol de la quina. Este es un alcaloide natural, de color blanco el cual posee propiedades antipalúdicas significativas.²⁰

Las primeras investigaciones donde se consideró a la quinina (**57**) como un núcleo importante datan de 1918, cuando Paul Rabe y Karl Kindler reportaron la conversión en tres pasos de la quinotoxina en quinina. Posteriormente Robert Woodward y William Doering, reportaron la síntesis total de la quinina.^{60, 61}



57

Posteriormente se reportaron las rutas de síntesis para la obtención del núcleo de quinolina, entre estas rutas se encuentran la síntesis de Skraup y la síntesis de Friedlander.⁶² Por su parte, Andersag, realizó la sustitución del anillo de la cadena lateral por una cadena alifática y el compuesto resultante se denominó CQ(**58**), el cual mostró una alta actividad antimalárica. Hasta la fecha, se han publicado trabajos donde se ha conseguido modificar a la CQ, con el fin de obtener nuevos derivados, para los que el parásito no ha desarrollado resistencia.⁶³

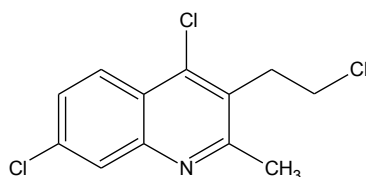


58

Otra vía para la obtención de compuestos quinolínicos con actividad antimalárica, es a partir de la síntesis del núcleo quinolínic, a través de diferentes tipos de reacciones, entre las que podemos destacar las reacciones tipo Mannich, y la sustitución electrofílica aromática, entre otras, con la finalidad

de introducir diferentes grupos de sustituyentes en diversas posiciones del anillo quinolínico.⁶⁴⁻⁶⁸ Además, existen reportes de síntesis que parten de diferentes núcleos quinolínicos disponibles en el mercado, como es el caso de la 4,7-dicloroquinolina; ambas líneas de investigación en general buscan la obtención de compuestos finales para su posterior estudio en malaria.

En 2008 nuestro grupo de investigación publicó la síntesis de 4-cloro-3-(2-cloroetil)-2-metilquinolinas y su posterior evaluación de su potencial actividad antimalárica *in vitro*.⁶⁹ Todos los compuestos sintetizados fueron sometidos a la prueba biológica de inhibición de la formación de β -hematina, resultando activo el compuesto **59**, el cual presentó 96% de inhibición. Este estudio permitió diseñar una metodología fácil y eficiente de obtención de 4-cloroquinolinas, la cual es de gran utilidad no solo en el área de la síntesis orgánica sino también en la química medicinal.⁶⁹



59

Mecanismo de acción de la CQ: Inicialmente se consideró que el mecanismo de acción de la CQ, era a través de la formación de complejos con el ADN mediante puentes de hidrógeno, lo que impide tanto la replicación del ADN del parásito como la transcripción del ARN en el mismo, lo que trae como consecuencia la inhibición de la síntesis de proteínas.⁵¹ Estudios posteriores sobre la biología y la bioquímica del parásito han demostrado que el mecanismo mencionado no es el principal para estos compuestos.

Se sabe que el *Plasmodium* en la fase eritrocítica utiliza la hemoglobina para la obtención de los aminoácidos necesarios para su desarrollo. La hemoglobina sufre un proceso de digestión en la vacuola digestiva ácida del parásito, donde, por la acción de proteasas específicas en el ambiente ácido de la vacuola, el grupo hemo es separado de las cadenas de globina, las cuales por la acción ordenada de distintas proteasas son hidrolizadas, obteniéndose los aminoácidos necesarios para la síntesis de las proteínas del parásito en desarrollo.⁷⁰

Por su parte, el grupo hemo liberado, sufre oxidación de su Fe^{+2} -hemo para formar Fe^{+3} -hemo (ferroprotoporfirina IX); los electrones liberados pueden desencadenar la producción de especies de oxígeno bioreactivas incluyendo radicales hidroxilo ($^{\bullet}\text{OH}$) y peróxido de hidrógeno (H_2O_2).⁷¹⁻⁷³ Además, el Fe^{+3} -hemo es en gran parte insoluble y puede alterar la función de la membrana. Para evitar estos efectos tóxicos del grupo hemo, el parásito ha desarrollado mecanismos de biomineralización (antes denominados de polimerización) de estos grupos formando los dímeros de coordinación carboxilato-hierro, también conocido como β -hematina, que a su vez constituyen cristales químicamente inertes conocidos como hemozoína, que no son tóxicos para el protozario. Estos cristales son visibles por microscopía y constituyen la parte insoluble del pigmento malarico o Hemozoína.^{71,72,74}

Ese pigmento es formado con aproximadamente el 30% de grupo hemo, el restante sale de la vacuola ácida del parásito y es degradado a través de un mecanismo que utiliza glutatión reductasa (GSH) para transformar al hemo en sub-productos de bajo peso molecular y Fe^{+3} , lo que involucra varias reacciones en el citosol del parásito, el GSH se oxida a glutatión disulfuro (GSSG).^{71, 73}

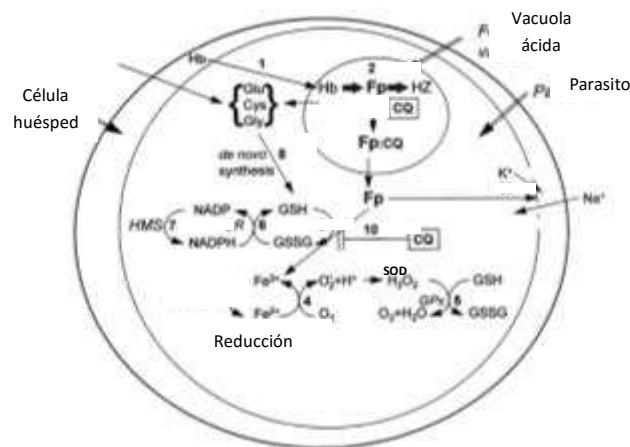


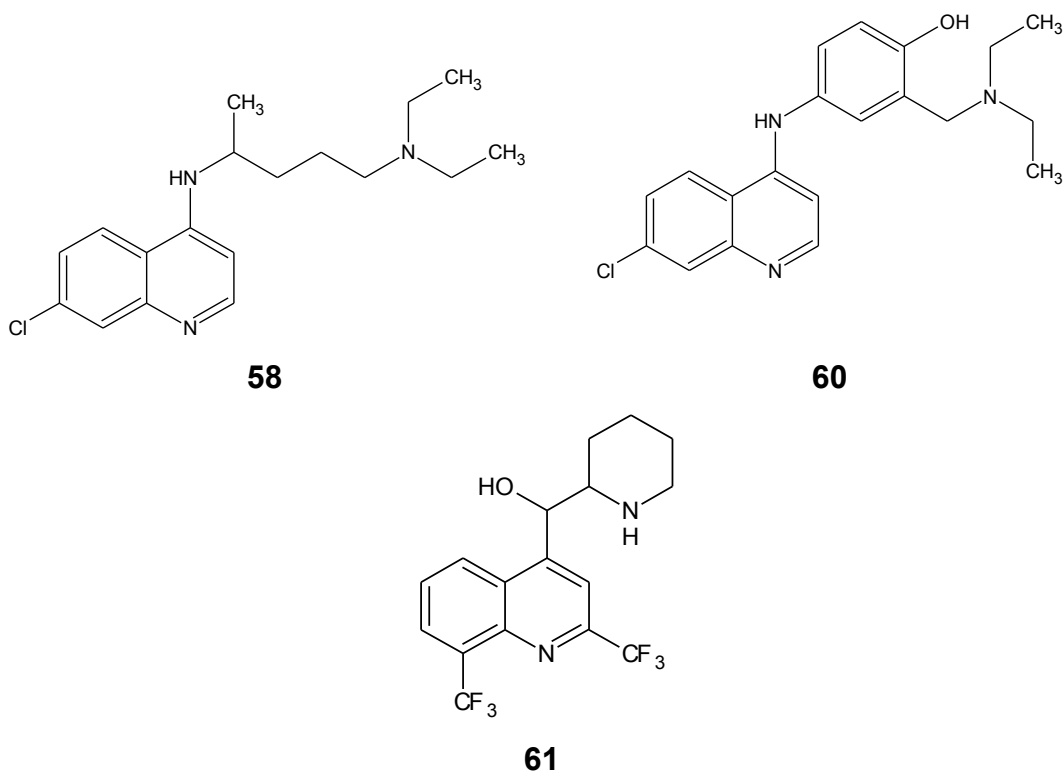
Figura 14: El mecanismo de GSH-dependiente de la desintoxicación hemo y el modo de acción antimalárico de CQ.⁷¹

Los compuestos quinolónicos presentan como mecanismo de acción la inhibición de la formación de la hemozoína cuando inhiben la cristalización del grupo hemo, (antes referida como polimerización); es decir, previniendo la detoxificación de éste.^{75, 76} Esta inhibición es ocasionada por el enlace de la

CQ con la ferroprotoporfirina IX (FPIX), lo que ocasiona la inhibición de la destrucción del grupo hemo dentro de la vacuola por lo que aumenta su toxicidad a favor del efecto antimalárico. Además, la CQ inhibe la degradación del hemo por el glutatión reductasa, provocando la acumulación del grupo hemo en las membranas, llevando a la oxidación y posterior ruptura de la membrana.^{71, 72, 77}

Se sabe que este tipo de antipalúdicos actúan como bases débiles, y en estado neutro, son capaces de atravesar las membranas por difusión, alcanzando la vacuola ácida del parásito (vacuola alimenticia), que como su nombre lo indica presenta un pH bajo; cuando las quinolinas amino sustituidas se encuentran en dicha vacuola, se produce una reacción ácido-base aumentando el pH de la misma (ecuación Henderson – Hasselbach), el compuesto automáticamente es doblemente protonado por presentar 2 aminas en su estructura obteniendo CQH_2^{+2} , lo que provoca la acumulación y conlleva a la inhibición de la digestión de la hemoglobina, reduciendo así la obtención de aminoácidos por parte del parásito.^{19 – 21, 77, 78}

Entre las quinolinas 4 sustituidas se incluyen la CQ (**58**), amodiaquina (**60**) y mefloquina (**61**) todas presentan acción contra el *P. vivax*, *P. ovale* y *P. malariae*.⁷⁹



Recientemente se ha propuesto que si se toman en cuenta ciertas características en la estructura del núcleo de las 4-aminoquinolinas, se puede facilitar el diseño de mejores antimaláricos.⁷⁹ Kouznetsovy colaboradores, a través de sus estudios sobre la relación estructura actividad (SAR) reportaron que la estructura de la CQ presenta partes esenciales para su actividad antimalárica:

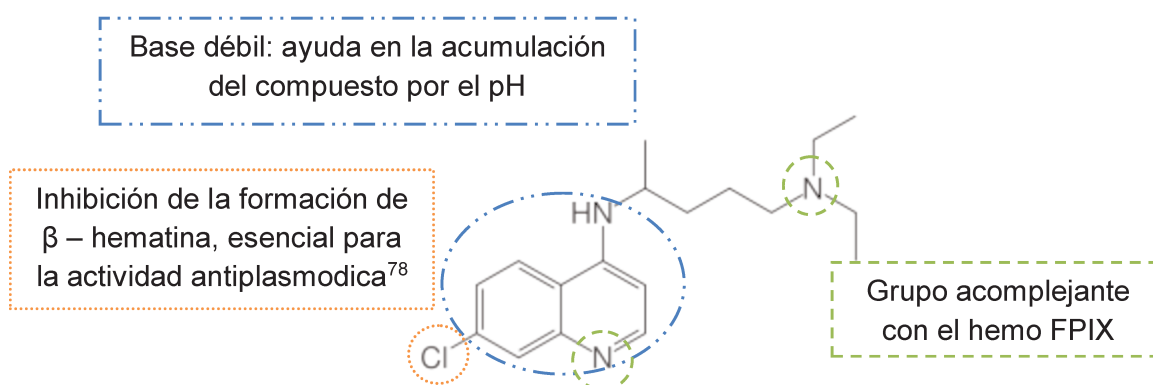
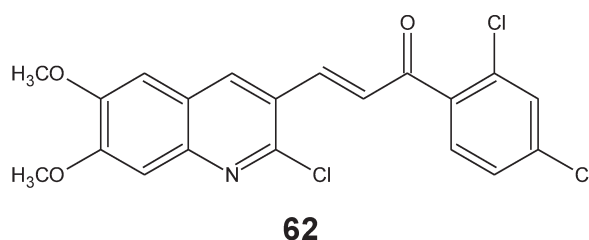


Figura 15: Relación estructura actividad del núcleo 4-amino-7-cloroquinolina.

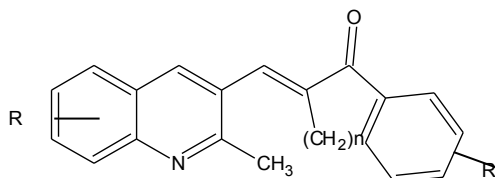
79

Recientemente diferentes grupos de investigadores, se han propuesto como objetivo sintetizar, a partir del núcleo de quinolina, nuevos análogos con actividad potencial antimalárica. Al realizar modificaciones en la estructura de la CQ, se espera que se evite la resistencia del parásito a la misma, y así de esta manera prolongar la vida útil del análogo y obtener una posible terapia exitosa contra esta patología.

En el año 2001, nuestro grupo de investigación de la Facultad de Farmacia (UCV) publicó la síntesis de quinolinil-chalconas y la evaluación de su actividad antimalárica. La preparación de los compuestos finales se realizó a través de la condensación Claisen-Schmidt, y se obtuvo una serie de compuestos entre los cuales destaca el compuesto **62** por ser el más potente del estudio, con un Cl_{50} de 19 μ M.⁸¹

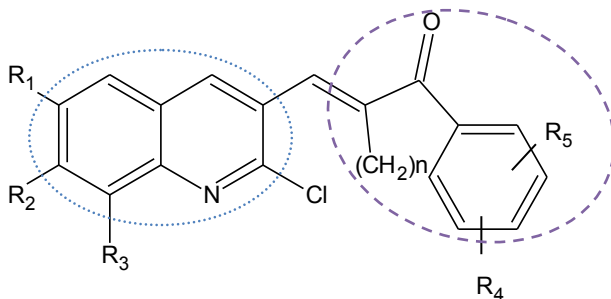


Charris y colaboradores en el 2005, procedieron a la obtención y evaluación de la actividad antimalárica de *E*-2-quinolinylbenzocycloalcanones (**63**). Estos compuestos fueron preparados por medio de una reacción de condensación Claisen–Schmidt, para obtener así los compuestos finales de la reacción.



63

Seguidamente se prosiguió a la evaluación de la actividad biológica, para lo cual se realizaron las pruebas de inhibición de la formación de β -hematina e hidrólisis de la hemoglobina *in vitro*. Los resultados de esta investigación muestran que los compuestos **64-67** presentaron una fuerte inhibición de la formación de β -hematina e inhibición de la hidrólisis de la hemoglobina *in vitro*, siendo el compuesto **66** el más activo en este último ensayo.⁸²



64-67

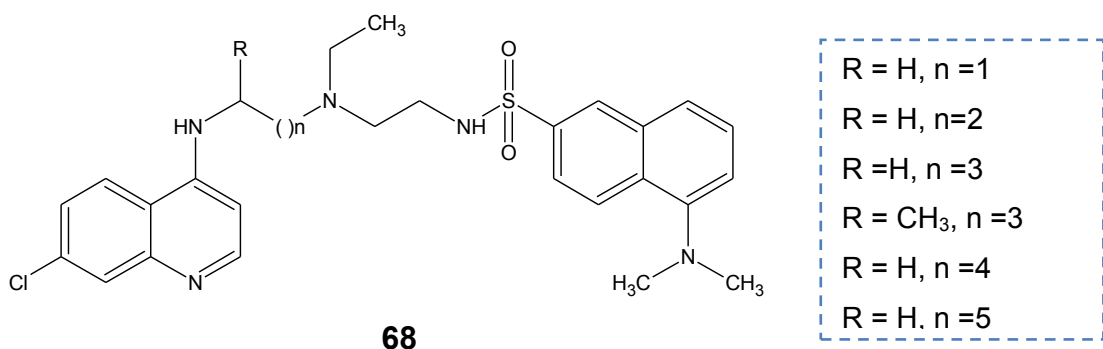
64: R₁= OCH₃, R₂= OCH₃, R₃= H,
R₄= 4'-OCH₃, R₅= H.

65: R₁= OCH₃, R₂= OCH₃, R₃= H,
R₄= 5'-OCH₃, R₅= H.

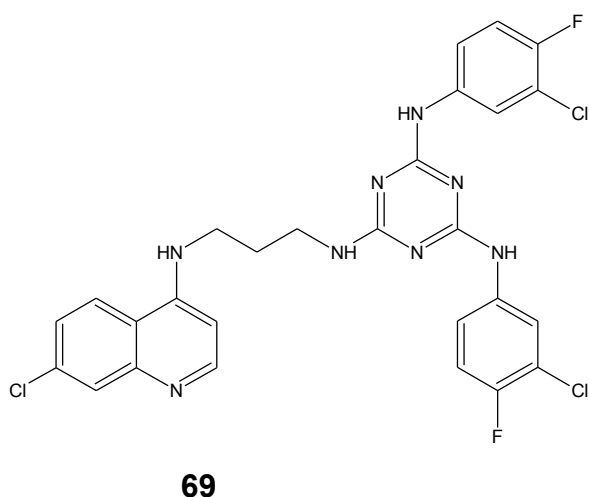
66: R₁= H, R₂= H, R₃= CH₃, R₄= 4'-
CH₃, R₅= H.

67: R₁= H, R₂= H, R₃= CH₃, R₄= 4'-
OCH₃, R₅= H.

En el año 2009 Ekouo-Koviy colaboradores, realizaron la síntesis y la determinación de la actividad antimalárica de nuevos derivados de 4-amino-7-cloroquinolilamidas (**68**), los cuales resultaron ser activos a concentraciones micromolares (μ M) en los ensayos con cepas de *P.falciparum* resistentes y no resistentes a CQ.⁸³

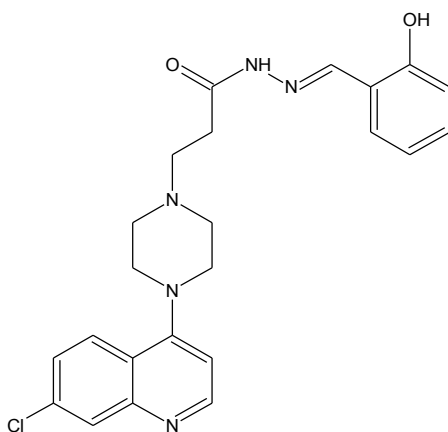


Bhaty colaboradores en el 2011, realizaron la síntesis, caracterización, y evaluación de la actividad antimalárica de los derivados de 4-aminoquinolin-1,3,5-triazina. Los compuestos fueron obtenidos por medio de una reacción de sustitución nucleofílica aromática sobre el núcleo de la 4,7-dicloroquinolina. Al analizar los resultados de las pruebas biológicas se observó que el compuesto **69** presentó un 56% de inhibición de la parasitemia, en comparación con la CQ que presentó un 50.5%. El diseño se fundamentó en acoplar dos grupos farmacofóricos conformados tanto por la CQ como el cicloguanil, que individualmente son utilizados en la clínica para el tratamiento de esta enfermedad. Sin embargo, los compuestos obtenidos no presentaron una buena actividad antimalárica como compuesto condensado.⁸⁴



En 2014, Inam y colaboradores, realizaron el diseño, síntesis y evaluación biológica de derivados de ácido 3-[4-(7-cloro-quinolin-4-il)-piperazin-1-il]-propionico hidrazona como agentes antiprotozoarios. La obtención de los compuestos finales fue realizada en 4 pasos de reacción. La primera reacción consiste en una sustitución nucleofílica aromática entre la 4,7-dicloroquinolina y la piperazina formando el primer intermediario de reacción. Después de

obtener los compuestos finales, éstos se sometieron a las pruebas biológicas en cuanto a su actividad contra la *Entamoeba histolytica* y el *Plasmodium falciparum*. El compuesto **70** resultó como el más activo antimalárico, con una Cl_{50} de 0.33 μ M y un porcentaje de inhibición de la parasitemia de 98.9%. En estas pruebas se utilizó la mefloquina como control positivo, que presentó una Cl_{50} de 0.04 μ M.⁸⁵

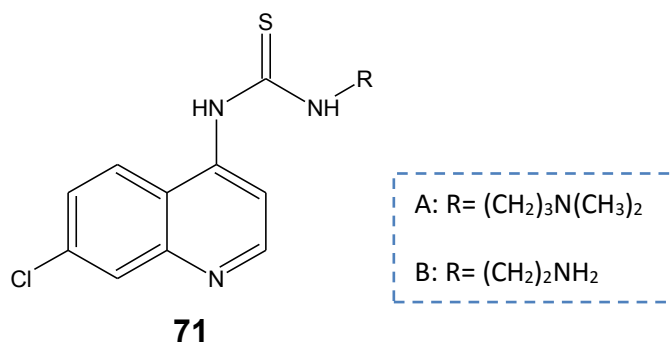


70

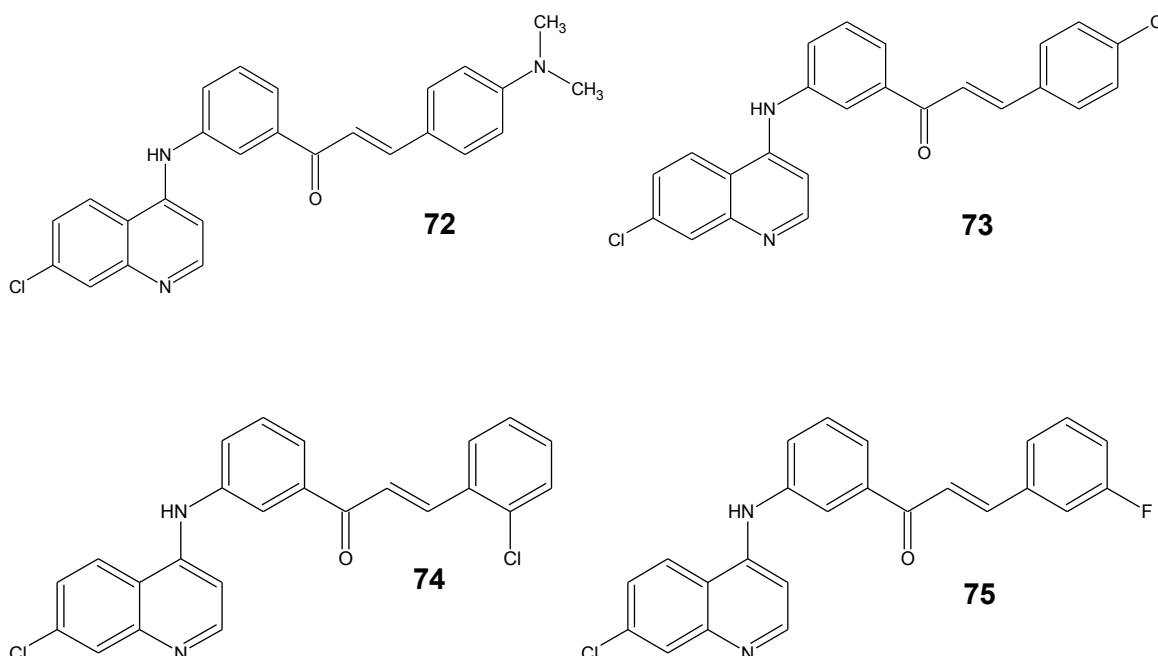
Existe en la bibliografía revisada un número significativo de reportes, relacionados con la actividad dual (cáncer-malaria), que presentan el núcleo de la quinolina, entre éstos se pueden citar:

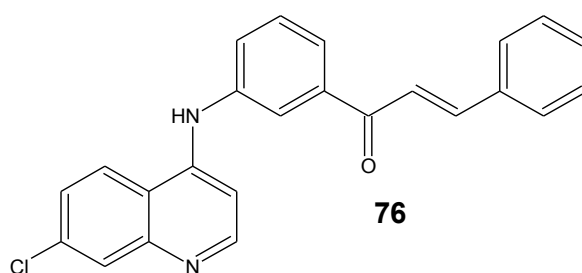
Mahajan y colaboradores en el año 2007, realizaron la síntesis de nuevos derivados 7-cloroquinolinil tioureas y la evaluación biológica del potencial antimalárico y antitumoral. La síntesis de los nuevos compuestos consistió en una sustitución nucleofílica aromática empleando la 4,7-dicloroquinolina y tiocianato, de los cuales se obtuvieron los derivados 4-quinolinil isotiocianatos; seguidamente se hicieron reaccionar con diferentes aminas para conseguir los compuestos finales.

En los resultados biológicos se reportó que el compuesto más potente **71 A** presentó una Cl_{50} de 1.2 μ M contra la cepa D10 del *P. falciparum* y el compuesto **71 B** presentó una Cl_{50} de 18 μ M contra la línea celular de carcinoma cervical HeLa.⁸⁶

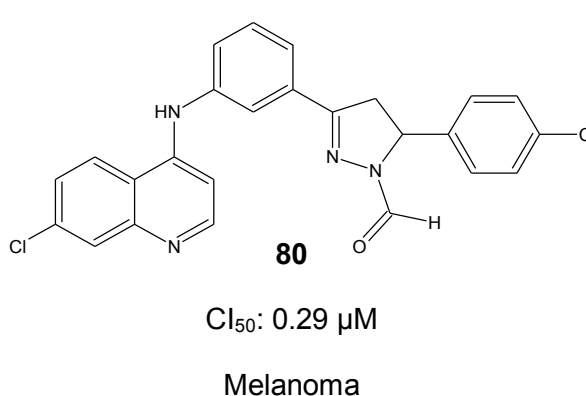
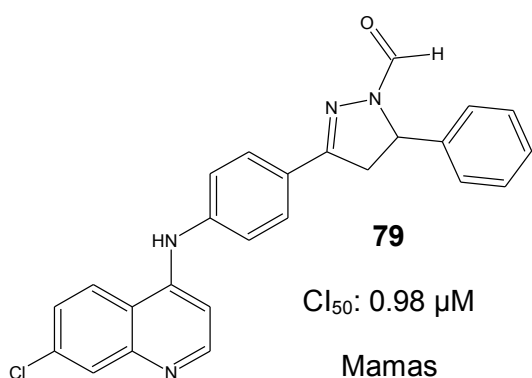
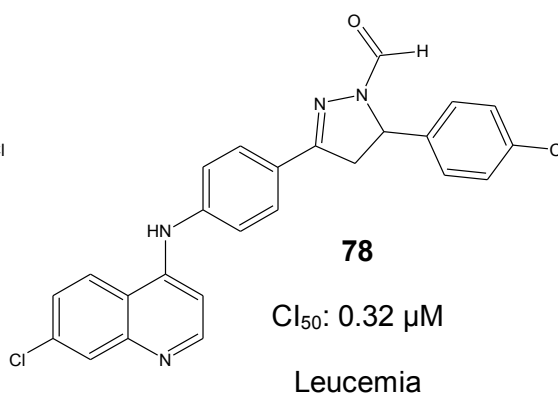
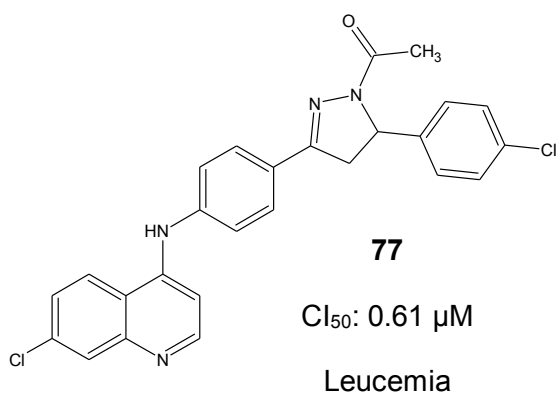


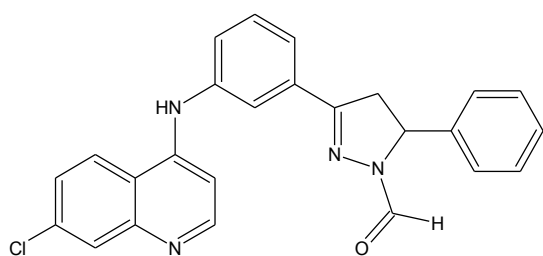
En el 2009 Ferrer y colaboradores, reportaron la síntesis de [(7-cloroquinolin-4-il)amino]chalconas con potencial actividad antimalárica y anticancerígena. En dicha investigación se realizó en primer lugar una reacción de sustitución nucleofílica aromática y posteriormente una condensación Claisen-Schmidt. Los compuestos del **72** al **76** presentaron más del 90% de la inhibición de la cristalización del grupo hemo. El compuesto **76** presentó una Cl_{50} de 6.95 $\mu\text{g/ml}$, lo que lo hace ser el más activo de los compuestos señalados, además, estos compuestos fueron evaluados contra varias líneas celulares de cáncer de próstata humano resultando los compuestos **72**, **75** y **76** con valores de Cl_{50} menores a 10 $\mu\text{g/ml}$, con efectost tiempo-dosis dependientes.⁸⁷





Insuasty y colaboradores en 2013, realizaron la síntesis de nuevos análogos de 2-pirazolinas que obtuvieron a partir de [(7-cloroquinolin-4-il)amino]chalconas e hidrazina como potentes agentes antimaláricos y antitumorales. Estos compuestos fueron ensayados en una gran variedad de líneas celulares de diferentes tipos de cáncer como: leucemia, melanoma, pulmón, colon, cerebro, mamas, ovario, riñón y próstata. Los compuestos desde **77-82** resultaron significativamente activos en cuanto a la inhibición de la proliferación celular con valores de Cl_{50} menores a $1,0 \times 10^{-6}$ M en gran parte de las líneas celulares sobre las que fueron ensayadas.

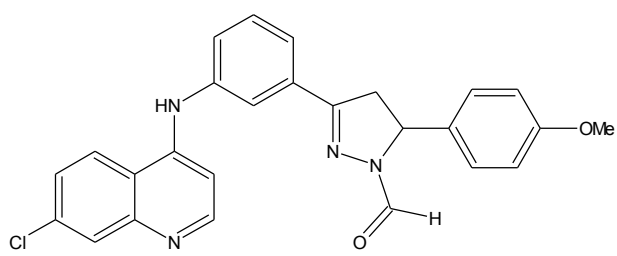




81

Cl₅₀: 0.13 μM

Melanoma

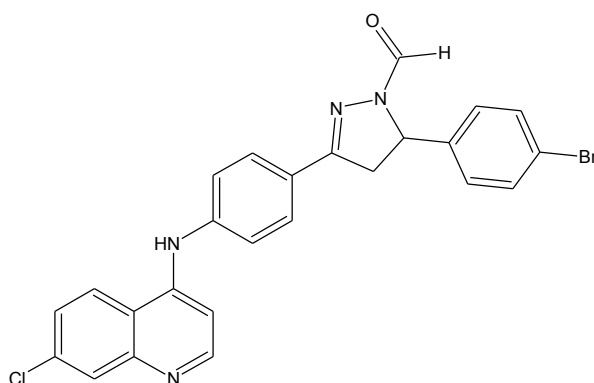


82

Cl₅₀: 0.14 μM

Melanoma

La evaluación de la actividad antimalárica, se realizó mediante la determinación del porcentaje de inhibición de la proliferación del *P. falciparum* (%) en cultivos, de donde se obtuvo que los compuestos **77–79** presentaron un porcentaje de inhibición de la proliferación >30%, mientras que para el compuesto **83** este valor fue de 50.8%.⁸⁸



83

Cabe destacar que nuestro grupo de investigación de la Facultad de Farmacia de la Universidad Central de Venezuela, liderado por el Dr. Jaime Charris ha desarrollado esquemas para la síntesis de compuestos a partir de diferentes núcleos con actividad antitumoral y antimalárica importante. Entre ellos, se han reportado compuestos con núcleos tales como otras quinolinas,⁸⁹ quinolonas,^{91, 92} furanos y tiofenos,⁹³ benzotiazinas,⁹⁴ sulfonilureas,⁹⁵ isoflavonas,⁹⁶ chalconas,^{97, 98} pirimidonas,⁹⁹ entre otros.

Aunque se dispone de un arsenal terapéutico robusto para el tratamiento del paludismo, no se tienen garantías de su vigencia en el corto y mediano plazo, debido a la amenaza del desarrollo de la resistencia a los mismos por parte del *Plasmodium falciparum* y *Plasmodium vivax*, agentes etiológicos más importantes de esta infección. Por esta razón, el desarrollo de nuevos fármacos

antimaláricos constituye una prioridad a nivel mundial, sobre todo si se considera que el desarrollo de una vacuna altamente eficaz para prevenir la infección de la malaria es todavía una realidad lejana. A pesar de los esfuerzos que en este sentido han realizado diversos grupos de investigación en el mundo, se requiere de una mayor comprensión de los mecanismos necesarios para la inducción de la respuesta inmune del hospedador y del mantenimiento de la inmunidad protectora en el tiempo.¹⁰⁰⁻¹⁰²

Es muy importante estar consciente de que el *Plasmodium* desarrollado quimio-resistencia para algunas de estas moléculas, particularmente la CQ, que actualmente es uno de los fármacos de escogencia para el tratamiento clínico de la malaria. Recientemente, también se han reportado algunos casos de resistencia por parte del parásito hacia estructuras de nueva generación, como es el caso de la artemisinina. Debe considerarse que las expresiones de quimio-resistencia son desarrolladas y expresadas por el parásito para su supervivencia, y que las mismas están asociadas con cambios bioquímicos y fisiológicos importantes.^{103, 104}

Se han publicado reportes que asocian la resistencia con el aumento de los niveles celulares de la enzima glutatión reductasa, que como se expuso en líneas anteriores, es importante para la degradación del hemo libre que sale de la vacuola ácida del parásito. Por lo que, si los niveles de GSH aumentan se degrada todo el posible grupo hemo en el citosol, lo que impide el envenenamiento del parásito con sus propios desechos. Debe considerarse que la asociación entre los niveles de glutatión y la respuesta a la CQ no está firmemente establecida.^{71, 72}

La resistencia desarrollada por el parásito a la CQ, parece estar asociada a la mutación del gen que codifica para la expresión de la proteína transportadora de CQ resistente del *Plasmodium falciparum* (*pfcr*), este gen fue identificado en un segmento único cromosómico que está asociado con la expresión de la resistencia a la CQ observada en un cruce de *P. falciparum*. El producto del gen *pfcr*, es un transportador que se localiza en la membrana de la vacuola digestiva del parásito y puede estar implicado en el flujo de salida de la CQ de la vacuola y/o regulación del pH. Hasta los momentos, se han reportado ocho mutaciones puntuales en *pfcr* (M74I, N75E, K76T, A220S, Q271E, N326S, I356T y R371I).¹⁰⁵

Esta resistencia desarrollada por el parásito para sobrevivir, es debido a que el *Plásmodium* sensible a la CQ, expresa formas resistentes de *pfcr*, la cual crece con la concentración de fármaco tolerados por el *P. falciparum*. El parásito también protege a los gametocitos inmaduros de la acción de estos compuestos alterando la susceptibilidad del *P. falciparum* en terapias de primera línea.^{106, 108, 77.}

Estos estudios reportados sobre los casos de resistencia de cepas de *P. Falciparum* en algunas regiones del mundo, han llevado a que la OMS recomienda el uso de la terapia de combinación entre compuestos con actividad antimalárica o antimaláricos en combinación con fármacos que responden a otra indicación terapéutica,¹⁰⁹ ejemplos de estas combinaciones son: artesunato-mefloquina (Artequin), artesunato-amodiaquina (Arsucan), artemeter-limefantrina (Coartem), amodiaquina-sulfadoxina-pirimetamina,¹¹⁰ dihidroartemisina-piperaquina, usada en el tratamiento de la malaria multiresistente *P.falciparum*.¹¹¹ Las combinaciones que utilizan a la mefloquina –artesunato han permitido enlentecer la aparición de resistencia, aumentar la eficacia y tolerabilidad.¹¹²

El empleo de nuevos compuestos que presenten actividad antimalárica, con modificaciones parciales en su estructura base, es una estrategia de gran utilidad para el desarrollo de nuevos fármacos efectivos y seguros.

1.3 Diseño teórico de compuestos

Después de un riguroso análisis sobre lo anteriormente descrito; para esta investigación se planteó la síntesis de derivados 7-cloroquinolínicos, los cuales presentan modificaciones estructurales que se describirán a continuación.

La estrategia de síntesis para la obtención de los compuestos finales, se diseñó a partir de la 4,7-dicloroquinolina (comercialmente disponible), la cual por medio de una sustitución nucleofílica aromática en la posición 4 de la 4,7-dicloroquinolina, conduciría al intermediario clave de reacción con un grupo 4-amino ó 4-tioalcoholes sustituidos. Los compuestos finales se obtuvieron al hacer reaccionar los intermediarios 4-sustituidos con los ácidos carboxílicos respectivos. La secuencia de síntesis lineal, continuó con la oxidación parcial o total del grupo tien en la posición 4 del anillo quinolínico. Las oxidaciones se realizaron controlando las concentraciones del agente oxidante (ácido metacloroperbenzoico), así como los tiempos de reacción. De esta forma se obtuvo los compuestos oxidados sulfóxidos y sulfonas. Las oxidaciones se realizaron con el objeto de observar la influencia de las mismas sobre la actividad a evaluar (ver **esquema 1**).

El grupo de compuestos pertenecientes a (2*E*)-2-{3-[(7-cloroquinolin-4-il)sulfanil]propiliden}-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona, se diseñó a partir del intermediario de reacción correspondiente, el cual se sometió a oxidación para obtener el aldehído respectivo, para luego completar la reacción de condensación con el enolato de litio formado previamente en presencia de LDA e indanona. En este caso la obtención de los compuestos finales fue a través de una síntesis convergente (ver **esquema 1**).

Para el diseño de los derivados presentados en este trabajo, se tomó el farmacóforo de la CQ como núcleo principal, el cual ha sido utilizado en gran medida en la terapéutica de la malaria,⁷⁹ y en los últimos años en la terapéutica del cáncer.¹⁰⁸ En este diseño se utilizaron ciertas técnicas de fármacomodulación ampliamente empleadas en la Química Medicinal que se basan en aproximaciones modulativas, como son la homologación de la cadena, la ramificación o alquilación, y la bioisostería clásica y no clásica.^{113, 114}

Para la concreción de los objetivos de este trabajo, se implementó la mayor cantidad de las aproximaciones modulativas antes mencionadas, comenzaremos hablando de la homologación de la cadena lateral en la posición 4 del anillo quinolínico, que permitió obtener diferentes intermediarios que difieren en el número de metilenos. De acuerdo con estas modificaciones se puede estudiar la distancia óptima para una interacción más acertada con el sitio activo.^{113, 115}

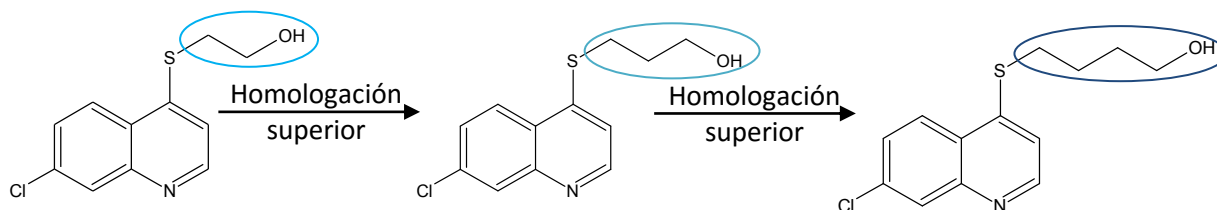


Figura 16: Farmacomodulación empleando la técnica de homologación.

Otros de los cambios de fármaco-modulación realizados fue la preparación de un intermediario con ramificación de la cadena, lo cual conduce a cambios en la polaridad e interacción en el receptor. Esto puede ser importante en cuanto a la interacción con la diana farmacológica ya que restringe la libre rotación del enlace sencillo, además de afectar al grupo hidroxilo alterando su capacidad de formar puentes de hidrógeno, trayendo como consecuencia un cambio drástico en la asociación del compuesto con su receptor, ya que al no poder establecer una interacción tipo puente de hidrógeno, entonces podría favorecer otro tipo de interacción.^{113, 115}

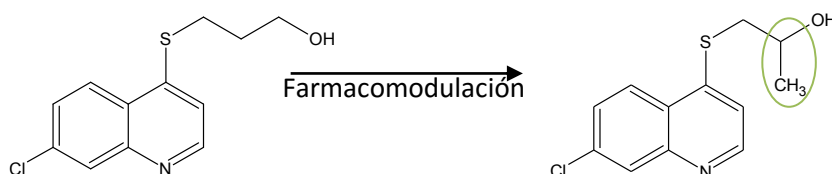


Figura 17: Farmacomodulación empleando la técnica de ramificación.

Otro de las fármaco-modulaciones realizadas para la obtención de los intermediarios de reacción fue la de bioisosterismo, que está fundamentada en la *Ley del desplazamiento del hidruro*, postulada por Grimm en 1925, la cual establece que la adición de un átomo de hidrógeno a un átomo con un par de electrones, produce un pseudoátomo que presenta las mismas propiedades físicas que los elementos presentes en la columna inmediatamente posterior de

la Tabla Periódica. Los intermediarios con el grupo amina –NH– y el sulfuro –S– cumplen con esta ley.¹¹⁴

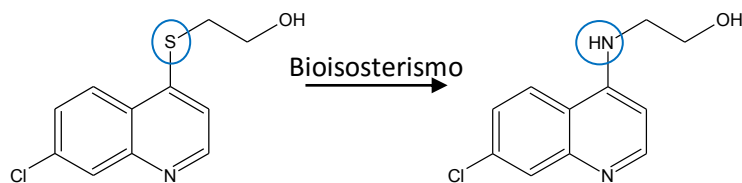


Figura 18: Bioisosterismo aplicando la *Ley del desplazamiento del hidruro*.

Explicadas las modificaciones propuestas y concretadas para la obtención de los diferentes intermediarios de reacción, se continúa con la utilización de la herramienta defármaco-modulación. En referencia al caso de los compuestos finales que presentan en el anillo aromático de su estructura, ciertos grupos funcionales que son la variante para la preparación de una serie de derivados obtenidos. Entre éstas, se encuentra no solo la naturaleza de dichos grupos funcionales, sino también el número y posición de estos sustituyentes en el anillo aromático de cada derivado.

El primer caso a mencionar se relaciona con la cantidad y posición de los grupos metoxi en el anillo aromático de los derivados del benzoato de [(7-cloroquinolin-4-il)sulfanil]alquilo, con oxidación parcial y total del grupo tio, y los compuestos 2-[(7-cloroquinolin-4-il)sulfonil]propil-(3-hidroxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona que presentan en su estructura el anillo de la indanona; estos derivados nos proporcionan una cantidad importante de compuestos finales que cumplen con dicha variación. Este tipo de compuestos metoxilados fueron diseñados debido a que el grupo metoxi imparte un ambiente electrónico conveniente en dichas estructuras,⁸⁰ además de encontrarse presente este tipo de sustituyentes en una gran cantidad de fármacos con actividades biológicas diversas como antibacterianos, antimicóticos, antimaláricos y antineoplásicos, entre otros.¹¹⁶

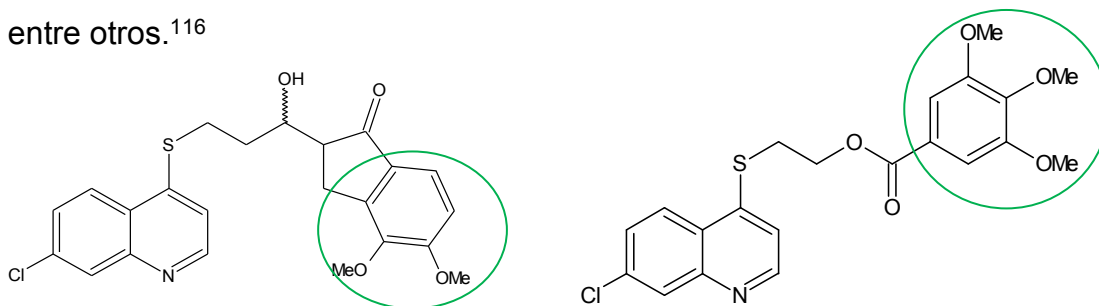


Figura 19: Ejemplo de compuestos con grupos metoxi en el anillo aromático.

Otro de los sustituyentes presentes en el anillo aromático de los derivados del benzoato de [(7-cloroquinolin-4-il)sulfanil]alquilo sintetizados, son los halógenos, como es el caso del flúor, el cual es un bioisostero no clásico del hidrógeno, se encuentra dentro de esta clasificación por tener un tamaño parecido, aunque no presenta la misma carga electrónica, por lo que es muy usado en el diseño de nuevos fármacos. Lo mismo ocurre con los grupos CH_3 y CF_3 , bioisosteros presentes no sólo en los ésteres no oxidados, sino también, en los compuestos oxidados a sulfóxido y sulfona. Otro de los recursos empleados para el diseño es el de los bioisosteros no clásicos, los grupos $-\text{CH}_3$ y $-\text{Cl}$ por a su solubilidad similar en lípidos. ^{113, 115}

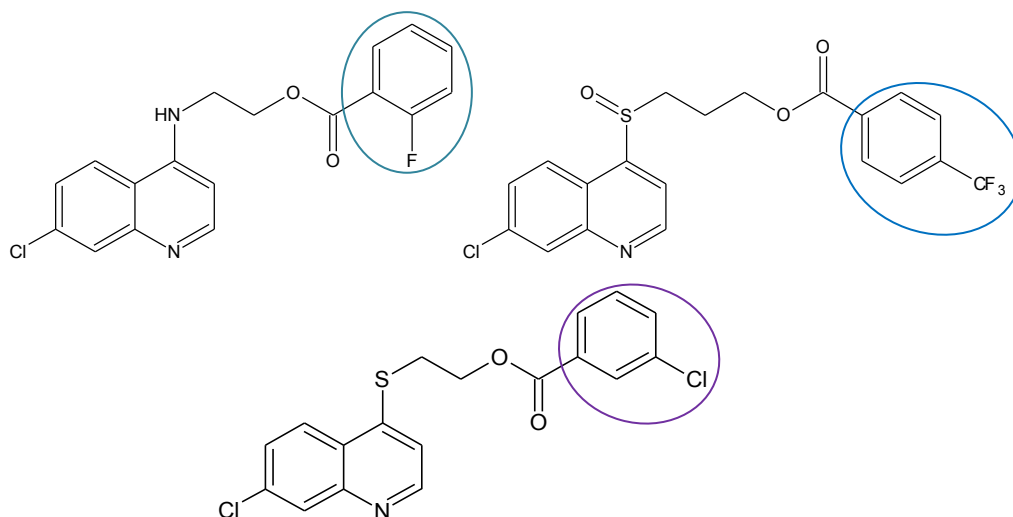


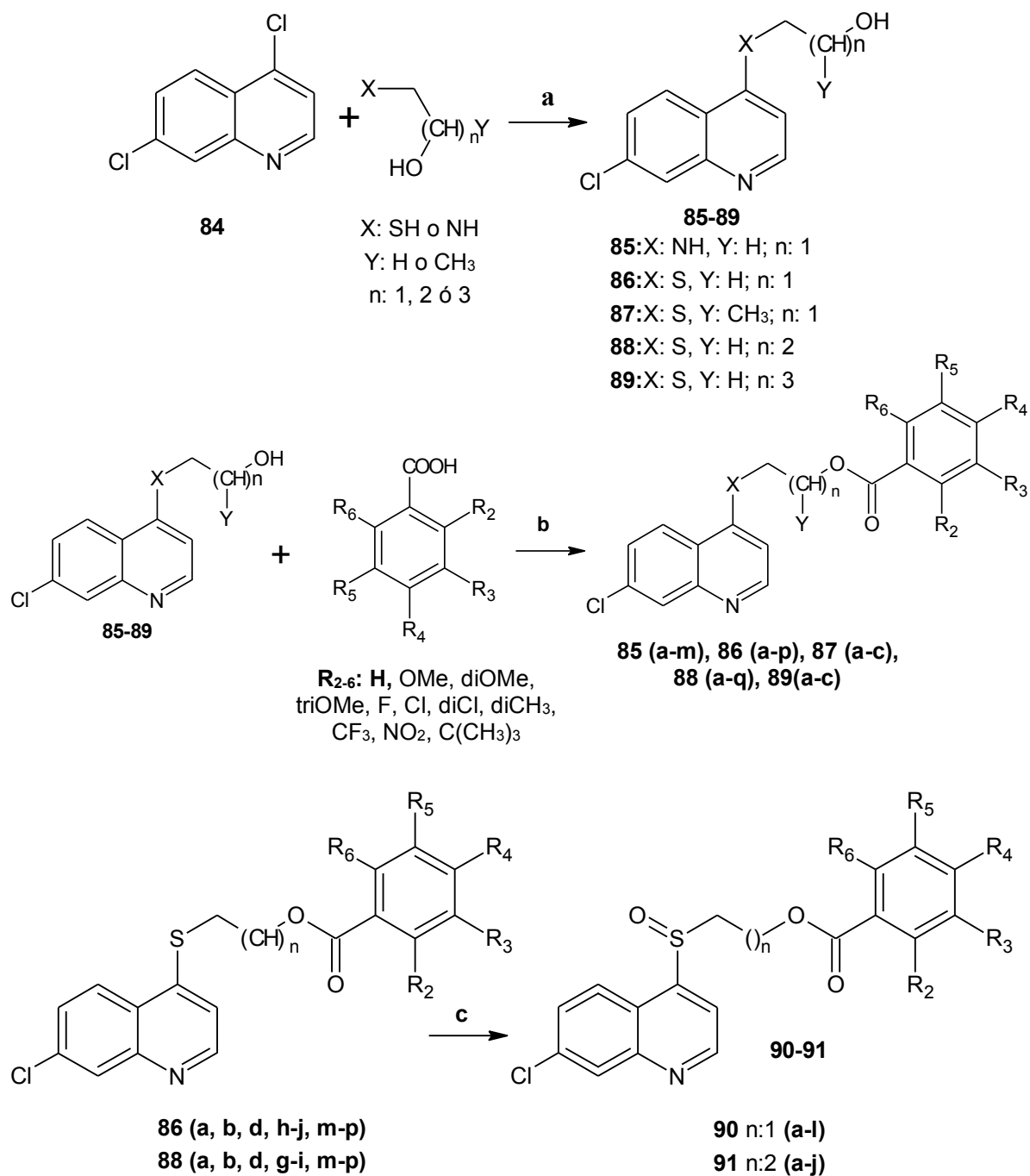
Figura 20: Ejemplos de compuestos con bioisosteros no clásico en el anillo aromático.

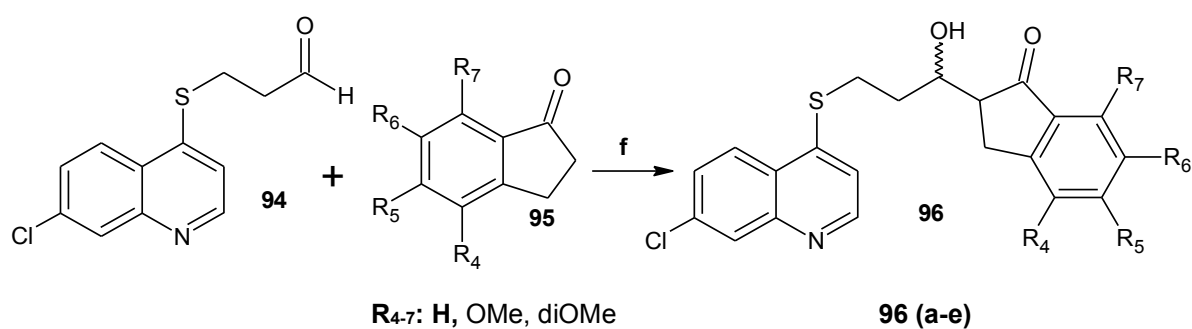
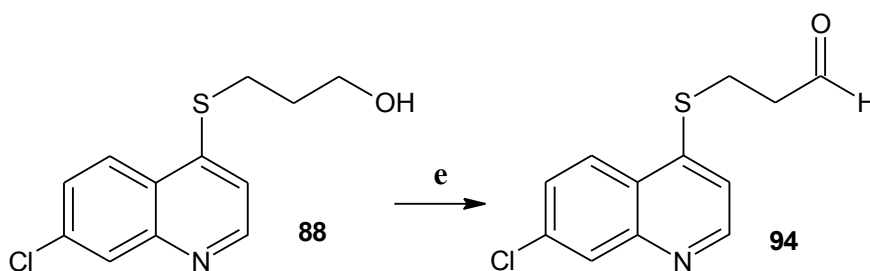
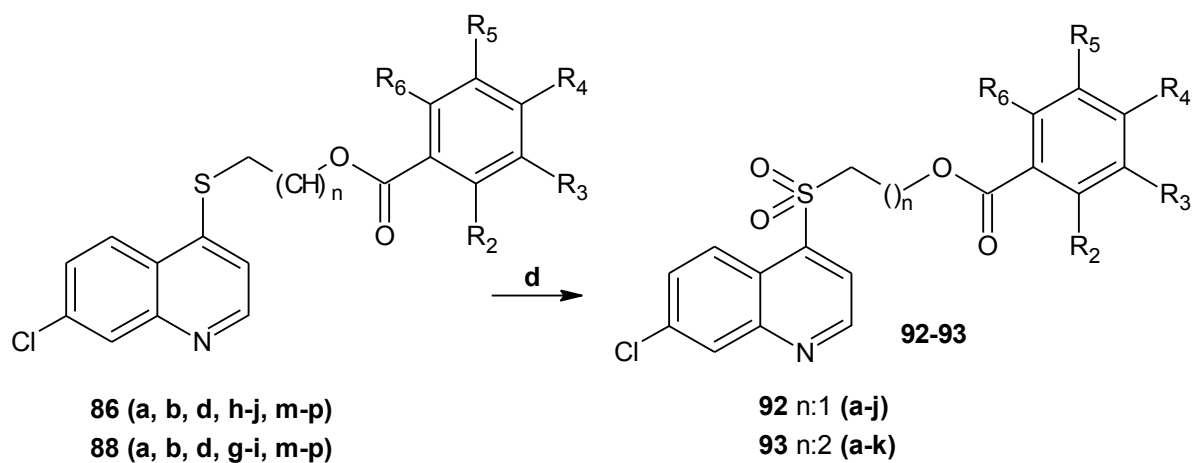
En el caso del grupo nitro (NO_2), este posee una singular combinación de propiedades, ya que presenta una fuerte atracción de electrones, es pequeño, polar y puede formar puentes de hidrógeno. Adicionalmente, puede ser bioactivado por reducciones enzimáticas dando especies reactivas. En muchos casos estas especies reactivas son los responsables de los efectos biológicos de dicho grupo. ¹¹⁵

En los sistemas biológicos, el grupo NO_2 puede someterse a reducciones enzimáticas. La reducción de dicho grupo puede ser catalizada por ciertas enzimas. En la secuencia se obtendrá la reducción del grupo NO_2 . ¹¹⁷

De igual forma se reporta que compuestos que presenten grupos NO_2 son muy eficaces contra parásitos; esta eficacia está influenciada por el tiempo que tarda el grupo nitro en reducirse a amina, ya que si este proceso es rápido la acción antiparasitaria es pobre.¹¹⁸

Esquema 1: Esquema de síntesis para la obtención de los compuestos finales.



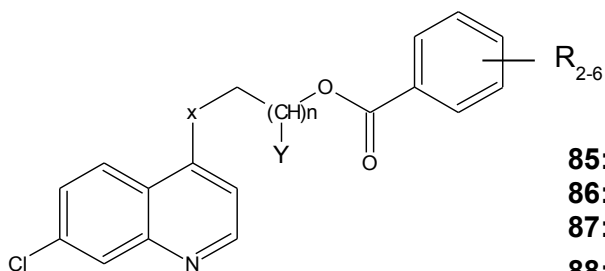


a.- EtOH seco, reflujo 80°C x 3d, **b.-** EDCI, DMAP, DCM seco, atm N₂, 30 min a 0°C, adición del intermediario, t.a 12-24 h, **c.-** DCM seco, m-CPBA, t.a x 10 min, **d.-** DCM seco, m-CPBA, t.a x 4-18h, **e.-** DMP, NaHCO₃ (exc), DCM seco, t.a, 30 min, **f.-** LDA (DIEA en THF -78°C, *n*-BuLi), -78°C a -50°C x 30 min.

2. Objetivos

OBJETIVO GENERAL:

1. Sintetizar análogos de benzoato de (7-cloroquinolinil 4-iltio o amino) alquilo y (2E)-2-{3-[(7-cloroquinolin-4-il)sulfanil] propiliden}-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona.



85: X: NH, Y: H; n: 1

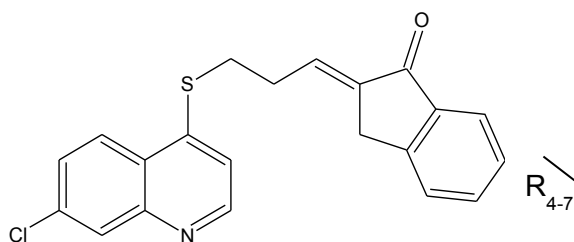
86: X: S, Y: H; n: 1

87: X: S, Y: CH₃; n: 1

88: X: S, Y: H; n: 2

89: X: S, Y: H; n: 3

R₂₋₆: H, OMe, diOMe, triOMe, F, Cl, diCl, diCH₃, CF₃, NO₂, C(CH₃)₃

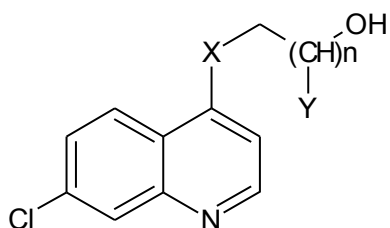


R₄₋₇: H, OMe, diOMe

2. Evaluar la potencial actividad citotóxica-antitumoral y antimalárica de los compuestos sintetizados.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Sintetizar los derivados de (7-cloroquinolinil-4-iltio o amino) alquilalcohol



85: X: NH, Y: H; n: 1

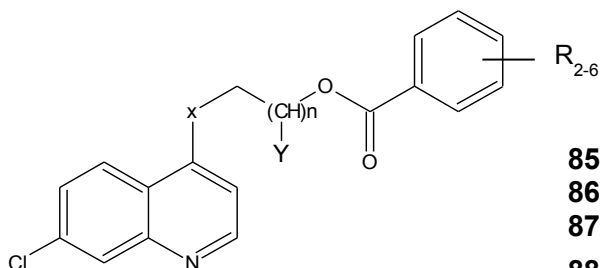
86: X: S, Y: H; n: 1

87: X: S, Y: CH₃; n: 1

88: X: S, Y: H; n: 2

89: X: S, Y: H; n: 3

2. Sintetizar derivados de benzoato de [(7-cloroquinolin-4-il) sulfanil o amino]alquilo.



85: X: NH, Y: H; n: 1

86: X: S, Y: H; n: 1

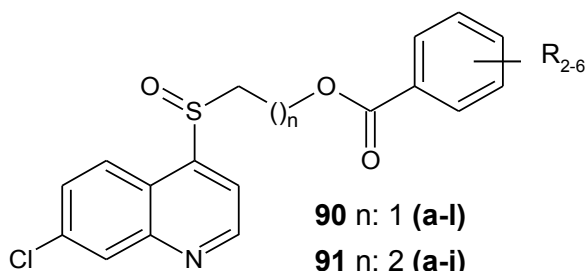
87: X: S, Y: CH₃; n: 1

88: X: S, Y: H; n: 2

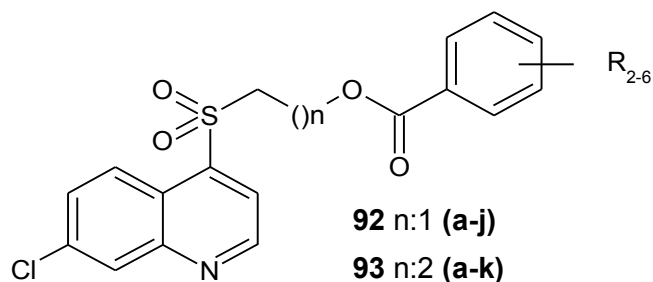
89: X: S, Y: H; n: 3

R₂₋₆: H, OMe, diOMe, triOMe, F, Cl,
diCl, diCH₃, CF₃, NO₂, C(CH₃)₃

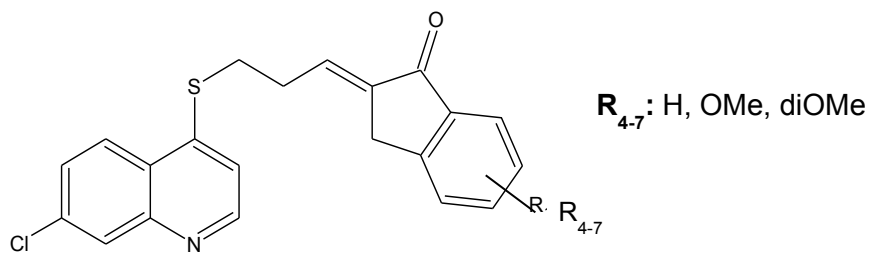
3. Sintetizar derivados de benzoato de [(7-cloroquinolin-4-il)sulfanil y sulfonil] alquilo.



R₂₋₆: H, OMe, diOMe.



3. Sintetizar derivados de (2E)-2-{3-[(7-cloroquinolin-4-il)sulfanil]propiliden}-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona.



4. Caracterizar los compuestos sintetizados a través de IR, técnicas espectroscópicas como RMN¹H, RMN¹³C, COSY, DEPT, HETCOR y espectrometría de masas.
5. Evaluar la actividad citotóxica sobre células cancerosas *in vitro* y su actividad antimalárica *in vitro* e *in vivo*.

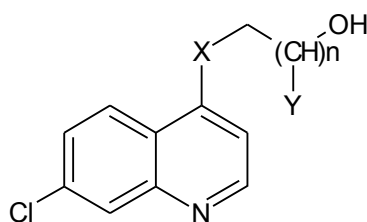
3. Resultados y discusión

3.1 Sección químico - sintética

A continuación se describirá la ruta seguida para la síntesis de los derivados de (7-cloroquinolinil-4-iltio o amino) alquilalcohol y la elucidación estructural de los compuestos sintetizados.

3.1.1 Síntesis y caracterización de 3-[(7-cloroquinolin-4-il)sulfanil]etan-1-ol

Para la obtención de los compuestos finales se realizó primeramente la síntesis de los intermediarios de reacción como se observa en el **Esquema 1**.



85-89

La ruta de síntesis para la obtención de los intermediarios **85-89** se realizó a través, de una sustitución nucleofílica aromática entre la 4,7-dicloroquinolina (**84**) con el mercapto o amino alquilalcohol, empleando etanol anhidro como solvente y trietilamina para generar el nucleófilo correspondiente.

Los 5 intermediarios de reacción son:

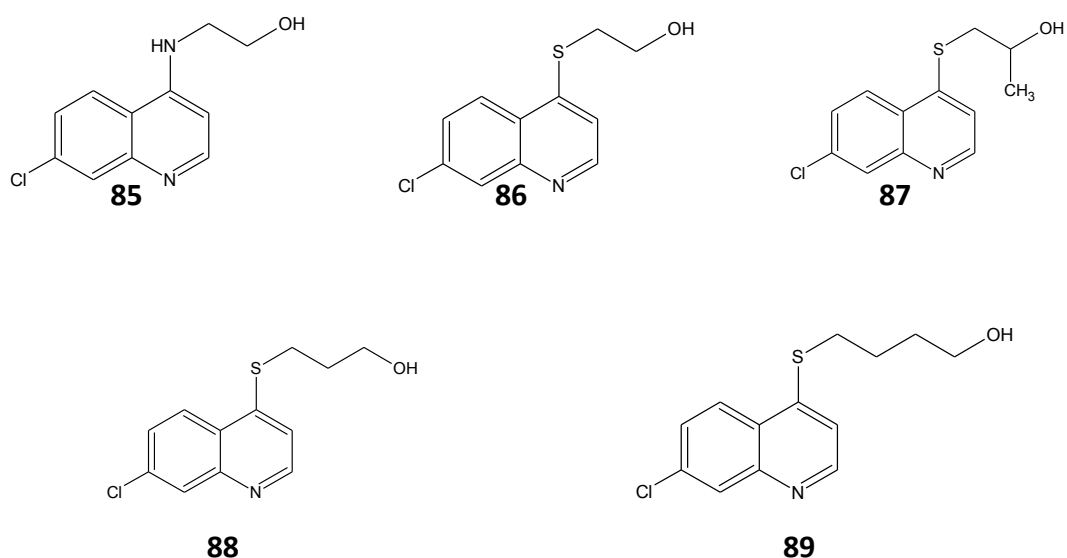
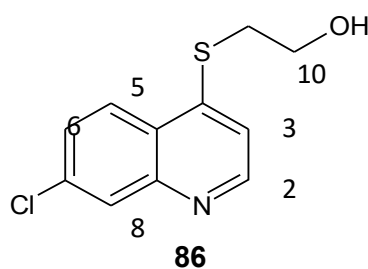


Figura 21: Intermediarios de reacción 85-89.



El intermediario **86** presenta una fórmula molecular de $C_{11}H_{10}ClNOS$, como un sólido blanco cristalino, soluble en diclorometano (CH_2Cl_2), se obtuvo con un rendimiento de 52%, su punto de fusión es de $106-107^\circ C$ y en el espectro de IR se observaron las bandas de mayor relevancia a 3360 y 1612 cm^{-1} , que fueron asignados a los estiramientos O-H y C=C respectivamente.

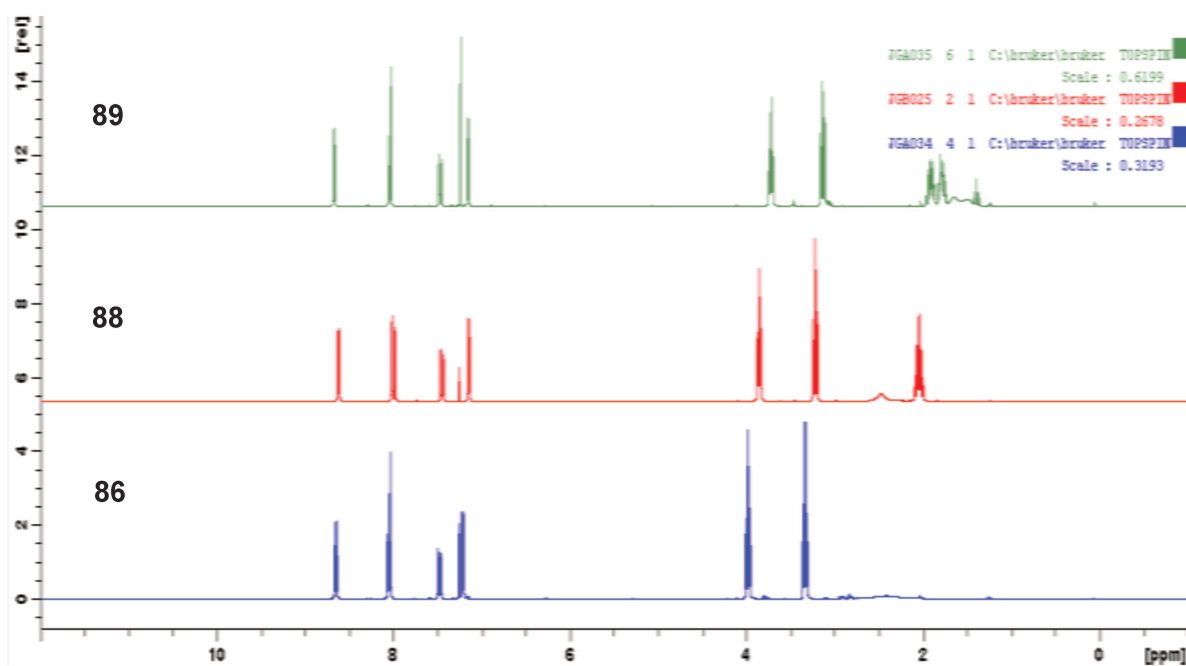
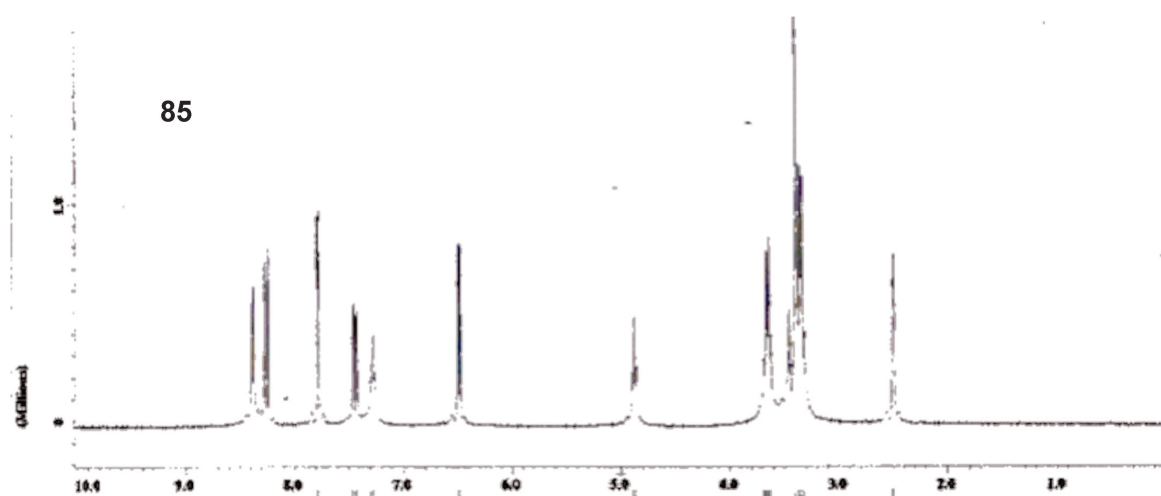
En lo que respecta al espectro de RMN 1H (ver anexos, **espectro N°1**) se observa claramente a campo alto, la señal que corresponde al grupo hidroxilo en 2.43 ppm como un singlete ancho, seguidamente se encuentran dos señales tipo triplete que presentan desplazamientos (δ) de 3.34 ppm , con una constante de acoplamiento (J) de 6.30 Hz que integra para $2H$, asignados a los protones sobre el carbono 9, y seguidamente a 3.99 ppm otro triplete que integra para $2H$, con una J de 6.09 Hz , asignados a los protones sobre el carbono 10. A campo bajo se observan cinco (5) señales correspondientes a protones no equivalentes, la primera de ellas como un doblete a 7.22 ppm que integra para $1H$ con una J de 4.86 Hz , asignada al protón 3 del anillo

quinolínico, a 7.48 ppm se observa un doblete de doblete que integra para un protón con dos J s de 2.04 y 9.03 Hz, que fueron asignadas al protón en la posición 6 del anillo quinolínico; continuando con un multiplete entre 8.04-8.07 ppm que integra para 2H; el cual se asigna a los hidrógenos en las posiciones 5 y 8 del anillo quinolínico respectivamente. Además, se observa un d a 8.66 ppm un doblete, con una J de 4.83 Hz, que integra para 1H que se asignó al protón en la posición 2 del anillo quinolínico.

En el espectro de RMN ^{13}C (ver anexos, **espectro N°2**) se muestran 11 señales pertenecientes a 11 carbonos no equivalentes, entre lo que cabe mencionar 2 señales correspondientes a carbonos metilénicos, 5 señales que se corresponden con carbonos metinos y 4 señales que corresponden a carbonos cuaternarios. A campo alto, específicamente a 34.3 ppm se observa una señal que fue asignada al carbono en la posición 9 de la cadena alifática, seguidamente se tiene una señal a 60.4 ppm, asignada al carbono en la posición 10 de la cadena alifática. Continuando a campo bajo del espectro, se presentan cinco (5) señales a 116.6, 125.0, 127.6, 128.9 y 150.2 ppm asignadas a los carbonos 3, 5, 8, 6 y 2 del anillo quinolínico respectivamente. A través del espectro del DEPT 135° (ver anexos, **espectro N°3**) se confirmó la naturaleza de los carbonos metilénicos, metinos y cuaternarios presentes en la molécula. Con la ayuda del espectro de dos dimensiones HETCOR, se confirmó de manera inequívoca las asignaciones antes descritas para este núcleo (ver anexos, **espectro N°4**).

Los intermediarios se diferencian en su cadena alifática por la homologación superior de la misma, así como por los cambios bioisostéricos y por isomería de posición, por lo que se observa en el RMN ^1H y RMN ^{13}C a campo alto un mayor número de señales pertenecientes a los protones y carbonos de dicha cadena alifática. Por el contrario la zona aromática se mantiene en los espectros sin cambios significativos (figura 22).

a.-



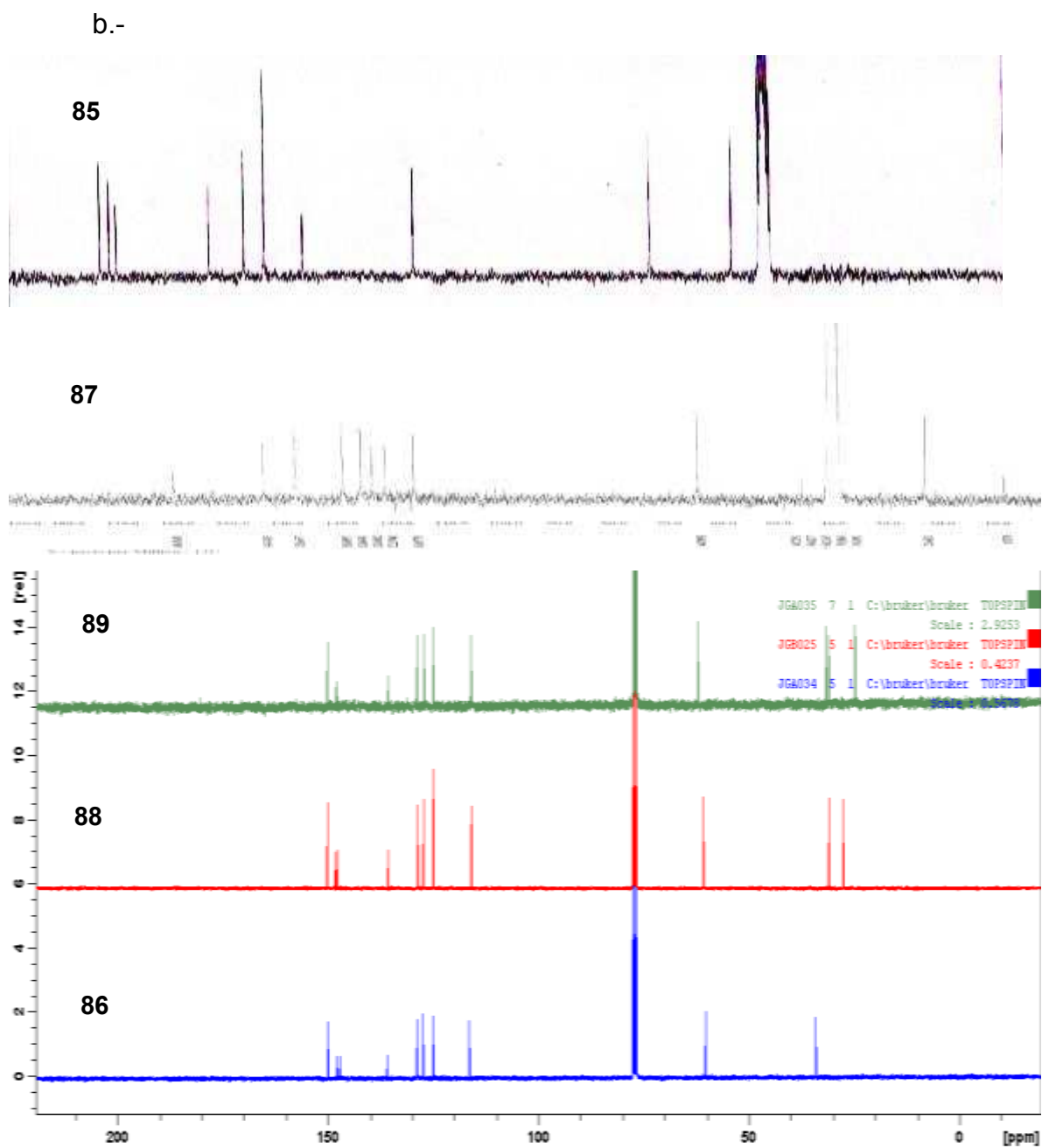
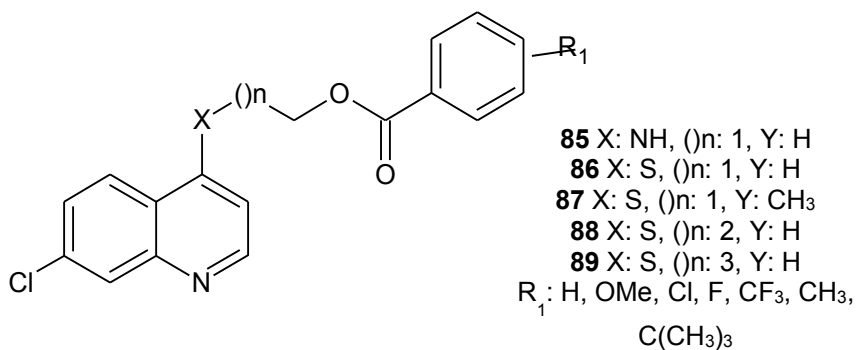


Figura 22: Comparación de espectros de los intermediarios de reacción a.- Espectros de RMN¹H y b.- Espectros de RMN¹³C.

3.1.2 Síntesis y caracterización de los derivados de benzoato de fenilsustituido 2-[(7-cloroquinolin-4-il)sulfanil]alquilo. 85 (a-m), 86 (a-p), 87(a-c), 88 (a-q) y 89 (a-c)

La síntesis de los primeros productos finales derivados de benzoato de fenilsustituido 2-[(7-cloroquinolin-4-il)sulfanil]alquilo, se describe en el Esquema 1.

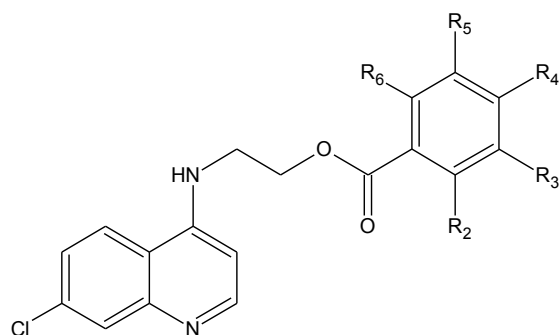


85 (a-m), 86 (a-p), 87(a-c), 88 (a-q) y 89 (a-c)

Para la obtención de los derivados bencilados, el procedimiento consistió en hacer reaccionar el intermediario correspondiente respectivo (**85-89**) con una variedad de ácidos carboxílicos, a través de una esterificación de Steglich modificada, empleando 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (EDCI), dimetilaminopiridina (DMAP), en diclorometano (DCM) seco y atmósfera de nitrógeno. La reacción se completa en un período de 12 a 24h, con rendimientos que varían según el intermediario de reacción o el ácido benzoico empleado entre 60-99%.^{119, 120}

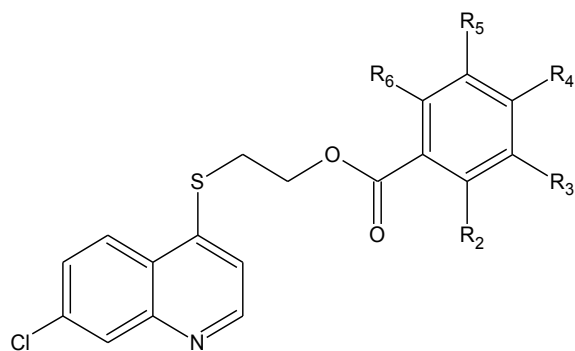
Los compuestos obtenidos son:

Tabla 1: Compuestos pertenecientes al grupo **85**.



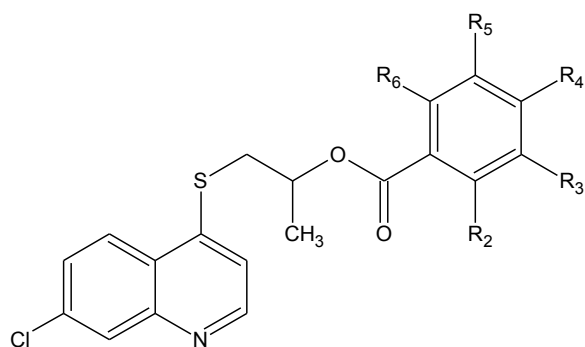
	R₂	R₃	R₄	R₅	R₆
85a	H	H	OMe	H	H
85b	OMe	OMe	H	H	H
85c	OMe	H	OMe	H	H
85d	OMe	H	H	OMe	H
85e	OMe	H	OMe	OMe	H
85f	H	OMe	OMe	OMe	H
85g	OMe	H	H	H	H
85h	H	Cl	H	H	H
85i	NO₂	H	H	CH₃	H
85j	H	CH₃	H	CH₃	H
85k	H	H	CF₃	H	H
85l	H	H	C(CH₃)₃	H	H
85m	F	H	H	H	H

Tabla 2: Compuestos pertenecientes al grupo **86**.



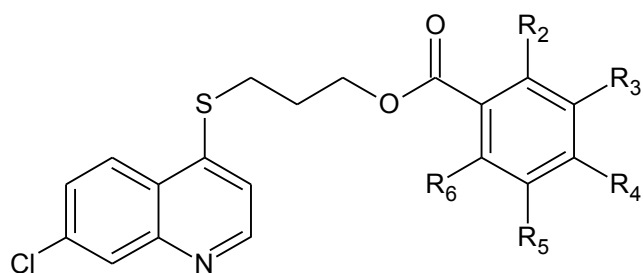
	R₂	R₃	R₄	R₅	R₆
86a	H	H	OMe	H	H
86b	OMe	OMe	H	H	H
86c	OMe	H	OMe	H	H
86d	OMe	H	H	OMe	H
86^e	H	OMe	OMe	H	H
86f	H	OMe	H	OMe	H
86g	OMe	OMe	OMe	H	H
86h	OMe	H	OMe	OMe	H
86i	H	OMe	OMe	OMe	H
86j	OMe	H	H	H	H
86k	Cl	H	H	H	H
86l	H	Cl	H	H	H
86m	H	NO₂	OMe	H	H
86n	NO₂	H	H	CH₃	H
86ñ	H	CH₃	H	CH₃	H
86o	H	H	CF₃	H	H
86p	H	H	C(CH₃)₃	H	H

Tabla 3: Compuestos pertenecientes al grupo **87**.



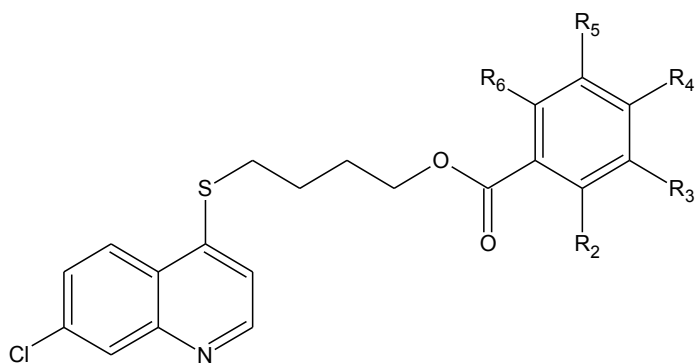
	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
87a	H	H	OMe	H	H
87b	H	OMe	OMe	H	H
87c	H	OMe	OMe	OMe	H

Tabla 4: Compuestos pertenecientes al grupo **88**.

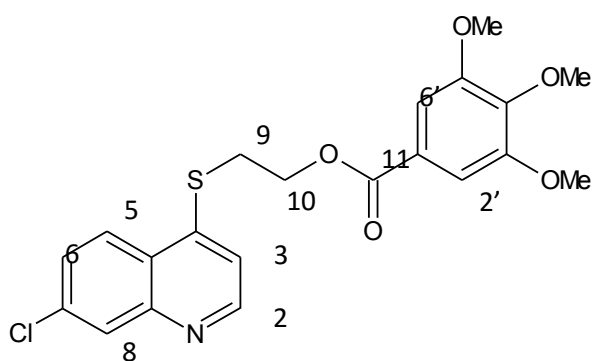


	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
88a	H	H	OMe	H	H
88b	OMe	OMe	H	H	H
88c	OMe	H	OMe	H	H
88d	OMe	H	H	OMe	H
88e	H	OMe	H	OMe	H
88f	OMe	OMe	OMe	H	H
88g	OMe	H	OMe	OMe	H
88h	H	OMe	OMe	OMe	H
88i	OMe	H	H	H	H
88j	Cl	H	H	H	H
88k	H	Cl	H	H	H
88l	Cl	H	Cl	H	H
88m	H	NO ₂	OMe	H	H
88n	NO ₂	H	H	CH ₃	H
88 ñ	H	CH ₃	H	CH ₃	H
88o	H	H	CF ₃	H	H
88p	H	H	C(CH ₃) ₃	H	H
88q	F	H	H	H	H

Tabla 5: Compuestos pertenecientes al grupo **89**.



	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
89a	OMe	H	OMe	OMe	H
89b	H	OMe	OMe	OMe	H
89c	H	H	CF ₃	H	H



86i

Para ilustrar esta discusión se tomó como modelo el compuesto benzoato de 2-[(7-chloroquinolin-4-il)sulfanil]etil-3',4',5'-trimetoxi**(86i)**, que presenta una fórmula molecular de C₂₁H₂₀ClNO₅S, sólido blanco, soluble en DCM, se obtuvo con un rendimiento del 89%, su punto de fusión es de 139-140°C. En el espectro de IR (ver anexos, **espectro N°5**) se observaron bandas a 3017 cm⁻¹ características de los estiramientos C-H en la zona aromática, a 2936 cm⁻¹ se observó una banda característica de estiramientos C-H en la zona alifática, a 1700 cm⁻¹ se observó una banda característica de carbono carboxílico OC=O, que fue asignado al grupo éster presente en la molécula, y a 1075 cm⁻¹ la huella dactilar correspondiente a los estiramientos C-O-C de los grupos metoxi presentes en la misma.

En lo que respecta a los datos espectroscópicos, en el espectro de RMN¹H (ver anexos, **espectro N°6**) a campo alto se observa la presencia de 4

señales en la zona alifática que conforma la molécula a un desplazamiento de 3.54 ppm aparece un triplete, con una J de 6.94 Hz, que integra para 2H, que se asignó a los protones enlazados al carbono 9, a 3.88 ppm se presenta un singlete que integra para 6H, correspondiente a los grupos metoxi equivalentes presentes en la estructura, a 3.90 ppm un singlete, que integra para 3H, asignados al metoxi no equivalente y en la región de 4.62 ppm se observa un triplete, que integra para 2H, asignado a los protones enlazados al carbono 10, con una J de 6.94 Hz, que nos indica el acoplamiento existente entre los protones enlazados a los C-9 y C-10. En la zona baja del espectro, se observa un singlete a 7.25 ppm, que integra para 2H, asignados a los protones equivalentes 2' y 6' del anillo aromático. A 7.50 ppm se encuentra un doblete que integra para 1H con una J de 4.94 Hz, que se asignó al protón 3 del anillo quinolínico. A 7.54 ppm se observa un doblete de doblete con J de 1.97 y 8.88 Hz asignado al protón 6 del anillo quinolínico. A 8.09 ppm se observa un doblete, que integra para 1H, con una J de 8.91 Hz asignado al protón 5, que evidencia el acoplamiento orto con el protón 6 y seguidamente se tiene un doblete a 8.19 ppm, con una J de 1.99 Hz asignado al protón 8, que nos indica un acoplamiento meta con el protón 6. A campo más bajo se observa un doblete a 8.75 ppm, que integra para 1H con una J de 5.21 Hz asignado al protón 2, el cual nos confirma el acoplamiento con el protón 3 del anillo de la quinolina. Las diferencias en cuanto a los desplazamientos de los diferentes protones en la estructura de los compuestos finales **85(a-m)**, **86 (a-p)**, **87 (a-c)**, **88 (a-q)** y **89 (a-c)**, son significativas cuando nos referimos al anillo aromático, debido al patrón de sustitución en cada uno de ellos, así como en la cadena alifática, lo que depende de la serie homóloga a la cual nos estemos refiriendo específicamente, mientras que los protones del anillo quinolínico no presentan diferencias significativas en sus desplazamientos cuando se comparan los espectros de los compuestos **86i**, **88h** y **89b** que presentan homologación de la cadena alquílica lateral (ver Figura 22).

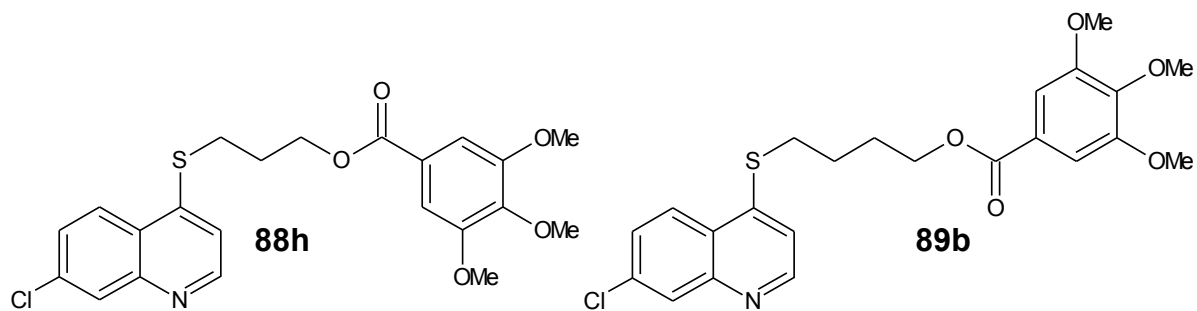
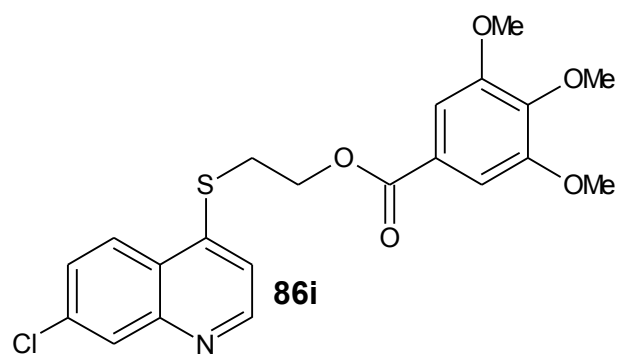
En relación al espectro de RMN¹³C (ver anexos, **espectro N°7**), se observan 16 señales, que corresponden a 3 carbonos metílicos de los grupos metoxi, 2 con carbonos metilénicos, 6 son carbonos metínicos de la zona aromática y 6 señales que indican el número de carbonos cuaternarios; esto se corrobora en el espectro DEPT 135°. A 30.1 ppm se observa una señal

asignada al carbono 9 por encontrarse éste, enlazado directamente al átomo de azufre presente en la estructura. A 56.4 ppm, se presenta una señal asignada a los carbonos metílicos de los grupos metoxi equivalentes, a 61.0 ppm encontramos una señal asignada al carbono del metoxi no equivalente del anillo aromático y a 62.2 ppm se observa una señal asignado al carbono 10, que se corresponde con el desplazamiento que normalmente presenta un átomo de carbono unido a un oxígeno. A campo bajo del espectro se evidencia una señal a 107.4 ppm asignado a los carbonos 2' y 6' del anillo aromático. A 116.5 ppm se observa una señal que fue asignado al carbono en la posición 3; a 125.1, 127.5, 128.3 y 148.4 ppm se presentan las señales asignadas a los carbonos 5, 8, 6 y 2 respectivamente. Con la ayuda de los espectros de dos dimensiones COSY y HETCOR, se confirmó de manera inequívoca las asignaciones antes descritas para este núcleo (ver anexos, **espectro N°8 y 9**).

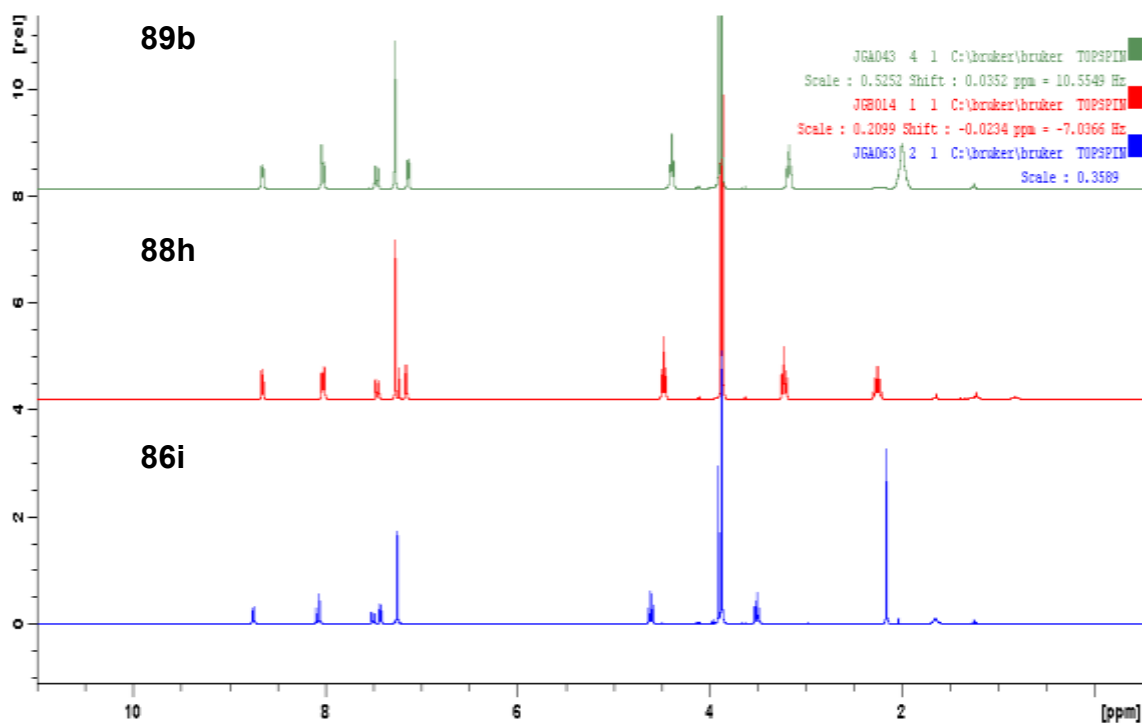
De igual manera a lo indicado para los desplazamientos en los RMN¹H para cada una de las familias de compuestos, se presenta en los espectros de RMN¹³C, diferencia marcada en los desplazamientos de las señales cuando se tienen anillos aromáticos con diferentes patrones de sustitución, y diferentes cadenas laterales alifáticas. Por su parte los desplazamientos para el núcleo quinolínico permanecen con diferencias poco significativas.

En la Figura 23 se muestra los diferentes espectros para los compuestos **86i**, **88h** y **89b**, observando las diferencias en la zona alifática cuando se comparan los compuestos por homologación de la cadena.

a.-



b.-



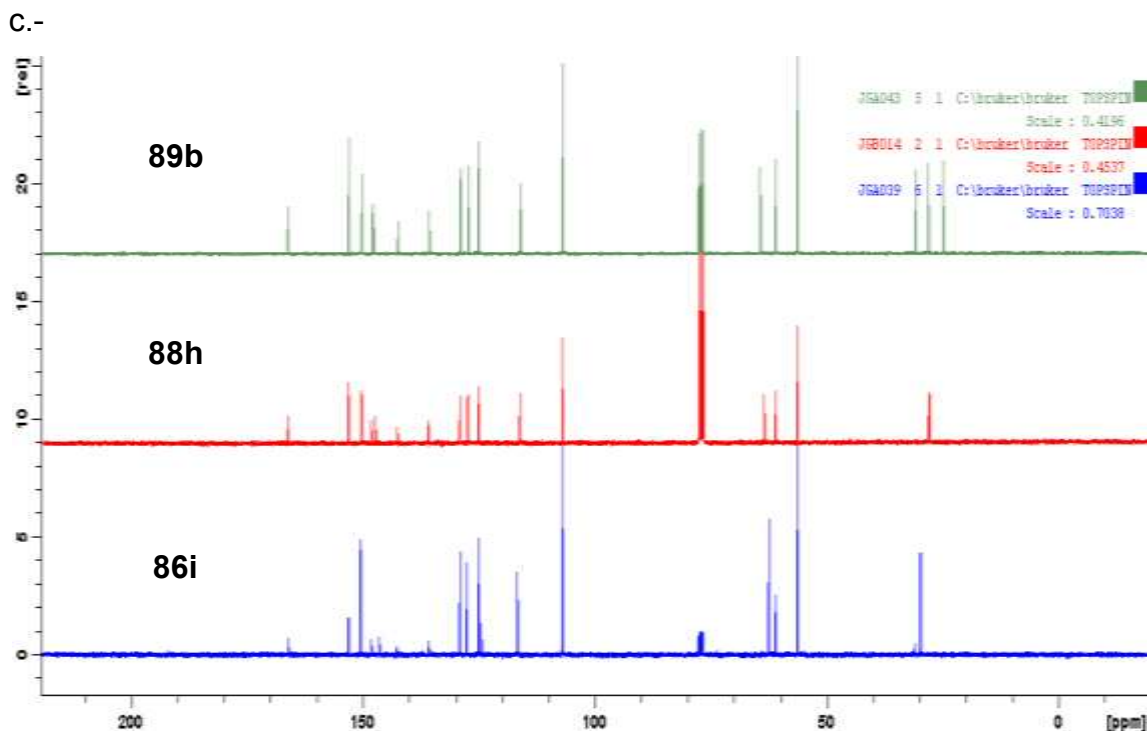


Figura 23: Comparación de espectros de los compuestos bencilados en cuanto a la diferencia en la homologación de la cadena alifática. a.- Compuestos que se comparan b.- Espectro de RMN¹H y c.- Espectro de RMN¹³C.

A través de la espectrometría de masas, se confirmó la obtención de los derivados propuestos, donde la relación masa-carga coincide con la masa calculada para cada derivado. Un ejemplo tomado para ilustrar lo antes indicado, se relaciona con el patrón de fraccionamiento presentado por el derivado **86i** (Figura 24), en donde se puede observar un pico con m/z de 434.11 (M^{+1}) del compuesto en cuestión. En cuanto al fraccionamiento se observa una ruptura propia del grupo éster, el cual aparece como un pico con m/z de 266.06. Otro pico encontrado fue a m/z de 208.06 el cual corresponde a la fisión de la cadena alifática de la estructura como se muestra en el **Esquema 2**.

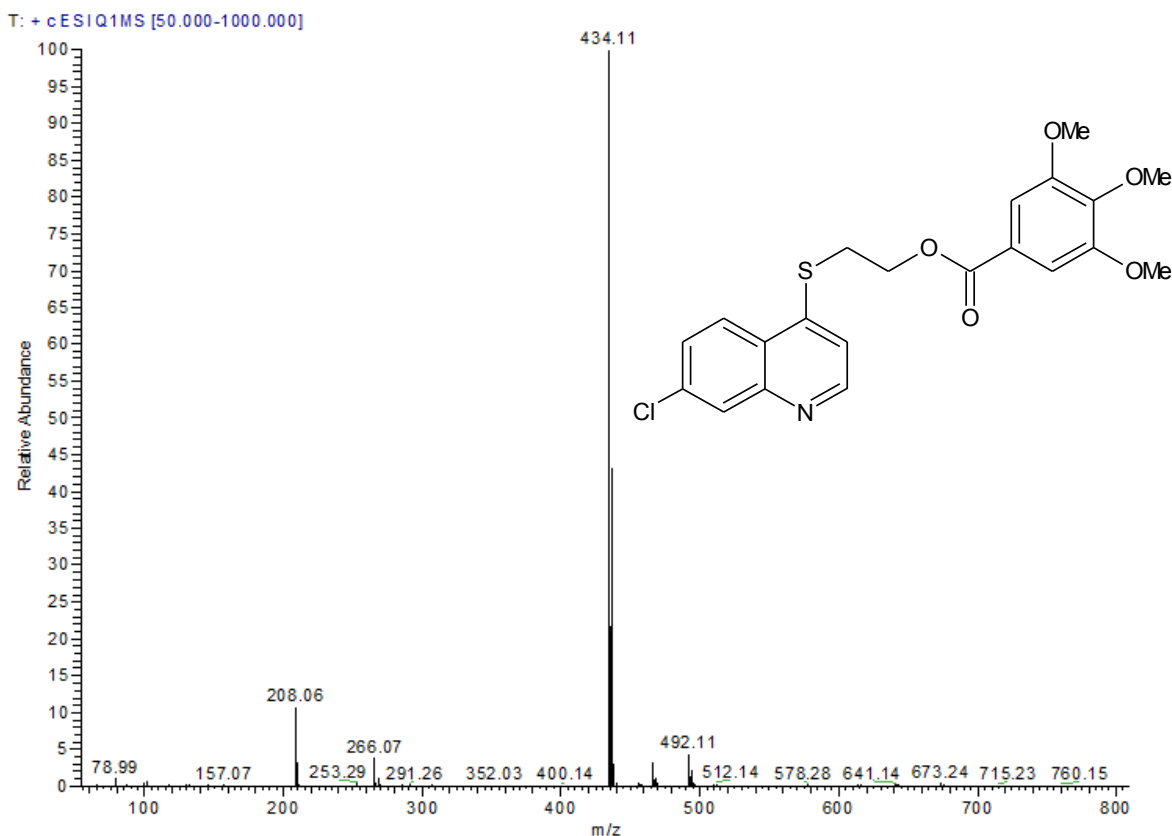
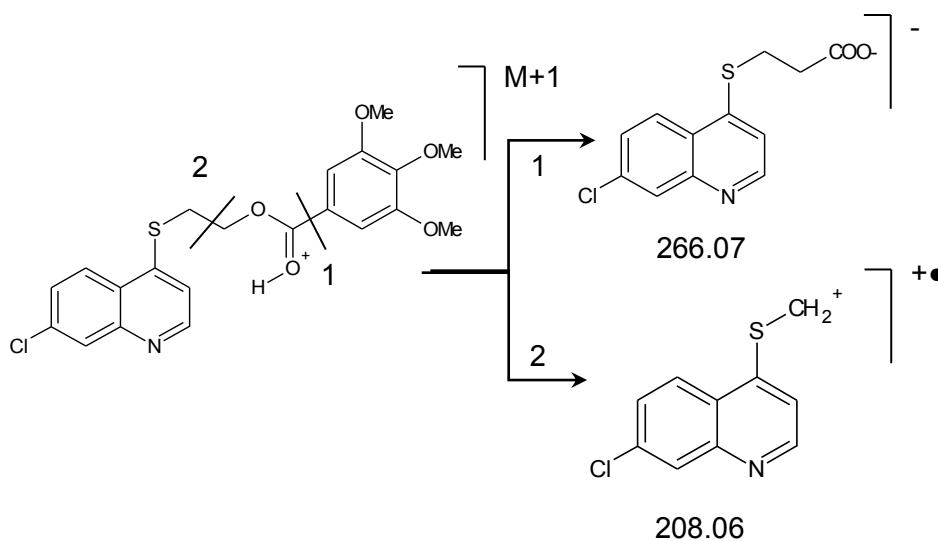


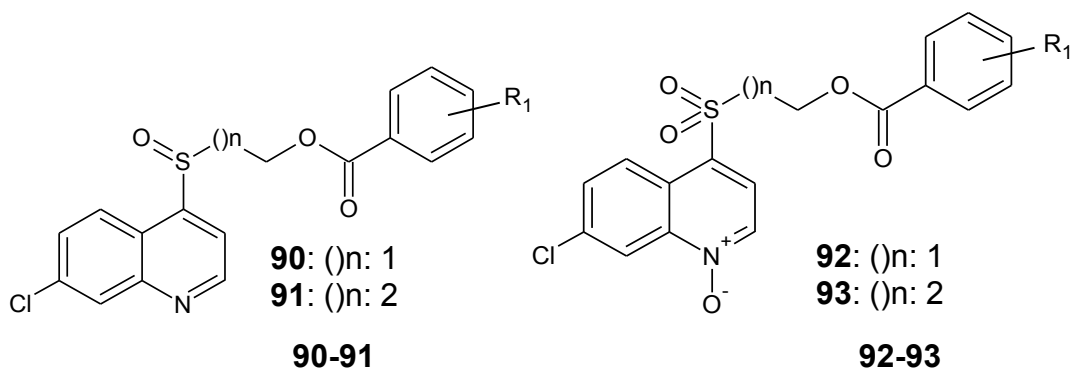
Figura 24: Espectro de Masas del compuesto **86i**.



Esquema 2: Patrón de fragmentación propuesto para el compuesto **86i**.

Luego de obtenidos y caracterizados los compuestos finales benzoato de los grupos **86** y **88** se procedió a la obtención de la familia de compuestos **90-91** y **92-93**, que fueron obtenidos por oxidación del grupo sulfanilde varios de estos compuestos como son **86 (a,b,d,h-j,m-p)** y **88 (a, b, d, g-i, m-p)**,a

grupo sulfinil (**90-91**) y sulfonil (**92-93**), que además presenta una oxidación del nitrógeno quinolínicos el cual es evidenciado por la variación en el desplazamiento del protón y carbono 2 del anillo y es corroborado por la espectrometría de masas. Para la síntesis de estos compuestos, se empleó ácido meta-cloroperbenzoico como agente oxidante y DCM como solvente.¹²⁰⁻¹²³ El grado de oxidación fue controlado bajo dos variables como son la relación estequiométrica del agente oxidante y los tiempos de reacción.

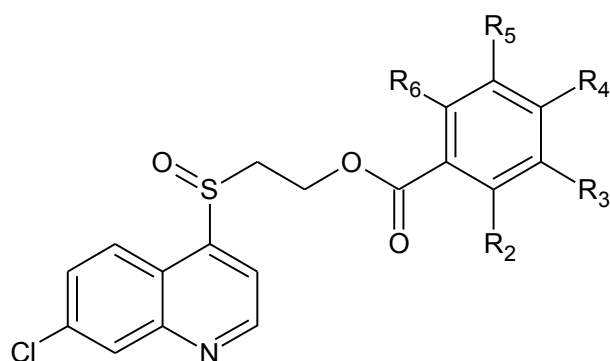


R₁: o-OMe; p-OMe; 2,3-di-OMe; 2,5-di-OMe; 2,4,5-tri-OMe; 3,4,5-tri-OMe; 3-NO₂-4-OMe; 2-NO₂-5-CH₃; 3,5-di-CH₃; p-CF₃; p-C(CH₃)₃

3.1.3 Síntesis y caracterización de los derivados benzoato de 2-[(7-cloroquinolin-4-il)sulfinil]alquilo (**90-91**).

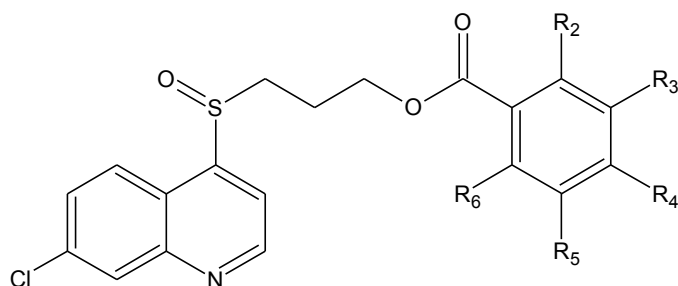
Para la obtención de los núcleos de los derivados benzoato de 2-[(7-cloroquinolin-4-il)sulfinil]alquilo (**90-91**) (ver tabla 6 y 7), se empleó una relación estequiométrica sustrato/oxidante en una proporción 1:1, usando como solvente DCM seco, a temperatura ambiente y atmósfera de N₂, por un tiempo de 10 min para completar la reacción y evitar la sobreoxidación.¹²² Los rendimientos para los compuestos finales están en el orden de 51% a 93%.

Tabla 6: Compuestos pertenecientes al grupo **90**.

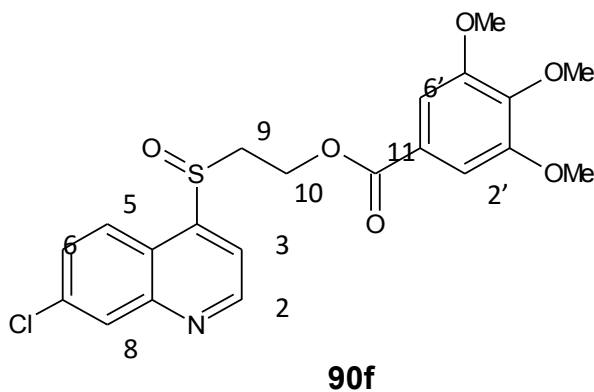


	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
90a	-	-	-	-	-
90b	H	H	OMe	H	H
90c	OMe	OMe	H	H	H
90d	OMe	H	H	OMe	H
90e	OMe	H	OMe	OMe	H
90f	H	OMe	OMe	OMe	H
90g	OMe	H	H	H	H
90h	H	NO₂	OMe	H	H
90i	NO₂	H	H	CH₃	H
90j	H	CH₃	H	CH₃	H
90k	H	H	CF₃	H	H
90l	H	H	C(CH₃)₃	H	H

Tabla 7: Compuestos pertenecientes al grupo **91**.



	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
91a	H	H	OMe	H	H
91b	OMe	OMe	H	H	H
91c	OMe	H	H	OMe	H
91d	OMe	H	OMe	OMe	H
91e	H	OMe	OMe	OMe	H
91f	OMe	H	H	H	H
91g	H	NO ₂	OMe	H	H
91h	NO ₂	H	H	CH ₃	H
91i	H	CH ₃	H	CH ₃	H
91j	H	H	CF ₃	H	H



Para ilustrar esta discusión se tomó como modelo el compuesto benzoato de 2,3,4-trimetoxi-2-[(7-cloroquinolin-4-il)sulfinil]etilo (**90f**), cuya fórmula molecular es C₂₁H₂₀ClNO₆S. El compuesto es un sólido blanco, soluble en DCM, de punto de fusión 144–146°C, que se obtuvo con un rendimiento del 83%. En el espectro de IR se observaron bandas a frecuencias similares a las discutidas para los compuestos no oxidados, la diferencia se observa a 1044 cm⁻¹ en donde se aprecia una banda característica de grupo sulfóxido (S=O).

En lo que respecta a los datos espectroscópicos, en el espectro de RMN¹H (ver anexos, **espectro N°10**) a campo alto se observan multipletes comprendidos entre 3.24-3.32 y 3.45-3.54 ppm, que integran cada uno para 1H, asignados a los protones sobre el carbono 9. Esta multiplicidad se atribuye a que se generó un centro quiral sobre el átomo de azufre por la oxidación, por lo que los H vecinos pasan a ser proquirales, más específicamente en hidrógenos diasterotópicos. En 3.82 se encuentra un singlete que integra para 6 protones asignado a los grupos metoxi equivalentes entre sí, en 3.87 se encuentra otro singlete que integra para 3 protones asignado al grupo metoxi no equivalente. Entre 4.66-4.71 ppm se observa un multiplete que integra para 2H que son asignados a los protones sobre el carbono 10. A campo bajo, se observa en 7.68 ppm se observa un doblete con una *J* de 8.88 Hz, asignado al protón en la posición 5 de dicho anillo. Este protón se encuentra más apantallado que en el análogo **86i**, lo que podría deberse al cono de anisotropía diamagnética ejercido por el grupo sulfóxido sobre el anillo. A 7.98 ppm se observa un doblete con una *J* de 4.41 Hz, asignado al protón 3 que se encuentra más desapantallado, lo que podría atribuirse al efecto opuesto ejercido por el sulfóxido. El resto de las señales correspondientes a la región aromática, no presentan diferencias significativas en los desplazamientos al ser comparadas con las del compuesto **86i**.

Al comparar los espectros de los compuestos que conforman a esta familia, las diferencias se observan en las señales de los protones del anillo aromático, debido a sus distintos patrones de sustitución, así como en el número de señales en la zona alifática que dependerán de la homologación presente en la misma.

En cuanto al espectro de RMN¹³C (ver anexo, **espectro N°11**) se observan dieciocho (18) señales pertenecientes a carbonos no equivalentes, los cuales se agrupan según su naturaleza química en 2 carbonos metílicos que corresponden con los 3 metoxi (dos son equivalentes), 2 metilénicos, 6 metinos (dos equivalentes por el eje de simetría en el anillo aromático) y 6 cuaternarios (dos equivalentes por el eje de simetría en el anillo aromático). A campo alto en 54.6 ppm se observa una señal asignada al carbono 9 de la cadena alifática cuyo desplazamiento se explica por la cercanía al grupo sulfóxido. A 165.5 ppm se observa una señal característica del carbono

carboxílico del éster. El resto de señales se presentan con poca variabilidad en sus desplazamientos al compararlas con el núcleo no oxidado (**86i**), corroborando la naturaleza de los carbonos asignados por medio del análisis DEPT 135° (ver anexos, **espectros N°12**).

A través de la espectrometría de masas, se confirmó la obtención del derivado propuesto, donde la relación masa-carga coincide con la masa calculada para **90f** (Figura 25), el patrón de fraccionamiento generado por dicho derivado, presenta un pico con un m/z de 450,14, que se corresponde al ion molecular $M+1$, se observa además un fraccionamiento con m/z de 391.32 producto de la pérdida del fragmento neutro $Cl-C\equiv CH$ (Ruta 1 en el **Esquema 3**). Otras de las rupturas es la propia de los grupos ésteres, observándose un pico con m/z a 284.33 (Ruta 2 en el **Esquema 3**), y m/z a 163.15 correspondiente a la fisión del enlace en el carbono 4 de la quinolina (Ruta 3 en el **Esquema 3**).

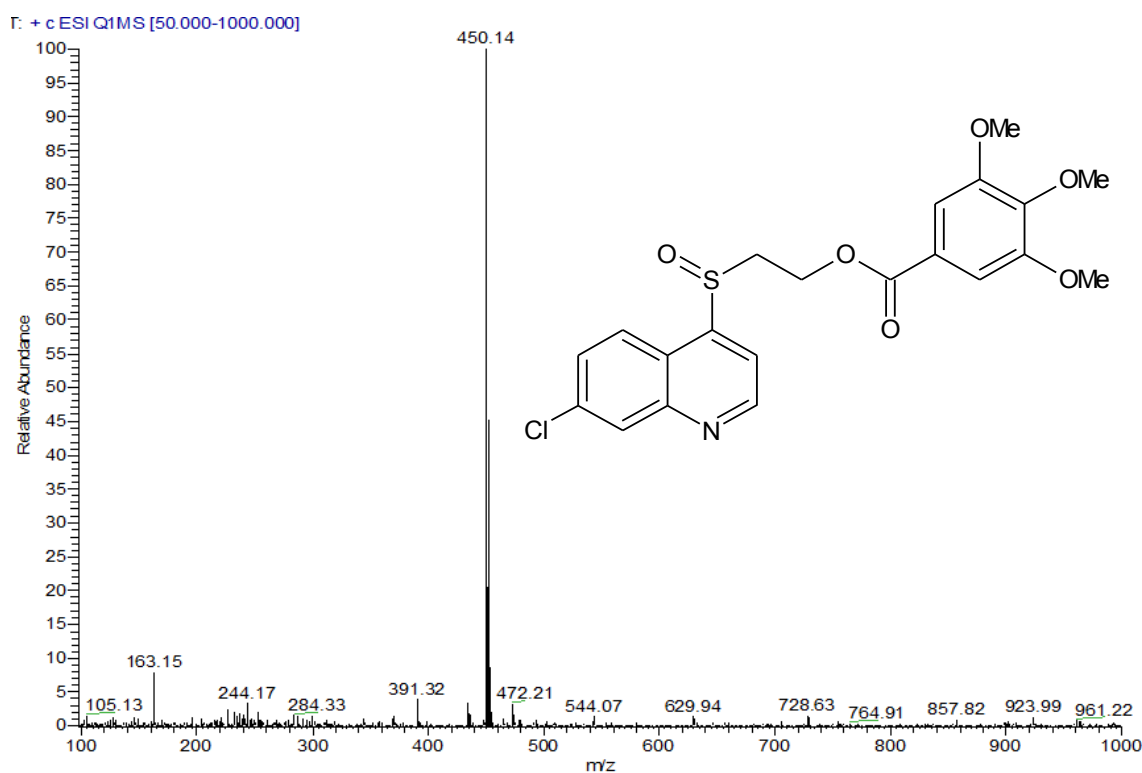
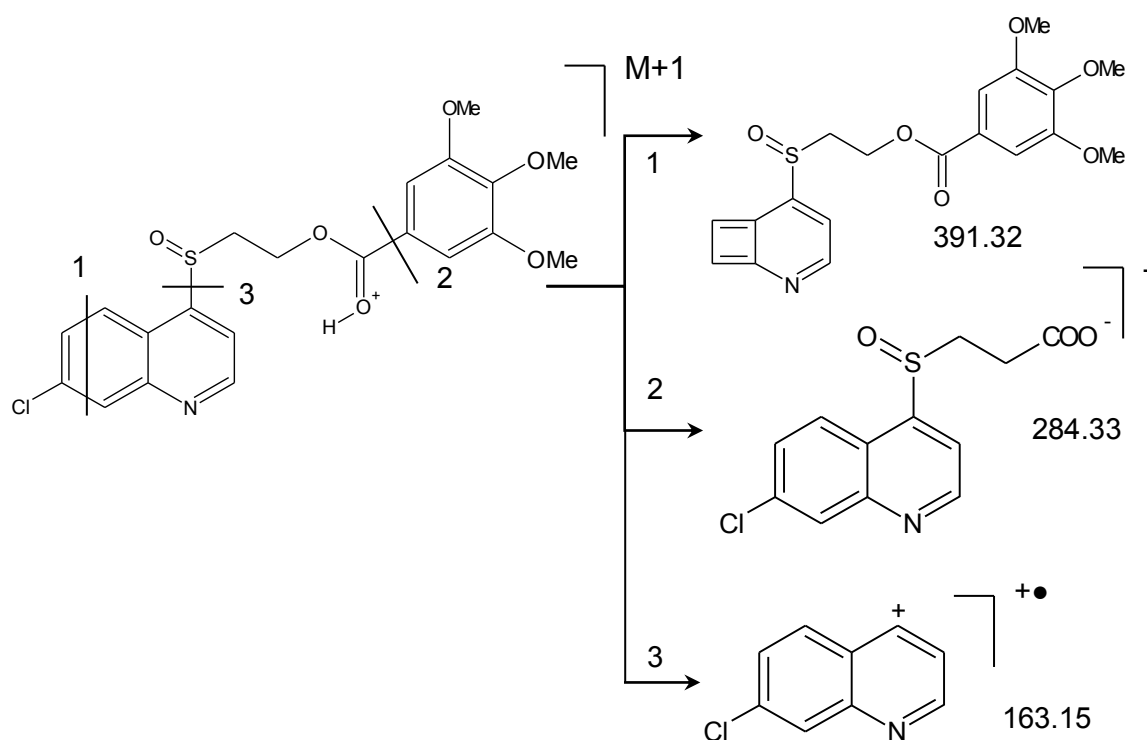


Figura 25: Espectro de Masa del compuesto **90f**.

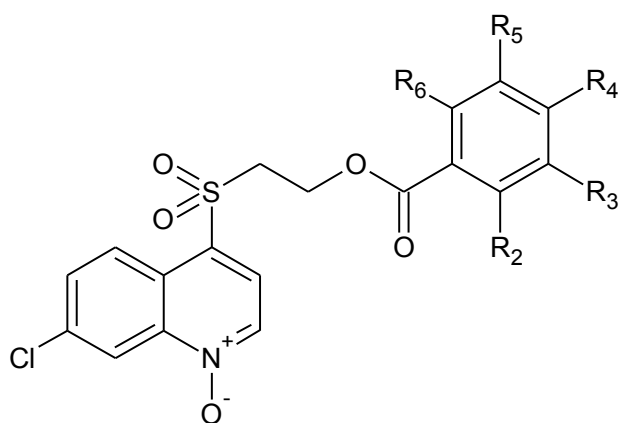


Esquema 3: Patrón de fragmentación propuesto para el compuesto **90f**.

3.1.4 Síntesis y caracterización de los derivados benzoato de [(1-oxi-7-cloroquinolin-4-il)sulfonil]alquilo (**92-93**).

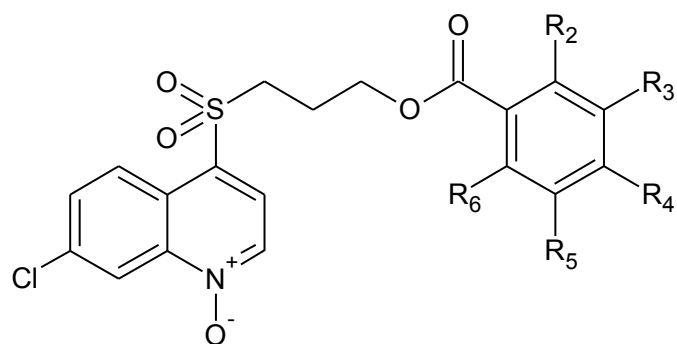
Para la obtención de los núcleos de los derivados benzoato de [(1-oxi-7-cloroquinolin-4-il)sulfonil]alquilo (**92-93**) (ver tabla 8 y 9), se empleó una relación estequiométrica sustrato/oxidante en una proporción 1:2, en DCM seco, a temperatura ambiente y atmósfera de N_2 , entre 4 a 7 h para completar la reacción.¹²² Los rendimientos para este grupo de compuestos finales están en el orden de 48% a 72%.

Tabla 8: Compuestos pertenecientes al grupo **92**.

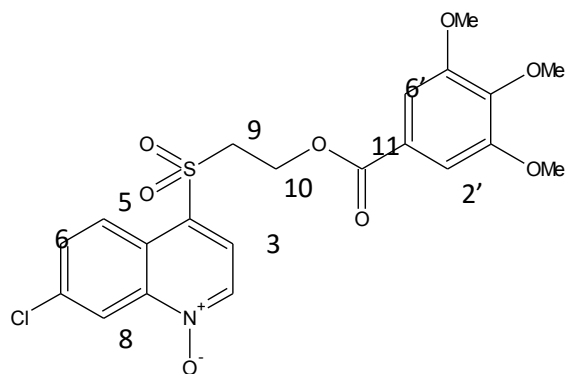


	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
92a	H	H	OMe	H	H
92b	OMe	OMe	H	H	H
92c	OMe	H	H	OMe	H
92d	OMe	H	OMe	OMe	H
92e	H	OMe	OMe	OMe	H
92f	OMe	H	H	H	H
92g	H	NO ₂	OMe	H	H
92h	NO ₂	H	H	CH ₃	H
92i	H	CH ₃	H	CH ₃	H
92j	H	H	CF ₃	H	H

Tabla 9: Compuestos pertenecientes al grupo **93**.



	R₂	R₃	R₄	R₅	R₆
93a	H	H	OMe	H	H
93b	OMe	OMe	H	H	H
93c	OMe	H	H	OMe	H
93d	OMe	H	OMe	OMe	H
93e	H	OMe	OMe	OMe	H
93f	OMe	H	H	H	H
93g	H	NO₂	OMe	H	H
93h	NO₂	H	H	CH₃	H
93i	H	CH₃	H	CH₃	H
93j	H	H	CF₃	H	H
93k	H	H	C(CH₃)₃	H	H



92e

Para ilustrar esta discusión se tomó como modelo el compuesto benzoato de 3',4',5'-trimetoxi-[(1-oxi-7-cloroquinolin-4-il)sulfonil]etilo (**92e**), cuya fórmula molecular es $C_{21}H_{20}ClNO_8S$. El compuesto es un sólido blanco, soluble en DCM, de punto de fusión $168^{\circ}C$, que se obtuvo con un rendimiento del 51%. En el espectro de IR se observaron bandas de frecuencia similares a las reportadas para el compuesto **86i** con diferencias en las bandas que aparecen a 1294 y 1143 cm^{-1} , lo que se corresponde a la absorción producida por el grupo sulfona (SO_2).

Por su parte el espectro de RMN 1H (ver anexos, **espectro N°13**) muestra entre 3.79- 3.83 ppm, un multiplete que integra para 8 H que se asignaron a los protones de los grupos metoxi equivalentes en el anillo aromático y 2H que se asignaron a los protones enlazados al carbono 9, donde se refleja un cambio que lo diferencia con lo observado con los mismos protones en el compuesto **90f**. En 3.94 ppm se tiene un singlete que integra para 3 H asignado al grupo metoxi no equivalente del anillo aromático de la estructura. A 4.65 ppm se observa un triplete con una J de 5.40 Hz que se asignó a los protones enlazados al carbono 10. A campo bajo del espectro, se observa un doblete a 7.98 ppm, que integra para un protón con una J de 6.51 Hz, asignado al protón sobre el carbono 3. A 8.40 ppm se presenta un doblete que integra para 1H con una J de 6.54 Hz, asignado al protón 2 del anillo quinolínico. Si se compara este desplazamiento con el mostrado por los análogos antes discutidos, se observa que se encuentra a un menor δ , que podría explicarse por la presencia del N-óxido, que le pudiese estar proporcionando un apantallamiento. A 8.50 ppm se observa un doblete con una J de 2.07 Hz, que fue asignado al protón 8 que se encuentra a campos más bajos; esto podría deberse a la influencia del cono de anisotropía diamagnética

ejercido por el grupo sulfona (SO_2) que a su vez podría estar influyendo en el δ del protón 5 del compuesto **92e**, desplazando la señal a 8,54 ppm con una J de 9.09 Hz. El resto de las señales no presentan diferencias significativas en los desplazamientos al compararlo con el espectro del compuesto **90f**. La mayor diferencia de los espectros en estos compuestos, en lo que a desplazamiento y multiplicidad se refiere, se observa en el patrón de sustitución presente en el anillo aromático y el tipo de homologación de la cadena alifática.

En cuanto al espectro de RMN¹³C (ver anexo, **espectro N°14**) se observan diecisiete (17) señales pertenecientes a 17 carbonos no equivalentes los cuales se encuentran clasificados según su hibridación como 2 carbonos metílicos dentro de los cuales se encuentran los 3 grupos metoxi de la estructura, dos de ellos equivalentes entre sí por el eje de simetría que se presenta en el anillo aromático, 2 metilénicos, 6 metinos y 6 cuaternarios; dentro de estas clasificaciones se encuentran los carbonos equivalentes del anillo aromático antes explicado, los cuales se reflejan como uno en el espectro. A campo alto se muestran 4 señales correspondientes a 4 carbonos alifáticos, a 55.6 ppm se observa la señal asignada al carbono 9, que presenta un δ muy similar al compuestos del grupo sulfinil (**90f**), pero muy diferente al δ del compuestos del grupo sulfanil (**86i**), lo cual podría deberse al efecto atractor de electrones del grupo sulfonil sobre dicho carbono lo que desapantalla al mismo y lo desplaza a campo más bajo. El mismo efecto podría afectar al carbono 10, pero en este caso en menor proporción al antes discutido. En cuanto a la zona aromática, se tiene que los carbonos no presentan diferencias significativas en cuanto a su desplazamiento cuando son comparados con los δ del compuesto sulfinil (**90f**), la diferencia se observa en el δ del carbono 2 el cual se encuentra en 134.7 ppm, lo que nos indica el posible efecto inductivo que presenta el grupo N-óxido. Por último se observa a 165.3 ppm una señal característica del carbono carboxílico del éster, lo que nos corrobora la presencia del compuesto **92e**. Estas asignaciones se realizaron fundamentadas en el análisis DEPT 135° (ver anexos, **espectro N°15**).

A través de la espectrometría de masas, se confirmó la obtención del derivado propuesto, donde la relación masa/carga coincide con la masa calculada para el derivado. Un ejemplo tomado para ilustrar lo antes indicado, se relaciona con el patrón de fraccionamiento presentado por el derivado **92e**

de esta familia de derivados (Figura26), donde se puede observar un pico con una m/z de 482,07, la cual corresponde al ion molecular M+1, además un fraccionamiento correspondiente a m/z de 466.10 que se relaciona con la pérdida de un átomo de oxígeno en el N-óxido por ser un enlace más vulnerable a dicha ruptura en la estructura (Ruta 1 en el **Esquema4**). Otro fraccionamiento con una m/z de 391.32 proviene de un fraccionamiento del anillo quinolínico donde se pierde el fragmento neutro $\text{ClC}\equiv\text{CH}$ (Ruta 2 en el **Esquema4**), ya observado en el espectro de masas del sulfóxido anteriormente discutido. Igualmente setiene un pico en una m/z de 163.15 correspondiente ala fisión del enlace en el carbono 4 de la quinolina (Ruta 3 en el **Esquema4**).

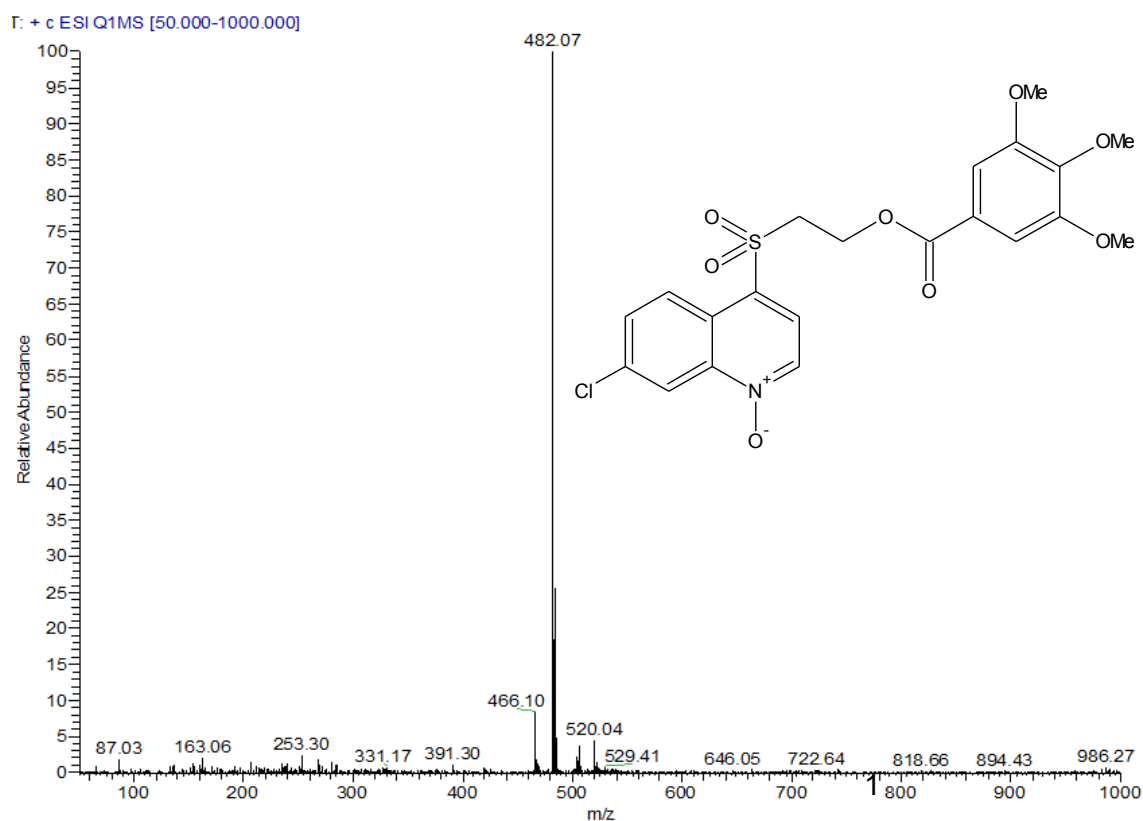
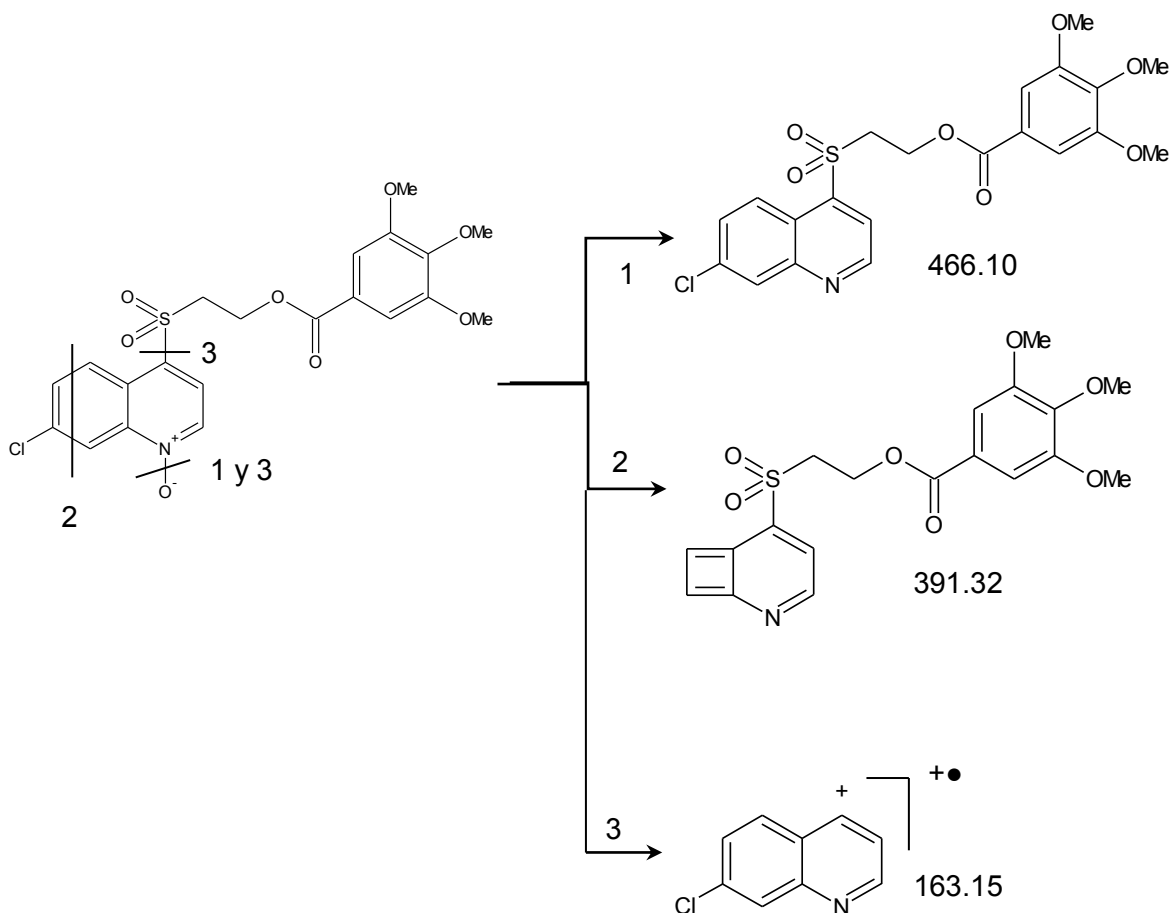


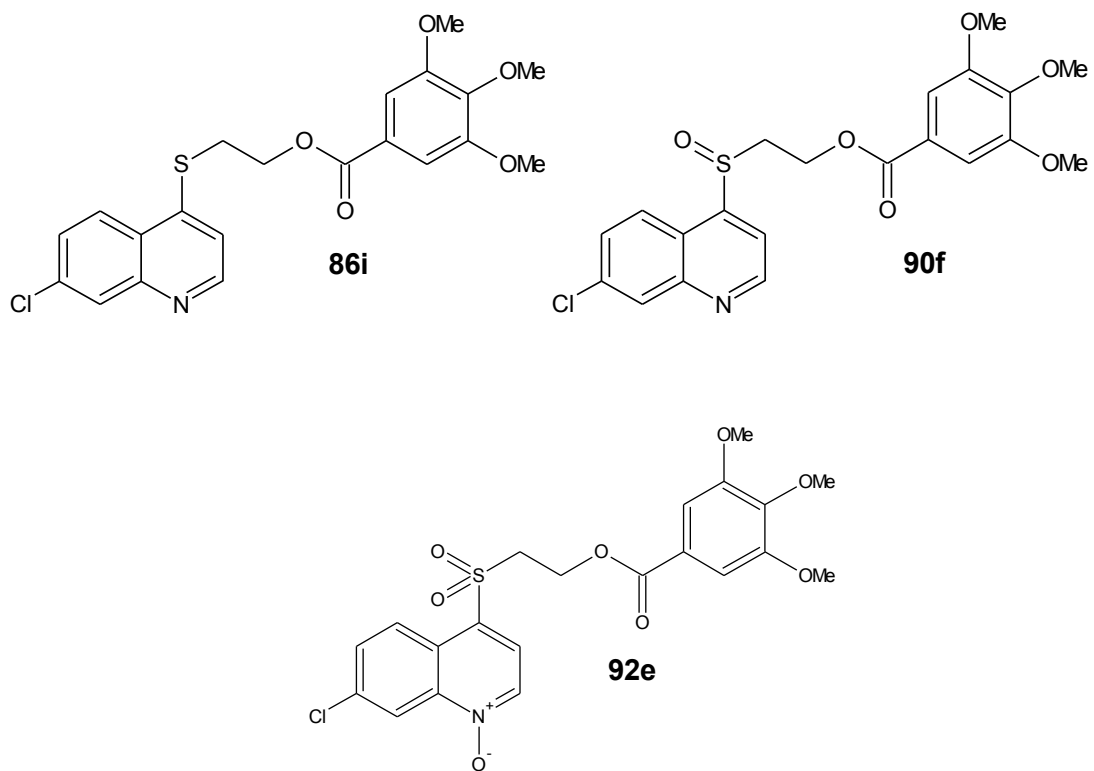
Figura 26: Espectro de Masas del compuesto 92e.



Esquema 4: Patrón de fragmentación propuesto para el compuesto **93e**.

En la figura 27 se comparan los espectros de los compuestos **86i**, **90f** y **92e** que nos permite observar las diferencias en cuanto a la multiplicidad y desplazamiento de las señales en los espectros de protón y carbono, producto de la oxidación del azufre en la posición 4 del anillo quinolínico.

a.-



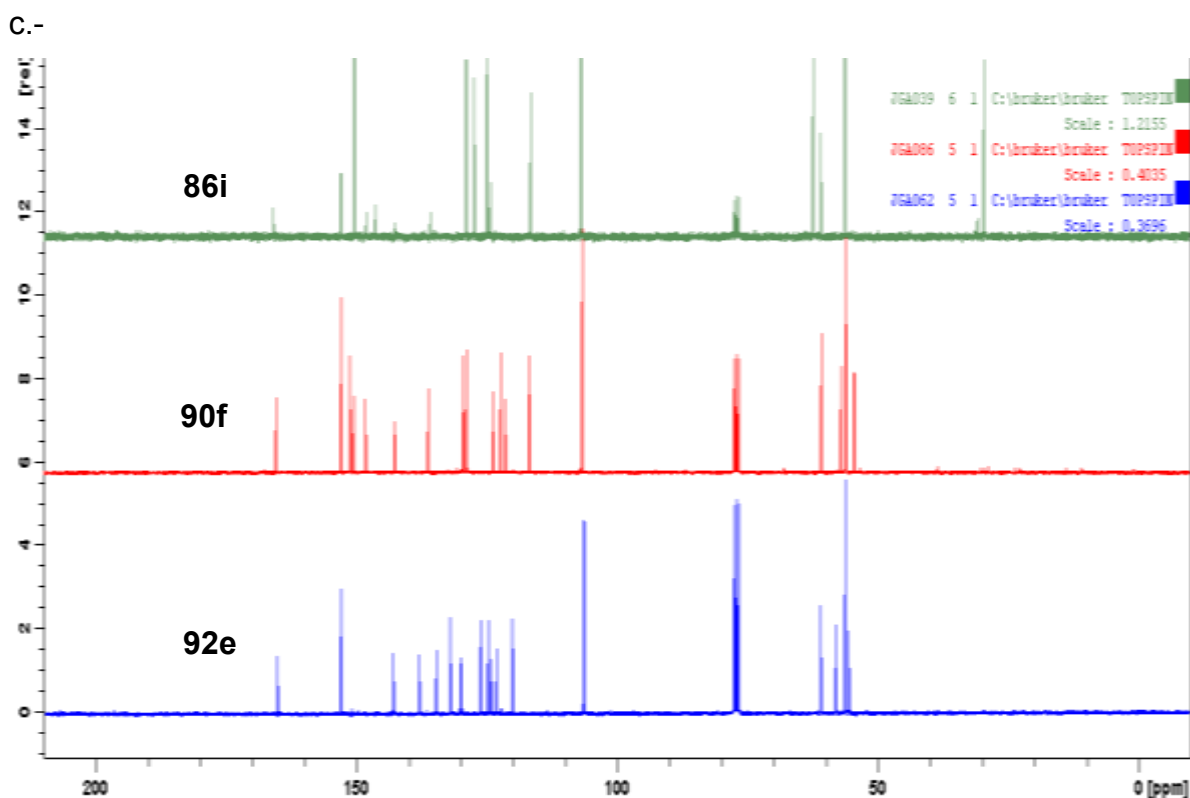
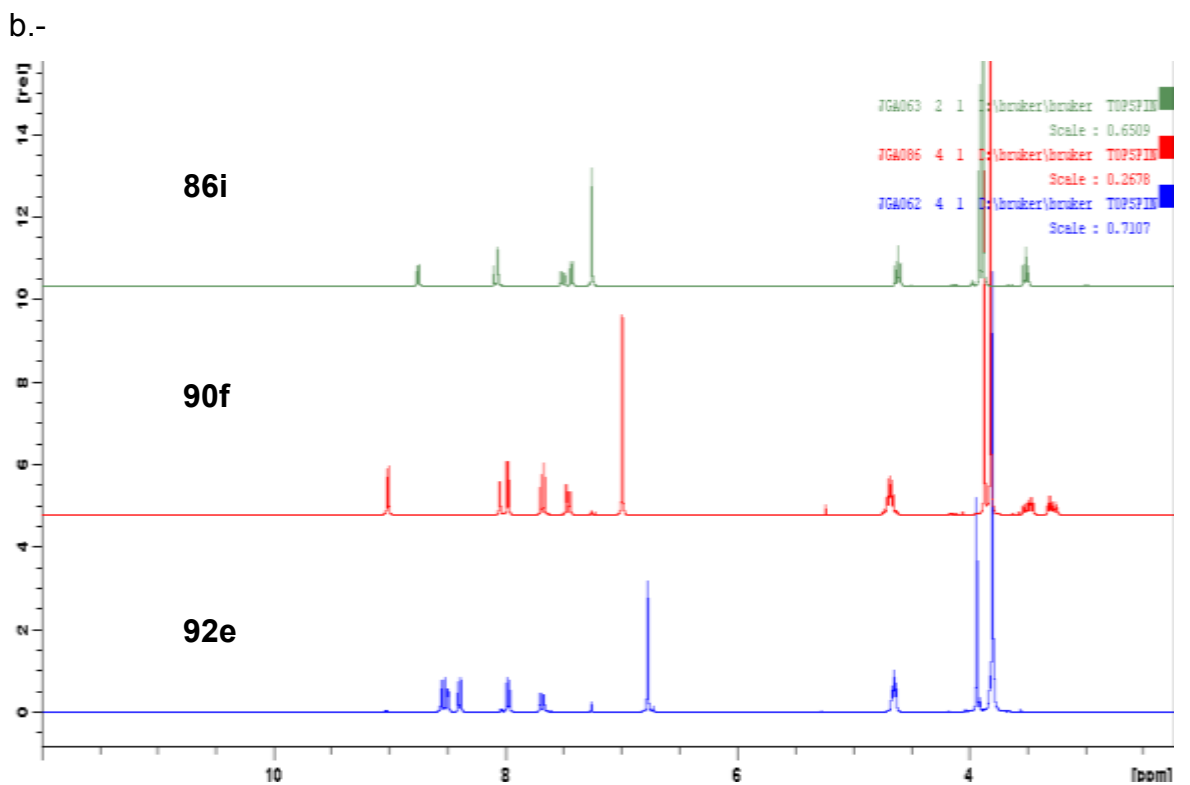
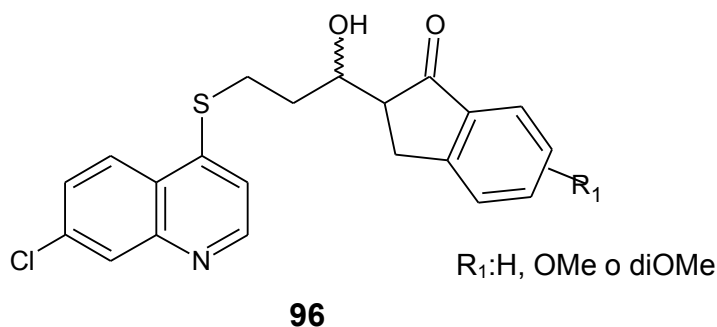


Figura 27: Comparación de los espectros de los compuestos **86i**, **90f** y **92e**, reflejando la diferencia encontrada a medida de que se realizaron las oxidaciones. a.- Estructuras de los espectros, b.- Espectro de RMN¹H, c.- Espectro de RMN¹³C.

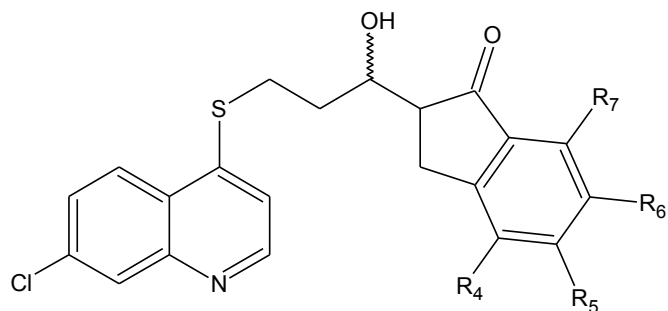
3.1.5 Síntesis y caracterización de los derivados de 2-{10-[(7-cloroquinolin-4-il)sulfanil]8-hidroxiopropil}2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (**96**)

La síntesis del segundo grupo de compuestos finales derivados 2-{10-[(7-cloroquinolin-4-il)sulfanil]8-hidroxiopropil}indanonasustituida-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona, se describe en el **Esquema 1**.

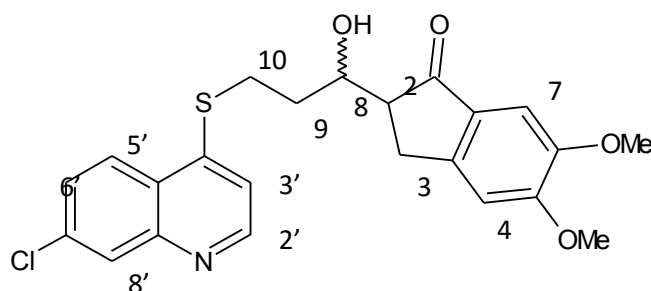


Para la síntesis de los derivados **96**, se realizaron varios intentos para alcanzar el aldehído respectivo **94**, entre estas oxidaciones se mencionan diferentes agentes oxidantes como son IBX (ácido 2-iodoxibenzoico), SIBX (ácido 2-iodobenzoico estabilizado), reacción de Swern y el reactivo de Dess-Martin (DMP), sin embargo, el mejor resultado fue encontrado con el reactivo de DMP obteniendo el compuesto **94**, debido a la inestabilidad del aldehído no es posible la purificación de este por columna. La reacción de condensación se realizó con diferentes indanonas (**95**), empleando como base diisopropilamina de litio (LDA), en tetrahidrofurano (THF) seco, atmósfera de Ar, a una temperatura de -78°C . La reacción se completa en un período de 50 min aproximadamente, con rendimientos que van desde 55 a 75%.¹²⁴⁻¹²⁶ Obtenida la mezcla de diastereoisómeros se realizaron intentos para tratar de separar dicha mezcla, por medio de una columna cromatográfica, en donde se elevó progresivamente la polaridad de la fase móvil, no obteniendo el resultado deseado.

Tabla 10: Compuestos finales derivados de 2-{3-[(7-cloroquinolin-4-il)sulfanil]-1-hidroxi-propil}-indanosustituida-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona(**96**).



	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇
96a	H	H	H	H
96b	H	OMe	H	H
96c	OMe	OMe	H	H
96d	OMe	H	H	OMe
96e	H	OMe	OMe	H



96e

El compuesto 2-{10-[(7-cloroquinolin-4-il)sulfanil]8-hidroxi-propil}5,6-dimetoxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona(**96e**), se empleará como modelo para ilustrar la discusión. Este compuesto se obtuvo como una mezcla de diastereoisómeros presentando una fórmula molecular C₂₃H₂₂ClNO₄S, es un sólido amarillo, soluble en DCM su punto de fusión es de 142-143°C y se obtuvo con un rendimiento de 55%. En el espectro de IR se observaron; una banda intensa a 3263 cm⁻¹, correspondientes al estiramiento O-H, a 3263cm⁻¹ una banda que se corresponde con los estiramientos C-H de la zona aromática, a 2923cm⁻¹ aparece una banda característica de estiramientos C-H de la zona alifática, a 1687cm⁻¹ una banda típica de carbono carbonílico C=O de cetona, y a 1075cm⁻¹ la banda correspondiente a los estiramientos C-O-C de los grupos metoxipresentes en la molécula.

Cuando se procede a analizar el espectro de RMN¹H (ver anexos, **espectro N°16**), se observa que varias señales aparecen duplicadas, lo que se atribuye a que el compuesto se encuentra bajo la forma de una mezcla de diastereoisómeros. El espectro nos muestra a campo alto un multiplete con un desplazamiento químico desde 1.94 a 2.04 ppm, que integra para 4H, que se asignó a los protones enlazados al carbono 9, entre 2.61-2.73 y 2.84-2.88 ppm se observan dos multipletes que integran para 1H cada uno, asignado al protón sobre el carbono 2 de anillo de la indanona, entre 3.04-3.28 ppm se presenta un multiplete que integra para 4H, que fue asignado a los protones unidos al carbono 3 de la indanona. Entre 3.37-3.42 ppm se tiene un multiplete que integra para 4H asignados a los protones sobre el carbono 10 en la cadena alifática. A 3.84 y 3.89 ppm, se observan dos singletes que integran para 6H que fueron asignados a los grupos metoxi en las posiciones 5 y 6 del anillo de la indanona. A 3.91-3.99 y 4.46-4.52 ppm, se observan dos multipletes que integran para 1H cada uno, los cuales fueron asignados al protón del carbono 8 presente en la cadena alifática. Y para finalizar, en la zona alifática se muestra un singlete ancho a 4.87 ppm, que se asigna al protón del grupo hidroxilo en el compuesto **96e**.

A campo bajo se presentan 6 señales que se asignan a 7 protones aromáticos. A 6.83 y 6.87 ppm, se presentan dos singletes que integran cada uno para 1H, asignado al protón 4, y seguidamente a 7.08 y 7.14 ppm, otros dos singletes que integran para 1H cada uno asignado al protón 7 presente en el anillo de la indanona. En cuanto a los protones del anillo quinolínico las señales se encuentran por duplicado, pero no se observa una diferencia significativa en lo que respecta a los desplazamientos y multiplicidad, al ser comparada con los espectros de los compuestos quinolínicos previamente discutidos.

En el espectro de RMN¹³C (ver anexo, **espectro N°17**), se confirma igualmente la presencia de los productos de condensación, en base a la presencia de 4 señales a 27.0 y 27.5 ppm que se asigna al carbono 3 del anillo de la indanona, a 51.8 y 53.2 ppm el carbono 2, a 69.9 y 71.6 ppm las señales correspondientes al carbono 8 y en 206.0 y 207.6 ppm las señales correspondiente al C carbonílico de la cetona. Todas estas señales se encuentran duplicadas por presentar una mezcla de diastereoisómeros en la muestra. En el espectro se observan 38 señales totales pertenecientes a los

carbonos no equivalentes en el compuesto **96e**, dentro de lo que cabe mencionar que 2 corresponden con los carbonos metílicos de los grupos metoxi, 6 se corresponden con carbonos metilénicos, 16 con carbonos metínicos y 14 señales que indican el número de carbonos cuaternarios. A 27.9 y 29.6 ppm se muestrando señales asignadas al carbono 10. A 33.3 y 34.7 ppm se observan las señales asignadas al carbono 9. A 56.2 y 56.3 ppm se tienen las señales de los grupos metoxi que se encuentran unidos en las posiciones 5 y 6 del anillo de la indanona. En lo que respecta a la zona aromática se evidencian dos señales en 104.4 y 104.6 ppm asignada al carbono 7 y a 107.4 y 107.6 ppm se tienen señales que son asignadas al carbono en 4, correspondientes al anillo de la indanona. Las señales asignadas a los protones metínicos del anillo quinolínic no presentan diferencias significativas en los desplazamientos cuando se comparan con los del compuesto discutidos previamente. En cuanto a las diferencias de los desplazamientos de los carbonos en la estructura de los derivados **96**, se observa diferencia en los desplazamientos y multiplicidad que se atribuye al patrón de sustitución presente sobre el anillo aromático de la indanona.

Estas asignaciones inequívocas se realizaron apoyándose además en el análisis de los espectros DEPT 135°, HETCOR, COSY (ver anexos, **espectro del N°18 al 20**).

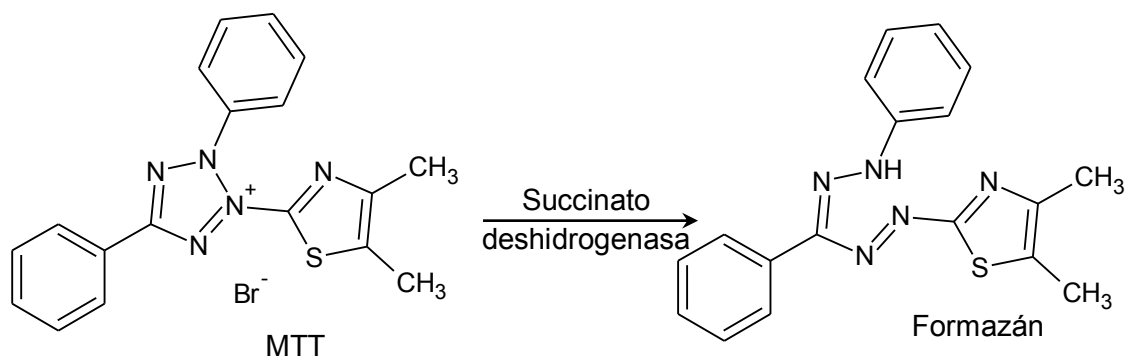
3.2 Sección Biológica

3.2.1 Prueba de actividad antineoplásica:

Esta prueba se realizó con el fin de obtener información sobre la inhibición del crecimiento celular *in vitro*, por parte de los compuestos sintetizados.^{55, 57} Las pruebas de actividad antineoplásica se realizaron en el Instituto de Inmunología de la Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela, bajo la supervisión del Dr. Michael Mijares.

3.2.1.1 Actividad citotóxica –antitumoral (Método del Bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio (MTT))

Para la evaluación de la actividad citotóxica –antiproliferativa de los compuestos en estudio, se empleó el ensayo de MTT, que se fundamenta en la reducción de la sal de tetrazolio por las células viables, logrando convertir la sal del MTT de color amarilla y soluble en agua, en cristales insolubles de formazán de color púrpura (Esquema 5). Los resultados expresan el efecto que ejercen los diferentes compuestos en el estudio sobre el crecimiento o proliferación celular y se expresa en términos de CI_{50} a las 24 y 72 h de tratamiento.



Esquema 5: Paso de MTT a Formazán con el uso de Succinato deshidrogenasa.^{127, 128}

Tabla 11: Efecto citotóxico de los derivados sintetizados sobre líneas celulares A549 y MCF7a las 24 y 72 horas de tratamiento.

Compuesto	CI ₅₀ (μM) A 549		CI ₅₀ (μM) MCF7	
	24h	72h	24h	72h
96d	43.97 ± 7.24	20.55 ± 2.37	19.97 ± 2.38	16.62 ± 1.34
85a	>50	>50	>50	32.35 ± 3.24
90c	>50	49.18 ± 8.38	>50	>50
90g	27.25 ± 2.87	20.06 ± 2.19	29.45 ± 1.12	19.17 ± 0.87
90h	>50	47.21 ± 5.18	>50	>50
91b	>50	33.46 ± 4.87	>50	30.52 ± 2.26
91c	>100	38.94 ± 3.60	>50	35.54 ± 2.62
91d	26.56 ± 3.29	20.88 ± 1.13	21.46 ± 1.42	14.39 ± 1.21
92f	>50	45.33 ± 3.81	-----	17.94 ± 1.08
93b	41.74 ± 3.82	30.87 ± 2.64	20.68 ± 1.41	14.37 ± 2.03
93c	>50	43.91 ± 2.77	25.63 ± 2.36	18.34 ± 2.46
93d	23.46 ± 1.10	14.43 ± 0.99	13.88 ± 0.90	9.19 ± 0.82
93e	31.55 ± 2.02	22.69 ± 3.09	17.97 ± 1.07	10.05 ± 0.94
93j	-----	-----	-----	25.28 ± 1.57
CQ	>100	>100	>100	74.08 ± 1.51
Doxorubicina	23.46 ± 1.10	23.46 ± 1.10	1.25 ± 0.23	0.70 ± 0.17
As₂O₃	31.55 ± 2.02	31.55 ± 2.02	>50	5.14 ± 0.76

Los valores representan la Media \pm SEM de la CI_{50} (μM). **A549**: línea celular tumoral de pulmón. **MCF-7**: línea celular tumoral de mama. Cada experimento se realizó por triplicado. $p < 0,05$. Los compuestos no colocados en este reporte, presentaron una CI_{50} superior a 50 μM o todavía se encuentran en pruebas biológicas.

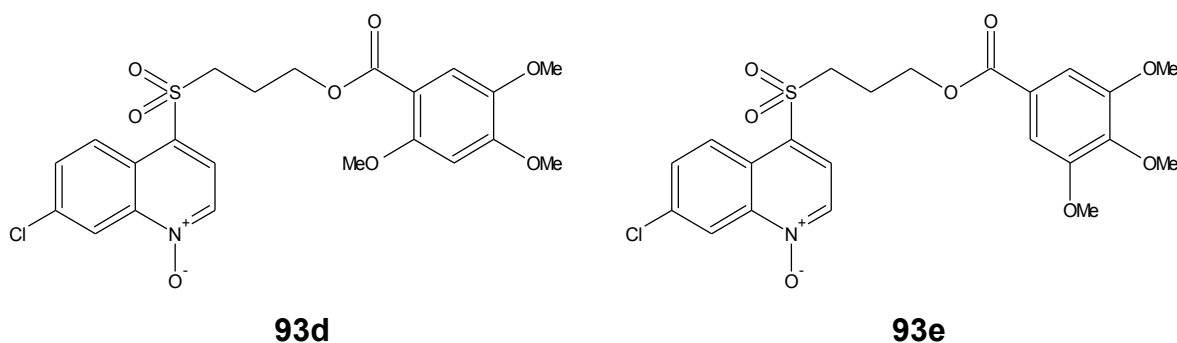
Cincuenta y ocho (58) de los compuestos fueron evaluados, pero sólo se reportan los resultados para catorce (14) por mostrar una CI_{50} por debajo de los 50 μM , en alguno de los ensayos de citotoxicidad a las 24 ó 72 horas, que se realizó en las dos líneas celulares usadas en este experimento (tabla 11). Para todos ellos se observa que la línea celular **MCF-7**, mostró una mayor sensibilidad a estos compuestos. Además, los resultados observados en ambas líneas celulares mostraron ser concentración –tiempo dependiente.

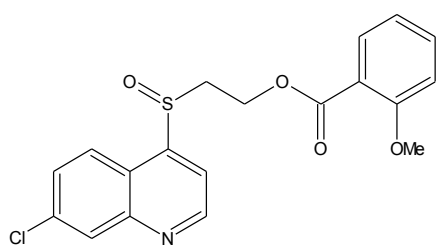
Tres de los compuestos **91d**, **93d** y **93e**, presentaron una mejor actividad con una CI_{50} en el orden de 26.56 y 20.88; 23.46 y 14.43; 31.55 y 22.69 μM a las 24 y 72 h como citotóxicos contra la línea celular **A549** respectivamente, mientras que para la línea celular **MCF-7** los valores de CI_{50} , estuvieron en el orden de 21.46 y 14.39; 13.88 y 9.19; 17.97 y 10.05 μM a las 24 y 72 h respectivamente. Estos compuestos fueron mejores agentes citotóxicos que la cloroquina (CQ). Estudios han mostrado que la CQ inhibe la proliferación e induce la apoptosis de las células **A549**, mostrando que a bajas concentraciones (0,25 a 32 μM), la CQ inhibió el crecimiento de dichas células; mientras que a elevadas concentraciones (64-128 μM), induce la apoptosis y necrosis a las 24 h.⁴⁰ Los resultados obtenidos para estos compuestos podrían estar relacionados con la capacidad de los mismos para inducir muerte celular por apoptosis. Además, los resultados muestran que algunos de los derivados parcial y totalmente oxidados son más activos que la CQ. En cuanto al trióxido de arsénico (As_2O_3) se demostró que inhibe significativamente la proliferación de células de cáncer de pulmón a través de G2/M en el ciclo de vida celular y la inducción de apoptosis.¹²⁹ En nuestro análisis el As_2O_3 presenta inhibición importante del crecimiento de las células **A549**. Al comparar estos efectos del As_2O_3 con los de los nuevos derivados sintetizados, se encuentra que cinco de estos (90g, 91d, 93d, 93e y 96d) presentan una mejor actividad inhibitoria; y mejor actividad que la doxorubicina con valores de CI_{50} inferiores a los

reportados para dicho control en esta línea celular a las 72 horas de tratamiento.

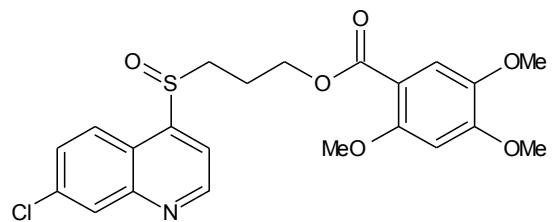
Estudios previos, mostraron que el tratamiento de las células de cáncer de mama **MCF-7** con la CQ resultó en una inhibición significativa de la proliferación celular, además de la inducción de la apoptosis.^{130, 131} En este estudio se muestra que la gran mayoría de los compuestos estudiados fueron inhibidores más potentes de la proliferación *in vitro* de las células **MCF-7** que la CQ. Al comparar los resultados con los producidos por el As_2O_3 se puede observar que los tratamientos por 24 horas con 7 de los compuestos en estudio fueron superiores al As_2O_3 a este mismo tiempo, pero este efecto no fue observado en incubaciones por 72 horas. Es importante destacar que el As_2O_3 es un inhibidor potente del crecimiento de las células **MCF-7**, como lo reporta Liu y colaboradores.¹³² Los derivados estudiados resultaron ser menos activos como citotóxicos que la doxorubicina (Cl_{50} 2 μM) para las dos líneas celulares (tabla 11).

Una característica importante de hacer notar, es la de que todos los derivados activos exhibieron en su estructura al grupo sulfuro parcial y totalmente oxidado, con excepción de la mezcla de diastereoisómeros **96d** lo que nos lleva a proponer que ese tipo de grupos funcionales pueden ser importantes para su actividad citotóxica. Por su parte debemos considerar que la presencia del grupo amino en la posición 4 del anillo quinolínico no es indispensable para la actividad citotóxica. Otra característica que podría estar relacionada con la actividad es que los compuestos más activos también presentan en su estructura grupos metoxi en el anillo aromático o anillo de la indanona, lo que nos sugiere que estos grupos sustituyentes favorecen la actividad antitumoral en las líneas celulares estudiadas. (Figura 28).

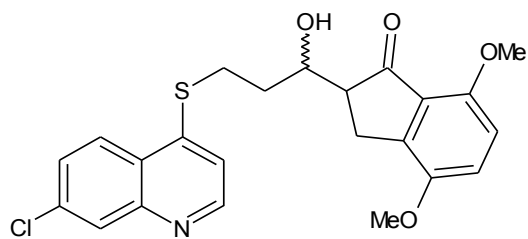




90g



91d



96e

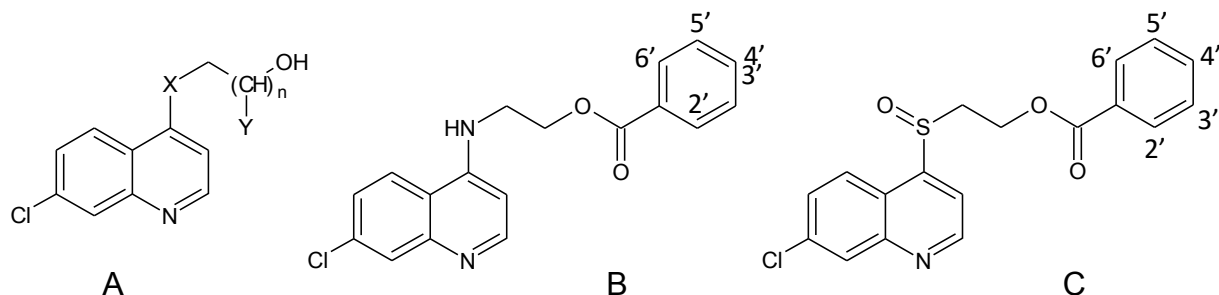
Figura 28: Compuestos que presentaron los mejores resultados en el ensayo de MTT en ambas líneas celulares (**A549** y **MCF-7**).

3.2.2 Actividad antimalárica

3.2.2.1 Evaluación de la inhibición de la formación de β -hematina (IFH)

Esta evaluación se fundamenta en la capacidad de un compuesto para interferir con la formación de la β -hematina *in vitro*, hace que se le califique como un antimalárico potencial, esto motivado a la toxicidad que la hematina ejerce sobre el parásito, cuando es liberado como producto de la digestión de la hemoglobina por parte del parásito en el proceso de desarrollo y diferenciación.¹³³ Todos los compuestos sintetizados fueron evaluados, pero sólo se reportan en la Tabla 12, aquellos compuestos que mostraron valores de CI_{50} por debajo de 12 μ M.

Tabla 12: Efecto de los compuestos finales sobre la inhibición de la formación de β -hematina *in vitro*.



Compuesto	Radical	Cl ₅₀ (μM)
85	A=X: NH, n:1, Y:H	5.06 ± 0.31
85a	B= 4'-OMe	3.09 ± 0.27
85b	B= 2', 3'-diOMe	2.1 ± 0.48 †
85c	B= 2', 4'-diOMe	8.59 ± 0.01
85d	B= 2',5'-diOMe	1.81 ± 0.83 †
85e	B= 2',4',5'-triOMe	3.29 ± 0.23
85g	B= 2'-OMe	4.16 ± 0.61
85h	B= 3'-Cl	6.85 ± 0.94
85i	B= 2'-NO ₂ , 5'-CH ₃	4.27 ± 0.67
85j	B= 3', 5'-di CH ₃	3.16 ± 0.38
85k	B= 4'-CF ₃	3.24 ± 0.15
85l	B= 4'-terbutil	3.57 ± 0.22
86	A=X: S, n: 1, Y: H	11.87 ± 2.15
87	A=X: S, n: 1, Y:CH ₃	9.17 ± 1-08
88	A=X: S, n: 2, Y: H	9.83 ± 0.36
90g	C= 2'-OMe	6.5 ± 1.85
CQ		1.50 ± 0.01

† $p > 0.05$ comparado con CQ sin diferencia estadísticamente significativa.

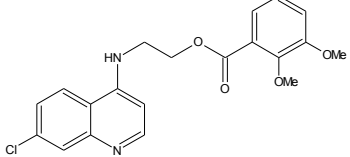
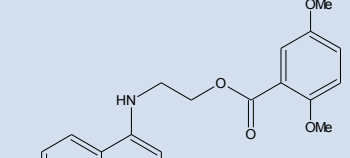
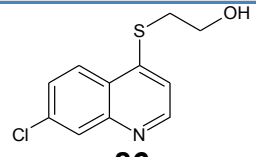
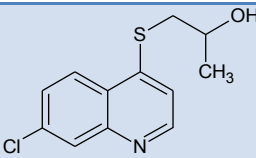
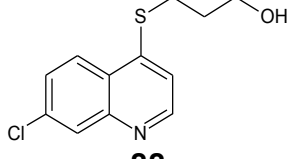
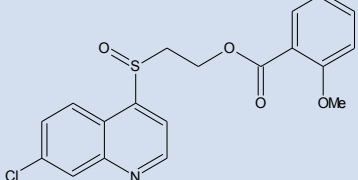
Dieciséis (16) de los compuestos sintetizados presentaron valores de Cl₅₀ menores a 12 μM, siendo el más activo el derivado **85d**, seguido del **85b**, que mostraron valores de inhibición de la formación de la β -hematina en el orden de 1.81±0.83 y 2.1±0.48μM respectivamente, ambos sin diferencia estadísticamente significativa con respecto a la CQ ($p > 0.05$).

Con base a los resultados obtenidos en la evaluación de la inhibición de la formación de β -hematina se realizó la prueba *in vivo* o Prueba de Peters, donde se tomaron los compuestos con la Cl₅₀ más bajo de cada familia, esto motivado a la limitación para obtenerlos ratones. Este ensayo se realizó con los derivados **85b**, **85d**, **86**, **87**, **88** y **90g** (Tabla 12).

3.2.2 Prueba de Peters o Test supresivo de cuatro días

Esta prueba se fundamenta en la determinación del potencial antimalárico de los compuestos estudiados, en base a su capacidad para inhibir el desarrollo de la parasitemia (%P) al cuarto día post infección y de prolongar la sobrevivencia de los animales infectados y tratados con los compuestos en estudio expresada en días (DSPI) en relación al grupo control infectado y no tratado.

Tabla 13: Días de supervivencia post-infección (DSPI) y porcentaje de parasitemias al 4^{to} día post-infección (%P) de ratones NIH tratados con los derivados con actividad inhibitoria de la formación de β -hematina superior al 50%

Tratamiento	DSPI	%P
Sol. Salina (control infectado)	8.1 \pm 1.13	27.2 \pm 2.25
 85b	16.7 \pm 2.16**	9.86 \pm 1.55***
 85d	14.4 \pm 1.2**	12.05 \pm 2.36***
 86	16.1 \pm 2.47*	9.14 \pm 2.82 ***
 87	15.3 \pm 2.19*	15.51 \pm 2.37**
 88	14.8 \pm 1.5**	15.98 \pm 2.48**
 90g	15.2 \pm 2.28*	13.16 \pm 2.55**
CQ	30	0.28 \pm 0.15

(Los valores representan la media \pm EEM. * p <0,05 y ** p <0,01, p <0.001 comparado con animales infectados y no tratados. CQ: animales infectados y tratados con cloroquina (20 mg/kg) (n=6). La dosis utilizada de los nuevos derivados fue de 20 mg/Kg).

Los resultados indican que todos los compuestos ensayados, tienen la capacidad de aumentar la sobrevivencia de los animales infectados, y de reducir marginalmente la parasitemia al cuarto día post-infección, al ser comparado con el grupo control, en este grupo sobresalen los compuestos **85b** y **86**. La pobre actividad pudiese estar relacionada en la baja solubilidad de estos derivados quinolínicos en medio acuoso que pudiera estar reduciendo su biodisponibilidad y modificando sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas.

En cuanto al análisis de la relación estructura actividad (SAR) se puede observar que doce (12) de los dieciséis (16) compuestos (Tabla 12), pertenecen a los derivados nitrogenados en la posición 4 del anillo de la quinolina, que los hace análogos estructurales de la CQ, por ende los compuestos más activos para la inhibición de la formación de β -hematina *in vitro*. En cuanto a las sustituciones en el anillo aromático se puede resaltar que, los compuestos que presentaron una mejor actividad fueron los compuestos con grupos metoxi en el anillo aromático, lo que nos lleva a concluir que es un grupo necesariamente importante en la estructura, que favorece la inhibición de la formación de β -hematina *in vitro*, a través de una posible interacción tipo puente de hidrogeno con un resto polar de la hemina.

4. Sección Experimental

4.1 Instrumentos y Reactivos

Los reactivos y solventes empleados para las diferentes rutas de síntesis de los compuestos fueron de grado analítico (Marca ALDRICH o Merck). Los solventes se sometieron a procesos de secado y purificación mediante métodos estándares.

4.1.1 Cromatografía de capa fina (CCF): Se usoplacas POLYGRAM® de silica gel, marca Merck, con indicador fluorescente UV₂₅₄. Las manchas fueron visualizadas a través de una lámpara de UV onda corta y larga de 254/365 nm. En el caso de identificación de aldehídos se utilizó dinitrofenilhidrazina.

4.1.2 Cromatografía de columna: Se empacaron columnas de vidrio de diferentes diámetros con silica gel 60 de Å 0,06 – 0,2 mm. Las fases móviles utilizadas estaban constituidas por mezclas de DCM:acetato de etilo, hexano:acetato de etilo y DCM:metanol.

4.1.3 Punto de fusión: Se determinaron en un equipo Fisher-Johns y no fueron corregidos.

4.2 Métodos espectroscópicos utilizados

4.2.1 Infrarrojo (IR): Los espectros de IR se registraron en un espectrofotómetro marca Nicolet IS con celda ID Zn-Se o en un Shimadzu modelo 470 usando pastillas de KBr. Las absorbancias son reportadas en cm^{-1} .

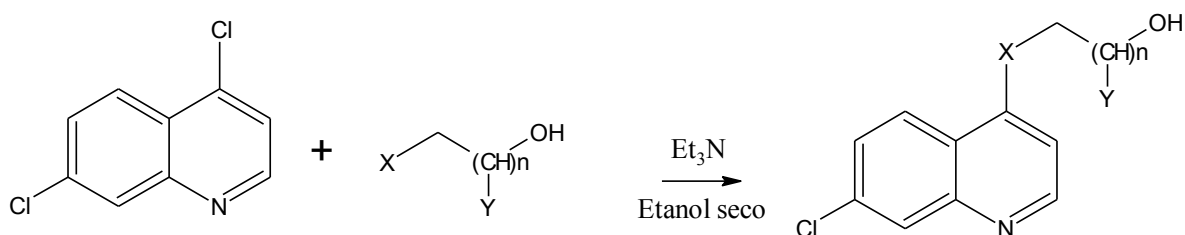
4.2.2 Resonancia magnética nuclear (RMN): de ^1H , ^{13}C , DEPT – 135, COSY, HETCOR se realizaron utilizando un espectrómetro marca JEOL, modelo ECLIPSE 270 MHz/67.9 MHz, y en un equipo BRUKER de 300MHz/75.5 MHz, utilizando como solventes CDCl_3 o $\text{DMSO-}d_6$. En el espectro de cada compuesto se reportaron los desplazamientos químicos (δ) en partes por millón (ppm) relativas a CHCl_3 o DMSO residual. Las constantes de acoplamiento (J) se reportan en Hertz (Hz), y la multiplicidad de las señales son reportadas como singlete (*s*), singlete ancho (*sa*), doblete (*d*), doblete de doblete (*dd*), triplete (*t*), cuartete (*c*), quintuplete (*q*) triplete de dobletes (*td*), dobletes de tripletes (*dt*) y multiplete (*m*).

4.2.3 Espectrometría de masas: Los espectros de masa se tomaron en un equipo Thermo Electron Corporation Finnigan TSQ Quantum Ultra.

4.3 Sección químico-sintética

4.3.1 Procedimiento general para la obtención de los intermediarios (7-cloroquinolinil-4-iltio o amino)alquilalcohol (85-89).

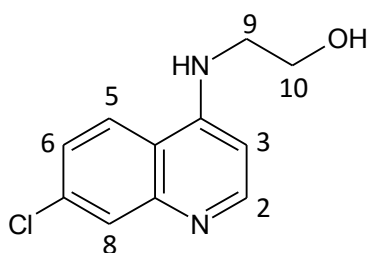
En un balón de 50 mL, equipado con sistema de reflujo, y una manta de calentamiento, se disolvió 4,7-dicloroquinolina (5.0 g, 25 mmol) en etanol seco (100 mL), se adicionó gota a gota el mercaptoalquil o amino alquil alcohol respectivo (30 mmol), trietilamina, la mezcla se mantuvo bajo agitación constante por 5 días a 80 °C. Finalizada la reacción la mezcla se dejó enfriar, el solvente fue evaporado a presión reducida, obteniéndose un sólido, el cual se procedió a disolver en solución saturada de bicarbonato de sodio:agua (NaHCO₃ 40 mL:H₂O 20 mL) y se extrajo tres (3) veces con acetato de etilo (AcOEt). La fase orgánica final fue lavada con solución saturada de cloruro de sodio (NaCl), y secada con sulfato de magnesio anhidro (MgSO₄), se filtró y evaporó el solvente, obteniéndose un sólido, que se purificó por cromatografía de columna.



85: X: NH, n: 1, Y: H; **86:** X:S, n: 1, Y: H; **87:** X:S, n: 1, Y: CH₃; **88:** X:S, n: 2, Y: H; **89:** X:S, n: 3, Y: H.

Esquema 6: Síntesis de intermediarios de reacción (7-cloroquinolinil-4-iltio o amino) alquilalcohol (**86-89**).

4-(3-hidroxipropilamino)-7-cloroquinolina (85)



F.M: C₁₁H₁₁ClN₂O

P.M: 222.67 g/mol

Apariencia: Sólido blanco cristalino

Purificación: Cristalización en Etanol

Rendimiento: 70%

Punto de fusión: 213 – 215°C

Infrarrojo (cm⁻¹): 3350(-OH), 2950(C-H alifática), 1588(-NH).

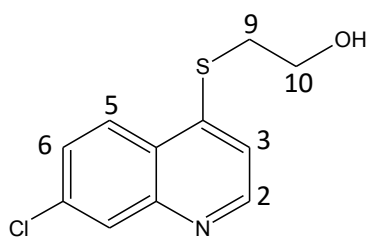
RMN¹H (270MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm:

3.32-3.39 (m, 2H, H₉), 3.63-3.70 (m, 2H, H₁₀), 4.88 (t, 1H, OH, *J*= 5.67 Hz), 6.50 (d, 1H, H₃, *J*=5.45 Hz), 7.28 (t, 1H, NH, *J*= 5.18 Hz), 7.45 (dd, 1H, H₆, *J*= 2.21, 8.88 Hz), 7.78 (d, 1H, H₈, *J*= 1.97 Hz), 8.26 (d, 1H, H₅, *J*= 8.91Hz), 8.39 (d, 1H, H₂, *J*= 5.18 Hz).

RMN¹³C (68MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm:

45.7(C₉), 59.4(C₁₀), 99.3(C₃), 118.1, 124.6(C₅), 124.6(C₆), 128.1(C₈), 133.9, 149.7, 150.9, 152.4(C₂).

4-(2-hidroxietiltio)-7-cloroquinolina(86)



F.M: C₁₁H₁₀ClNOS

P.M: 239.72 g/mol

Apariencia: Sólido blanco cristalino

Purificación por columna: 7:3, 1:1, 3:7

DCM:AcOEt y 95:5, 9:1 DCM: MeOH

Rendimiento: 52%

Punto de fusión: 106 – 107°C

Infrarrojo (cm⁻¹): 3270(-OH), 2985(C-H alifática).

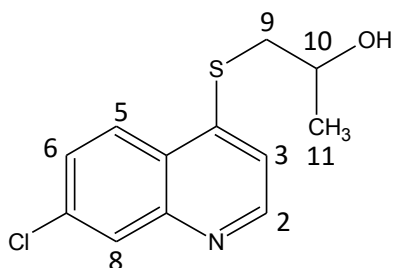
RMN¹H (300MHz, CDCl₃)δ ppm:

2.43 (s.a, 1H, OH), 3.34 (t, 2H, H₉, *J*= 6.30 Hz), 3.99 (t, 2H, H₁₀, *J*= 6.09 Hz), 7.22 (d, 1H, H₃, *J*= 4.86 Hz), 7.48 (dd, 1H, H₆, *J*= 2.04, 9.03 Hz), 8.04 – 8.07 (m, 2H, H_{5, 8}), 8.66 (d, 1H, H₂, *J*= 4.83 Hz).

RMN¹³C (75MHz, CDCl₃)δ ppm:

34.3(C₉), 60.4(C₁₀), 116.6(C₃), 125.1(C₅), 125.3, 127.6(C₈), 128.9(C₆), 136.0, 147.2, 148.0, 150.2(C₂).

4-(2-hidroxiopropiltio)-7-cloroquinolina (87)



F.M: C₁₂H₁₂ClNOS

P.M: 253.74 g/mol

Apariencia: Sólido amarillo claro

Purificación: Cristalización en Etanol

Rendimiento: 65%

Punto de fusión: 125 – 127°C

Infrarrojo (cm⁻¹): 3344(-OH).

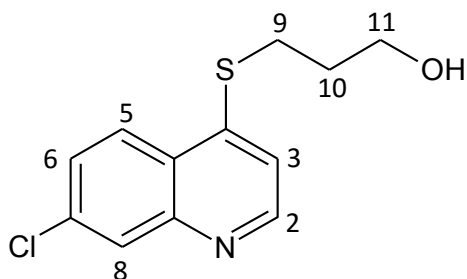
RMN¹H (270MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm:

1.32 (d, 3H, H₁₁, *J*= 5.94 Hz), 3.39-3.53 (m, 2H, H₉), 4.07 (m, 1H, H₁₀), 5.10 (sa, 1H, OH), 7.87 (d, 1H, H₃, *J*= 5.98 Hz), 7.91 (dd, 1H, H₆, *J*= 2.24, 9.15 Hz), 8.35-8.38 (m, 2H, H₅, 8), 9.00 (d, 1H, H₂, *J*= 5.94 Hz).

RMN¹³C (68MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm:

23.5(CH₃), 45.8(C₉), 65.0(C₁₀), 117.0(C₃), 122.2(C₅), 124.6, 126.7(C₈), 130.0(C₆), 138.7, 144.5 (C₂), 160.9.

4-(3-hidroxiopropiltio)-7-cloroquinolina (88)



F.M: C₁₂H₁₂ClNOS

P.M: 253.74 g/mol

Apariencia: Sólido amarillo claro

Purificación por columna: 100% DCM,

1:1, 3:7 DCM:AcOET, 9.5:0.5, 9:1

DCM:MeOH

Rendimiento: 65%

Punto de fusión: 125 – 127°C

Infrarrojo (cm⁻¹): 3450(-OH), 2850(C-H alifática).

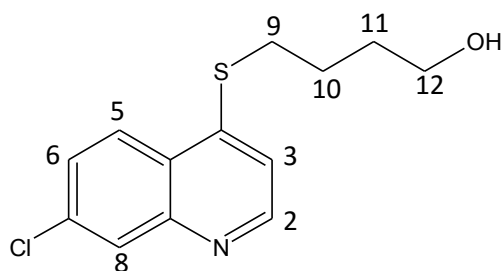
RMN¹H (300MHz, CDCl₃) δ ppm:

2.01-2.09 (m, 2H, H₁₀), 2.48 (sa, 1H, OH), 3.23 (t, 2H, H₉, *J*= 7.17 Hz), 3.86 (t, 2H, H₁₁, *J*= 5.88 Hz), 7.15 (d, 1H, H₃, *J*= 4.89 Hz), 7.46 (dd, 1H, H₆, *J*= 2.16, 8.97 Hz), 8.01 (d, 1H, H₅, *J*= 9.21 Hz), 8.03 (d, 1H, H₈, *J*= 2.28 Hz), 8.63 (d, 1H, H₂, *J*= 4.86 Hz).

RMN¹³C (75MHz, CDCl₃) δ ppm:

27.7(C₁₀), 31.1(C₉), 60.9(C₁₁), 116.0(C₃), 125.1, 127.4, 128.8, 135.8, 147.9, 148.3, 150.2.

4-(4-hidroxibutiltio)-7-cloroquinolina (89)



F.M: C₁₃H₁₃ClNOS

P.M: 266.5 g/mol

Apariencia: Sólido blanco cristalino

Purificación: 7:3, 1:1, 3:7 DCM:AcOEt,
95:5, 9:1 DCM:MeOH

Rendimiento: 60%

Punto de fusión: 127 – 128°C

Infrarrojo (cm⁻¹): 3227(-OH), 2930(C-H alifática).

RMN¹H (300MHz, CDCl₃) δ ppm:

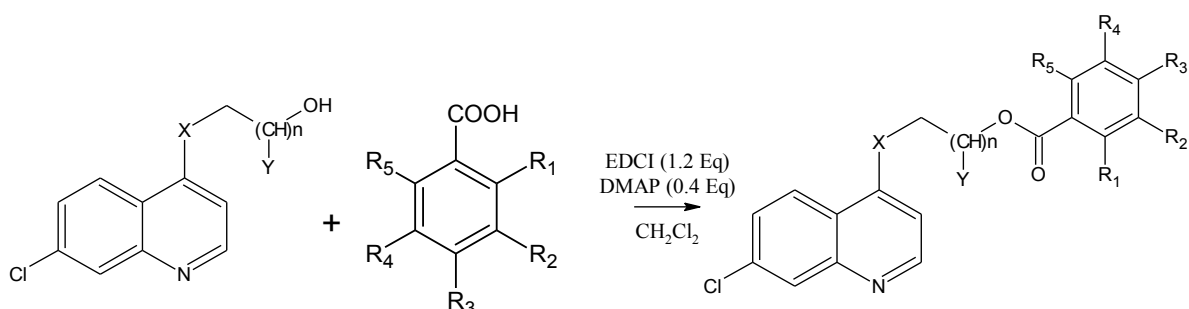
1.77-1.82 (m, 2H, H₁₀ ó 11), 1.88-1.96 (m, 2H, H₁₀ ó 11), 3.15 (t, 2H, H₉, *J*= 7.08 Hz), 3.74 (t, 2H, H₁₂, *J*= 6.18 Hz), 7.18 (d, 1H, H₃, *J*= 4.89 Hz), 7.49 (dd, 1H, H₆, *J*= 2.07,9.06 Hz), 8.05 (d, 1H, H₈, *J*= 2.58 Hz), 8.07 (d, 1H, H₅, *J*= 8.64 Hz), 8.69 (d, 1H, H₂, *J*= 4.83 Hz).

RMN¹³C (75MHz, CDCl₃) δ ppm:

24.9(C_{10 ó 11}), 31.2(C_{10 ó 11}), 31.9(C₉), 62.3(C₁₂), 116.1(C₃), 125.2, 127.4, 129.0, 135.8, 148.1, 148.3, 150.3(C₂).

4.3.2 Procedimiento general para la obtención de los derivados benzoato de fenilsustituido 2-[(7-cloroquinolin-4-il)sulfanil]alcano **85 (a-m)**, **86 (a-p)**, **87 (a-c)**, **88 (a-q)**, **89 (a-c)**.

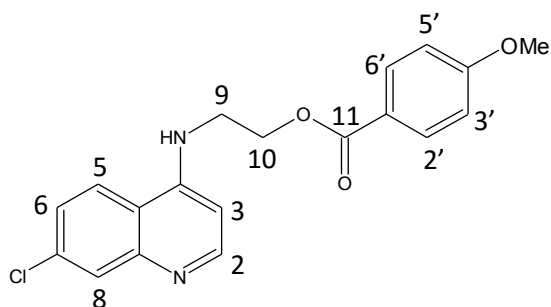
En un balón fondo redondo de 50 mL, se disolvió 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida(EDCI) (1.5 Eq), ácido benzoico (1.2 Eq), 4-N,N-dimetilaminopiridina (DMAP) (0.4 Eq) en (DCM) seco, en atmosfera de N₂, la mezcla se mantuvo bajo agitación constante a 0°C por 30 minutos, transcurrido ese tiempo se agregó el intermediario respectivo **85-89** (0.5 Eq), la mezcla resultante se dejó a temperatura ambiente y con agitación de 12-24 h. Finalizada la reacción, se procedió a lavar con una solución saturada de NaHCO₃ (3 x 10 mL), la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el solvente a presión reducida. El sólido resultante para cada caso se purificó vía cristalización o a través del uso de cromatografía de columna, usando como eluyente varias mezclas de solventes.^{119, 120}



85: X:NH, n: 1, Y: H; **86:** X:S, n: 1, Y: H; **87:** X:S, n1: 1, Y: CH₃; **88:** X:S, n: 2, Y: H; **89:** X:S, n: 3, Y: H. **a-q:** R₁-R₅: H, OMe, Cl, F, CH₃, CF₃, NO₂.

Esquema 7: Síntesis de los compuestos benzoato de fenilsustituido 2-[(7-cloroquinolin-4-il)sulfanil]alcano.

Benzoato de 4'-metoxi-2-[(7-cloroquinolin-4-il)amino]etilo (85a)



F.M: C₁₉H₁₇ClN₂O₃

P.M: 356.80 g/mol

Apariencia: Sólido cristalino incoloro

Purificación: Cristalización en Etanol

Rendimiento: 92%

Punto de fusión: 152 – 154°C

Infrarrojo (cm⁻¹): 1705(C=O), 1577(-NH), 1372(-C-N), 1267(C-O) éster

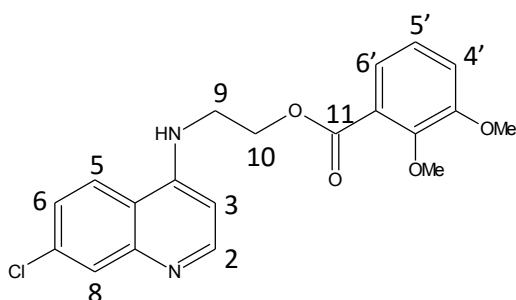
RMN¹H (270MHz, CDCl₃) δ ppm:

3.68 (dd, 2H, H₉, *J*= 4.69, 9.91 Hz), 3.84 (s, 3H, OMe), 4.69 (t, 2H, H₁₀, *J*= 5.21 Hz), 6.06 (sa, 1H, NH), 6.43 (d, 1H, H₃, *J*= 5.42 Hz), 6.90 (d, 2H, H_{3', 5'}, *J*= 8.91 Hz), 7.36 (dd, 1H, H₆, *J*= 2.21, 8.91 Hz), 7.74 (d, 1H, H₅, *J*= 9.15Hz), 7.94 (d, 1H, H₈, *J*= 2.21 Hz), 7.99 (d, 2H, H_{2', 6'}, *J*= 8.91 Hz), 8.48 (d, 1H, H₂, *J*= 5.43 Hz).

RMN¹³C (68MHz, CDCl₃) δ ppm:

43.5(C₉), 55.5(OMe), 62.8(C₁₀), 98.9(C₃), 113.9(C_{3', 5'}), 117.0, 121.6(C₅), 121.8, 125.9(C₆), 127.8(C₈), 131.9(C_{2', 6'}), 135.7, 147.8, 150.4, 150.8(C₂), 164.0, 167.4(C₁₁).

Benzoato de 2',3'-dimetoxi-2-[(7-cloroquinolin-4-il)amino]etilo (85b)



F.M: C₂₀H₁₉ClN₂O₄

P.M: 386.83 g/mol

Apariencia: Sólido cristalino blanco

Purificación: Cristalización en Etanol

Rendimiento: 82%

Punto de fusión: 144 – 145 °C

Infrarrojo (cm⁻¹): 1702(C=O), 1580(-NH), 1376(-C-N), 1260(C-O) ester, 1052(arC-O-C al).

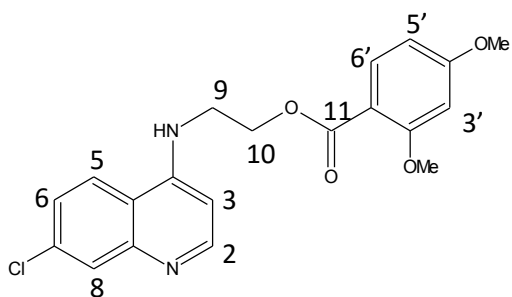
RMN¹H (270MHz, CDCl₃) δ ppm:

3.69 (dd, 2H, H₉, *J*= 4.94, 9.88 Hz), 3.83 (s, 3H, OMe), 3.87 (s, 3H, OMe), 4.69 (t, 2H, H₁₀, *J*= 5.18 Hz), 5.98 (s, 1H, NH), 6.44 (d, 1H, H₃, *J*= 5.45 Hz), 7.07-7.09 (m, 1H, H_{4';5'}), 7.28-7.32 (m, 1H, H_{6'}), 7.37 (dd, 1H, H₆, *J*= 2.21, 8.91 Hz), 7.79 (d, 1H, H₅, *J*= 8.91 Hz), 7.95 (d, 1H, H₈, *J*= 2.24 Hz), 8.51 (d, 1H, H₂, *J*= 5.43 Hz).

RMN¹³C (68MHz, CDCl₃) δ ppm:

43.0(C₉), 56.2(OMe), 61.5(OMe), 63.0(C₁₀), 99.0(C₃), 116.6(C_{4'ó 5'}), 117.3, 121.5(C₅), 122.3(C_{6'}), 124.1(C_{5'ó 4'}), 125.5, 125.8(C₆), 128.4(C₈), 135.4, 148.7, 149.3, 150.0, 151.5(C₂), 153.7, 167.1(C₁₁).

Benzoato de 2',4'-dimetoxi-2-[(7-cloroquinolin-4-il)amino]etilo (85c)



F.M: C₂₀H₁₉ClN₂O₄

P.M: 386.83 g/mol

Apariencia: Sólido cristalino blanco

Purificación: Cristalización en Etanol

Rendimiento: 85%

Punto de fusión: 90 – 92°C

Infrarrojo (cm⁻¹): 1702(C=O), 1578(-NH), 1376(-C-N), 1232(C-O) éster, 1021(arC-O-C al).

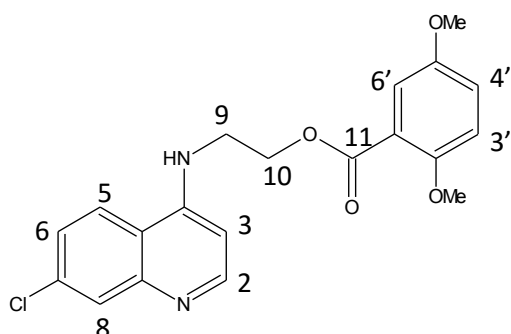
RMN¹H (270MHz, CDCl₃) δ ppm:

3.64 (dd, 2H, H₉, *J*= 5.43, 10.85 Hz), 3.74 (s, 3H, OMe), 3.81 (s, 3H, OMe), 4.40 (t, 2H, H₁₀, *J*= 5.43 Hz), 6.55 (dd, 1H, H_{5'}, *J*= 2.21, 8.67 Hz), 6.60-6.63 (m, 2H, H_{3, 3'}), 7.46 (dd, 1H, H₆, *J*= 1.73, 8.91 Hz), 7.72 (d, 1H, H_{6'}, *J*= 8.64Hz), 7.79 (d, 1H, H₈, *J*= 1.97 Hz), 8.26 (d, 1H, H₅, *J*= 9.15 Hz), 8.41 (d, 1H, H₂, *J*= 4.21 Hz).

RMN¹³C (68MHz, CDCl₃) δ ppm:

40.5(C₉), 56.1(OMe), 56.4(OMe), 62.4(C₁₀), 99.5(C₃ ó 3'), 99.6 (C₃ ó 3'), 105.9(C_{5'}), 112.4, 118.0, 124.5(C₅), 124.8(C₆), 128.2(C₈), 133.7(C_{6'}), 134.0, 149.7, 150.6, 152.5(C₂), 161.4, 164.6, 165.3(C₁₁).

Benzoato de 2',5'-dimetoxi-2-[(7-cloroquinolin-4-il)amino]etilo (85d)



F.M: C₂₀H₁₉ClN₂O₄

P.M: 386.83 g/mol

Apariencia: Sólido cristalino blanco

Purificación: Cristalización en Etanol

Rendimiento: 86%

Punto de fusión: 135 – 137°C

Infrarrojo (cm⁻¹): 3050(C-H aromático), 1709(C=O), 1584(-NH), 1210(C-O) éster

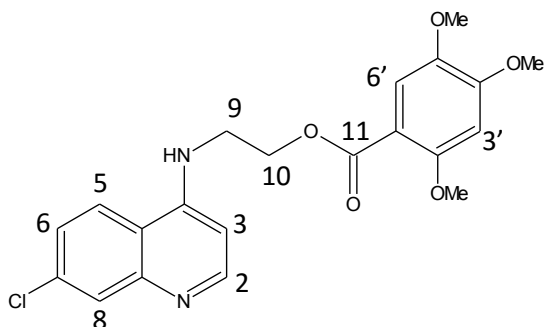
RMN¹H (270MHz, CDCl₃) δ ppm:

3.67-3.73 (m, 2H, H₉), 3.75 (s, 3H, OMe), 3.77 (s, 3H, OMe), 4.68 (t, 2H, H₁₀, *J*= 5,43 Hz), 6.53 (d, 1H, H₃, *J*= 5.67 Hz), 6.90 (d, 1H, H_{3'}, *J*= 9.15 Hz), 7.03 (dd, 1H, H_{4'}, *J*= 3.21, 9.13 Hz), 7.30(d, 1H, H_{6'}, *J*= 2.97 Hz), 7.36 (dd, 1H, H₆, *J*= 1.73, 9.15 Hz), 7.95-8.03 (m, 2H, H_{5, 8}), 8.41 (d, 1H, H₂, *J*= 5.70 Hz).

RMN¹³C (68MHz, CDCl₃) δ ppm:

43.0(C₉), 55.9(OMe), 56.9(OMe), 63.0(C₁₀), 99.1(C₃), 114.3(C_{3'}), 116.3(C_{6'}), 117.3, 117.3, 119.3, 120.0, 120.1(C_{4'}), 121.3(C₆), 124.0, 125.7(C₅), 128.5(C₈), 149.9, 153.4, 153.6(C₂), 167.0(C₁₁).

Benzoato de 2',4',5'-trimetoxi-2-[(7-cloroquinolin-4-il)amino]etilo (85e)



F.M: C₂₁H₂₁ClN₂O₅

P.M: 416.86 g/mol

Apariencia: Sólido cristalino blanco

Purificación: Cristalización en Etanol

Rendimiento: 94%

Punto de fusión: 158 – 159°C

Infrarrojo (cm⁻¹): 1712(C=O), 1580(-NH), 1353(-C-N), 1216(C-O) éster

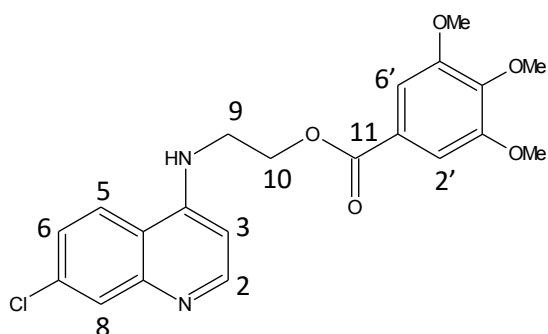
RMN¹H (270MHz, CDCl₃) δ ppm:

3.72 (dd, 2H, H₉, *J*= 5.18, 10.13 Hz), 3.83 (s, 3H, OMe), 3.84 (s, 3H, OMe), 3.93 (s, 3H, OMe), 4.68 (t, 2H, H₁₀, *J*= 5.21 Hz), 6.48 (d, 1H, H₃, *J*= 5.69 Hz), 6.51 (s, 1H, H_{3'}), 7.34-7.38 (m, 2H, H₆ ó 6'), 7.89 (d, 1H, H₅, *J*= 8.91 Hz), 7.99 (d, 1H, H₈, *J*= 1.97 Hz), 8.47 (d, 1H, H₂, *J*= 5.67 Hz).

RMN¹³C (68MHz, CDCl₃) δ ppm:

43.2(C₉), 56.2(OMe), 56.7(OMe), 57.2(OMe), 62.5(C₁₀), 98.1(C_{3'}), 99.0(C₃), 110.1, 114.9(C_{6'} ó 6), 117.1, 121.8(C₅), 125.9(C_{6'} ó 6), 127.4(C₈), 135.9, 143.0, 150.5(C₂), 154.3, 156.1, 166.5(C₁₁).

Benzoato de 3',4',5'-trimetoxi-2-[(7-cloroquinolin-4-il)amino]etilo (85f)



F.M: C₂₁H₂₁ClN₂O₅

P.M: 416.86 g/mol

Apariencia: Sólido cristalino incoloro

Purificación: Cristalización en Etanol

Rendimiento: 89%

Punto de fusión: 209 – 211 °C

Infrarrojo (cm⁻¹): 3030(C-H aromático), 1692(C=O), 1510(-NH), 1376(-C-N), 1203(C-O) ester, 1075(arC-O-C al)

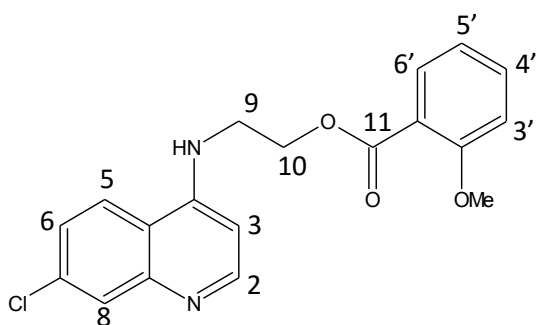
RMN¹H (270MHz, CDCl₃) δ ppm:

3.71 (dd, 2H, H₉, *J*= 4.94, 9.40 Hz), 3.86 (s, 6H, OMe), 3.88 (s, 3H, OMe), 4.70 (t, 2H, H₁₀, *J*= 5.18 Hz), 6.06 (sa, 1H, NH), 6.45 (d, 1H, H₃, *J*= 5.43 Hz), 7.26 (s, 2H, H_{2'}, 6'), 7.35 (dd, 1H, H₆, *J*= 2.21, 8.91 Hz), 7.76 (d, 1H, H₅, *J*= 9.15 Hz), 7.94 (d, 1H, H₈, *J*= 1.97Hz), 8.49 (d, 1H, H₂, *J*= 5.45 Hz).

RMN¹³C (68MHz, CDCl₃) δ ppm:

43.3(C₉), 56.4(OMe) x 2, 61.0(OMe), 63.2(C₁₀), 98.9(C₃), 107.5(C_{2'}, 6'), 117.2, 121.4(C₅), 124.3, 125.8(C₆), 128.3(C₈), 135.4, 143.2, 148.6, 150.1, 151.4(C₂), 153.2, 167.2(C₁₁).

Benzoato de 2'-metoxi 2-[(7-cloroquinolin-4-il)amino]etilo (85g)



F.M: C₁₉H₁₇ClN₂O₃

P.M: 356.80 g/mol

Apariencia: Sólido cristalino blanco

Purificación: Cristalización en Etanol

Rendimiento: 85%

Punto de fusión: 75°C

Infrarrojo (cm⁻¹): 1700(C=O), 1520(-NH), 1265(C-O) éster.

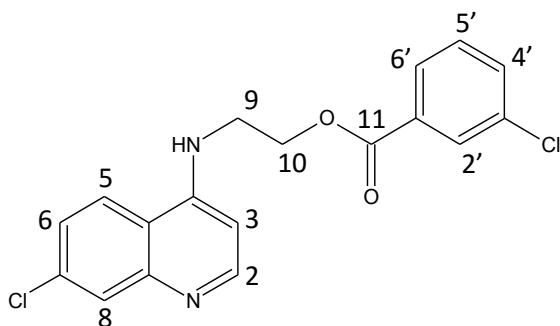
RMN¹H (270MHz, CDCl₃) δ ppm:

3.65 (dd, 2H, H₉, *J* = 4.94, 10.39Hz), 3.82 (s, 3H, OMe), 4.68 (t, 2H, H₁₀, *J* = 5.43 Hz), 5.82 (sa, 1H, NH), 6.43 (d, 1H, H₃, *J* = 5.45 Hz), 6.94-7.00 (m, 2H, H_{3',5'}), 7.34 (dd, 1H, H₆, *J* = 1.97, 8.91 Hz), 7.45-7.49 (m, 1H, H_{4'}), 7.73 (d, 1H, H₅, *J* = 8.91 Hz), 7.78 (dd, 1H, H_{6'}, *J* = 1.73, 7.91 Hz), 7.94 (d, 1H, H₈, *J* = 1.97 Hz), 8.51 (d, 1H, H₂, *J* = 5.45 Hz).

RMN¹³C (68MHz, CDCl₃) δ ppm:

43.1(C₉), 56.2(OMe), 62.8(C₁₀), 99.2(C₃), 112.4(C_{3' ó 5'}), 117.4, 119.6, 120.4(C_{3' ó 5'}), 121.2(C₅), 125.6(C₆), 128.9(C₈), 131.8(C_{6'}), 134.1(C_{4'}), 135.1, 149.3, 149.7, 152.1(C₂), 159.3, 167.2(C₁₁).

Benzoato de 3'-cloro-2-[(7-cloroquinolin-4-il)amino]etilo (85h)



F.M: C₁₈H₁₄Cl₂N₂O₂

P.M: 361.22 g/mol

Apariencia: Sólido cristalino blanco

Purificación: Cristalización en Etanol

Rendimiento: 79%

Punto de fusión: 100 – 102°C

Infrarrojo (cm⁻¹): 1700(C=O), 1579(-NH), 1255(C-O) ester.

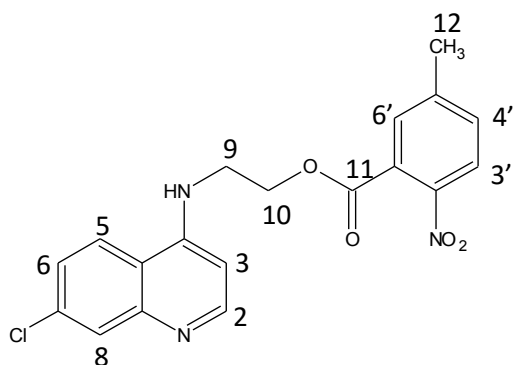
RMN¹H (270MHz, CDCl₃) δ ppm:

3.72 (dd, 2H, H₉, *J*= 4.97, 9.90Hz), 4.71 (t, 2H, H₁₀, *J*= 5.18 Hz), 5.87 (sa, 1H, NH), 6.45 (d, 1H, H₃, *J*= 5.45 Hz), 7.34-7.40 (m, 2H, H₆, 5'), 7.52-7.56 (m, 1H, H_{4'}), 7.73 (d, 1H, H₅, *J*= 8.91 Hz), 7.89-7.93 (m, 1H, H_{6'}), 7.94 (d, 1H, H₈, *J*= 1.97 Hz), 7.99 – 8.01 (m, 1H, H_{2'}), 8.52 (d, 1H, H₂, *J*= 5.18 Hz).

RMN¹³C (68MHz, CDCl₃) δ ppm:

43.2(C₉), 63.5(C₁₀), 99.0(C₃), 117.2, 121.2(C₅), 125.9(C₆), 127.9, 128.5(C₈), 128.9, 129.9, 133.6, 134.9, 135.4, 148.7, 149.8, 151.5(C₂), 151.6, 166.3(C₁₁).

Benzoato de 2'-nitro-5'-metil-2-[(7-cloroquinolin-4-il)amino]etilo (85i)



F.M: C₁₉H₁₆ClN₃O₄

P.M: 385.80 g/mol

Apariencia: Sólido amarillo claro

Purificación por columna: 100% DCM,

3:2 DCM:AcOEt

Rendimiento: 80%

Punto de fusión: 130 – 132°C

Infrarrojo (cm⁻¹): 3015(C-H aromática), 1733(C=O), 1521(C=N), 1512(NO₂), 1340(CH₃).

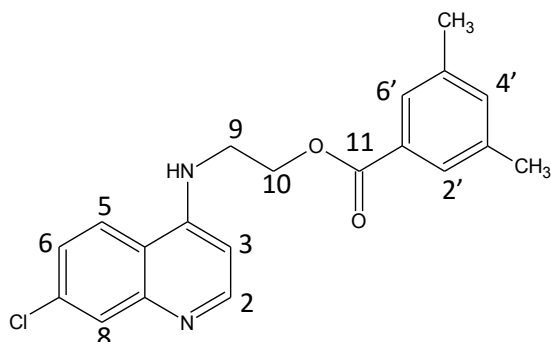
RMN¹H (300MHz, CDCl₃) δ ppm:

2.47 (s, 3H, CH₃), 3.72 (dd, 2H, H₉, *J*= 5.31, 10.14Hz), 4.66 (t, 2H, H₁₀, *J*= 4.92 Hz), 5.56 (t, 1H, NH, *J*= 4.95 Hz), 6.42 (d, 1H, H₃, *J*= 5.37 Hz), 7.40-7.45 (m, 2H, H₆, 4'), 7.50 (d, 1H, H_{6'}, *J*= 0.90 Hz), 7.84 (d, 1H, H₅, *J*= 8.94 Hz), 7.86 (d, 1H, H_{3'}, *J*= 8.31 Hz), 7.96 (d, 1H, H₈, *J*= 2.13 Hz), 8.55 (d, 1H, H₂, *J*= 5.31 Hz).

RMN¹³C (75MHz, CDCl₃) δ ppm:

21.5(C₁₂), 42.2(C₉), 64.3(C₁₀), 99.0(C₃), 117.5, 121.6(C₅), 124.3(C_{3'}), 125.8(C₆), 127.6, 128.9(C₈), 130.6(C_{6'}), 132.5(C_{4'}), 135.2, 145.2, 149.4, 149.5(C₂), 152.1, 166.3(C₁₁).

Benzoato de 3', 5'-dimetil-2-[(7-cloroquinolin-4-il)amino]etilo (85j)



F.M: C₂₀H₁₉ClN₂O₂

P.M: 354.83 g/mol

Apariencia: Sólido cristalino blanco

Purificación por columna: 4:1, 1:1

DCM: AcOEt

Rendimiento: 97%

Punto de fusión: 178 – 179°C

Infrarrojo (cm⁻¹): 2923(C-H alifática), 2359(N-H), 1709(C=O), 1576(-NH), 1212(C-O) ester.

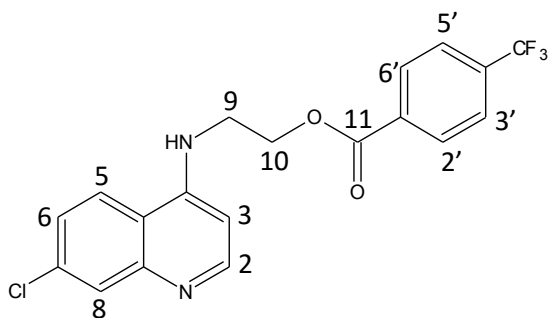
RMN¹H (300MHz, CDCl₃) δ ppm:

2.34 (s, 6H, 2CH₃), 3.69 (dd, 2H, H₉, *J*= 4.98, 10.17Hz), 4.69 (t, 2H, H₁₀, *J*= 4.95 Hz), 5.87 (sa, 1H, NH), 6.45 (d, 1H, H₃, *J*= 5.34 Hz), 7.20 (sa, 1H, H_{4'}), 7.36 (dd, 1H, H₆, *J*= 2.04, 8.94 Hz), 7.65 (sa, 2H, H_{2', 6'}), 7.72 (d, 1H, H₅, *J*= 8.94 Hz), 7.95 (d, 1H, H₈, *J*= 2.04 Hz), 8.55 (d, 1H, H₂, *J*= 5.28 Hz).

RMN¹³C (75MHz, CDCl₃) δ ppm:

21.3(CH₃) x 2, 43.4(C₉), 63.1(C₁₀), 99.1(C₃), 117.4, 121.3(C₅), 125.7(C₆), 127.6(C_{2', 6'}), 128.9(C₈), 129.4, 135.3, 138.4, 149.2, 149.7, 152.1(C₂), 168.1(C₁₁).

Benzoato de 4'-trifluorometil-2-[(7-cloroquinolin-4-il)amino]etilo (85k)



F.M: C₁₉H₁₄ClF₃N₂O₂

P.M: 394.78 g/mol

Apariencia: Sólido rojo claro

Purificación por columna: 4:1, 1:1

DCM:AcOEt

Rendimiento: 81%

Punto de fusión: 164 – 166°C

Infrarrojo (cm⁻¹): 3054(C-Haromático), 2929(C-H alifática), 2358(N-H), 1729(C=O), 1584(-NH), 1326(C-F₃), 1241(C-O) ester.

RMN¹H (300MHz, CDCl₃) δ ppm:

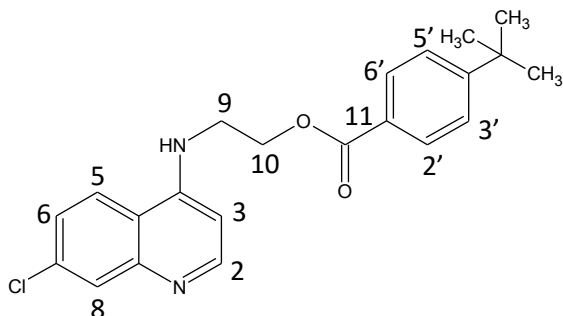
3.73 (dd, 2H, H₉, *J*= 5.10, 10.35Hz), 4.74 (t, 2H, H₁₀, *J*= 5.16 Hz), 5.85 (sa, 1H, NH), 6.45 (d, 1H, H₃, *J*= 5.43 Hz), 7.36 (dd, 1H, H₆, *J*= 2.1, 8.94 Hz), 7.70 (d, 3H, H₅, 3', 5', *J*= 8.73 Hz), 7.94 (d, 1H, H₈, *J*= 2.07 Hz), 8.15 (d, 2H, H_{2'}, 6', *J*= 8.13 Hz), 8.53 (d, 1H, H₂, *J*= 5.34 Hz).

RMN¹³C (75MHz, CDCl₃) δ ppm:

43.1(C₉), 63.6(C₁₀), 99.0(C₃), 117.2, 121.3(C₅), 125.6, 125.7 (c, CF₃, *J*= 15.00 Hz), 128.7(C₈), 130.3(C_{2'}, 6'), 132.7 (d, *J*= 4.74 Hz), 134.9, 135.3 (c, *J*= 127.59 Hz), 148.9, 149.7, 151.8(C₂), 166.4(C₁₁).

RMN¹⁹F (CDCl₃) δ ppm: -63.18 ppm.

Benzoato de 4'-tertbutil-2-[(7-cloroquinolin-4-il)amino]etilo (85I)



F.M: C₂₂H₂₃ClN₂O₂

P.M: 382.88 g/mol

Apariencia: Sólido blanco

Purificación por columna: 9:1, 3:2

DCM:AcOEt

Rendimiento: 60%

Punto de fusión: 182 – 183°C

Infrarrojo (cm⁻¹): 3060(C-H aromática), 2961(C-H alifática), 2361(N-H), 1707(C=O), 1582(-NH), 1234(C-O) ester.

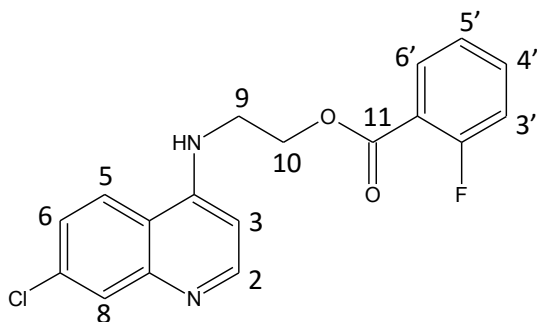
RMN¹H (270MHz, CDCl₃) δ ppm:

1.31 (s, 9H, CH₃), 3.66 (dd, 2H, H₉, *J* = 4.94, 10.40Hz), 4.70 (t, 2H, H₁₀, *J* = 4.94 Hz), 5.81 (sa, 1H, NH), 6.43 (d, 1H, H₃, *J* = 5.45 Hz), 7.36 (dd, 1H, H₆, *J* = 1.97, 8.88 Hz), 7.45 (d, 2H, H_{3', 5'}, *J* = 8.40 Hz), 7.70 (d, 1H, H₅, *J* = 8.91 Hz), 7.94 (d, 1H, H₈, *J* = 1.97 Hz), 7.97 (d, 2H, H_{2', 6'}, *J* = 8.67 Hz), 8.53 (d, 1H, H₂, *J* = 5.18 Hz).

RMN¹³C (68MHz, CDCl₃) δ ppm:

31.1(CH₃), 35.2, 43.4(C₉), 62.9(C₁₀), 99.0(C₃), 117.2, 121.2(C₅), 125.6(C_{3', 5'}), 125.7(C₆), 126.6, 128.8(C₈), 129.7(C_{2', 6'}), 135.1, 149.1, 149.6, 152.0(C₂), 157.5, 167.6(C₁₁).

Benzoato de 2-fluor-2-[(7-cloroquinolin-4-il)amino]etilo (85m)



F.M: C₁₈H₁₄ClFN₂O₂

P.M: 361.22 g/mol

Apariencia: Sólido blanco

Purificación: Cristalización en Etanol

Rendimiento: 80%

Punto de fusión: 110 – 111°C

Infrarrojo (cm⁻¹): 2960(C-H alifática), 1709(C=O), 1576(-NH).

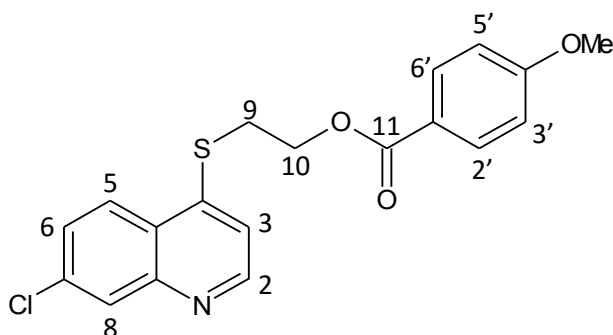
RMN¹H (270MHz, CDCl₃) δ ppm:

3.84-3.88 (m, 2H, H₉), 4.26 (sa, 1H, NH), 4.71 (t, 2H, H₁₀, *J*= 5.43 Hz), 6.59 (d, 1H, H₃, *J*= 4.68 Hz), 7.09-7.14 (m, 1H, H_{3'}), 7.19 (m, 1H, H_{5'}), 7.36 (dd, 1H, H₆, *J*= 1.73, 8.91 Hz), 7.46-7.55 (m, 1H, H_{4'}), 7.89 (m, 1H, H_{6'}), 8.01 (sa, 1H, H₈), 8.27 (d, 1H, H₅, *J*= 8.91 Hz), 8.34 (d, 1H, H₂, *J*= 4.70 Hz).

RMN¹³C (68MHz, CDCl₃) δ ppm:

42.7(C₉), 63.1(C₁₀), 98.5(C₃), 99.9, 117.0(C₃), 117.3, 118.1, 123.6, 124.2(C₅), 126.8(C₈), 132.3, 135.1 (d, C₂, *J*= 48.06 Hz), 137.7, 146.6, 153.2, 160.1, 163.8(C_{2'}), 164.8(C₁₁).

Benzoato de 4'-metoxi-2-[(7-cloroquinolin-4-il)sulfanil]-etilo (86a)



F.M: C₁₉H₁₆ClNO₃S

P.M: 373.85 g/mol

Apariencia: Sólido blanco

Purificación por columna:

100% DCM, 4:1 DCM:AcOEt

Rendimiento: 92%

Punto de fusión: 116 – 118°C

Infrarrojo (cm⁻¹): 3030(C-H aromática), 2971(C-H alifática), 1699(OC=O), 1242(C-O) ester.

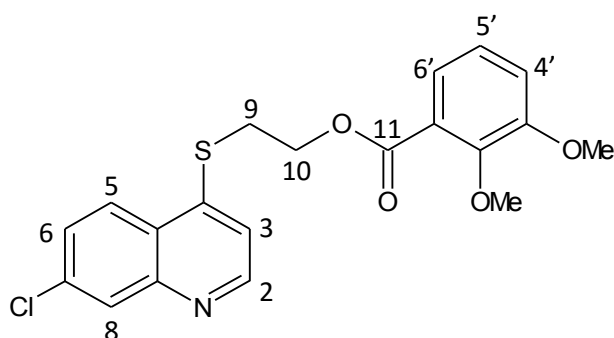
RMN¹H (300MHz, CDCl₃) δ ppm:

3.50 (t, 2H, H₉, *J*= 6.84 Hz), 3.87 (s, 3H, OMe), 4.60 (t, 2H, H₁₀, *J*= 6.67 Hz), 6.89 (d, 2H, H_{3',5'}, *J*= 8.94 Hz), 7.41 (d, 1H, H₃, *J*= 4.83 Hz), 7.50 (dd, 1H, H₆, *J*= 2.13, 8.94 Hz), 7.95 (d, 1H, H_{2',6'}, *J*= 8.91 Hz), 8.06 (d, 1H, H₈, *J*= 2.04 Hz), 8.10 (d, 1H, H₅, *J*= 9.00 Hz), 8.75 (d, 1H, H₂, *J*= 4.83 Hz).

RMN¹³C (75MHz, CDCl₃) δ ppm:

30.1(C₉), 55.6 (OMe), 62.3(C₁₀), 113.9(C_{3'} ó 5'), 116.9(C₃), 122.0, 125.2(C₅), 125.3, 127.6 (C₆), 129.1(C₈), 131.9(C_{2'} ó 6'), 135.9, 146.6, 148.3, 150.6(C₂), 163.8, 166.2(C₁₁).

Benzoato de 2',3'-dimetoxi-2-[(7-cloroquinolin-4-il)sulfanil]-etilo (86b)



F.M: C₂₀H₁₈ClNO₄S

P.M: 403.88 g/mol

Apariencia: Sólido blanco

Purificación por columna: 4:1,

1:1 DCM:AcOEt

Rendimiento: 91%

Punto de fusión: 108 – 109°C

Infrarrojo (cm⁻¹): 2941(C-H alifática), 1700(OC=O), 1258(C-O) ester.

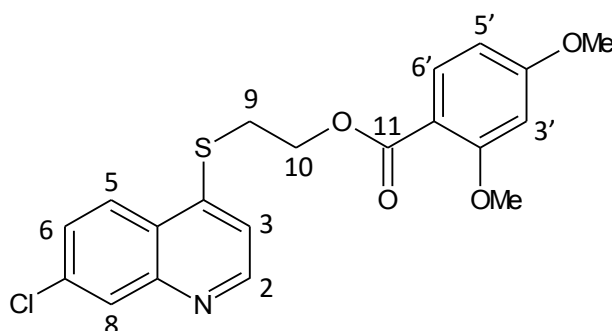
RMN¹H (270MHz, CDCl₃) δ ppm:

3.54 (t, 2H, H₉, *J*= 6.67 Hz), 3.88 (s, 3H, OMe), 3.90 (s, 3H, OMe), 4.61 (t, 2H, H₁₀, *J*= 6.67 Hz), 7.07 (m, 2H, H_{4'}, 5'), 7.25-7.28 (m, 1H, H_{6'}), 7.44 (d, 1H, H₃, *J*= 4.70 Hz), 7.52 (d, 1H, H₆, *J*= 8.91 Hz), 8.08 (d, 1H, H₅, *J*= 8.88 Hz), 8.15 (sa, 1H, H₈), 8.72 (d, 1H, H₂, *J*= 4.94 Hz).

RMN¹³C (68MHz, CDCl₃) δ ppm:

29.9(C₉), 56.2(OMe), 61.7(OMe), 62.2(C₁₀), 116.2(C_{4'} ó 5'), 116.4(C₃), 122.2 (C_{6'}), 124.0(C_{4'} ó 5'), 125.1(C₅), 125.2, 127.3(C₈), 128.3(C₆), 137.3, 145.5, 148.3(C₂), 149.34, 150.2, 153.7, 165.9(C₁₁).

Benzoato de 2',3'-dimetoxi-2-[(7-cloroquinolin-4-il)sulfanil]-etilo (86c)



F.M: C₂₀H₁₈ClNO₄S

P.M: 403.88 g/mol

Apariencia: Sólido cristalino blanco

Purificación: Cristalización en Etanol

Rendimiento: 86%

Punto de fusión: 107 – 108°C

Infrarrojo (cm⁻¹): 2944(C-Halifática), 1678(OC=O).

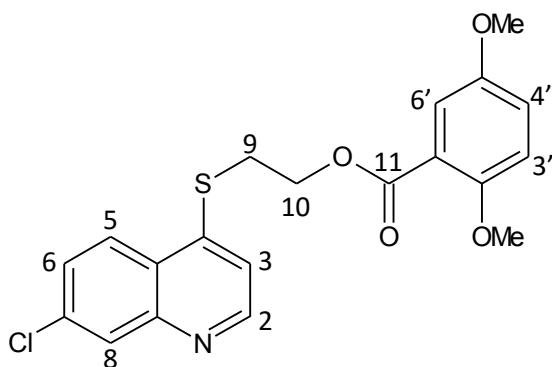
RMN¹H (270MHz, CDCl₃) δ ppm:

3.53 (t, 2H, H₉, *J*= 6.91 Hz), 3.85 (s, 3H, OMe), 3.88 (s, 3H, OMe), 4.57 (t, 2H, H₁₀, *J*= 6.94 Hz), 6.43- 6.47 (m, 2H, H_{3'}, 5'), 7.54- 7.57 (m, 2H, H₃, 6), 7.79 (dd, 1H, H_{6'}, *J*= 1.73, 7.67 Hz), 8.11 (d, 1H, H₅, *J*= 9.15 Hz), 8.25 (d, 1H, H₈, *J*= 1.97 Hz), 8.71 (d, 1H, H₂, *J*= 5.18 Hz).

RMN¹³C (68MHz, CDCl₃) δ ppm:

30.3(C₉), 55.6(OMe), 56.1(OMe), 61.7(C₁₀), 99.2(C_{3'} ó 5'), 104.9(C_{3'} ó 5'), 111.5, 116.6(C₃), 125.1(C₅), 127.4(C₈), 128.2(C_{6'}), 133.9(C_{6'}), 137.1, 139.5, 148.2(C₂), 161.9, 164.9, 165.1(C₁₂).

Benzoato de 2',5'-dimetoxi-2-[(7-cloroquinolin-4-il)sulfanil]-etilo (86d)



F.M: C₂₀H₁₈ClNO₄S

P.M: 403.88 g/mol

Apariencia: Sólido blanco

Purificación por columna:

100% DCM, 4:1 DCM:AcOEt.

Rendimiento: 99%

Punto de fusión: 98 – 100°C

Infrarrojo (cm⁻¹): 3048(C-H aromático), 2925(C-H alifática), 1700(OC=O), 1240(C-O) ester.

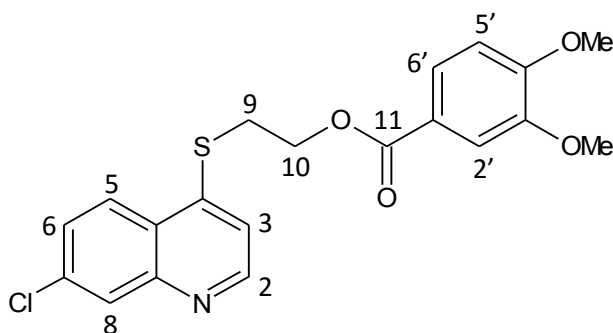
RMN¹H (270MHz, CDCl₃) δ ppm:

3.56 (t, 2H, H₉, J= 6.91 Hz), 3.76 (s, 3H, OMe), 3.84 (s, 3H, OMe), 4.61 (t, 2H, H₁₀, J= 6.94 Hz), 6.92 (d, 2H, H_{3'}, J= 9.15 Hz), 7.05 (dd, 1H, H_{4'}, J= 3.21, 9.15 Hz), 7.28 (d, 1H, H_{6'}, J= 3.21 Hz), 7.57-7.60 (m, 2H, H₃, 6), 8.12 (d, 1H, H₅, J= 9.12 Hz), 8.33 (sa, 1H, H₈), 8.71 (d, 1H, H₂, J= 5.45 Hz).

RMN¹³C (68MHz, CDCl₃) δ ppm:

30.2(C₉), 56.0(OMe), 56.8(OMe), 62.1(C₁₀), 114.1(C_{3'}), 116.3(C₃), 116.5(C_{6'}), 120.0(C_{4'}), 125.0, 125.1(C₅), 126.2(C₈), 128.8(C₇), 137.9, 146.9(C₂), 153.2, 153.9, 165.4(C₁₁).

Benzoato de 3',4'-dimetoxi-2-[(7-cloroquinolin-4-il)sulfanil]-etilo (86e)



F.M: C₂₀H₁₈ClNO₄S

P.M: 403.88 g/mol

Apariencia: Sólido cristalino blanco

Purificación: Cristalización en Etanol

Rendimiento: 79%

Punto de fusión: 109 – 110°C

Infrarrojo (cm⁻¹): 1699(OC=O), 1240(C-O) ester, 1070(arC-O-C al).

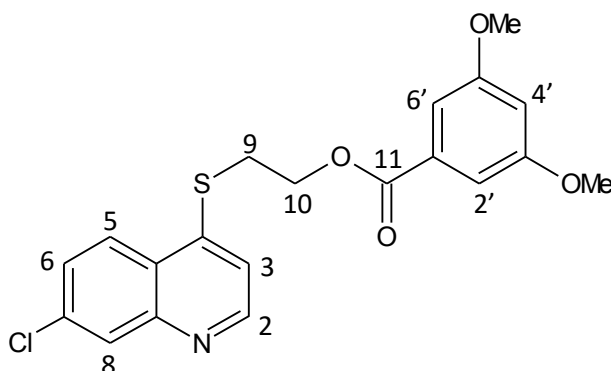
RMN¹H (270MHz, CDCl₃) δ ppm:

3.58 (t, 2H, H₉, *J*= 6.94 Hz), 3.90 (s, 3H, OMe), 3.93 (s, 3H, OMe), 4.62 (t, 2H, H₁₀, *J*= 6.91 Hz), 6.86 (d, 1H, H_{5'}, *J*= 8.67 Hz), 7.49 (d, 1H, H_{2'}, *J*= 1.97 Hz), 7.58-7.62 (m, 3H, H₃, 6, 6'), 8.12 (d, 1H, H₅, *J*= 9.15 Hz), 8.38 (sa, 1H, H₈), 8.74 (d, 1H, H₂, *J*= 5.43 Hz).

RMN¹³C (68MHz, CDCl₃) δ ppm:

30.4(C₉), 56.2(OMe), 61.7(C₁₀), 110.6, 112.4, 115.8(C₃), 121.7, 123.9, 124.9, 125.1(C₅), 129.4(C₆), 138.9, 142.0, 145.3(C₂), 149.0, 153.9, 166.1(C₁₁).

Benzoato de 3',5'-dimetoxi-2-[(7-cloroquinolin-4-il)sulfanil]-etilo (86f)



F.M: C₂₀H₁₈ClNO₄S

P.M: 403.88 g/mol

Apariencia: Sólido cristalino blanco

Purificación: Cristalización en Etanol

Rendimiento: 84%

Punto de fusión: 100 – 102°C

Infrarrojo (cm⁻¹): 1718(OC=O), 1240(C-O) ester, 1065(arC-O-C al).

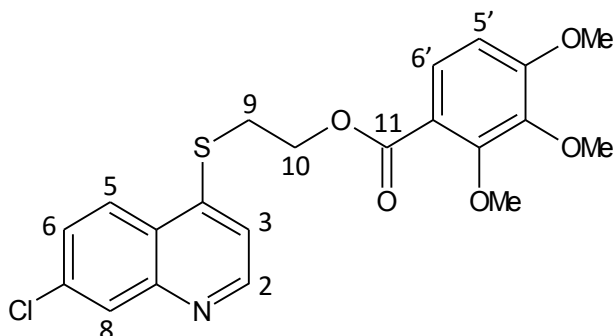
RMN¹H (270MHz, CDCl₃) δ ppm:

3.49 (t, 2H, H₉, *J*= 6.94 Hz), 3.80 (s, 6H, OMe x2), 4.60 (t, 2H, H₁₀, *J*= 6.91 Hz), 6.64 (t, 1H, H_{4'}, *J*= 2.21 Hz), 7.12 (d, 2H, H_{2', 6'}, *J*= 2.21 Hz), 7.41 (d, 1H, H₃, *J*= 4.97 Hz), 7.49 (dd, 1H, H₆, *J*=1.99, 9.13 Hz), 8.06 (d, 1H, H₅, *J*= 8.91 Hz), 8.07(d, 1H, H₈, *J*= 1.97 Hz), 8.73 (d, 1H, H₂, *J*= 4.70 Hz).

RMN¹³C (68MHz, CDCl₃) δ ppm:

30.1(C₉), 55.6(OMe) x2, 62.6(C₁₀), 106.1(C_{4'}), 107.5(C_{2', 6'}), 116.9(C₃), 125.1(C_{5 ó 8}), 125.3, 127.7(C₆), 128.8(C_{5 ó 8}), 131.4, 136.2, 147.0, 147.8, 150.0(C₂), 160.9, 166.1(C₁₁).

Benzoato de 2',3',4'-trimetoxi-2-[(7-cloroquinolin-4-il)sulfanil]-etilo (86g)



F.M: C₂₁H₂₀ClNO₅S

P.M: 433.91 g/mol

Apariencia: Sólido cristalino blanco

Purificación: Cristalización en

Etolol

Rendimiento: 80%

Punto de fusión: 94 – 96°C

Infrarrojo (cm⁻¹): 1699(OC=O), 1245(C-O) ester, 1070(arC-O-C al).

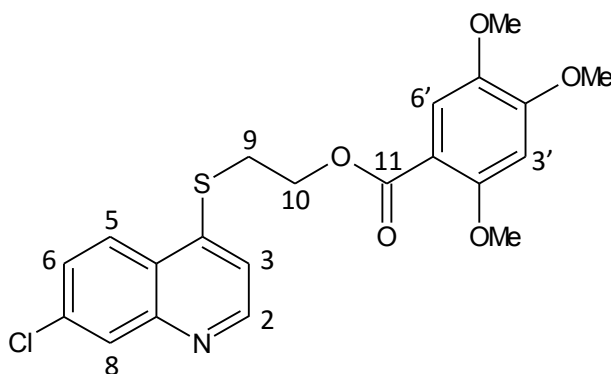
RMN¹H (270MHz, CDCl₃) δ ppm:

3.55 (t, 2H, H₉, J= 6.67 Hz), 3.85 (s, 3H, OMe), 3.90 (s, 3H, OMe), 3.93 (s, 3H, OMe), 4.60 (t, 2H, H₁₀, J= 6.70 Hz), 6.67 (d, 1H, H_{5'}, J= 8.88 Hz), 7.52-7.56 (m, 3H, H_{3, 6, 6'}), 8.09 (d, 1H, H₅, J= 8.91), 8.26-8.31 (m, 1H, H₈), 8.72 (d, 1H, H₂, J= 5.21 Hz).

RMN¹³C (68MHz, CDCl₃) δ ppm:

30.3(C₉), 56.2(OMe), 61.0(OMe), 61.8(OMe), 61.9(C₁₀), 107.1(C_{5'}), 116.3(C₃), 117.0, 125.1(C₅), 126.9 (C₈), 127.0 (C₆ ó 6'), 128.5 (C₆ ó 6'), 137.6, 143.3, 144.7, 147.6(C₂), 155.0, 157.8, 165.1(C₁₁).

Benzoato de 2',4',5'-trimetoxi-2-[(7-cloroquinolin-4-il)sulfanil]-etilo (86h)



F.M: C₂₁H₂₀ClNO₅S

P.M: 433.91 g/mol

Apariencia: Sólido cristalino blanco

Purificación por columna: 4:1 y 1:1

DCM:AcOEt

Rendimiento: 80%

Punto de fusión: 134 – 135°C

Infrarrojo (cm⁻¹): 3017(C-H aromática), 2930(C-H alifática), 1666(C=O), 1204(C-O) ester, 1027(arC-O-C al)

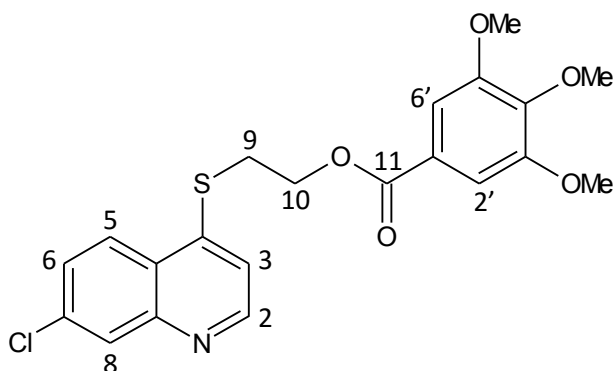
RMN¹H (300MHz, CDCl₃) δ ppm:

3.50 (t, 2H, H₉, J= 7.08 Hz), 3.83 (s, 3H, OMe), 3.89 (s, 3H, OMe), 3.94 (s, 3H, OMe), 4.58 (t, 2H, H₁₀, J= 7.02 Hz), 6.52 (s, 1H, H_{3'}), 7.37 (s, 1H, H_{6'}), 7.45 (d, 1H, H₃, J= 4.86 Hz), 7.49 (dd, 1H, H₆, J= 2.16, 8.97 Hz), 8.05 (d, 1H, H₈, J= 2.16 Hz), 8.07 (d, 1H, H₅, J= 9.18 Hz), 8.74 (d, 1H, H₂, J= 4.83 Hz).

RMN¹³C (75MHz, CDCl₃) δ ppm:

29.8(C₉), 56.2(OMe), 56.6(OMe), 57.0(OMe), 62.1(C₁₀), 97.6(C_{3'}), 109.7, 114.6(C_{6'}), 116.7(C₃), 125.1(C₅), 125.2, 127.5(C₆), 129.1(C₈), 135.8, 142.7, 146.7, 148.2, 150.6(C₂), 154.2, 156.3, 165.3(C₁₁).

Benzoato de 3',4',5'-trimetoxi-2-[(7-cloroquinolin-4-il)sulfanil]-etilo (86i)



F.M: C₂₁H₂₀ClNO₅S

P.M: 433.91 g/mol

Apariencia: Sólido blanco

Purificación por columna: 9:1,
4:1, 1:1 DCM:AcOEt

Rendimiento: 89%

Punto de fusión: 139 – 140°C

Infrarrojo (cm⁻¹): 3017(C-H aromática), 2936(C-H alifática), 1700(OC=O),
1219(C-O) éster, 1075(arC-O-C al)

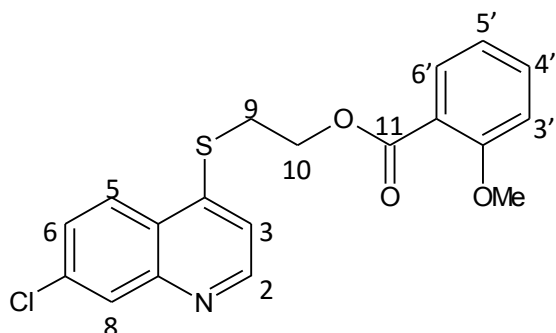
RMN¹H (270MHz, CDCl₃) δ ppm:

3.54 (t, 2H, H₉, *J*= 6.94 Hz), 3.88 (s, 3H, OMe) x2, 3.90 (s, 3H, OMe), 4.62 (t, 2H, H₁₀, *J*= 6.94 Hz), 7.25 (s, 2H, H_{2'}, 6'), 7.50 (d, 1H, H₃, *J*= 4.94 Hz), 7.54 (dd, 1H, H₆, *J*= 1.97,8.88 Hz), 8.09 (d, 1H, H₅, *J*= 8.91 Hz), 8.19 (d, 1H, H₈, *J*= 1.99 Hz), 8.75 (d, 1H, H₂, *J*= 5.21 Hz).

RMN¹³C (68MHz, CDCl₃) δ ppm:

30.1(C₉), 56.4(OMe) x2, 61.0(OMe), 62.2(C₁₀), 107.4(C_{2'}, 6'), 116.5(C₃), 124.3, 125.1(C₅), 127.5(C₆), 128.3(C₈), 137.1, 143.3, 148.4(C₂), 148.5, 153.2, 166.0(C₁₁).

Benzoato de 2'-metoxi-2-[(7-cloroquinolin-4-il)sulfanil]-etilo (86j)



F.M: C₁₉H₁₆ClNO₃S

P.M: 373.85 g/mol

Apariencia: Sólido blanco

Purificación por columna: 9:1,
4:1 DCM:AcOEt

Rendimiento: 87%

Punto de fusión: 98 – 99°C

Infrarrojo (cm⁻¹): 3020(C-H aromática), 1715(OC=O), 1220(C-O) ester.

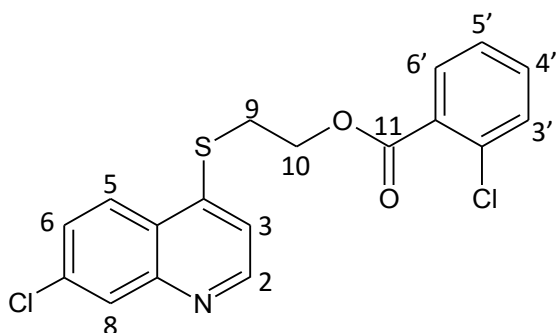
RMN¹H (300MHz, CDCl₃) δ ppm:

3.48 (t, 2H, H₉, J= 6.93 Hz), 3.89 (s, 3H, OMe), 4.59 (t, 2H, H₁₀, J= 6.93 Hz),
6.92-6.98 (m, 2H, H_{3'}, 5'), 7.41 (d, 1H, H₃, J= 4.83 Hz), 7.45-7.50 (m, 2H, H₆, 4'),
7.76 (dd, 1H, H_{6'}, J= 1.41, 7.68 Hz), 8.04-8.08 (m, 2H, H₅, 8), 8.72 (d, 1H, H₂, J=
4.80 Hz).

RMN¹³C (75MHz, CDCl₃) δ ppm:

29.8(C₉), 56.1(OMe), 62.3(C₁₀), 112.1, 116.7, 119.2, 120.2, 125.1, 125.1, 127.4,
129.1, 131.9, 134.2, 135.8, 146.6, 148.2, 150.5(C₂), 159.6, 165.8(C₁₁).

Benzoato de 2'-cloro-2-[(7-cloroquinolin-4-il)sulfanil]-etilo (86k)



F.M: C₁₈H₁₃Cl₂NO₂S

P.M: 378.27 g/mol

Apariencia: Sólido cristalino blanco

Purificación: Cristalización en Etanol

Rendimiento: 75%

Punto de fusión: 108 °C

Infrarrojo (cm⁻¹): 2944(C-H), 1692(C=O), 1213(C-O) ester.

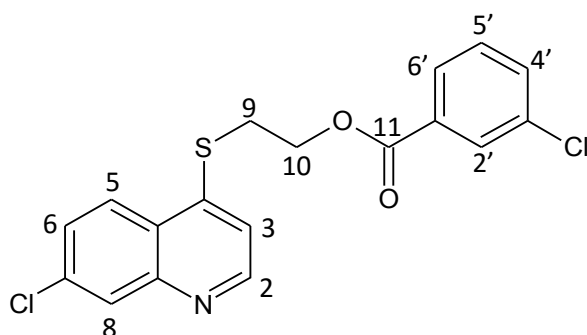
RMN¹H (270MHz, CDCl₃) δ ppm:

3.55 (d, 2H, H₉, *J*= 6.67 Hz), 4.65 (t, 2H, H₁₀, *J*= 6.67 Hz), 7.26-7.32 (m, 1H, H₅), 7.40-7.50 (m, 3H, H_{3'}, 4', 3), 7.55 (dd, 1H, H₆, *J*= 1.97, 8.91 Hz), 7.77 (d, 1H, H_{6'}, *J*= 8.67 Hz), 8.11 (d, 1H, H₅, *J*= 9.15 Hz), 8.20 (sa, 1H, H₈), 8.73 (s, 1H, H₂).

RMN¹³C (68MHz, CDCl₃) δ ppm:

30.1(C₉), 62.7(C₁₀), 116.6(C₃), 125.1(C₅), 126.7(C_{5'}), 127.8(C₈), 128.2(C₆), 129.4, 131.3(C_{3'} ó 4'), 131.5(C_{6'}), 133.1(C_{3'} ó 4'), 134.0, 137.0, 146.0, 148.7(C₂), 165.3(C₁₁).

Benzoato de 3'-cloro-2-[(7-cloroquinolin-4-il)sulfanil]-etilo (86I)



F.M: C₁₈H₁₃Cl₂NO₂S

P.M: 378.27 g/mol

Apariencia: Sólido cristalino blanco

Purificación: Cristalización en Etanol

Rendimiento: 79%

Punto de fusión: 94 – 96°C

Infrarrojo (cm⁻¹): 1730(OC=O), 1246(C-O) ester.

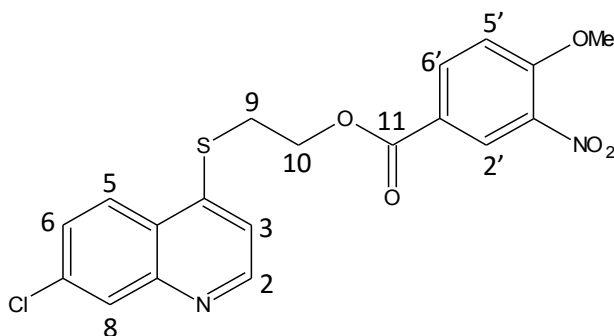
RMN¹H (270MHz, CDCl₃) δ ppm:

3.55 (d, 2H, H₉, J= 6.67 Hz), 4.65 (t, 2H, H₁₀, J= 6.67 Hz), 7.37 (t, 1H, H_{5'}, J= 7.91 Hz), 7.49 (d, 1H, H₃, J= 5.18 Hz), 7.53-7.58(m, 2H, H_{4'}, 6), 7.86 (d, 1H, H_{6'}, J= 7.64 Hz), 7.95 (t, 1H, H_{2'}, J= 1.73 Hz), 8.11 (d, 1H, H₅, J= 9.15 Hz), 8.25 (d, 1H, H₈, J= 1.49 Hz), 8.74 (d, 1H, H₂, J= 5.18 Hz).

RMN¹³C (68MHz, CDCl₃) δ ppm:

30.3(C₉), 62.5(C₁₀), 116.5(C₃), 125.1(C₅), 126.9(C₈), 127.8(C_{6'}), 128.6(C₆), 129.8(C_{2'}), 129.9(C_{5'}), 131.2, 133.5(C_{4'}), 134.8, 147.8(C₂), 165.1(C₁₁).

Benzoato de 3'-nitro-4'-metoxi-2-[(7-cloroquinolin-4-il)sulfanil]etilo (86m)



F.M: C₁₉H₁₅ClN₂O₅S

P.M: 418.85 g/mol

Apariencia: Sólido cristalino blanco

Purificación por columna:

100%DCM, 4:1 DCM:AcOEt.

Rendimiento: 93%

Punto de fusión: 171 – 173°C

Infrarrojo (cm⁻¹): 3030(C-H aromático), 2963(C-H alifática), 1717(C=O), 1233(C-O) ester, 1519(NO₂), 1074(arC-O-C al).

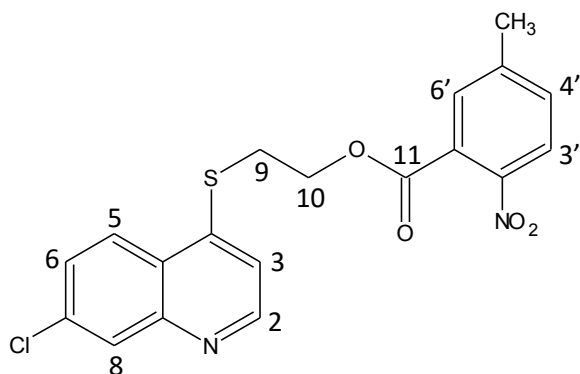
RMN¹H (300MHz,CDCl₃) δ ppm:

3.51 (t, 2H, H₉, J= 6.81 Hz), 4.03 (s, 3H, OMe), 4.64 (t, 2H, H₁₀, J= 6.81 Hz), 7.11 (d, 1H, H_{5'}, J= 8.86 Hz), 7.39 (d, 1H, H₃, J= 4.83 Hz), 7.51 (dd, 1H, H₆,J=2.16, 8.94 Hz), 8.05 (d, 1H, H₈, J= 2.04 Hz), 8.09 (d, 1H, H₅, J= 9.03 Hz), 8.13 (dd, 1H, H_{6'}, J= 2.19, 8.82Hz), 8.45 (d, 1H, H_{2'}, J= 2.16 Hz), 8.76 (d, 1H, H₂, J= 4.80 Hz).

RMN¹³C (75MHz, CDCl₃) δ ppm:

30.1(C₉), 57.1(OMe), 63.0(C₁₀), 113.4(C_{5'}), 117.0(C₃), 121.9, 125.2(C₅), 125.2, 127.5(C₆ ó 2'), 127.7(C₆ ó 2'), 129.1(C₈), 135.5(C_{6'}), 136.0, 146.3, 148.3, 150.5(C₂), 156.6, 164.3(C₁₁).

Benzoato de 2'-nitro-5'-metil-2-[(7-cloroquinolin-4-il)sulfanil]etilo (86n)



F.M: C₁₉H₁₅ClN₂O₄S

P.M: 402.85 g/mol

Apariencia: Sólido cristalino crema

Purificación por columna: 100%

DCM, 4:1 DCM:AcOEt

Rendimiento: 79%

Punto de fusión: 93 – 95°C

Infrarrojo (cm⁻¹): 3076(C-H aromático), 2977(C-H alifática), 1731(C=O), 1524(NO₂), 1200(C-O) ester;

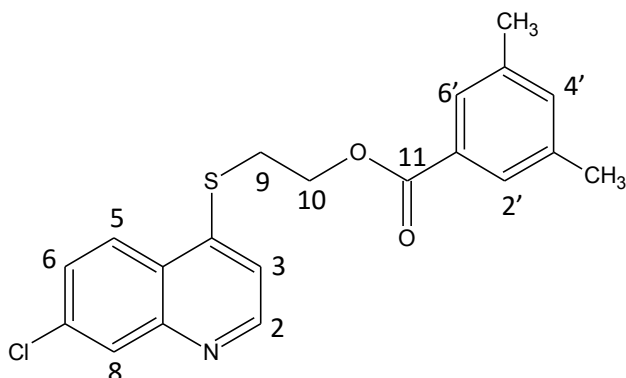
RMN¹H (300MHz, CDCl₃) δ ppm:

2.46 (s, 3H, CH₃), 3.49 (t, 2H, H₉, *J*= 7.05 Hz), 4.61 (t, 2H, H₁₀, *J*= 6.96 Hz), 7.37 (d, 1H, H₃, *J*= 4.86 Hz), 7.39-7.43 (m, 2H, H_{4'}, 6, 6'), 7.51 (dd, 1H, H₆ 6', *J*=2.19, 8.94 Hz), 7.90 (d, 1H, H_{3'}, *J*= 8.25 Hz), 8.05 (d, 1H, H₈, *J*= 2.13 Hz), 8.09 (d, 1H, H₅, *J*= 8.97 Hz), 8.74 (d, 1H, H₂, *J*= 4.83 Hz).

RMN¹³C (75MHz, CDCl₃) δ ppm:

21.5(CH₃), 29.2(C₉), 63.7(C₁₀), 116.9(C₃), 124.4(C_{3'}), 125.2(C₅), 125.3, 127.6(C₆), 127.8, 129.1(C₈), 130.1, 132.3(C_{4'}), 136.0, 145.0, 145.6, 146.2, 148.3, 150.6(C₂), 165.9(C₁₁).

Benzoato de 3',5'-dimetil-[(7-cloroquinolin-4-il)sulfanil]etilo (86ñ)



F.M: C₂₀H₁₈ClNO₂S

P.M: 371.88 g/mol

Apariencia: Sólido cristalino blanco

Purificación por columna: 100%

DCM, 9:1 DCM:AcOEt.

Rendimiento: 91%

Punto de fusión: 102 – 104°C

Infrarrojo (cm⁻¹): 3024(C-H aromática), 2972(C-H alifática), 1705(C=O), 1204(C-O) ester.

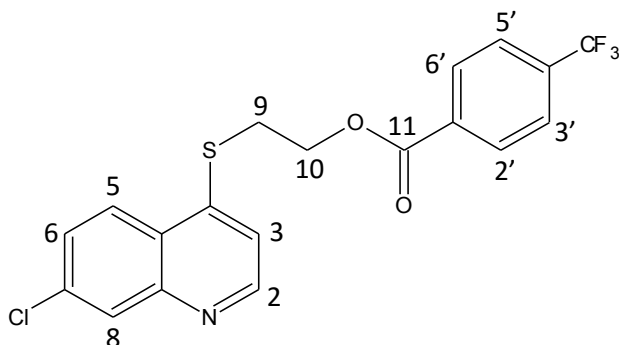
RMN¹H (300MHz, CDCl₃) δ ppm:

2.33 (s, 6H, 2CH₃), 3.49 (t, 2H, H₉, J= 6.45 Hz), 4.60 (t, 2H, H₁₀, J= 6.63 Hz), 7.18 (sa, 1H, H_{4'}), 7.41 (d, 1H, H₃, J= 4.11 Hz), 7.48 (d, 1H, H₆, J=8.64 Hz), 7.58 (sa, 2H, H_{2', 6'}), 8.05-8.09 (m, 2H, H_{5, 8}), 8.74 (d, 1H, H₂, J= 4.32 Hz).

RMN¹³C (75MHz, CDCl₃) δ ppm:

21.3(CH₃) x2, 29.9(C₉), 62.5(C₁₀), 116.8(C₃), 125.2(C₅), 127.5(C_{2', 6'}), 127.5(C₆), 127.8, 129.0(C₈), 129.4, 135.1, 135.9, 138.3, 146.7, 148.1, 150.4(C₂), 166.8(C₁₁).

Benzoato de 4'-trifluorometil-[(7-cloroquinolin-4-il)sulfanil]etilo (866)



F.M: C₁₉H₁₃ClF₃NO₂S

P.M: 411.83 g/mol

Apariencia: Sólido cristalino blanco

Purificación por columna: 100%

DCM, 4:1 DCM:AcOEt.

Rendimiento: 75%

Punto de fusión: 134 – 136°C

Infrarrojo (cm⁻¹): 3066(C-H aromática), 2981(C-H alifática), 1711(C=O), 1322(C-F₃).

RMN¹H (300MHz, CDCl₃) δ ppm:

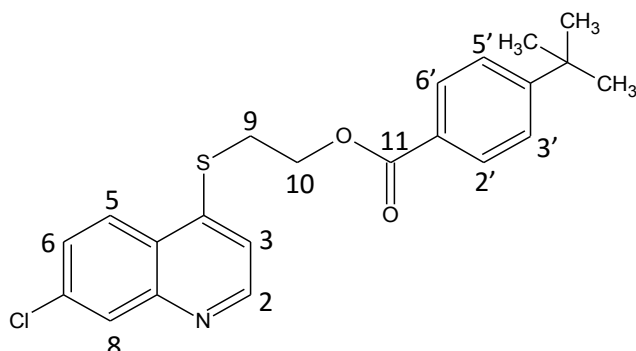
3.51 (t, 2H, H₉, *J*= 6.78 Hz), 4.65 (t, 2H, H₁₀, *J*= 6.78 Hz), 7.38 (d, 1H, H₃, *J*= 4.83Hz), 7.48 (dd, 1H, H₆, *J*= 2.28, 8.88 Hz), 7.69 (d, 2H, H_{3'}, 5', *J*= 8.19 Hz), 8.04-8.09 (m, 4H, H₅, 8, 2', 6'), 8.74 (d, 1H, H₂, *J*= 4.80 Hz).

RMN¹³C (75MHz, CDCl₃) δ ppm:

30.0(C₉), 63.0(C₁₀), 116.9(C₃), 125.1(C₅), 125.2(C₆), 125.6 (c, C_{3'}, 5', *J*= 15.12 Hz), 127.6(C₈), 129.1, 130.2(C_{2'}, 6'), 132.8 (d, *J*= 4.26 Hz), 134.9 (c, *J*= 130.11 Hz), 135.1, 136.0, 146.3, 148.2, 150.5(C₂), 165.2(C₁₁).

RMN¹⁹F (CDCl₃): -63.15 ppm.

Benzoato de 4'-tertbutil-[(7-cloroquinolin-4-il)sulfanil]etilo (86p)



F.M: C₂₂H₂₂ClNO₂S

P.M: 399.93 g/mol

Apariencia: Sólido cristalino blanco

Purificación por columna: 95:5 y

9:1 DCM:AcOEt

Rendimiento: 91%

Punto de fusión: 120 – 122°C

Infrarrojo (cm⁻¹): 3037(C-H aromática), 2963(C-H alifática), 1713(C=O), 1268(C-O) éster.

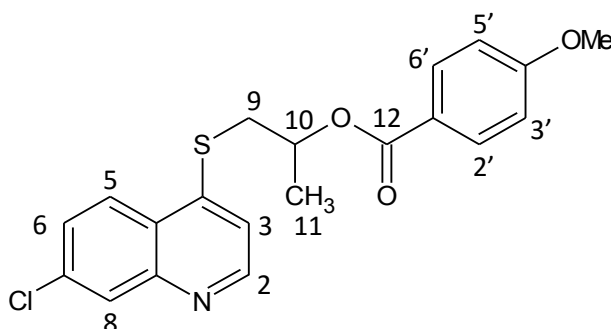
RMN¹H (270MHz, CDCl₃) δ ppm:

1.32 (s, 9H, CH₃), 3.49 (t, 2H, H₉, J= 6.91 Hz), 4.60 (t, 2H, H₁₀, J= 6.94 Hz), 7.40-7.45 (m, 3H, H₃, 3', 5'), 7.49 (dd, 1H, H₆, J= 2.24, 9.12 Hz), 7.90 (d, 2H, H₂', 6', J= 8.42 Hz), 8.04 (d, 1H, H₈, J= 2.00 Hz), 8.07 (d, 1H, H₅, J= 9.15 Hz), 8.75 (d, 1H, H₂, J= 4.94 Hz).

RMN¹³C (68MHz, CDCl₃) δ ppm:

30.3(C₉), 31.1(CH₃) x3, 35.2, 62.3(C₁₀), 117.1(C₃), 125.2(C₅), 125.3, 125.5(C₃', 5'), 126.8, 127.5(C₆), 129.0(C₈), 129.6(C₂', 6'), 135.9, 146.6, 148.2, 150.4(C₂), 157.2, 166.4(C₁₁).

Benzoato de 4'-metoxi-2-[(7-cloroquinolin-4-il)sulfanil]-2-propilo (87a)



F.M: C₂₀H₁₈ClNO₃S

P.M: 387.88 g/mol

Apariencia: Sólido blanco cristalino

Purificación: Cristalización en Etanol

Rendimiento: 60%

Punto de fusión: 145 – 146°C

Infrarrojo (cm⁻¹): 3040(C-H aromática), 1760(C=O), 1200(C-O) éster, 1074(arC-O-C al).

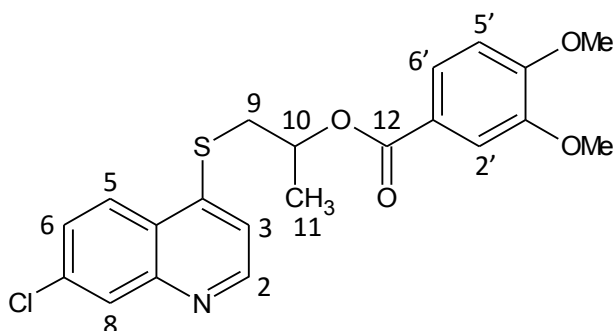
RMN¹H (270MHz, CDCl₃) δ ppm:

1.56 (d, 3H, CH₃, *J*= 5.45 Hz), 3.32 (dd, 1H, H_{9a}, *J*= 6.70, 13.58 Hz), 3.61 (dd, 1H, H_{9b}, *J*= 5.67, 13.58 Hz), 3.85 (m, 3H, OMe), 5.41 (sext, 2H, H₁₀, *J*= 6.18 Hz), 6.86 (d, 2H, H_{3', 5'}, *J*= 6.94 Hz), 7.55 (dd, 1H, H₆, *J*= 1.97, 8.91 Hz), 7.63 (d, 1H, H₃, *J*= 5.21 Hz), 7.90 (d, 2H, H_{2', 6'}, *J*= 6.94 Hz), 8.11 (d, 1H, H₅, *J*= 8.88 Hz), 8.30 (d, 1H, H₈, *J*= 1.73 Hz), 8.71 (d, 1H, H₂, *J*= 5.18 Hz).

RMN¹³C (68MHz, CDCl₃) δ ppm:

19.5(CH₃), 37.0(C₉), 55.5(OMe), 68.7(C₁₀), 113.8(C_{3', 5'}), 116.6(C₃), 122.1, 125.0, 125.2(C₅), 126.3(C₈), 128.7(C₆), 131.7(C_{2', 6'}), 138.0, 143.9, 146.9(C₂), 152.5, 163.9, 165.7 (C₁₂).

Benzoato de 3',4'-dimetoxi-2-[(7-cloroquinolin-4-il)sulfanil]-2-propilo (87b)



F.M: C₂₁H₂₀ClNO₄S

P.M: 417.91 g/mol

Apariencia: Sólido amarillo claro

Purificación: Cristalización en Etanol

Rendimiento: 65%

Punto de fusión: 105°C

Infrarrojo (cm⁻¹): 3050(C-H aromática), 1760(C=O), 1240(C-O) éster, 1070(arC-O-C al).

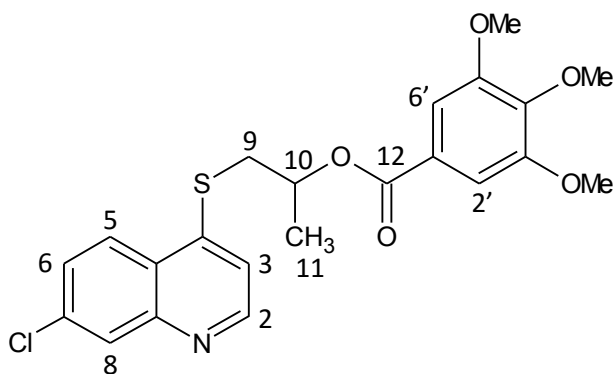
RMN¹H (270MHz, CDCl₃) δ ppm:

1.56 (d, 3H, H₁₁, *J*= 6.43 Hz), 3.29 (dd, 1H, H_{9a}, *J*= 6.91, 13.61 Hz), 3.60 (dd, 1H, H_{9b}, *J*= 5.43, 13.61 Hz), 3.89 (s, 3H, OMe), 3.92 (s, 3H, OMe), 5.41 (sext, 2H, H₁₀, *J*= 5.43 Hz), 6.84 (d, 1H, H_{5'}, *J*= 8.42 Hz), 7.46 (d, 1H, H_{2'}, *J*= 1.73 Hz), 7.56 (dd, 1H, H₆, *J*= 1.97, 8.40 Hz), 7.55- 7.59 (m, 1H, H_{3, 6'}), 8.09 (d, 1H, H₅, *J*= 8.96 Hz), 8.21 (d, 1H, H₈, *J*= 1.97 Hz), 8.72 (d, 1H, H₂, *J*= 4.43 Hz).

RMN¹³C (68MHz, CDCl₃) δ ppm:

19.5(C₁₁), 37.0(C₉), 56.1(OMe), 69.0(C₁₀), 110.5, 112.4, 116.9(C₃), 122.3, 123.8(C₆), 125.2(C₅), 127.3, 128.3(C₈), 137.2, 145.5, 148.1(C₂), 149.0, 150.5, 153.6, 165.8(C₁₂).

Benzoato de 3',4',5'-dimetoxi-2-[(7-cloroquinolin-4-il)sulfanil]-2-propilo (87c)



F.M: C₂₁H₂₀ClNO₄S

P.M: 417.91 g/mol

Apariencia: Sólido cristalino blanco

Purificación: Cristalización en

Etanol

Rendimiento: 67%

Punto de fusión: 130 – 132 °C

Infrarrojo (cm⁻¹): 1765(C=O), 1243(C-O) éster, 1078(arC-O-C al).

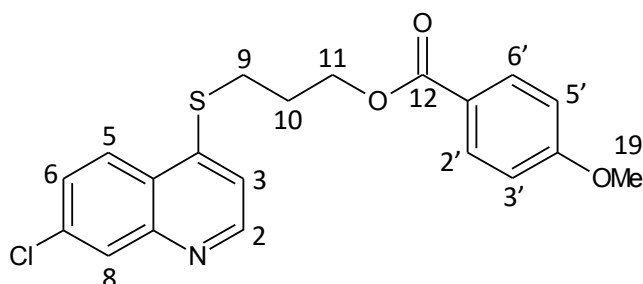
RMN¹H (270MHz, CDCl₃) δ ppm:

1.56 (d, 3H, H₁₁, *J*= 6.16 Hz), 3.27 (dd, 1H, H_{9a}, *J*= 6.67, 13.58 Hz), 3.56 (dd, 1H, H_{9b}, *J*= 5.67, 13.58 Hz), 3.85 (s, 3H, OMe) x2, 3.89 (s, 3H, OMe), 5.41 (sext, 2H, H₁₀, *J*= 6.43 Hz), 7.20 (s, 1H, H_{2'}, 6'), 7.45-7.50 (m, 1H, H_{6, 3}), 8.06 (d, 1H, H₈, *J*= 1.9 Hz), 8.07 (d, 1H, H₅, *J*= 8.91 Hz), 8.72 (sa, 1H, H₂).

RMN¹³C (68MHz, CDCl₃) δ ppm:

19.5(C₁₁), 36.8(C₉), 56.4(OMe), 60.9(OMe), 69.5(C₁₀), 107.3(C_{2'}, 6'), 117.3(C₃), 124.8, 125.1(C₅), 127.6(C₆ ó 8), 128.6(C₆ ó 8), 136.2, 143.0, 147.6, 149.9(C₂), 153.1, 165.6(C₁₂).

Benzoato de 4'-metoxi-2-[(7-cloroquinolin-4-il)sulfanil]propilo (88a)



F.M: C₂₀H₁₈ClNO₃S

P.M: 387.88 g/mol

Apariencia: Sólido blanco

Purificación por columna:

100% DCM, 4:1 DCM:AcOEt.

Rendimiento: 96%

Punto de fusión: 106 – 108°C

Infrarrojo (cm⁻¹): 3010(C-H aromática), 2926(C-H alifático), 1701(C=O), 1259(C-O) éster, 1081(arC-O-C al).

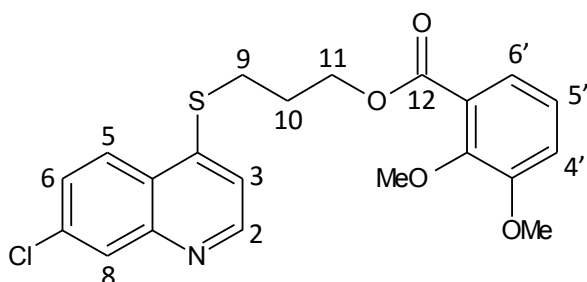
RMN¹H (300MHz, CDCl₃) δ ppm:

2.22-2.31 (m, 2H, H₁₀), 3.27 (t, 2H, H₉, J= 7.23 Hz), 3.87 (s, 3H, OMe), 4.48 (t, 2H, H₁₁, J= 6.00 Hz), 6.93 (d, 2H, H_{3'}, 5', J= 9.00 Hz), 7.20 (d, 1H, H₃, J= 4.86 Hz), 7.49 (dd, 1H, H₆, J= 2.1, 9.03 Hz), 8.01 (d, 2H, H_{2'}, 6', J= 9.00 Hz), 8.05 (d, 1H, H₈, J= 2.40 Hz), 8.06 (d, 1H, H₅, J= 8.76 Hz), 8.68 (d, 1H, H₂, J= 4.83 Hz).

RMN¹³C (75MHz, CDCl₃) δ ppm:

28.0(C₁₀), 28.1(C₉), 55.6(OMe), 63.0(C₁₁), 113.9(C_{3'}, 5'), 116.3(C₃), 122.5, 125.2 (C₅ ó 8), 125.2, 127.5(C₆), 129.1(C₈ ó 5), 131.8(C_{2'}, 6'), 135.9, 147.5, 148.2, 150.4(C₂), 163.7, 166.3(C₁₂).

Benzoato de 2',3'-dimetoxi-2-[(7-cloroquinolin-4-il)sulfanil]propilo (88b)



F.M: C₂₁H₂₀ClNO₄S

P.M: 417.91 g/mol

Apariencia: Sólido blanco

Purificación por columna:

100% DCM, 4:1 DCM:AcOEt.

Rendimiento: 91%

Punto de fusión: 78 – 80°C

Infrarrojo (cm⁻¹): 3031(C-H aromática), 2912(C-H alifático), 1728(C=O), 1254(C-O) éster, 1068(arC-O-C al).

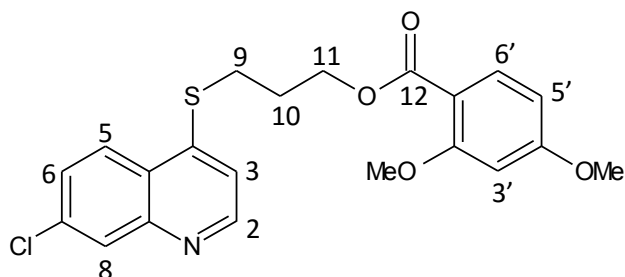
RMN¹H (300MHz, CDCl₃) δ ppm:

2.24-2.30 (m, 2H, H₁₀), 3.29 (t, 2H, H₉, *J*= 7.26 Hz), 3.89 (s, 3H, OMe), 3.90 (s, 3H, OMe), 4.50 (t, 2H, H₁₁, *J*= 5.94 Hz), 7.08-7.10 (m, 2H, H_{5', 4'}), 7.21 (d, 1H, H₃, *J*= 4.86 Hz), 7.32 (dd, 1H, H_{6'}, *J*= 2.70, 6.75 Hz), 7.49 (dd, 1H, H₆, *J*= 2.10, 9.03 Hz), 8.05 (d, 1H, H₈, *J*= 2.46 Hz), 8.06 (d, 1H, H₅, *J*= 8.76 Hz), 8.68 (d, 1H, H₂, *J*= 4.83 Hz).

RMN¹³C (75MHz, CDCl₃) δ ppm:

27.9(C_{9, 10}), 56.2(OMe), 61.7(OMe), 63.32 (C₁₁), 116.1(C₃), 116.3(C_{4'}), 122.3(C_{5'}), 124.1(C_{6'}), 125.1(C₅), 125.2, 126.0, 127.4(C₆), 129.1(C₈), 135.8, 147.4, 148.2, 149.2, 150.4(C₂), 153.7, 166.4(C₁₂).

Benzoato de 2',4'-dimetoxi-2-[(7-cloroquinolin-4-il)sulfanil]propilo (88c)



F.M: C₂₁H₂₀ClNO₄S

P.M: 417.91 g/mol

Apariencia: Sólido amarillo

Purificación: Cristalización en Etanol

Rendimiento: 89%

Punto de fusión: 74 – 76°C

Infrarrojo (cm⁻¹): 3040(C-H aromática), 2944(C-H alifática), 1688(C=O), 1280(C-O) ester.

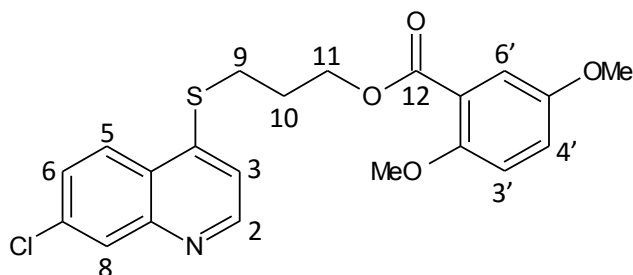
RMN¹H (270MHz, CDCl₃) δ ppm:

2.2-2.30 (m, 2H, H₁₀), 3.33 (t, 2H, H₉, J= 7.43 Hz), 3.85 (s, 3H, OMe), 3.86 (s, 3H, OMe), 4.44 (t, 2H, H₁₁, J= 5.94 Hz), 6.48-6.51 (m, 2H, H_{3'}, 5'), 7.32 (d, 1H, H₃, J= 4.94 Hz), 7.54 (dd, 1H, H₆, J= 1.99, 8.91 Hz), 7.84 (d, 1H, H_{6'}, J= 9.15 Hz), 8.08 (d, 1H, H₅, J= 8.88 Hz), 8.26 (d, 1H, H₈, J= 1.97 Hz), 8.65 (d, 1H, H₂, J= 4.94 Hz).

RMN¹³C (68MHz, CDCl₃) δ ppm:

27.8(C₁₀), 28.4(C₉), 55.6(OMe), 56.1(OMe), 62.3(C₁₁), 99.2(C_{3'} ó 5'), 105.0(C_{3'} ó 5'), 111.9, 115.0(C₃), 125.1(C₅), 126.5(C₈), 129.2(C₆), 133.9(C_{6'}), 146.8(C₂), 161.5, 164.7, 165.6(C₁₂).

Benzoato de 2',4'-dimetoxi-2-[(7-cloroquinolin-4-il)sulfanil]propilo (88d)



F.M: C₂₁H₂₀ClNO₄S

P.M: 417.91 g/mol

Apariencia: Sólido blanco

Purificación por columna:

100% DCM, 4:1 DCM:AcOEt.

Rendimiento: 96%

Punto de fusión: 97 – 98°C

Infrarrojo (cm⁻¹): 2971(C-H alifática), 1696(OC=O), 1286(C-O) éster.

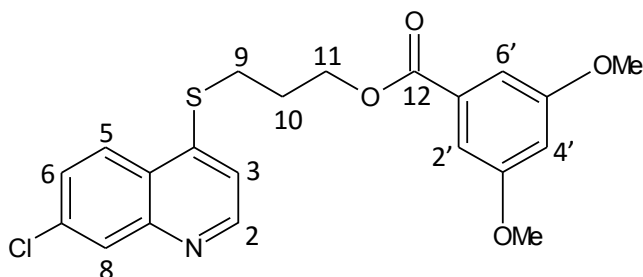
RMN¹H (300MHz, CDCl₃) δ ppm:

2.20-2.29 (m, 2H, H₁₀), 3.29 (t, 2H, H₉, *J*= 7.26Hz), 3.79 (s, 3H, OMe), 3.84 (s, 3H, OMe), 4.48 (t, 2H, H₁₁, *J*= 5.94 Hz), 6.93 (d, 1H, H_{3'}, *J*= 9.06 Hz), 7.05 (dd, 1H, H_{4'}, *J*= 3.21, 9.06 Hz), 7.23 (d, 1H, H₃, *J*= 4.86 Hz), 7.35 (d, 1H, H_{6'}, *J*= 3.18 Hz), 7.49 (dd, 1H, H₆, *J*= 2.16, 8.97 Hz), 8.05-8.07 (m, 2H, H₅, ₈), 8.68 (d, 1H, H₂, *J*= 4.83 Hz).

RMN¹³C (75MHz, CDCl₃) δ ppm:

27.9(C₉, ₁₀), 56.1(OMe), 56.8(OMe), 63.3(C₁₁), 113.9(C_{3'}), 116.2(C₃ ó 6'), 116.4(C₃ ó 6'), 119.6(C_{4'}), 120.5, 125.1, 125.2(C₅), 127.4(C₈), 129.1(C₆), 135.8, 147.6(C₂), 148.2, 150.4, 153.2, 153.6, 166.2(C₁₂).

Benzoato de 3',5'-dimetoxi-2-[(7-cloroquinolin-4-il)sulfanil]propilo (88e)



F.M: C₂₁H₂₀ClNO₄S

P.M: 417.91 g/mol

Apariencia: Sólido cristalino
blanco

Purificación: Cristalización en
Etanol

Rendimiento: 95%

Punto de fusión: 148°C

Infrarrojo (cm⁻¹): 2944(C-H alifática), 1712(OC=O), 1248(C-O) éster.

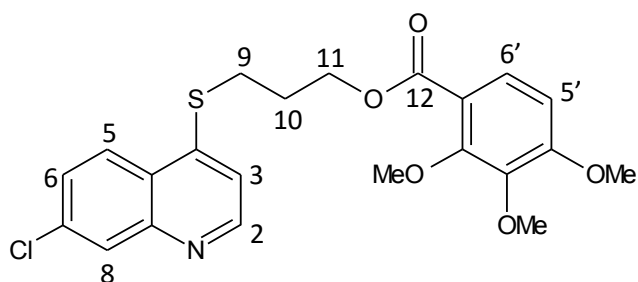
RMN¹H (270MHz, CDCl₃) δ ppm:

2.26-2.31 (m, 2H, H₁₀), 3.30 (t, 2H, H₉, *J*= 7.16Hz), 3.82 (s, 6H, OMe), 4.49 (t, 2H, H₁₁, *J*= 5.91 Hz), 6.65 (t, 1H, H_{4'}, *J*= 2.21 Hz), 7.17 (d, 1H, H_{2',6'}, *J*= 2.21 Hz), 7.27 (d, 1H, H₃, *J*= 4.94 Hz), 7.54 (dd, 1H, H₆, *J*= 1.99, 8.64 Hz), 8.08 (d, 1H, H₅, *J*= 8.64 Hz), 8.22 (sa, 1H, H₈), 8.68 (d, 1H, H₂, *J*= 4.97 Hz).

RMN¹³C (68MHz, CDCl₃) δ ppm:

27.8(C₁₀), 28.4(C₉), 55.7 (OMe) x2, 63.2(C₁₁), 105.6(C_{4'}), 107.5(C_{2',6'}), 115.6 (C₃), 124.9(C₅), 125.1(C₈), 128.6(C₆), 131.8, 137.8, 147.0(C₂), 152.4, 157.9, 160.9, 166.2(C₁₂).

Benzoato de 2',3',4'-trimetoxi-2-[(7-cloroquinolin-4-il)sulfanil]propilo (88f)



F.M: C₂₂H₂₂ClNO₅S

P.M: 447.93 g/mol

Apariencia: Sólido blanco

Purificación: Cristalización en Etanol

Rendimiento: 85%

Punto de fusión: 84°C

Infrarrojo (cm⁻¹): 1692(OC=O), 1216(C-O) éster, 1100(Ar C-O-C al).

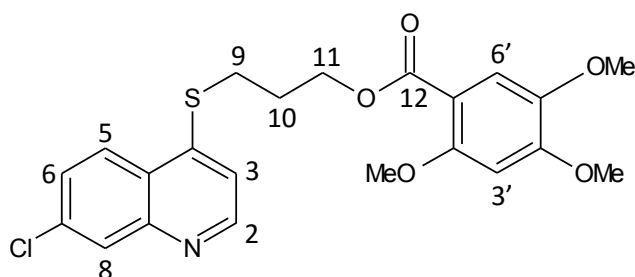
RMN¹H (270MHz, CDCl₃) δ ppm:

2.20-2.30 (m, 2H, H₁₀), 3.30 (t, 2H, H₉, *J*= 7.18 Hz), 3.87 (s, 3H, OMe), 3.90 (s, 3H, OMe), 3.92 (s, 3H, OMe), 4.46 (t, 2H, H₁₁, *J*= 5.94 Hz), 6.70 (d, 1H, H_{5'}, *J*= 8.88 Hz), 7.28 (d, 1H, H₃, *J*= 4.94 Hz), 7.52 (dd, 1H, H₆, *J*= 1.97, 9.15 Hz), 7.59 (d, 1H, H_{6'}, *J*= 8.91 Hz), 8.07 (d, 1H, H₅, *J*= 9.15 Hz), 8.17 (d, 1H, H₈, *J*= 1.99 Hz), 8.67 (d, 1H, H₂, *J*= 4.46 Hz).

RMN¹³C (68MHz, CDCl₃) δ ppm:

27.9(C₁₀), 28.2(C₉), 56.2(OMe), 61.0(OMe), 61.8(OMe), 62.9(C₁₁), 107.2(C₅), 116.0(C₃), 117.7, 125.1(C₅), 126.9(C_{6'}), 127.7(C₈), 128.0(C₆), 136.9, 143.2, 146.2, 148.6(C₂), 150.1, 154.8, 157.5, 165.5(C₁₂).

Benzoato de 2',4',5'-trimetoxi-2-[(7-cloroquinolin-4-il)sulfanil]propilo (88g)



F.M: C₂₂H₂₂ClNO₅S

P.M: 447.93 g/mol

Apariencia: Sólido amarillo claro

Purificación por columna: 98:2,
95:5 y 1:1 DCM:AcOEt.

Rendimiento: 58%

Punto de fusión: 118 – 120°C

Infrarrojo (cm⁻¹): 3028(C-H aromática), 2905(C-H alifática), 1714(OC=O), 1229(C-O) éster, 1090(Ar C-O-C al).

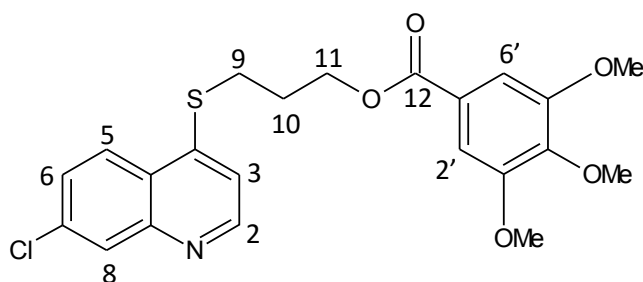
RMN¹H (300MHz, CDCl₃) δ ppm:

2.18-2.27 (m, 2H, H₁₀), 3.27 (t, 2H, H₉, *J*= 7.26 Hz), 3.84 (s, 3H, OMe), 3.86 (s, 3H, OMe), 3.92 (s, 3H, OMe), 4.45 (t, 2H, H₁₁, *J*= 6.0 Hz), 6.51 (s, 1H, H_{3'}), 7.20 (d, 1H, H₃, *J*= 4.86 Hz), 7.40 (s, 1H, H_{6'}), 7.46 (dd, 1H, H₆, *J*= 2.1, 9.03 Hz), 8.01 (d, 1H, H₈, *J*= 2.31 Hz), 8.03 (d, 1H, H₅, *J*= 8.79 Hz), 8.64 (d, 1H, H₂, *J*= 4.80 Hz).

RMN¹³C (75MHz, CDCl₃) δ ppm:

27.9(C_{9, 10}), 56.1(OMe), 56.6(OMe), 57.0(OMe), 62.9(C₁₁), 97.7(C_{3'}), 110.4, 114.7(C_{6'}), 116.1(C₃), 125.1(C₅), 125.1, 127.3(C₆), 129.0(C₈), 135.8, 142.7, 147.6, 148.1, 150.3(C₂), 153.9, 155.8, 165.8(C₁₂).

Benzoato de 3',4',5'-trimetoxi-2-[(7-cloroquinolin-4-il)sulfanil]propilo (88h)



F.M: C₂₂H₂₂ClNO₅S

P.M: 447.93 g/mol

Apariencia: Sólido blanco

Purificación por columna:
98:2, 95:5 y 1:1 DCM:AcOEt.

Rendimiento: 97%

Punto de fusión: 98 – 100 °C

Infrarrojo (cm⁻¹): 3048(C-H aromática), 2925(C-H alifática), 1704(OC=O), 1220(C-O) éster, 1080(Ar C-O-C al).

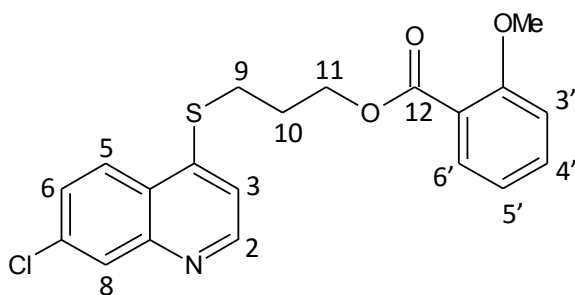
RMN¹H (270MHz,CDCl₃) δ ppm:

2.22-2.32 (m, 2H, H₁₀), 3.24 (t, 2H, H₉, J= 7.17 Hz), 3.88 (s, 6H, OMe)x2, 3.89 (s, 3H, OMe), 4.49 (t, 2H, H₁₁, J= 6.18 Hz), 7.17 (d, 1H, H₃, J= 4.83 Hz), 7.28 (s, 2H, H₂, 6'), 7.47 (dd, 1H, H₆, J= 2.13, 9.00 Hz), 8.03 (d, 1H, H₈, J= 2.25 Hz), 8.04 (d, 1H, H₅, J= 8.82 Hz), 8.67 (d, 1H, H₂, J= 4.80 Hz).

RMN¹³C (68MHz,CDCl₃) δ ppm:

27.9(C₁₀), 28.1(C₉), 56.4(OMe) x2, 61.1(OMe), 63.5(C₁₁), 107.1(C₂, 6'), 116.3(C₃), 125.0(C₅), 125.1, 125.2, 127.5(C₆), 129.1(C₈), 135.9, 142.7, 147.4, 148.2, 150.3(C₂), 153.1, 166.2(C₁₂).

Benzoato de 2'-metoxi-2-[(7-cloroquinolin-4-il)sulfanil]propilo (88i)



F.M: C₂₀H₁₈ClNO₃S

P.M: 387.88 g/mol

Apariencia: Sólido blanco

Purificación por columna:

100% DCM, 4:1 DCM:AcOEt.

Rendimiento: 76%

Punto de fusión: 95 – 97°C

Infrarrojo (cm⁻¹): 2950(C-H alifática), 1714(OC=O), 1225(C-O) éster, 1085(Ar C-O-C al).

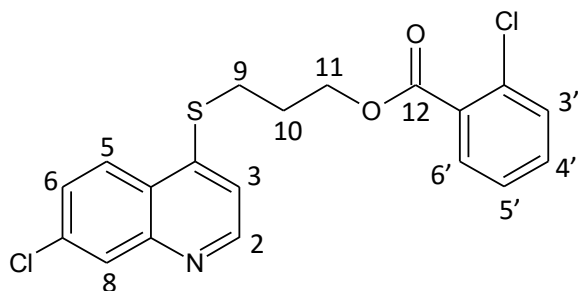
RMN¹H (270MHz, CDCl₃) δ ppm:

2.25-2.32 (m, 2H, H₁₀), 3.36 (t, 2H, H₉, *J*= 7.18Hz), 3.88 (s, 3H, OMe), 4.48 (t, 2H, H₁₁, *J*= 5.94 Hz), 6.97-7.00 (m, 2H, H_{3'}, 5'), 7.36 (d, 1H, H₃, *J*= 5.43 Hz), 7.45-7.49 (m, 1H, H_{4'}), 7.57 (dd, 1H, H₆, *J*= 1.97, 8.88 Hz), 7.79 (dd, 1H, H_{6'}, *J*= 1.73, 7.91 Hz), 8.10 (d, 1H, H₅, *J*= 8.88 Hz), 8.35 (d, 1H, H₈, *J*= 1.97 Hz), 8.65 (d, 1H, H₂, *J*= 5.18 Hz).

RMN¹³C (68MHz, CDCl₃) δ ppm:

27.8(C₁₀), 28.3(C₉), 56.1(OMe), 62.8(C₁₁), 112.3(C_{3'} ó 5'), 115.3(C₃), 120.0(C_{3'} ó 5'), 120.4, 122.9, 124.8, 125.1(C₅), 125.9(C₈), 128.8(C₆), 131.7(C_{6'}), 133.9(C_{4'}), 138.4, 146.5(C₂), 159.3, 166.2(C₁₂).

Benzoato de 2'-cloro-2-[(7-cloroquinolin-4-il)sulfanil]propilo (88j)



F.M: C₁₉H₁₅Cl₂NO₂S

P.M: 392.30 g/mol

Apariencia: Sólido cristalino incoloro

Purificación: Cristalización en Etanol

Rendimiento: 81%

Punto de fusión: 100 – 102°C

Infrarrojo (cm⁻¹): 2950(C-H alifática), 1720(OC=O), 1230(C-O) éster.

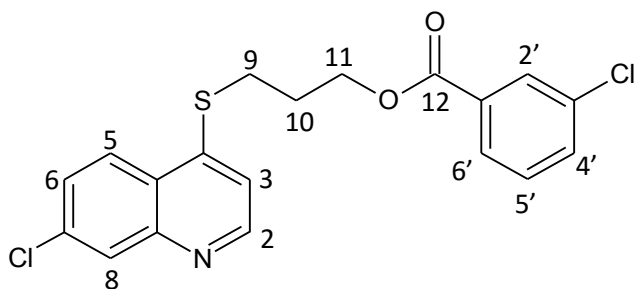
RMN¹H (270MHz, CDCl₃) δ ppm:

2.22-2.31 (m, 2H, H₁₀), 3.29 (t, 2H, H₉, *J*= 7.18 Hz), 4.52 (t, 2H, H₁₁, *J*= 5.94 Hz), 7.21 (d, 1H, H₃, *J*= 4.94 Hz), 7.29-7.35 (m, 1H, H_{5'}), 7.43-7.46 (m, 2H, H_{3'}, 4'), 7.49 (dd, 1H, H₆, *J*= 2.24, 9.15 Hz), 7.80-7.83 (m, 1H, H_{6'}), 8.05 (d, 1H, H₅, *J*= 8.91 Hz), 8.09 (d, 1H, H₈, *J*= 1.97 Hz), 8.68 (sa, 1H, H₂).

RMN¹³C (68MHz, CDCl₃) δ ppm:

27.8(C₁₀), 28.2(C₉), 63.8(C₁₁), 116.3(C₃), 125.1(C₅), 126.7, 127.6, 128.6, 130.2, 131.2, 131.5, 132.8, 133.7, 136.1, 147.4, 148.1, 149.7(C₂), 165.7(C₁₂).

Benzoato de 3'-cloro-2-[(7-cloroquinolin-4-il)sulfanil]propilo (88k)



F.M: C₁₉H₁₄Cl₂NO₂S

P.M: 392.30 g/mol

Apariencia: Sólido blanco

Purificación: Cristalización en Etanol

Rendimiento: 80%

Punto de fusión: 96 – 98°C

Infrarrojo (cm⁻¹): 2920(C-H alifática), 1700(OC=O), 1210(C-O) éster.

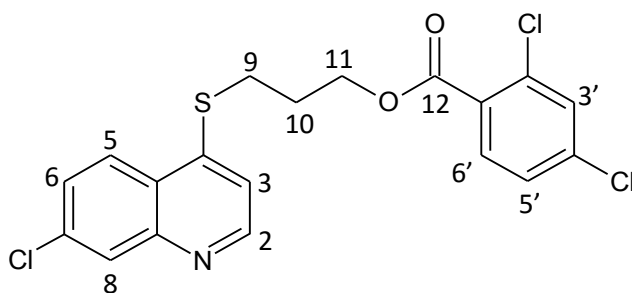
RMN¹H (270MHz, CDCl₃) δ ppm:

2.22-2.32 (m, 2H, H₁₀), 3.26 (t, 2H, H₉, J= 7.18Hz), 4.50 (t, 2H, H₁₁, J= 5.94 Hz), 7.20 (d, 1H, H₃, J= 4.94 Hz), 7.38 (t, 1H, H_{5'}, J= 7.91 Hz), 7.49 (dd, 1H, H₆, J= 1.97, 9.15 Hz), 7.52-7.56 (m, 1H, H_{4'}), 7.89-7.93 (m, 1H, H_{6'}), 8.00 (t, 1H, H_{2'}, J= 1.73 Hz), 8.05 (d, 1H, H₅, J= 9.15 Hz), 8.08 (d, 1H, H₈, J= 1.97 Hz), 8.69 (sa, 1H, H₂).

RMN¹³C (68MHz, CDCl₃) δ ppm:

27.8(C₁₀), 28.2(C₉), 63.6(C₁₁), 116.3(C₃), 125.1(C₅), 127.7(C₆), 127.8(C_{6'}), 128.6(C₈), 129.7(C_{2'}), 129.8(C_{5'}), 131.8, 133.3(C_{4'}), 134.8, 136.2, 143.5, 147.5, 148.1, 149.7(C₂), 165.2(C₁₂).

Benzoato de 2',4'-dicloro-2-[(7-cloroquinolin-4-il)sulfanil]propilo (88I)



F.M: C₁₉H₁₄Cl₃NO₂S

P.M: 426.74 g/mol

Apariencia: Sólido cristalino blanco

Purificación: Cristalización en

Etanol

Rendimiento: 76%

Punto de fusión: 88 – 89°C

Infrarrojo (cm⁻¹): 3060(C-H aromática), 2930(C-H alifática), 1690(OC=O), 1210(C-O) éster.

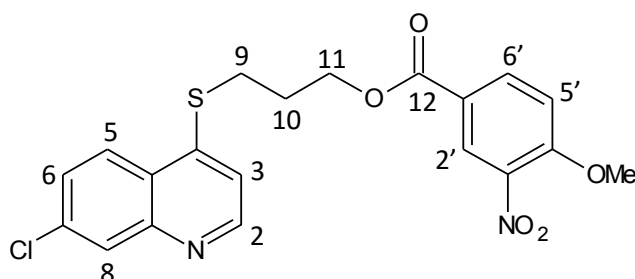
RMN¹H (270MHz, CDCl₃) δ ppm:

2.23-2.33 (m, 2H, H₁₀), 3.30 (t, 2H, H₉, *J*= 7.16 Hz), 4.52 (t, 2H, H₁₁, *J*= 5.94 Hz), 7.25 (d, 1H, H₃, *J*= 4.70 Hz), 7.31 (dd, 1H, H_{5'}, *J*= 1.97, 8.40 Hz), 7.48 (d, 1H, H_{3'}, *J*= 1.97 Hz), 7.53 (dd, 1H, H₆, *J*= 1.97, 9.15 Hz), 7.80 (d, 1H, H_{6'}, *J*= 8.40 Hz), 8.07 (d, 1H, H₅, *J*= 9.15 Hz), 8.19 (d, 1H, H₈, *J*= 1.99 Hz), 8.69 (d, 1H, H₂, *J*= 4.21 Hz).

RMN¹³C (68MHz, CDCl₃) δ ppm:

27.6(C₁₀), 28.2(C₉), 63.9(C₁₁), 116.0(C₃), 125.1(C₅ ó 8), 127.2(C_{5'}), 127.6(C₆ ó 3'), 128.1(C₈ ó 5), 128.2, 131.2(C_{3'} ó 6), 132.6(C_{6'}), 134.8, 137.1, 138.8, 148.3(C₂), 164.8(C₁₂).

Benzoato de 3'-nitro 4'-metoxi-2-[(7-cloroquinolin-4-il)sulfanil]propilo (88m)



F.M: C₂₀H₁₇ClN₂O₅S

P.M: 432.88 g/mol

Apariencia: Sólido blanco

Purificación por columna:

100%DCM, 95:5 y 1:1 DCM:AcOEt

Rendimiento: 97%

Punto de fusión: 138 – 140°C

Infrarrojo (cm⁻¹): 3020(C-H aromático), 2958(C-H alifática), 1715(OC=O), 1507(NO₂), 1247(C-O) éster, 1078(arC-O-C al).

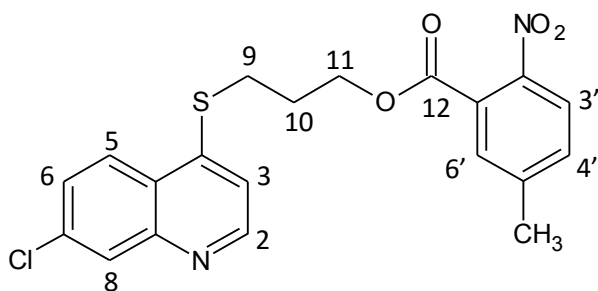
RMN¹H (300MHz,CDCl₃) δ ppm:

2.24-2.33 (m, 2H, H₁₀), 3.26 (t, 2H, H₉, *J*= 7.11 Hz), 4.03 (s, 3H, OMe), 4.52 (t, 2H, H₁₁, *J*= 6.12 Hz), 7.13 (d, 1H, H_{5'}, *J*= 8.88 Hz), 7.19 (d, 1H, H₃, *J*= 4.83), 7.49 (dd, 1H, H₆, *J*=2.1, 9.03 Hz), 8.04 (d, 1H, H₈, *J*= 2.43 Hz), 8.06 (d, 1H, H₅, *J*= 8.79 Hz), 8.20 (dd, 1H, H_{6'}, *J*= 2.19, 8.82Hz), 8.50 (d, 1H, H_{2'}, *J*= 2.16 Hz), 8.70 (d, 1H, H₂, *J*= 4.80 Hz).

RMN¹³C (75MHz,CDCl₃) δ ppm:

27.7(C₁₀), 28.1(C₉), 57. (OMe), 63.9(C₁₁), 113.4(C_{5'}), 116.4(C₃), 122.4, 125.1(C₅), 125.2, 127.3(C_{2'} ó 8), 127.5(C_{2'} ó 8), 129.1(C₆), 135.5(C_{6'}), 135.9, 139.5, 147.2, 148.2, 150.4(C₂), 156.4, 164.4(C₁₂).

Benzoato de 2'-nitro-5'-metil--2-[(7-cloroquinolin-4-il)sulfanil]propilo (88n)



F.M: C₂₀H₁₇ClN₂O₄S

P.M: 416.88 g/mol

Apariencia: Sólido cristalino blanco

Purificación por columna:

100%DCM, 9:1 y 7:3 DCM:AcOEt

Rendimiento: 67%

Punto de fusión: 91 – 92°C

Infrarrojo (cm⁻¹): 3062(C-H aromático), 2971(C-H alifática), 1731(OC=O), 1505(NO₂), 1205(C-O) éster.

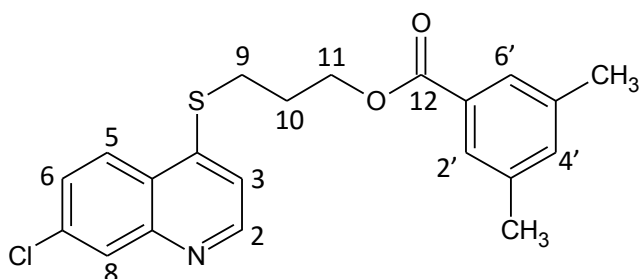
RMN¹H (300MHz, CDCl₃) δ ppm:

2.12-2.21 (m, 2H, H₁₀), 2.39 (s, 3H, CH₃), 3.15 (t, 2H, H₉, J= 7.23 Hz), 4.46 (t, 2H, H₁₁, J= 5.91 Hz), 7.13 (d, 1H, H₃, J= 4.86 Hz), 7.33 (dd, 1H, H_{4'}, J= 0.60, 8.31 Hz), 7.39 (dd, 1H, H₆, J=2.19, 8.94 Hz), 7.44 (d, 1H, H_{6'}, J= 0.93 Hz), 7.79 (d, 1H, H_{3'}, J= 8.31 Hz), 7.94-7.97 (m, 2H, H_{5, 8}), 8.62 (d, 1H, H₂, J= 4.83 Hz).

RMN¹³C (75MHz, CDCl₃) δ ppm:

21.3(CH₃), 27.3(C₁₀), 27.6(C₉), 64.6(C₁₁), 116.1(C₃), 124.1(C_{3'}), 124.9, 125.0(C₅), 127.1(C₆), 127.7, 128.8(C₈), 130.1(C_{6'}), 132.1(C_{4'}), 135.5, 144.7, 145.7, 147.2, 147.9, 150.3(C₂), 165.7(C₁₂).

Benzoato de 3',5'-dimetil-[(7-cloroquinolin-4-il)sulfanil]propilo (88ñ)



F.M: C₂₁H₂₀ClNO₂S

P.M: 385.91 g/mol

Apariencia: Sólido blanco

Purificación por columna: 100

% DCM, 9:1 DCM:AcOEt.

Rendimiento: 92%

Punto de fusión: 136 – 138°C

Infrarrojo (cm⁻¹): 3029(C-H aromático), 2972(C-H alifática), 1706(OC=O), 1224(C-O) éster.

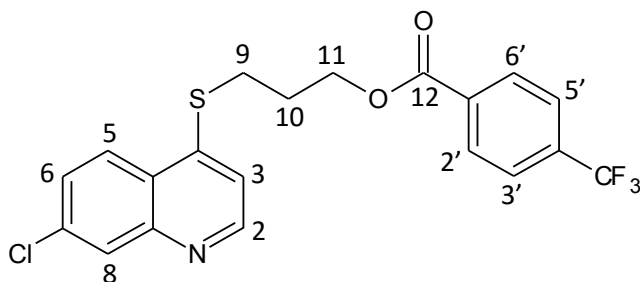
RMN¹H (300MHz, CDCl₃) δ ppm:

2.22-2.32 (m, 2H, H₁₀), 2.37 (s, 6H, 2CH₃), 3.27 (t, 2H, H₉, *J*= 7.23 Hz), 4.49 (t, 2H, H₁₁, *J*= 6.03 Hz), 7.20-7.26 (m, 2H, H_{3,4'}), 7.49 (dd, 1H, H₆, *J*= 2.07, 9.06 Hz), 7.66 (sa, 2H, H_{2',6'}), 8.06 (sa, 1H, H₈), 8.07 (d, 1H, H₅, *J*= 8.64 Hz), 8.68 (d, 1H, H₂, *J*= 4.83 Hz).

RMN¹³C (75MHz, CDCl₃) δ ppm:

21.3(CH₃) x2, 27.9(C₁₀), 28.0(C₉), 63.2(C₁₁), 116.3(C₃), 125.1(C₅), 125.2, 127.4(C_{2',5'}), 127.5(C₆), 129.1(C₈), 129.9, 135.0(C_{3'}), 135.9, 138.3, 147.5, 148.2, 150.4(C₂), 166.9(C₁₁).

Benzoato de 4'-trifluorometil-[(7-cloroquinolin-4-il)sulfanil]propilo (886)



F.M: C₂₀H₁₅ClF₃NO₂S

P.M: 424.85 g/mol

Apariencia: Sólido blanco

Purificación por columna: 100%

DCM, 4:1 DCM:AcOEt.

Rendimiento: 90%

Punto de fusión: 122 – 124°C

Infrarrojo (cm⁻¹): 3049(C-H aromático), 2985(C-H alifática), 1733(C=O), 1325(C-F₃), 1236(C-O) éster.

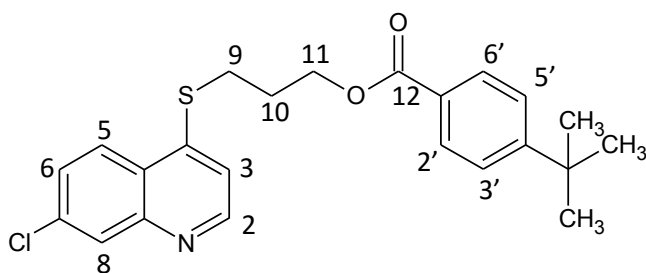
RMN¹H (300MHz, CDCl₃) δ ppm:

2.25-2.34 (m, 2H, H₁₀), 3.27 (t, 2H, H₉, *J*= 7.14 Hz), 4.55 (t, 2H, H₁₁, *J*= 6.12 Hz), 7.19 (d, 1H, H₃, *J*= 4.83 Hz), 7.49 (dd, 1H, H₆, *J*= 2.13, 9.00 Hz), 7.72 (d, 2H, H_{3', 5'}, *J*=8.16 Hz), 8.05 (d, 1H, H₈, *J*= 2.31 Hz), 8.06 (d, 1H, H₅, *J*= 8.73 Hz), 8.16 (d, 2H, H_{2', 6'}, *J*= 8.07 Hz), 8.70 (d, 1H, H₂, *J*= 4.83 Hz).

RMN¹³C (75MHz, CDCl₃) δ ppm:

27.7(C₁₀), 28.0(C₉), 63.9(C₁₁), 116.4(C₃), 125.1(C₅), 125.2, 125.6(c, *J*= 14.76 Hz), 127.5(C₈), 129.1(C_{2' ó 6'}), 130.1(C_{2' ó 6'}), 132.2 (d, *J*= 4.38 Hz), 133.3, 134.8(c, *J*= 131.43 Hz), 136.0, 147.2, 148.3, 150.4(C₂), 165.4(C₁₂).

Benzoato de 4'-tertbutil-[(7-cloroquinolin-4-il)sulfanil]propilo (88p)



F.M: C₂₃H₂₄ClNO₂S

P.M: 413.96 g/mol

Apariencia: Sólido cristalino
blanco

Purificación por columna: 100%

DCM, 4:1 DCM:AcOEt

Rendimiento: 80%

Punto de fusión: 88 – 90°C

Infrarrojo (cm⁻¹): 3039(C-H aromática), 2959(C-H alifática), 1702(C=O), 1204(C-O) éster.

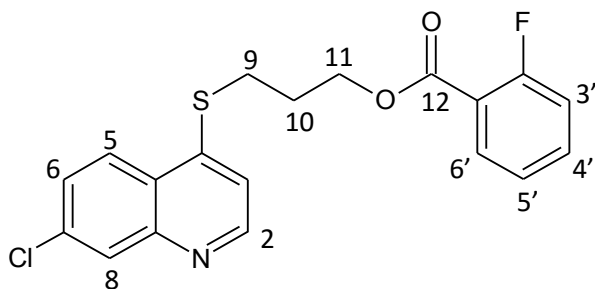
RMN¹H (270MHz, CDCl₃) δ ppm:

1.34 (s, 9H, CH₃ x3), 2.22-2.28 (m, 2H, H₁₀), 3.26 (t, 2H, H₉, *J*= 7.43 Hz), 4.49 (t, 2H, H₁₁, *J*= 5.94 Hz), 7.20 (d, 1H, H₃, *J*= 4.70 Hz), 7.45-7.50 (m, 3H, H_{6,3',5'}), 7.98 (d, 2H, H_{2',6'}, *J*= 8.15 Hz), 8.06 (d, 1H, H₅, *J*= 8.91 Hz), 8.06 (d, 1H, H₈, *J*= 1.73 Hz), 8.68 (d, 1H, H₂, *J*= 4.94 Hz).

RMN¹³C (68MHz, CDCl₃) δ ppm:

28.0(C₁₀), 28.2(C₉), 31.2(CH₃) x3, 35.2, 63.0(C₁₁), 116.5(C₃), 125.1(C₆), 125.2, 125.5(C_{3',5'}), 127.3, 127.4(C₅), 129.0(C₈), 129.5(C_{2',6'}), 135.9, 147.4, 148.2, 150.2(C₂), 157.0, 166.5(C₁₂).

Benzoato de 2'-fluor-2-[(7-cloroquinolin-4-il)sulfanil]propilo (88q)



F.M: C₁₉H₁₅ClFNO₂S

P.M: 375.84 g/mol

Apariencia: Sólido blanco

Purificación: Cristalización en Etanol

Rendimiento: 82%

Punto de fusión: 112 – 113°C

Infrarrojo (cm⁻¹): 2930(C-H alifática), 1700(OC=O), 1225(C-O) ester.

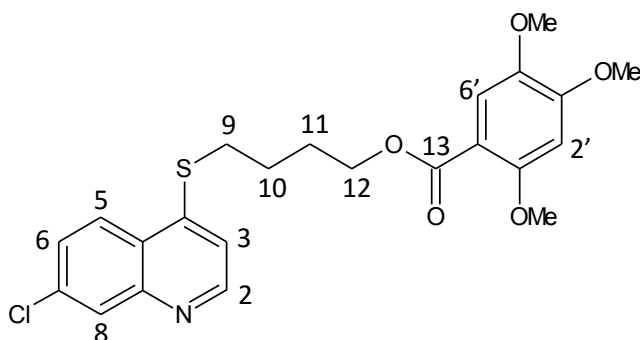
RMN¹H (270MHz, CDCl₃) δ ppm:

2.21-2.31 (m, 2H, H₁₀), 3.30 (t, 2H, H₉, *J*= 7.16 Hz), 4.50 (t, 2H, H₁₁, *J*= 5.94 Hz), 7.11-7.21 (m, 2H, H_{3'}, 5'), 7.24-7.27 (m, 1H, H₃), 7.49 (dd, 1H, H₆, *J*= 1.97, 8.91 Hz), 7.52-7.55 (m, 1H, H_{4'}), 7.94 (td, 1H, H_{6'}, *J*= 1.73, 7.42 Hz), 8.05 (d, 1H, H₅, *J*= 9.15 Hz), 8.11 (d, 1H, H₈, *J*= 1.97 Hz), 8.67 (s, 1H, H₂).

RMN¹³C (68MHz, CDCl₃) δ ppm:

27.8(C₁₀), 28.0(C₉), 63.5(C₁₁), 116.2(C₃), 116.9(C_{3'} ó 5'), 117.3, 118.7, 124.2 (d, *J*= 16.50 Hz), 125.1(C₅), 127.8(C₆), 128.2(C₈), 132.3(C_{6'}), 134.7, 134.9(C_{4'}), 136.5, 147.0, 149.1, 149.2(C₂), 160.1, 164.5(C₁₂).

Benzoato de 2',4',5'-trimetoxi-2-[(7-cloroquinolin-4-il)sulfanil]butilo (89a)



F.M: C₂₃H₂₄ClNO₅S

P.M: 461.96 g/mol

Apariencia: Sólido cristalino
crema

Purificación por columna: 95:5 y
1:1 DCM:ACOEt

Rendimiento: 87%

Punto de fusión: 108 – 110°C

Infrarrojo (cm⁻¹): 3083(C-H aromática), 2959(C-H alifática), 1669(C=O), 1243(C-O) éster, 1072(arC-O-C al).

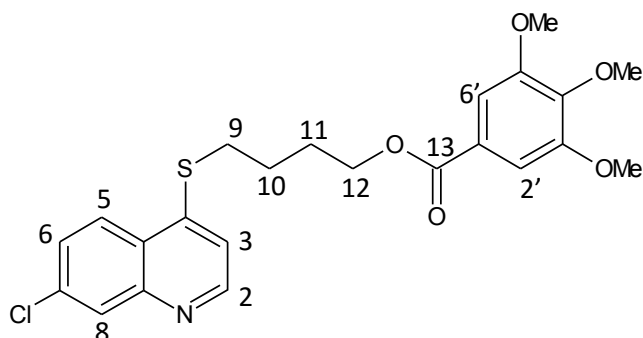
RMN¹H (300MHz, CDCl₃) δ ppm:

1.84-1.90 (m, 4H, H_{10, 11}), 3.04 (t, 2H, H₉, *J*= 6.51Hz), 3.72 (s, 3H, OMex2), 3.81 (s, 3H, OMe), 4.26 (t, 2H, H₁₂, *J*= 7.53 Hz), 6.39 (s, 1H, H_{2'}), 7.00 (d, 1H, H₃, *J*= 4.86 Hz), 7.28 (s, 1H, H_{6'}), 7.32 (dd, 1H, H₆, *J*= 2.13, 8.97 Hz), 7.88 (d, 1H, H₅, *J*= 9.21 Hz), 7.88 (d, 1H, H₈, *J*= 2.21 Hz), 8.51 (d, 1H, H₂, *J*= 4.80 Hz).

RMN¹³C (75MHz, CDCl₃) δ ppm:

25.2(C₁₀ ó 11), 28.2(C₁₀ ó 11), 30.9(C₉), 56.2(OMe), 56.6(OMe), 57.1(OMe), 63.9(C₁₂), 97.8(C_{2'}), 110.7, 114.7(C_{6'}), 116.1(C₃), 125.1(C₅), 127.3(C₆), 129.0(C₈), 135.8, 142.7, 148.0, 148.1, 150.3(C₂), 153.9, 155.8, 165.9(C₁₃).

Benzoato de 3',4',5'-trimetoxi-2-[(7-cloroquinolin-4-il)sulfanil]butilo (89b)



F.M: C₂₂H₂₂ClNO₅S

P.M: 461.96 g/mol

Apariencia: Sólido cristalino
blanco

Purificación por columna: 100%

DCM, 4:1 DCM:AcOEt.

*Rendimiento:*85%

Punto de fusión: 92°C

Infrarrojo (cm⁻¹): 3030(C-H aromático), 2941(C-H alifática), 1703(C=O), 1215(C-O) éster, 1057(arC-O-C al).

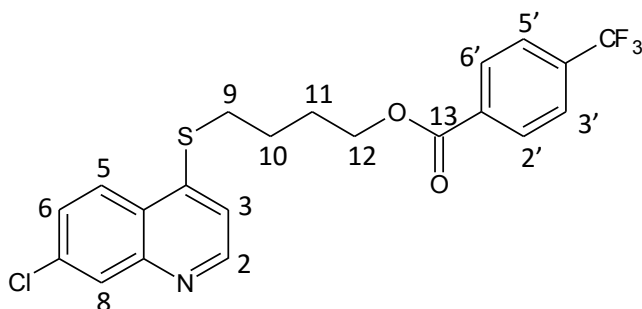
RMN¹H (300MHz, CDCl₃) δ ppm:

1.92-2.01 (m, 4H, H_{10, 11}), 3.15 (t, 2H, H₉, J= 6.63 Hz), 3.85 (s, 6H, OMex2), 3.88 (s, 3H, OMe), 4.37 (t, 2H, H₁₂, J= 5.49 Hz), 7.11 (d, 1H, H₃, J= 4.83 Hz), 7.25 (s, 2H, H_{2', 6'}), 7.44 (dd, 1H, H₆, J= 1.86, 9.03 Hz), 7.99-8.01 (m, 2H, H_{5, 8}), 8.63 (d, 1H, H₂, J= 4.74 Hz).

RMN¹³C (75MHz, CDCl₃) δ ppm:

24.9(C₁₀), 28.1(C₁₁), 30.8(C₉), 56.3(OMe) x2, 61.0(OMe), 64.3(C₁₂), 106.9(C_{2', 6'}), 116.0(C₃), 125.0(C₅), 125.1, 127.3(C₆), 128.9(C₈), 135.7, 142.4, 147.7, 148.0, 150.2(C₂), 153.0, 166.2(C₁₃).

Benzoato de 4'-trifluorometil-[(7-cloroquinolin-4-il)sulfanil]butilo (89c)



F.M: C₂₁H₁₇ClF₃NO₂S

P.M: 439.88 g/mol

Apariencia: Sólido cristalino
blanco

Purificación por columna: 100%

DCM, 4:1 DCM:AcOEt.

Rendimiento: 99%

Punto de fusión: 122 – 124°C

Infrarrojo (cm⁻¹): 3056(C-H aromática), 2932(C-H alifática), 1689(C=O), 1319(C-F₃), 1226(C-O) éster.

RMN¹H (300MHz, CDCl₃) δ ppm:

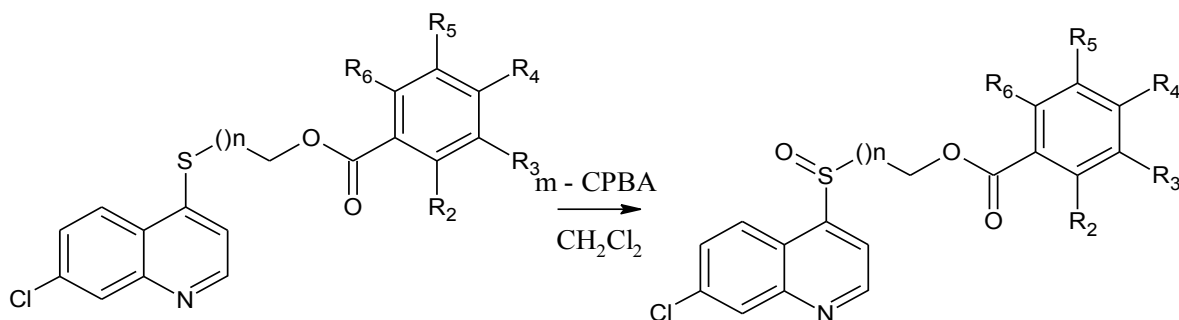
1.87- 2.03 (m, 4H, H₁₀, H₁₁), 3.10 (t, 2H, H₉, *J*= 6.84 Hz), 4.38 (t, 2H, H₁₂, *J*= 5.85 Hz), 7.06 (d, 1H, H₃, *J*= 4.83Hz), 7.39 (dd, 1H, H₆,*J*= 2.13, 8.94 Hz), 7.62 (d, 2H, H_{3'}, H_{5'},*J*=8.25 Hz), 7.95 (d, 1H, H₅, *J*= 9.0 Hz), 7.97 (d, 1H, H₈, *J*= 2.07 Hz), 8.05 (d, 2H, H_{2'}, H_{6'}, *J*= 8.10 Hz), 8.60 (d, 1H, H₂, *J*= 4.80 Hz).

RMN¹³C (75MHz,CDCl₃) δ ppm:

24.8(C₁₀), 27.9(C₁₁), 30.7(C₉), 64.6(C₁₂), 116.0(C₃), 124.9(C₅), 125.3 (c, *J*= 19.65 Hz), 127.1(C₈), 128.9(C_{2'}, H_{6'}), 129.9 (C_{2'}, H_{6'}), 133.3 (d, *J*= 4.29 Hz), 134.4 (c, *J*= 133.23 Hz), 135.6, 147.6, 148.0, 150.2(C₂), 165.2(C₁₃).

4.3.3 Procedimiento general para la obtención de los derivados benzoato de 2-[(7-cloroquinolin-4-il)sulfinil]alquilo **90** (a-l) y **91** (a-j).

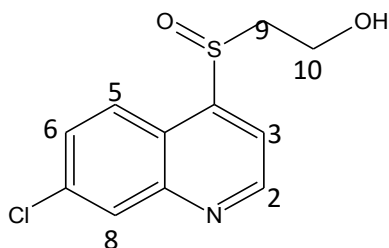
En un balón fondo redondo de 25 mL, equipado con agitación magnética, se disolvió el benzoato **86**(a, b, d, h-j, m-p) o **88** (a, b, d, g-i, m-p) correspondiente a ser oxidado (0.25 mmol), m-CPBA 1.2 Eq, en DCM seco, a temperatura ambiente y en atmósfera de N₂. La solución resultante se mantuvo con agitación constante a temperatura ambiente por 10 min, luego de ese tiempo se procedió a lavar la fase orgánica con una solución saturada de NaHCO₃:Na₂S₂O₃ (1:1), tres veces (3 x 20 mL), y dos veces (2 x 20 mL) con agua destilada. La fase orgánica se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y evaporó el solvente a presión reducida.¹²³ El sólido obtenido se purificó por cromatografía de columna, usando como fase móvil una mezcla de DCM:EtOAc (4:1), obteniendo rendimientos que van desde un 51% a un 93%.^{121, 122}



90: n:1; **91:** n:2; **R₂-R₆:** H, OMe, CH₃, CF₃, NO₂, C(CH₃)₃.

Esquema 8: Síntesis de los derivados 2-[(7-cloroquinolin-4-il)sulfinil]alquilo.

4-(3-hidroxietilsulfinil)-7-cloroquinolina(90a)



F.M: C₁₁H₁₀ClNO₂S

P.M: 255.72 g/mol

Apariencia: Sólido cristalino blanco

Purificación por columna: 9:1, 4:1,
7:3,6:4 y 4:6 Cy:Acetona.

Rendimiento: 51 %

Punto de fusión: 144 – 146°C

Infrarrojo (cm⁻¹): 3073(C-H aromática), 2982(C-H alifática), 1023(S=O).

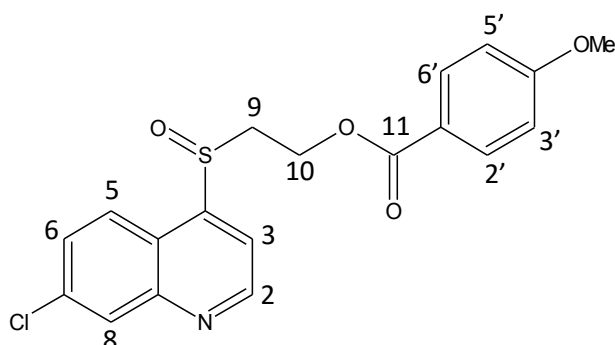
RMN¹H (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm:

2.97-3.04 (m, 1H, H_{9a}), 3.26-3.34 (m, 1H, H_{9b}), 3.75-3.83 (m, 1H, H_{10a}), 3.89-3.99 (m, 1H, H_{10b}), 7.87 (dd, 1H, H₆, *J*= 2.16, 8.94 Hz), 8.03 (d, 1H, H₃, *J*= 4.29 Hz), 8.06 (d, 1H, H₅, *J*= 8.61 Hz), 8.30 (d, 1H, H₈, *J*= 2.16 Hz), 9.21 (d, 1H, H₂, *J*= 4.41 Hz).

RMN¹³C (75MHz, DMSO-d₆) δ ppm:

54.1(C₉), 59.2(C₁₀), 117.0(C₃), 121.5,124.2(C₅), 128.5(C₆), 128.6(C₈), 135.0, 147.7, 151.8(C₂), 152.4.

Benzoato de 4'-metoxi-[(7-cloroquinolin-4-il)sulfinil]etilo (90b)



F.M: C₂₀H₁₆ClNO₄S

P.M: 389.85 g/mol

Apariencia: Sólido cristalino crema

Purificación por columna: 100%

DCM, 95:5 y 1:1 DCM:AcOET.

Rendimiento: 63%

Punto de fusión: 126 – 128°C

Infrarrojo (cm⁻¹): 3052(C-H aromática), 2929(C-H alifática), 1706(C=O), 1248(C-O) éster, 1056(arC-O-C al), 1020(S=O).

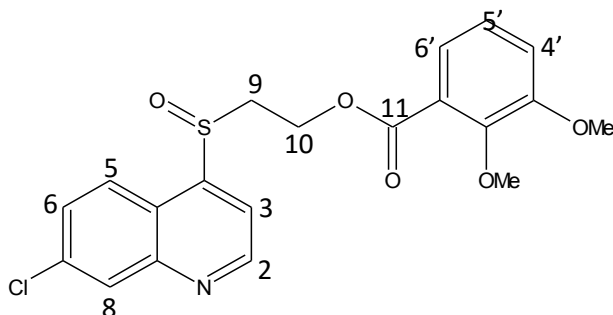
RMN¹H (300MHz, CDCl₃) δ ppm:

3.23-3.31 (m, 1H, H_{9a}), 3.47-3.56 (m, 1H, H_{9b}), 3.84 (s, 3H, OMe), 4.67-4.72 (m, 2H, H₁₀), 6.84 (d, 2H, H_{3'}, _{5'}, *J*= 8.82 Hz), 7.51 (dd, 1H, H₆, *J*= 2.01, 8.88 Hz), 7.66 (d, 2H, H_{2'}, _{6'}, *J*=8.82 Hz), 7.74 (d, 1H, H₅, *J*= 8.88 Hz), 8.01 (d, 1H, H₃, *J*= 4.38 Hz), 8.12 (d, 1H, H₈, *J*= 1.92 Hz), 9.04 (d, 1H, H₂, *J*= 4.38 Hz).

RMN¹³C (75MHz, CDCl₃) δ ppm:

54.9(C₉), 55.6(OMe), 56.6(C₁₀), 113.8(C_{3'}, _{5'}), 117.0(C₃), 121.3, 121.7, 122.6(C₅), 129.1(C₆), 129.8(C₈), 131.6(C_{2'}, _{6'}), 136.4, 148.4, 150.8, 151.4(C₂), 163.8, 165.6(C₁₁).

Benzoato de 2',3'-dimetoxi-[(7-cloroquinolin-4-il)sulfinil]etilo (90c)



F.M: C₂₀H₁₈ClNO₅S

P.M: 419.88 g/mol

Apariencia: Sólido crema

Purificación por columna: 4:1 y

1:1 DCM:AcOET.

Rendimiento: 93%

Punto de fusión: 110°C

Infrarrojo (cm⁻¹): 3087(C-H aromática), 2939(C-H alifática), 1721(C=O), 1228(C-O) ester, 1052(arC-O-C al), 1031(S=O).

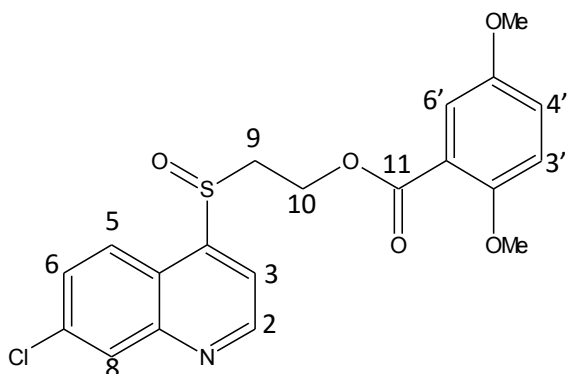
RMN¹H (300MHz, CDCl₃) δ ppm:

3.16-3.23 (m, 1H, H_{9a}), 3.46-3.55 (m, 1H, H_{9b}), 3.86 (s, 3H, OMe), 3.87 (s, 3H, OMe), 4.70-4.75 (m, 2H, H₁₀), 7.03-7.10 (m, 3H, H_{4'}, 5', 6'), 7.52 (dd, 1H, H₆, J= 2.10, 8.91 Hz), 7.78 (d, 1H, H₅, J= 8.88 Hz), 8.01 (d, 1H, H₃, J= 4.41 Hz), 8.13 (d, 1H, H₈, J= 2.04 Hz), 9.05 (d, 1H, H₂, J= 4.41 Hz).

RMN¹³C (75MHz, CDCl₃) δ ppm:

55.5(C₉), 56.1(OMe), 57.4(C₁₀), 61.6(OMe), 116.4, 116.8(C₃), 121.7, 122.1(C_{5'}), 122.7(C₅), 124.0(C_{6'}), 124.9, 129.1(C₆), 129.7(C₈), 136.4, 148.4, 149.3, 151.0, 151.4(C₂), 153.6, 165.5(C₁₁).

Benzoato de 2',5'-dimetoxi-[(7-cloroquinolin-4-il)sulfinil]etilo (90d)



F.M: C₂₀H₁₈ClNO₅S

P.M: 419.88 g/mol

Apariencia: Sólido crema

Purificación por columna: 95:5,
4:1 y 1:1 DCM:AcOET.

Rendimiento: 85%

Punto de fusión: 112 – 113°C

Infrarrojo (cm⁻¹): 3056(C-H aromática), 2960(C-H alifática), 1724(C=O), 1204(C-O) ester, 1061(arC-O-C al), 1038(S=O).

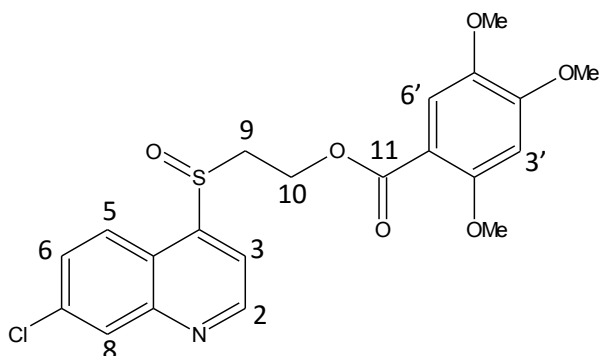
RMN¹H (300MHz, CDCl₃) δ ppm:

3.20-3.28 (m, 1H, H_{9a}), 3.44-3.53 (m, 1H, H_{9b}), 3.75 (s, 3H, OMe), 3.79 (s, 3H, OMe), 4.67-4.70 (m, 2H, H₁₀), 6.86 (d, 1H, H_{3'}, *J*= 9.03 Hz), 7.02 (dd, 1H, H_{4'}, *J*= 3.21, 9.03 Hz), 7.09 (d, 1H, H_{6'}, *J*= 3.15 Hz), 7.49 (dd, 1H, H₆, *J*= 2.13, 8.91 Hz), 7.75 (d, 1H, H₅, *J*= 8.88 Hz), 8.00 (d, 1H, H₃, *J*= 4.41 Hz), 8.08 (d, 1H, H₈, *J*= 2.04 Hz), 9.02 (d, 1H, H₂, *J*= 4.44 Hz).

RMN¹³C (75MHz, CDCl₃) δ ppm:

55.3(C₉), 55.9(OMe), 56.6(OMe), 57.1(C₁₀), 113.7(C_{3'}), 116.2, 116.8(C₃), 119.0, 120.0(C_{4'}), 121.7, 122.6(C₅), 129.0(C₆), 129.7(C₈), 136.3, 148.3, 150.9, 151.3(C₂), 152.9, 153.7, 165.2(C₁₁).

Benzoato de 2',4',5'-trimetoxi-[(7-cloroquinolin-4-il)sulfinil]etilo (90e)



F.M: C₂₁H₂₀ClNO₆S

P.M:449.91 g/mol

Apariencia: Sólido blanco

Purificación por columna: 8:2,

1:1 DCM:AcOET.

Rendimiento: 91%

Punto de fusión: 151 – 153°C

Infrarrojo (cm⁻¹): 3071(C-H aromática), 2940(C-H alifática), 1711(C=O), 1204(C-O) éster, 1062(arC-O-C al), 1022(S=O).

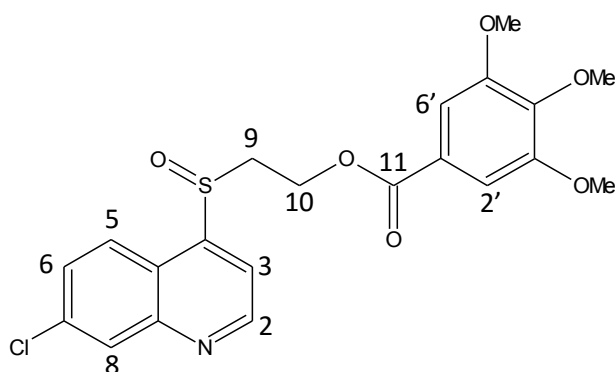
RMN¹H (300MHz,CDCl₃) δ ppm:

3.22-3.30 (m, 1H, H_{9a}), 3.44-3.53 (m, 1H, H_{9b}), 3.82 (s, 3H, OMe), 3.85 (s, 3H, OMe), 3.94 (s, 3H, OMe), 4.67 (t, 2H, H₁₀, J= 4.92Hz), 6.48 (s, 1H, H_{3'}), 7.20 (s, 1H, H_{6'}), 7.48 (dd, 1H, H₆, J= 2.10, 8.88 Hz), 7.76 (d, 1H, H₅, J= 8.88 Hz), 8.02 (d, 1H, H₃, J= 4.41 Hz), 8.10 (d, 1H, H₈, J= 2.04 Hz), 9.04 (d, 1H, H₂, J= 4.44 Hz).

RMN¹³C (75MHz,CDCl₃) δ ppm:

55.5(C₉), 56.2(OMe), 56.5(OMe), 56.8(OMe), 56.9(C₁₀), 97.4(C_{3'}), 109.2, 114.4(C_{6'}), 116.9(C₃), 121.7, 122.7(C₅), 129.0(C₆), 129.7 (C₈), 136.3, 142.6, 148.4, 151.0, 151.4(C₂), 154.3, 156.1, 164.9(C₁₂).

Benzoato de 3',4',5'-trimetoxi-[(7-cloroquinolin-4-il)sulfinil]etilo (90f)



F.M: C₂₁H₂₀ClNO₆S

P.M: 449.91 g/mol

Apariencia: Sólido rosa pálido

Purificación por columna: 4:1 y
1:1 DCM:AcOET.

Rendimiento: 83%

Punto de fusión: 144– 146°C

Infrarrojo (cm⁻¹): 3076(C-H aromática), 2960(C-H alifática), 1706(C=O), 1222(C-O) éster, 1078(arC-O-C al), 1044(S=O).

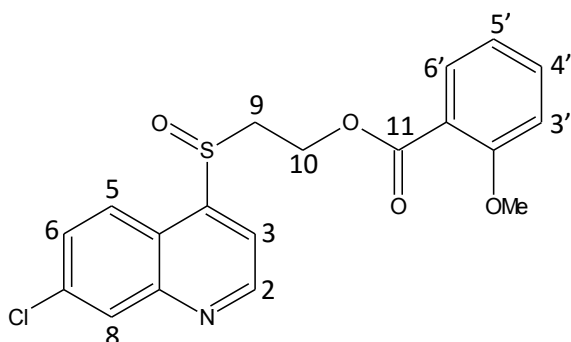
RMN¹H (300MHz, CDCl₃) δ ppm:

3.24-3.32 (m, 1H, H_{9a}), 3.45-3.54 (m, 1H, H_{9b}), 3.87 (s, 3H, OMe) x2, 3.87 (s, 3H, OMe), 4.66-4.71 (m, 2H, H₁₀), 6.99 (sa, 2H, H_{2'}, 6'), 7.46 (dd, 1H, H₆, *J*= 2.13, 8.91 Hz), 7.68 (d, 1H, H₅, *J*= 8.88 Hz), 7.98 (d, 1H, H₃, *J*= 4.41 Hz), 8.05 (d, 1H, H₈, *J*= 2.04 Hz), 9.01 (d, 1H, H₂, *J*= 4.41 Hz).

RMN¹³C (75MHz, CDCl₃) δ ppm:

54.6(C₉), 56.2(OMe) x2, 57.1(C₁₀), 60.9(OMe), 106.8(C_{2'}, 6'), 116.9(C₃), 121.5, 122.4(C₅), 123.8, 128.9(C₆), 129.7(C₈), 136.3, 142.7, 148.3, 150.6, 151.3(C₂), 152.9, 165.5(C₁₁).

Benzoato de 2'-metoxi-[(7-cloroquinolin-4-il)sulfinil]etilo (90g)



F.M: C₁₉H₁₆ClNO₄S

P.M: 389.85 g/mol

Apariencia: Sólido amarillo claro

Purificación por columna: 100%

DCM, 98:2 y 95:5 DCM:AcOET.

Rendimiento: 78%

Punto de fusión: 105 – 107°C

Infrarrojo (cm⁻¹): 3079(C-H aromática), 2965(C-H alifática), 1719(C=O), 1240(C-O) éster, 1065(arC-O-C al), 1043(S=O).

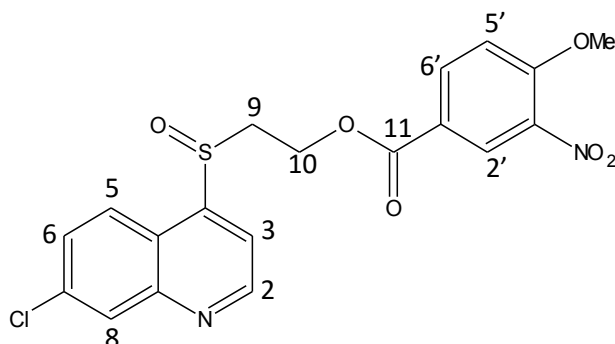
RMN¹H (300MHz, CDCl₃) δ ppm:

3.22-3.29 (m, 1H, H_{9a}), 3.46-3.55 (m, 1H, H_{9b}), 3.85 (s, 3H, OMe), 4.68-4.70 (m, 2H, H₁₀), 6.89-6.96 (m, 2H, H_{3', 5'}), 7.45-7.51 (m, 3H, H_{4', 6', 6}), 7.76 (d, 1H, H₅, *J*= 8.85 Hz), 8.02 (d, 1H, H₃, *J*= 4.23 Hz), 8.11 (d, 1H, H₈), 9.03 (d, 1H, H₂, *J*= 4.17 Hz).

RMN¹³C (75MHz, CDCl₃) δ ppm:

55.2(C₉), 56.0(OMe), 56.9(C₁₀), 112.1, 116.9(C₃), 118.6, 120.2, 121.7, 122.7(C₅), 129.0(C₆), 129.7(C₈), 131.7, 134.3, 136.3, 148.4, 151.0, 151.4(C₂), 159.4, 165.3(C₁₂).

Benzoato de 4'-metoxi-3'-nitro-[(7-cloroquinolin-4-il)sulfinil]etilo (90h)



F.M: C₁₉H₁₅ClN₂O₆S

P.M: 434.85 g/mol

Apariencia: Sólido rosa claro

Purificación por columna: 4:1 y
1:1 DCM:AcOET.

Rendimiento: 88%

Punto de fusión: 148 – 150°C

Infrarrojo (cm⁻¹): 3035(C-H aromática), 2981(C-H alifática), 1721(C=O),
1527(NO₂), 1238(C-O) éster, 1057(arC-O-C al), 1052(S=O).

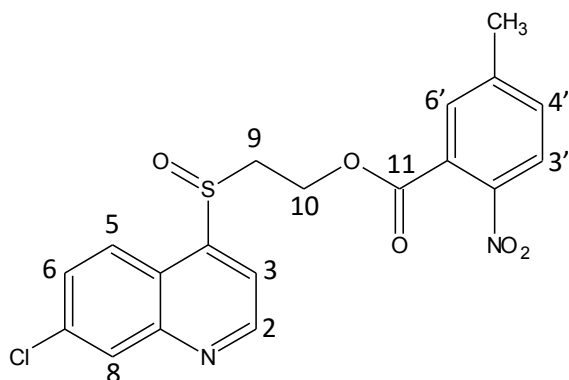
RMN¹H (300MHz, CDCl₃) δ ppm:

3.27-3.35 (m, 1H, H_{9a}), 3.49-3.57 (m, 1H, H_{9b}), 4.01 (s, 3H, OMe), 4.70-4.75 (m, 2H, H₁₀), 7.06 (d, 1H, H₅, *J*= 8.88 Hz), 7.56 (dd, 1H, H₆, *J*= 2.10, 8.88 Hz), 7.75 (d, 1H, H₅, *J*= 8.88 Hz), 7.85 (dd, 1H, H_{6'}, *J*= 2.19, 8.82 Hz), 7.99 (d, 1H, H₃, *J*= 4.41 Hz), 8.08 (d, 1H, H₈, *J*= 2.04 Hz), 8.13 (d, 1H, H_{2'}, *J*= 2.16 Hz), 9.02 (d, 1H, H₂, *J*= 4.41 Hz).

RMN¹³C (75MHz, CDCl₃) δ ppm:

54.1(C₉), 57.0(OMe), 57.3(C₁₀), 113.3(C_{5'}), 117.0(C₃), 121.2, 121.5, 122.5(C₅),
127.1(C_{2'}), 129.2(C₆), 129.7(C₈), 135.2(C_{6'}), 136.5, 139.1, 148.3, 150.5,
151.4(C₂), 156.5, 163.7(C₁₂).

Benzoato de 5'-metil-2'-nitro-[(7-cloroquinolin-4-il)sulfinil]etilo (90i)



F.M: C₁₉H₁₅ClN₂O₅S

P.M: 418.85 g/mol

Apariencia: Sólido rosa claro

Purificación por columna: 98:2,

9:1, 1:1, 2:8 DCM:AcOEt y 100%

AcOEt.

Rendimiento: 92%

Punto de fusión: 81 – 83°C

Infrarrojo (cm⁻¹): 3067(C-H aromática), 2969(C-H alifática), 1731(C=O), 1526(NO₂), 1200(C-O) éster, 1065(S=O).

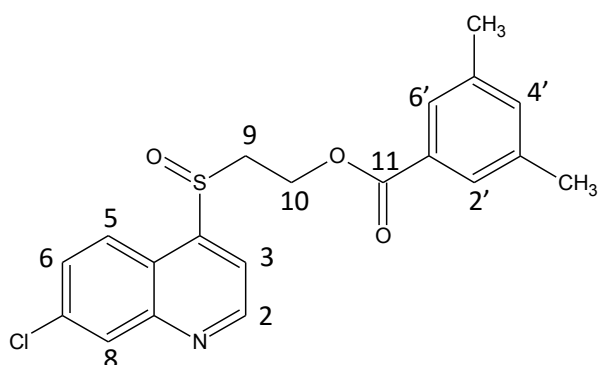
RMN¹H (300MHz, CDCl₃) δ ppm:

2.45 (s, 3H, CH₃), 3.07-3.14 (m, 1H, H_{9a}), 3.43-3.53 (m, 1H, H_{9b}), 4.74-4.79 (m, 2H, H₁₀), 7.30 (sa, 1H, H_{6'}), 7.39-7.42 (m, 1H, H_{4'}), 7.58 (dd, 1H, H₆, J= 2.13, 8.91 Hz), 7.82 (d, 1H, H_{3'}, J= 8.28 Hz), 7.85 (d, 1H, H₅, J= 8.91 Hz), 7.98 (d, 1H, H₃, J= 4.41 Hz), 8.09 (d, 1H, H₈, J= 2.07 Hz), 9.03 (d, 1H, H₂, J= 4.44 Hz).

RMN¹³C (75MHz, CDCl₃) δ ppm:

21.4(CH₃), 54.5(C₉), 58.1(C₁₀), 116.7(C₃), 121.6, 123.0(C₅), 124.2, 127.1, 129.2(C₆), 129.5(C₈), 130.1, 132.3, 136.5, 145.0, 148.3, 151.1, 151.3(C₂), 165.2(C₁₁).

Benzoato de 3',5'-dimetil-[(7-cloroquinolin-4-il)sulfinil]etilo (90j)



F.M: C₂₀H₁₈ClNO₃S

P.M: 387.88 g/mol

Apariencia: Sólido blanco

Purificación por columna: 100%

DCM y 8:2 DCM:AcOEt.

Rendimiento: 83%

Punto de fusión: 106 - 108°C

Infrarrojo (cm⁻¹): 3032(C-H aromática), 2971(C-H alifática), 1707(C=O), 1221(C-O) éster, 1041(S=O).

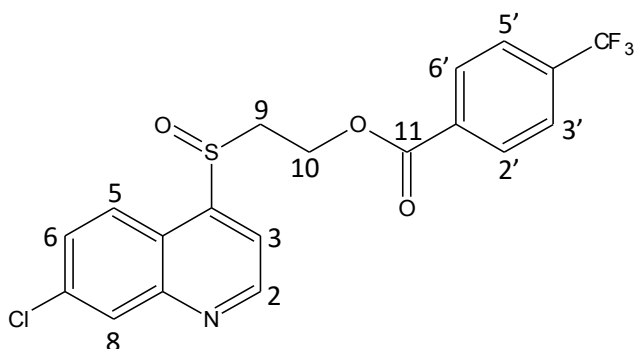
RMN¹H (300MHz, CDCl₃) δ ppm:

2.32 (s, 6H, CH₃), 3.28-3.36 (m, 1H, H_{9a}), 3.50-3.59 (m, 1H, H_{9b}), 4.66-4.80 (m, 2H, H₁₀), 7.17 (sa, 1H, H_{4'}), 7.30 (sa, 2H, H_{2'}, 6'), 7.52 (dd, 1H, H₆, *J*= 2.01, 8.88 Hz), 7.75 (d, 1H, H₅, *J*= 8.88 Hz), 8.03 (d, 1H, H₃, *J*= 4.38 Hz), 8.11 (d, 1H, H₈, *J*= 1.92 Hz), 9.05 (d, 1H, H₂, *J*= 4.41 Hz).

RMN¹³C (75MHz, CDCl₃) δ ppm:

21.2(CH₃) x2, 54.6(C₉), 56.6(C₁₀), 117.1(C₃), 121.7, 122.6(C₅), 127.2(C_{2'}, 6'), 128.8(C₆), 129.1, 129.8(C₈), 135.3(C_{4'}), 136.4, 138.2, 148.4, 150.8, 151.3(C₂), 166.2(C₁₁).

Benzoato de 4'-trifluorometil-[(7-cloroquinolin-4-il)sulfinil]etilo (90k)



F.M: C₂₀H₁₅ClF₃NO₃S

P.M: 441.85 g/mol

Apariencia: Sólido blanco

Purificación por columna: 100%

DCM y 8:2 DCM:AcOEt.

Rendimiento: 78%

Punto de fusión: 148 – 150°C

Infrarrojo (cm⁻¹): 3070(C-H aromática), 1727(C=O), 1070(S=O), 1320(C-F₃).

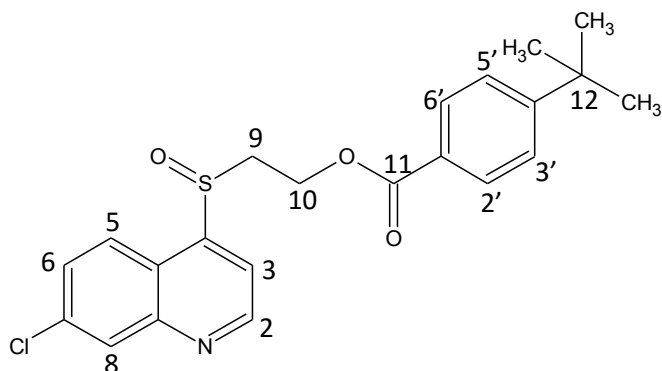
RMN¹H (270MHz, CDCl₃) δ ppm:

3.27-3.36 (m, 1H, H_{9a}), 3.50-3.60 (m, 1H, H_{9b}), 4.78 (t, 2H, H₁₀, J= 4.97 Hz), 7,56 (dd, 1H, H₆, J= 1.97, 8.91 Hz), 7,66 (d, 2H, H_{3', 5'}, J= 8.67 Hz), 7.74 (d, 1H, H₅, J= 8,91 Hz), 7.84 (d, 1H, H_{2', 6'}, J= 8.42 Hz), 8.05 (d, 1H, H₃, J= 4.43 Hz), 8.13 (d, 1H, H₈, J= 1.99 Hz), 9.08 (d, 1H, H₂, J= 4.46 Hz).

RMN¹³C (CDCl₃-d68MHz) δ:

54.4(C₉), 57.5(C₁₀), 117.1(C₃), 121.7, 122.4(C₅), 125.5(C_{3' ó 5'}), 125.6 (C_{3' ó 5'}), 129.2(C₆), 129.9(C_{8, 2', 6'}), 132.3, 134.8, 135.3, 136.6, 148.5, 150.7, 151.3(C₂), 164.7(C₁₁).

Benzoato de 4'-tertbutil-[(7-cloroquinolin-4-il)sulfinil]etilo (90I)



F.M: C₂₂H₂₂ClNO₃S

P.M: 415.93 g/mol

Apariencia: Sólido blanco

Purificación por columna:

100% DCM 7:3

y1:1DCM:AcOEt.

Rendimiento: 82%

Punto de fusión: 106°C

Infrarrojo (cm⁻¹): 3081(C-H aromática), 2975(C-H alifática), 1726(C=O), 1267(C-O) éster, 1015(S=O).

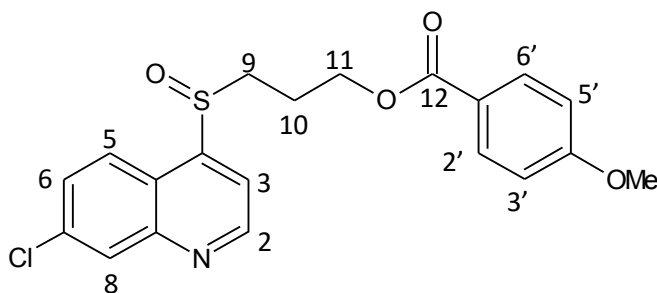
RMN¹H (300MHz,CDCl₃) δ ppm:

1.35 (s, 9H, CH₃), 3.26-3.34 (m, 1H, H_{9a}), 3.49-3.58 (m, 1H, H_{9b}), 4.73 (t, 2H, H₁₀, J= 5.01 Hz), 7.41 (d, 2H, H_{3'}, 5', J= 8.43 Hz), 7.53 (dd, 1H, H₆, J= 2.10, 8.91 Hz), 7.66 (d, 2H, H_{2'}, 6', J= 8.34 Hz), 7.75 (d, 1H, H₅, J= 8.88 Hz), 8.05 (d, 1H, H₃, J= 4.41 Hz), 8.12 (d, 1H, H₈, J= 2.04 Hz), 9.08 (d, 1H, H₂, J= 4.44 Hz).

RMN¹³C (75MHz,CDCl₃) δ ppm:

31.2(CH₃), 35.3(C₁₂), 55.1(C₉), 56.8(C₁₀), 117.1(C₃), 121.8, 122.6(C₅), 125.6(C_{3'}, 5'), 126.2, 129.1(C₆ ó 8), 129.5(C_{2'}, 6'), 129.9(C₆ ó 8), 136.5, 148.5, 150.8, 151.5(C₂), 157.4, 166.0(C₁₁).

Benzoato de 4'-metoxi-[(7-cloroquinolin-4-il)sulfinil]propilo (91a)



F.M: C₂₀H₁₈ClNO₄S

P.M: 403.88 g/mol

Apariencia: Sólido crema

Purificación por columna: 100%

DCM, 95:5 y 1:1 DCM:AcOET.

Rendimiento: 63%

Punto de fusión: 126 – 128°C

Infrarrojo (cm⁻¹): 3078(C-H aromática), 2962(C-H alifática), 1717(C=O), 1257(C-O) éster, 1057(arC-O-C al), 1016(S=O).

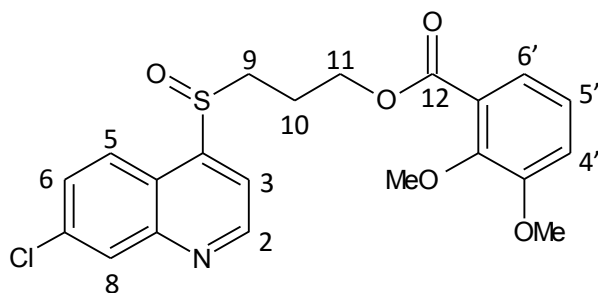
RMN¹H (300MHz, CDCl₃) δ ppm:

1.97-2.10 (m, 1H, H_{10a}), 2.30-2.48 (m, 1H, H_{10b}), 2.88-3.04 (m, 1H, H_{9a}), 3.19-3.29 (m, 1H, H_{9b}), 3.83 (s, 3H, OMe), 4.31-4.47 (m, 2H, H₁₁), 6.86 (d, 2H, H_{3', 5'}, *J*= 8.94Hz), 7.46 (dd, 1H, H₆, *J*= 2.13, 8.91 Hz), 7.74 (d, 1H, H₅, *J*=8.91 Hz), 7.83 (d, 2H, H_{2', 6'}, *J*= 8.97 Hz), 7.98 (d, 1H, H₃, *J*= 4.41 Hz), 8.17 (d, 1H, H₈, *J*= 2.07 Hz), 9.08 (d, 1H, H₂, *J*= 4.41 Hz).

RMN¹³C (75MHz, CDCl₃) δ ppm:

21.8(C₁₀), 52.2(C₉), 55.5(OMe), 62.5 (C₁₁), 113.8(C_{3', 5'}), 117.1(C₃), 121.7, 122.0, 122.8(C₅), 128.9(C₆), 129.8(C₈), 131.6(C_{2', 6'}), 136.4, 148.5, 150.9, 151.3(C₂), 163.7, 166.0(C₁₂).

Benzoato de 2',3'-dimetoxi-[(7-cloroquinolin-4-il)sulfinil]propilo (91b)



F.M: C₂₁H₂₀ClNO₅S

P.M: 433.91 g/mol

Apariencia: Sólido cristalino crema

Purificación por columna: 95:5, 9:1 y
1:1 DCM:AcOET.

Rendimiento: 94%

Punto de fusión: 111 – 112°C

Infrarrojo (cm⁻¹): 3070(C-H aromática), 2922(C-H alifática), 1701(C=O), 1259(C-O) éster, 1067(arC-O-C al), 1051(S=O).

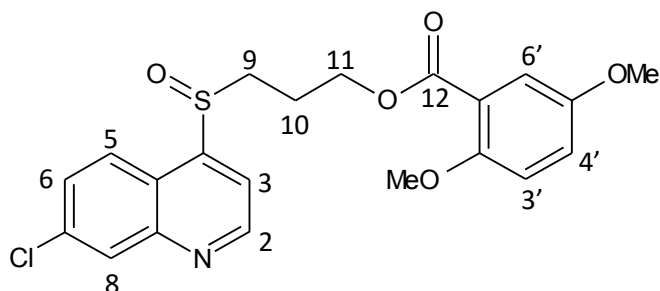
RMN¹H (300MHz,CDCl₃) δ ppm:

2.00-2.14 (m, 1H, H_{10a}), 2.33-2.47 (m, 1H, H_{10b}), 2.90-3.00 (m, 1H, H_{9a}), 3.24-3.34 (m, 1H, H_{9b}), 3.77 (s,3H, OMe), 3.88 (s, 3H, OMe), 4.37-4.54 (m, 2H, H₁₁), 7.05 (d, 2H, H_{4', 5'}, *J*= 4.77 Hz), 7.19 (t, 1H, H_{6'},*J*= 4.89 Hz), 7.49 (dd, 1H, H₆, *J*= 1.35, 8.88 Hz), 7.77 (d, 1H, H₅, *J*= 8.91 Hz), 8.00 (d, 1H, H₃, *J*= 4.38 Hz), 8.20 (sa, 1H, H₈), 9.10(d, 1H, H₂, *J*= 4.35 Hz).

RMN¹³C (75MHz,CDCl₃) δ ppm:

21.9(C₁₀), 52.2(C₉), 56.2(OMe), 61.5(OMe), 62.9(C₁₁), 116.1, 117.1(C₃), 121.8, 122.1(C₅),123.0, 124.0, 125.7, 129.1(C₆), 129.8(C₈), 136.5, 148.6, 149.1, 151.0, 151.3(C₂), 153.7, 166.2(C₁₂).

Benzoato de 2',5'-dimetoxi-[(7-cloroquinolin-4-il)sulfinil]propilo (91c)



F.M: C₂₁H₂₀ClNO₅S

P.M: 433.91 g/mol

Apariencia: Aceite incoloro

Purificación por columna: 95:5,
9:1 y 1:1 DCM:AcOET.

Rendimiento: 73%

Punto de fusión:-

Infrarrojo (cm⁻¹): 3054(C-H aromática), 2947(C-H alifática), 1699(C=O), 1217(C-O) éster, 1058(arC-O-C al), 1047(S=O).

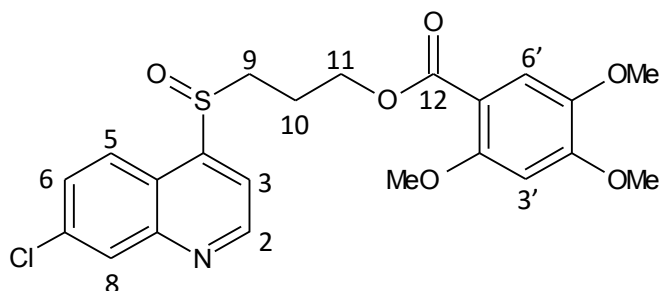
RMN¹H (300MHz, CDCl₃) δ ppm:

2.00-2.14 (m, 1H, H_{10a}), 2.31-2.45 (m, 1H, H_{10b}), 2.89-2.98 (m, 1H, H_{9a}), 3.23-3.32 (m, 1H, H_{9b}), 3.68 (s, 3H, OMe), 3.75 (s, 3H, OMe), 4.35-4.52 (m, 2H, H₁₁), 6.86 (d, 1H, H_{3'}, J= 9.09 Hz), 7.00 (dd, 1H, H_{4'}, J= 3.21, 9.06 Hz), 7.22 (d, 1H, H_{6'}, J= 3.21 Hz), 7.47 (dd, 1H, H₆, J= 2.10, 8.88 Hz), 7.77 (d, 1H, H₅, J= 8.88 Hz), 7.99 (d, 1H, H₃, J= 4.44 Hz), 8.18 (d, 1H, H₈, J= 2.07 Hz), 9.09 (d, 1H, H₂, J= 4.41 Hz).

RMN¹³C (75MHz, CDCl₃) δ ppm:

22.0(C₁₀), 52.5(C₉), 55.9(OMe), 56.5(OMe), 62.7(C₁₁), 113.7(C_{3'}), 116.4, 117.0(C₃), 119.6, 120.0, 121.7, 122.9(C₅), 129.0(C₆), 129.7(C₈), 136.4, 148.5, 151.1, 151.3(C₂), 153.1, 153.5, 165.8(C₁₂).

Benzoato de 2',4',5'-trimetoxi-[(7-cloroquinolin-4-il)sulfinil]propilo (91d)



F.M: C₂₂H₂₂ClNO₆S

P.M: 463.93 g/mol

Apariencia: Aceite amarillo

Purificación por columna: 8:2,
1:1 y 2:8 DCM:AcOET.

Rendimiento: 73%

Punto de fusión:-

Infrarrojo (cm⁻¹): 3071(C-H aromática), 2940(C-H alifática), 1711(C=O), 1204(C-O) éster, 1062(arC-O-C al), 1022(S=O).

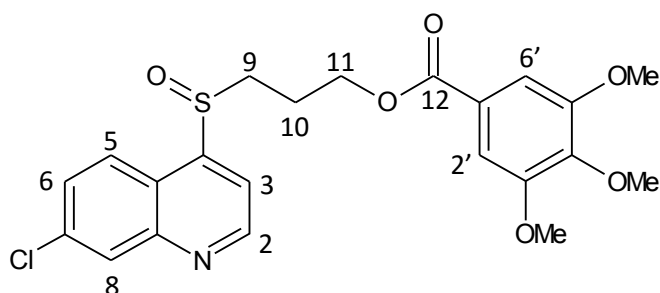
RMN¹H (270MHz, CDCl₃) δ ppm:

2.01-2.08 (m, 1H, H_{10a}), 2.33-2.42 (m, 1H, H_{10b}), 2.89-2.98 (m, 1H, H_{9a}), 3.22-3.30 (m, 1H, H_{9b}), 3.70 (s, 3H, OMe), 3.80 (s, 3H, OMe), 3.91 (s, 3H, OMe), 4.35-4.56 (m, 2H, H₁₁), 6.45 (s, 1H, H_{3'}), 7.31 (s, 1H, H_{6'}), 7.45 (dd, 1H, H₆, J= 1.49, 8.91 Hz), 7.76 (d, 1H, H₅, J= 8.91 Hz), 8.00 (d, 1H, H₃, J= 4.21 Hz), 8.18 (d, 1H, H₈, J= 1.49 Hz), 9.09 (d, 1H, H₂, J= 4.21 Hz).

RMN¹³C (68MHz, CDCl₃) δ ppm:

22.1(C₁₀), 52.8(C₉), 56.1(OMe), 56.7(OMe), 56.9(OMe), 62.4(C₁₁), 98.0(C_{3'}), 110.4, 115.0(C_{6'}), 117.0(C₃), 121.8, 122.9(C₅), 128.9(C₆), 129.8(C₈), 136.4, 142.9, 148.6, 151.3(C₂), 151.4, 154.2, 155.8, 165.5(C₁₂).

Benzoato de 3',4',5'-trimetoxi-[(7-cloroquinolin-4-il)sulfinil]propilo (91e)



F.M: C₂₂H₂₂ClNO₆S

P.M: 463.93 g/mol

Apariencia: Sólido crema

Purificación por columna: 95:5,
9:1 y 1:1 DCM:AcOET.

Rendimiento: 75%

Punto de fusión: 148°C

Infrarrojo (cm⁻¹): 3016(C-H aromática), 2993(C-H alifática), 1613(C=O), 1238(C-O) éster, 1041(arC-O-C al), 1021(S=O).

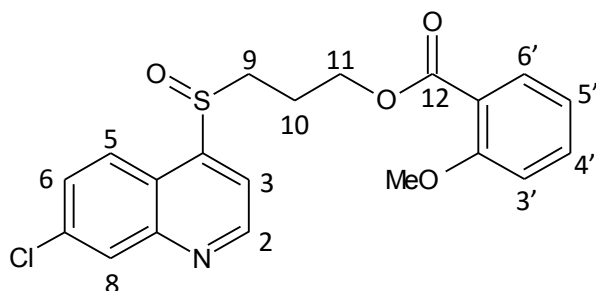
RMN¹H (300MHz,CDCl₃) δ ppm:

1.98-2.11 (m, 1H, H_{10a}), 2.33-2.46 (m, 1H, H_{10b}), 2.86-2.95 (m, 1H, H_{9a}), 3.16-3.26 (m, 1H, H_{9b}), 3.82 (s, 3H, OMe), 3.86 (s, 3H, OMe), 4.32-4.50 (m, 2H, H₁₁), 7.17 (sa, 2H, H_{2', 6'}), 7.47 (dd, 1H, H₆, J= 1.95, 8.88 Hz), 7.74 (d, 1H, H₅, J= 8.88 Hz), 7.97 (d, 1H, H₃, J= 4.38 Hz), 8.15 (d, 1H, H₈, J= 1.74 Hz), 9.07 (d, 1H, H₂, J= 4.35 Hz).

RMN¹³C (75MHz,CDCl₃) δ ppm:

21.8(C₁₀), 52.2(C₉), 56.3(OMe), 61.0(OMe) x2, 63.1(C₁₁), 106.9(C_{2', 6'}), 117.0(C₃), 121.6, 122.7(C₅), 124.5, 128.9(C₆), 129.8(C₈), 136.4, 142.6, 148.5, 150.9, 151.3(C₂), 153.0, 165.9(C₁₂).

Benzoato de 2'-metoxi-[(7-cloroquinolin-4-il)sulfinil]propilo (91f)



F.M: C₂₀H₁₈ClNO₄S

P.M: 403.88 g/mol

Apariencia: Aceite marrón

Purificación por columna: 100%

DCM, 98:2 y 95:5 DCM:AcOET.

Rendimiento: 78%

Punto de fusión: -

Infrarrojo (cm⁻¹): 3044(C-H aromática), 2963(C-H alifática), 1735(C=O), 1237(C-O) éster, 1063(arC-O-C al), 1056(S=O).

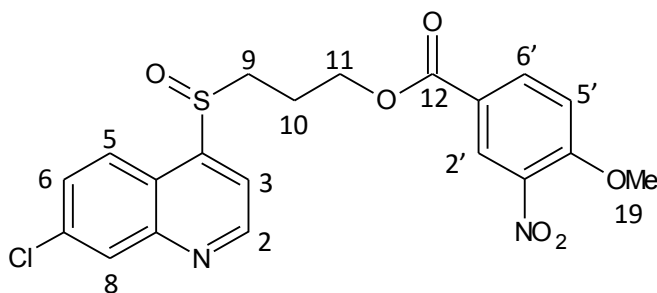
RMN¹H (300MHz, CDCl₃) δ ppm:

1.97-2.12 (m, 1H, H_{10a}), 2.40-2.47 (m, 1H, H_{10b}), 2.88-3.05 (m, 1H, H_{9a}), 3.21-3.31 (m, 1H, H_{9b}), 3.72 (s, 3H, OMe), 4.32-4.49 (m, 2H, H₁₁), 6.89-6.94 (m, 2H, H_{3' ó 4' ó 5' ó 6'}), 7.41-7.47 (m, 2H, H_{3' ó 4' ó 5' ó 6'}), 7.65 (dd, 1H, H₆, J= 1.86, 7.98 Hz), 7.75 (d, 1H, H₅, J= 8.91 Hz), 7.98 (d, 1H, H₃, J= 4.41 Hz), 8.17 (d, 1H, H₈, J= 2.10 Hz), 9.07 (d, 1H, H₂, J= 4.41 Hz).

RMN¹³C (75MHz, CDCl₃) δ ppm:

21.9(C₁₀), 52.5(C₉), 55.8(OMe), 62.5(C₁₁), 112.1(C_{3' ó 5'}), 117.0(C₃), 119.5, 120.2(C_{3' ó 5'}), 121.7, 122.9(C₅), 128.9(C₆), 129.8(C₈), 131.7(C_{6'}), 133.9(C_{4'}), 136.4, 148.5, 151.1, 151.3(C₂), 159.2, 166.0(C₁₂).

Benzoato de 4'-metoxi-3'-nitro-[(7-cloroquinolin-4-il)sulfinil]propilo (91g)



F.M: C₂₀H₁₇ClN₂O₆S

P.M: 448.88 g/mol

Apariencia: Sólido crema

Purificación por columna: 95:5,
9:1 y 1:1 DCM:AcOET.

Rendimiento: 80%

Punto de fusión: 124°C

Infrarrojo (cm⁻¹): 3077(C-H aromática), 2948(C-H alifática), 1707(C=O),
1532(NO₂), 1232(C-O) éster, 1072(S=O).

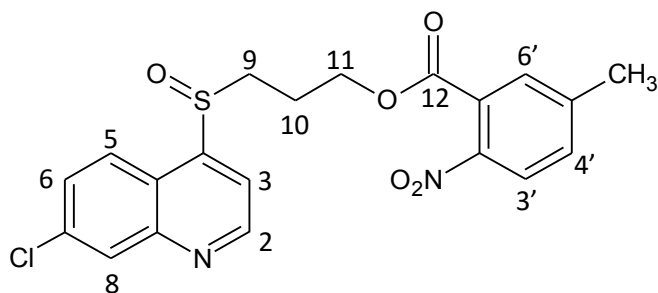
RMN¹H (300MHz, CDCl₃) δ ppm:

1.97-2.11 (m, 1H, H_{10a}), 2.30-2.44 (m, 1H, H_{10b}), 2.88-2.98 (m, 1H, H_{9a}), 3.20-
3.29 (m, 1H, H_{9b}), 3.99 (s, 3H, OMe), 4.34-4.48 (m, 2H, H₁₁), 7.08 (d, 1H, H_{5'}, *J*=
8.85 Hz), 7.52 (dd, 1H, H₆, *J*= 2.10, 8.88 Hz), 7.76 (d, 1H, H₅, *J*= 8.91 Hz), 7.98
(d, 1H, H₃, *J*= 4.41 Hz), 8.03 (dd, 1H, H_{6'}, *J*= 2.16, 8.79 Hz), 8.14 (d, 1H, H₈, *J*=
2.01 Hz), 8.32 (d, 1H, H_{2'}, *J*= 2.13 Hz), 9.08 (d, 1H, H₂, *J*= 4.41 Hz).

RMN¹³C (CDCl₃-*d* 75MHz) δ :

21.6(C₁₀), 51.6(C₉), 57.0(OMe), 63.4(C₁₁), 113.3(C_{5'}), 117.2(C₃), 121.6, 121.9,
122.7(C₅), 127.2(C_{2'}), 129.0(C₆), 129.8(C₈), 135.3(C_{6'}), 136.4, 139.3, 148.5,
150.7, 151.3(C₂), 156.3, 164.1(C₁₂).

Benzoato de 5'-metil-2'-nitro-[(7-cloroquinolin-4-il)sulfinil]propilo (91h)



F.M: C₂₀H₁₇ClN₂O₅S

P.M: 432.88 g/mol

Apariencia: Sólido crema

Purificación por columna: 98:2,
95:5, 9:1, 1:1, 2:8 DCM:AcOEt y
100% AcOEt.

Rendimiento: 69%

Punto de fusión: 116°C

Infrarrojo (cm⁻¹): 3039(C-H aromática), 2987(C-H alifática), 1736(C=O),
1521(NO₂), 1200(C-O) éster, 1063(S=O).

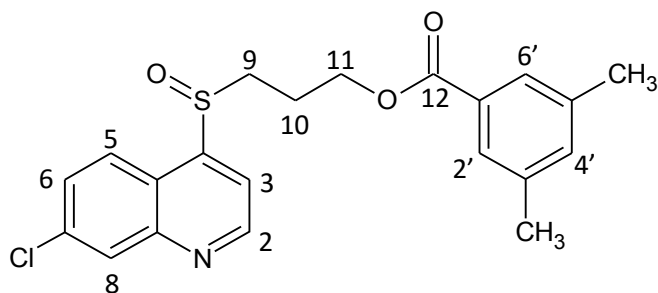
RMN¹H (300MHz,CDCl₃) δ ppm:

1.95-2.08 (m, 1H, H_{10a}), 2.29-2.40 (m, 1H, H_{10b}), 2.42 (s, 3H, CH₃), 2.83-2.92 (m, 1H, H_{9a}), 3.17-3.27 (m, 1H, H_{9b}), 4.31-4.39 (m, 1H, H_{11a}), 4.47-4.54 (m, 1H, H_{11b}), 7.36-7.38 (m, 2H, H_{4'}, 5), 7.54 (dd, 1H, H₆, J= 2.10, 8.91 Hz), 7.81 (d, 2H, H_{3'}, 6', J= 8.97 Hz), 7.97 (d, 1H, H₃, J= 4.41 Hz), 8.15 (d, 1H, H₈, J= 2.04 Hz), 9.07 (d, 1H, H₂, J= 4.41 Hz).

RMN¹³C (75MHz,CDCl₃) δ ppm:

21.4(CH₃), 21.6(C₁₀), 51.8(C₉), 64.4(C₁₁), 117.0(C₃), 121.7, 123.1(C₅), 124.1(C_{3'}), 127.7, 129.0(C₆), 129.6(C₈), 130.1(C_{6'}), 132.2(C_{4'}), 136.4, 144.9, 145.4, 148.5, 150.9, 151.2(C₂), 165.7(C₁₂).

Benzoato de 3',5'-dimetil-[(7-cloroquinolin-4-il)sulfinil]propilo (91i)



F.M: C₂₁H₂₀ClNO₃S

P.M: 401.91 g/mol

Apariencia: Sólido cristalino
crema

Purificación por columna: 100%
DCM, 98:2 y 1:1 DCM:AcOEt.

Rendimiento: 75%

Punto de fusión: 105 - 107°C

Infrarrojo (cm⁻¹): 3070(C-H aromática), 2989(C-H alifática), 1715(C=O),
1037(S=O).

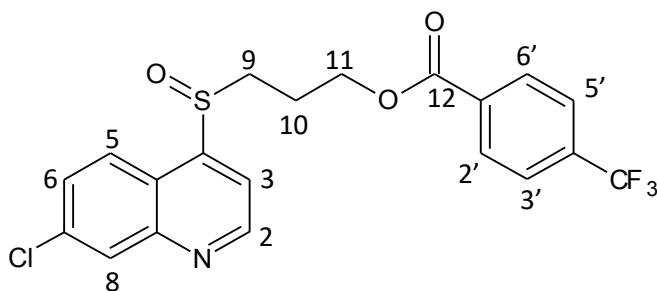
RMN¹H (300MHz, CDCl₃) δ ppm:

2.00-2.14 (m, 1H, H_{10a}), 2.34-2.46 (m, 1H, H_{10b}), 2.31 (s, 6H, CH₃), 2.89-2.98 (m, 1H, H_{9a}), 3.21-3.31 (m, 1H, H_{9b}), 4.34-4.42 (m, 1H, H_{11a}), 4.43-4.51 (2m, 2H, H_{11b}), 7.17 (sa, 1H, H_{4'}), 7.45 (dd, 1H, H₆, J= 2.10, 8.91 Hz), 7.52 (sa, 2H, H_{2', 6'}), 7.74 (d, 1H, H₅, J= 8.88 Hz), 7.99 (d, 1H, H₃, J= 4.35 Hz), 8.17 (d, 1H, H₈, J= 2.04 Hz), 9.09 (d, 1H, H₂, J= 4.41 Hz).

RMN¹³C (75MHz, CDCl₃) δ ppm:

21.2(CH₃) x2, 21.9(C₁₀), 52.3(C₉), 62.6(C₁₁), 117.1(C₃), 121.7, 121.8, 122.8(C₅), 127.3(C_{2', 6'}), 128.9(C₆), 129.5, 129.8(C₈), 135.0(C_{4'}), 136.4, 138.2, 148.5, 150.9, 151.4(C₂), 166.6(C₁₂).

Benzoato de 4'-trifluorometil-[(7-cloroquinolin-4-il)sulfinil]propilo (91j)



F.M: C₂₀H₁₅ClF₃NO₃S

P.M: 441.85 g/mol

Apariencia: Sólido cristalino blanco

Purificación por columna: 100%

DCM y 8:2 DCM:AcOEt.

Rendimiento: 68%

Punto de fusión: 86 – 87°C

Infrarrojo (cm⁻¹): 2958(C-H alifática), 1730(C=O), 1280(C-O) éster, 1040(S=O), 1320(C-F₃).

RMN¹H (300MHz, CDCl₃) δ ppm:

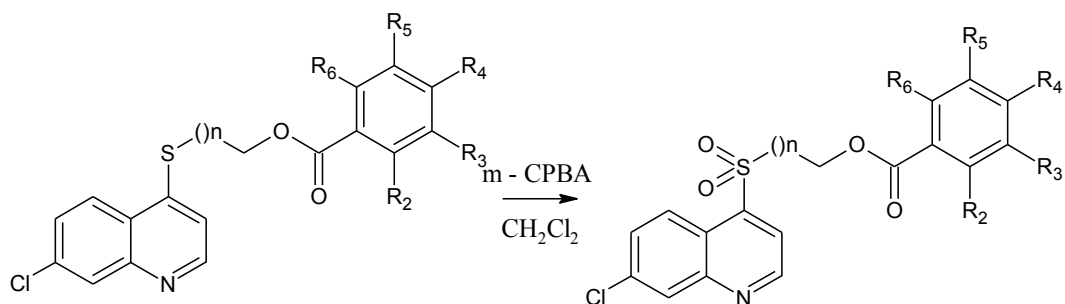
1.99-2.13 (m, 1H, H_{10a}), 2.33-2.47 (m, 1H, H_{10b}), 2.89-2.99 (m, 1H, H_{9a}), 3.20-3.30 (m, 1H, H_{9b}), 4.37-4.52 (m, 2H, H₁₁), 7.50 (dd, 1H, H₆, *J*= 2.10, 8.88 Hz), 7.65 (d, 2H, H_{3', 5'}, *J*= 8.67 Hz), 7.75 (d, 1H, H₅, *J*= 8.88 Hz), 7.98-8.01 (m, 3H, H_{3, 2', 6'}), 8.17 (d, 1H, H₈, *J*= 2.07 Hz), 9.09 (d, 1H, H₂, *J*= 4.41 Hz).

RMN¹³C (75MHz, CDCl₃) δ ppm:

21.6(C₁₀), 51.7(C₉), 63.5(C₁₁), 117.6(C₃), 121.7, 122.7(C₅), 125.6 (c, *J*= 14.7 Hz), 129.0(C₆), 129.9(C₈), 130.0(C_{2'} ó 6'), 130.0(C_{2'} ó 6'), 132.8 (d, *J*= 4.47 Hz), 134.8 (c, *J*= 129.9 Hz), 136.5, 148.5, 150.7, 151.3(C₂), 165.1(C₁₂).

4.3.4 Procedimiento general para la obtención de los derivados benzoato de 2-[(1-oxi-7-cloroquinolin-4-il)sulfonil]alquilo (92a-j y 93a-k)

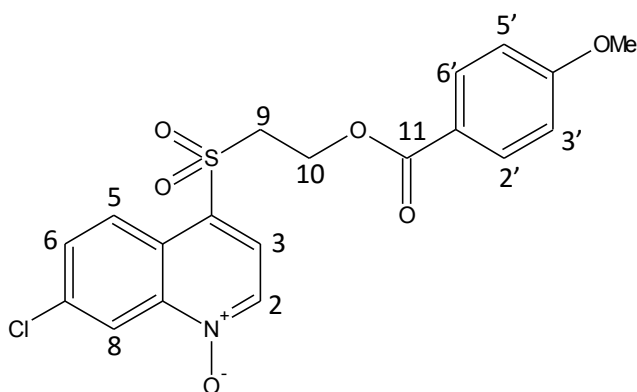
En un balón fondo redondo de 25 mL, equipado con agitación magnética, se disolvió el benzoato **86** (a, b, d, h-j, m-p) o **88** (a, b, d, g-i, m-p) correspondiente a ser oxidado (0.25 mmol), m-CPBA 2.5 Eq, en DCM seco, a temperatura ambiente y en una atmósfera de N₂. La solución resultante se mantuvo con agitación constante a temperatura ambiente de 8 a 15 h, luego de ese tiempo se procedió a lavar la fase orgánica con una solución saturada de NaHCO₃:Na₂S₂O₃ (1:1), tres veces (3 x 20 mL), y dos veces (2 x 20 mL) con agua destilada. La fase orgánica se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y evaporó el solvente a presión reducida.¹²³ El sólido obtenido se purificó por cromatografía de columna, usando como fase móvil una mezcla de DCM/EtOAc (4:1), obteniendo rendimientos que van desde un 48% a un 72%.^{121,122}



92: n:1; **93:** n:2; **R₂₋₆:** H, OMe, CH₃, CF₃, NO₂, C(CH₃)₃.

Esquema 9: Síntesis de los derivados 2-[(1-oxi-7-cloroquinolin-4-il)sulfonil]alquilo.

Benzoato de 4'-metoxi-[(1-oxi-7-cloroquinolin-4-il)sulfonil]etilo (92a)



F.M: C₁₉H₁₇ClNO₆S

P.M: 421.86 g/mol

Apariencia: Sólido blanco

Purificación por columna: 100 %

DCM y 95:5 DCM:AcOEt.

Rendimiento: 61%

Punto de fusión: 142 – 144°C

Infrarrojo (cm⁻¹): 3042(C-H aromática), 2988(C-H alifática), 1709(C=O), 1298(SO₂), 1243(C-O) éster, 1137(SO₂), 1056(arC-O-C al).

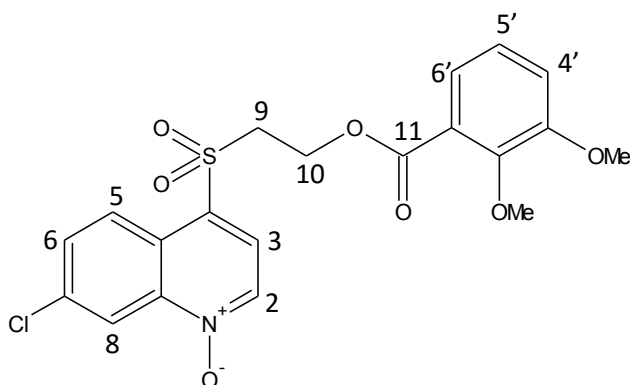
RMN¹H (300MHz,CDCl₃) δ ppm:

3.80 (t, 2H, H₉, *J*= 5.46 Hz), 3.86 (sa, 3H, OMe), 4.63(t, 2H, H₁₀, *J*= 5.28 Hz), 6.76 (d, 2H, H_{2'}, 6', *J*= 8.94 Hz), 7.31 (d, 2H, H_{3'}, 5', *J*= 8.91 Hz), 7.69 (dd, 1H, H₆,*J*= 2.19, 9.06 Hz), 7.98 (d, 1H, H₃, *J*= 6.51 Hz), 8.39 (d, 1H, H₂, *J*= 6.51 Hz), 8.52 (d, 1H, H₈, *J*= 2.13 Hz), 8.56 (d, 1H, H₅, *J*= 9.12 Hz).

RMN¹³C (75MHz,CDCl₃) δ ppm:

55.7(OMe), 56.0(C₉), 57.9(C₁₀), 113.8(C_{3'}, 5'), 120.3(C₈), 120.4, 124.4, 124.8(C₃), 126.3(C₅), 130.5(C_{2'}, 6'), 131.0(C₆), 132.1, 134.9(C₂), 138.0, 143.0, 164.0, 165.1(C₁₁).

Benzoato de 2',3'-dimetoxi-[(1-oxi-7-cloroquinolin-4-il)sulfonil]etilo(92b)



F.M: C₂₀H₁₉ClNO₇S

P.M: 451.89 g/mol

Apariencia: Sólido color crema

Purificación por columna: 100 % DCM y 95:5 DCM:AcOEt.

Rendimiento: 51%

Punto de fusión: 110°C

Infrarrojo (cm⁻¹): 2986(C-H alifática), 1725(C=O), 1291(SO₂), 1265(C-O) éster, 1145(SO₂), 1078(arC-O-C al).

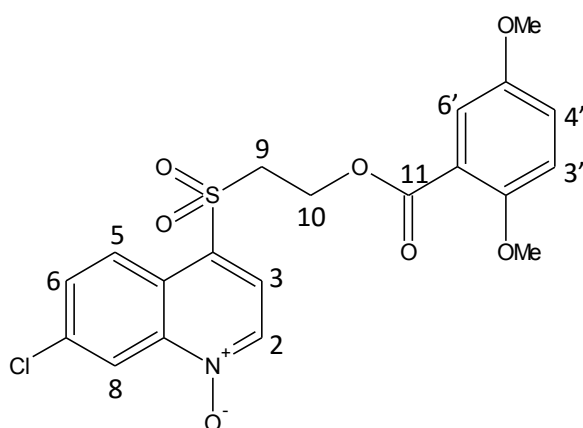
RMN¹H (300MHz,CDCl₃) δ ppm:

3.68 (sa, 3H, OMe), 3.75 (t, 2H, H₉, *J*= 5.55 Hz), 3.85 (sa, 3H, OMe), 4.61 (t, 2H, H₁₀, *J*= 5.34 Hz), 6.57 (dd, 1H, H_{4'}, *J*= 1.47, 7.83 Hz), 6.88 (t, 1H, H_{5'}, *J*= 7.95 Hz), 7.00 (dd, 1H, H_{6'}, *J*= 1.38, 8.16 Hz), 7.66 (dd, 1H, H₆, *J*= 2.16, 9.09 Hz), 7.92 (d, 1H, H₃, *J*= 6.51 Hz), 8.34 (d, 1H, H₂, *J*= 6.51Hz), 8.51 (d, 1H, H₈, *J*= 2.16 Hz), 8.54 (d, 1H, H₅, *J*= 9.18 Hz).

RMN¹³C (75MHz,CDCl₃) δ ppm:

55.8(C₉), 56.1 (OMe), 57.9(C₁₀), 61.4(OMe), 116.5(C₄), 120.1(C₈), 121.1(C₅), 123.7(C_{6'}), 123.8, 124.3, 124.8(C₃), 126.2(C₅), 130.4, 131.9(C₆), 134.8(C₂), 137.8, 142.8, 149.1, 153.5, 164.5(C₁₁).

Benzoato de 2',5'-dimetoxi-[(1-oxi-7-cloroquinolin-4-il)sulfonil]etilo (92c)



F.M: C₂₀H₁₉ClNO₇S

P.M: 451.89 g/mol

Apariencia: Sólido cristalino
amarillo

Purificación por columna: 100 %

DCM y 95:5 DCM:AcOEt.

Rendimiento: 72%

Punto de fusión: 133 – 135°C

Infrarrojo (cm⁻¹): 3087(C-H aromática), 2991(C-H alifática), 1728(C=O),
1278(SO₂), 1239(C-O) éster, 1143(SO₂), 1052(arC-O-C al).

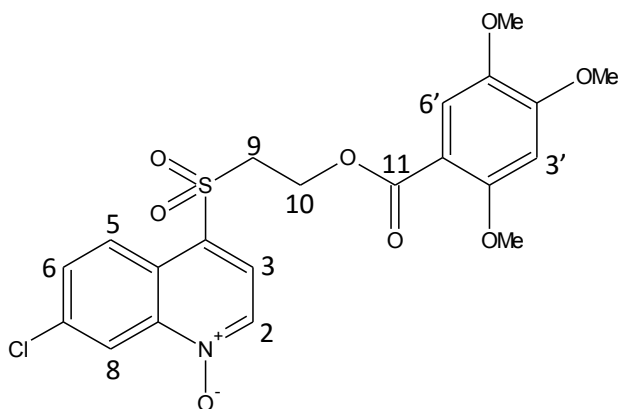
RMN¹H (300MHz, CDCl₃) δ ppm:

3.70 (sa, 3H, OMe), 3.75 (sa, 3H, OMe), 3.79 (t, 2H, H₉, J= 5.25 Hz), 4.64 (t, 2H, H₁₀, J= 5.10 Hz), 6.73 (d, 1H, H_{6'}, J= 2.94 Hz), 6.81 (d, 1H, H_{3'}, J= 9.06 Hz), 7.01 (dd, 1H, H_{4'}, J= 2.94, 9.00 Hz), 7.67 (dd, 1H, H₆, J= 1.56, 9.06 Hz), 7.95 (d, 1H, H₃, J= 6.45 Hz), 8.32 (d, 1H, H₂, J= 6.45 Hz), 8.46 (d, 1H, H₈, J= 1.23 Hz), 8.56 (d, 1H, H₅, J= 9.06 Hz).

RMN¹³C (75MHz, CDCl₃) δ ppm:

55.9(OMe), 55.9(C₉), 56.3(OMe), 58.1(C₁₀), 113.4(C_{3'}), 116.1(C_{6'}), 117.7, 119.9(C_{4'}), 120.1(C₈), 124.4(C₃), 124.8, 126.3(C₅), 130.6, 131.9(C₆), 134.7(C₂), 137.8, 142.8, 152.8, 153.5, 164.4 (C₁₁).

Benzoato de 2',4',5'-trimetoxi-[(1-oxi-7-cloroquinolin-4-il)sulfonil]etilo (92d)



F.M: C₂₁H₂₀ClNO₈S

P.M: 481.91 g/mol

Apariencia: Sólido amarillo

Purificación por columna: 100

% DCM, 99:1, 95:5, 4:1 y 3:2

DCM:AcOEt.

Rendimiento: 71%

Punto de fusión: 148 – 150°C

Infrarrojo (cm⁻¹): 2998(C-H alifática), 1726(C=O), 1295(SO₂), 1243(C-O) éster, 1160(SO₂), 1025(arC-O-C al).

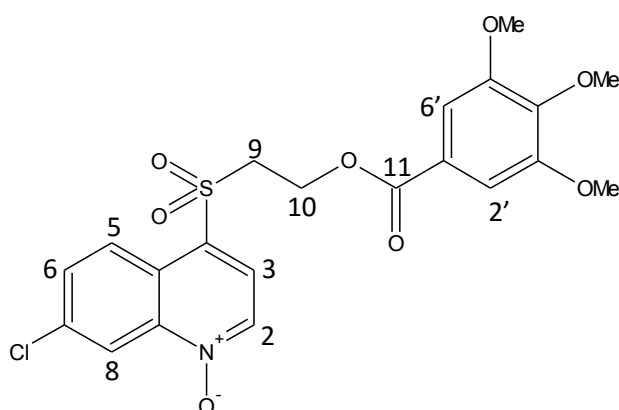
RMN¹H (300MHz,CDCl₃) δ ppm:

3.67 (sa, 3H, OMe), 3.74 (sa, 3H, OMe), 3.77 (t, 2H,H₉, J= 5.31 Hz), 3.94 (s, 3H, OMe), 4.58(t, 2H, H₁₀, J= 5.10 Hz), 6.35 (sa, 1H, H_{3'}), 6.86 (sa, 1H, H_{6'}), 7.62 (dd, 1H, H₆,J= 2.01, 9.09 Hz), 7.92 (d, 1H, H₃, J= 6.48 Hz), 8.32 (d, 1H, H₂, J= 6.48 Hz), 8.43 (d, 1H, H₈, J= 1.86 Hz), 8.52 (d, 1H, H₅, J= 9.09 Hz).

RMN¹³C (75MHz,CDCl₃) δ ppm:

55.9(C₉), 56.2(OMe), 56.3(OMe) x2, 57.7(C₁₀), 96.9(C_{3'}), 107.9, 113.7(C_{6'}), 119.9(C₈), 124.3, 124.7(C₃), 126.2(C₅), 130.5, 131.7(C₆), 134.6(C₂), 137.6, 142.4, 142.7, 154.3, 155.6, 164.3(C₁₁).

Benzoato de 3',4',5'-trimetoxi-[(1-oxi-7-cloroquinolin-4-il)sulfonil]etilo (92e)



F.M: C₂₁H₂₀ClNO₈S

P.M: 481.91 g/mol

Apariencia: Sólido amarillo

Purificación por columna: 100

% DCM, 99:1, 95:5, 4:1 y 3:2

DCM:AcOEt.

Rendimiento: 51%

Punto de fusión: 168°C

Infrarrojo (cm⁻¹): 3017(C-H aromática), 2993(C-H alifática), 1723(C=O), 1294(SO₂), 1234(C-O) éster, 1143(SO₂), 1036(arC-O-C al).

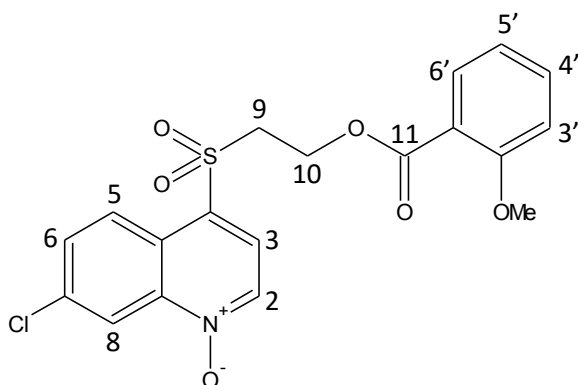
RMN¹H (300MHz,CDCl₃) δ ppm:

3.79-3.83 (m, 8H, OMe x 2, H₉), 3.94 (s, 3H,OMe), 4.65(t, 2H, H₁₀, J= 5.40 Hz), 6.77 (sa, 2H, H_{2'}, 6'), 7.69 (dd, 1H, H₆,J= 2.16, 9.09 Hz), 7.98 (d, 1H, H₃, J= 6.51 Hz), 8.40 (d, 1H, H₂, J= 6.54 Hz), 8.50 (d, 1H, H₈, J= 2.07 Hz), 8.54 (d, 1H, H₅, J= 9.09 Hz).

RMN¹³C (75MHz,CDCl₃) δ ppm:

55.6(C₉), 56.3(OMe), 58.1(C₁₀), 61.0(OMe), 106.4(C_{2'}, 6'),120.1(C₈), 123.2, 124.3, 124.8(C₃), 126.2(C₅), 130.0, 132.1(C₆), 134.7(C₂), 138.0, 143.0, 153.0, 165.3(C₁₁).

Benzoato de 2'-metoxi-[(1-oxi-7-cloroquinolin-4-il)sulfonil]etilo(92f)



F.M: C₁₉H₁₆ClNO₆S

P.M: 421.86 g/mol

Apariencia: Sólido anaranjado claro

Purificación por columna: 100 %

DCM y 4:1DCM:AcOEt.

Rendimiento: 72%

Punto de fusión: 106 – 108°C

Infrarrojo (cm⁻¹): 2995(C-H alifática), 1731(C=O), 1297(SO₂), 1235(C-O) éster, 1142(SO₂), 1043(arC-O-C al).

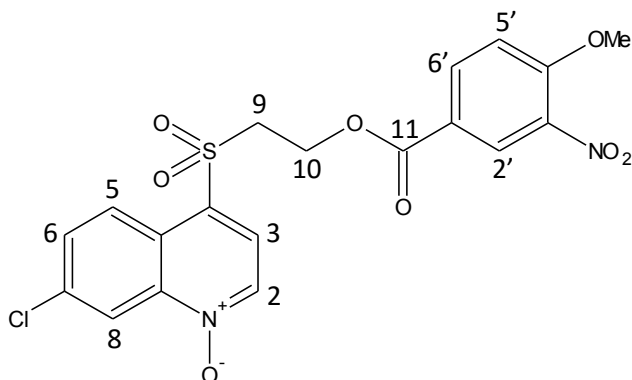
RMN¹H (300MHz,CDCl₃) δ ppm:

3.73 (s, 3H, OMe), 3.78 (t, 2H, H₉, J= 5.46 Hz), 4.62(t, 2H, H₁₀, J= 5.28 Hz), 6.79 (t, 1H, H_{3'}, J= 7.89 Hz), 6.86 (d, 1H, H_{4' 65'}, J= 8.43 Hz), 7.09 (dd, 1H, H_{4' 65'}, J= 1.68, 7.77 Hz), 7.44 (td, 1H, H_{6'}, J= 1.77, 7.91 Hz), 7.65 (dd, 1H, H₆, J= 2.19, 9.12 Hz), 7.94 (d, 1H, H₃, J= 6.51 Hz), 8.31 (d, 1H, H₂, J= 6.54 Hz), 8.43 (d, 1H, H₈, J= 2.07 Hz), 8.55 (d, 1H, H₅, J= 9.09 Hz).

RMN¹³C (75MHz,CDCl₃) δ ppm:

55.8(OMe), 55.9(C₉), 57.9(C₁₀), 112.0(C_{3'}), 117.2, 120.0, 124.4, 124.8(C₃), 126.3(C₅), 130.6(C_{6'}), 131.1, 131.9(C₆), 134.6(C_{4'}), 134.7(C₂), 137.8, 142.7, 159.2, 164.4(C₁₁).

Benzoato de 4'-metoxi-3'-nitro-[(1-oxi-7-cloroquinolin-4-il)sulfonil]etilo (92g)



F.M: C₁₉H₁₅ClNO₈S

P.M: 467.86 g/mol

Apariencia: Sólido amarillo claro

Purificación por columna: 98:2,

95:5 y 4:1DCM:AcOEt.

Rendimiento: 53%

Punto de fusión: 205 – 206°C

Infrarrojo (cm⁻¹): 3035(C-H aromática), 2921(C-H alifática), 1724(C=O), 1530(NO₂), 1300(SO₂), 1238(C-O) ester, 1142(SO₂), 1080(arC-O-C al).

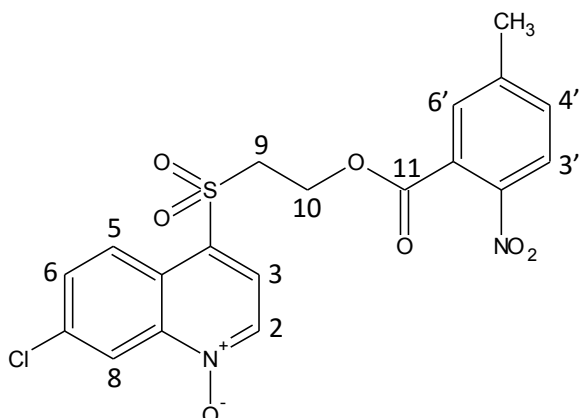
RMN¹H (300MHz,CDCl₃) δ ppm:

3.80(t, 2H, H₉, J= 5.61 Hz), 4.06(s, 3H, OMe), 4.71(t, 2H, H₁₀, J= 5.43 Hz), 7.04 (d, 1H, H_{5'}, J= 8.88 Hz), 7.65 (dd, 1H, H_{6'}, J= 2.19, 8.82 Hz), 7.75 (dd, 1H, H₆, J= 2.22, 9.09 Hz), 8.02 (d, 1H, H₃, J= 6.54 Hz), 8.06 (d, 1H, H_{2'}, J= 2.16 Hz), 8.45 (d, 1H, H₂, J= 6.51 Hz), 8.56 (d, 1H, H₈, J= 2.31 Hz), 8.59 (d, 1H, H₅, J= 9.33 Hz).

RMN¹³C (75MHz,CDCl₃) δ ppm:

55.6(C₉), 57.2(OMe), 58.5(C₁₀), 113.5(C_{5'}), 119.6, 120.2(C₈), 120.6, 124.3, 124.9(C₃), 126.3(C₅), 127.0(C_{2'}), 128.8, 132.4(C₂), 134.7(C_{2'}), 134.9, 138.4, 143.1, 156.9, 163.4(C₁₁).

Benzoato de 5'-metil-2'-nitro-[(1-oxi-7-cloroquinolin-4-il)sulfonil]etilo(92h)



F.M: C₁₉H₁₅ClN₂O₇S

P.M: 451.86 g/mol

Apariencia: Sólido cristalino
amarillo

Purificación por columna: 98:2 y
95:5DCM:AcOEt.

Rendimiento: 48%

Punto de fusión: 148 – 150°C

Infrarrojo (cm⁻¹): 2983(C-H alifática), 1743(C=O), 1523(NO₂), 1341(SO₂),
1297(C-O) éster, 1139(SO₂).

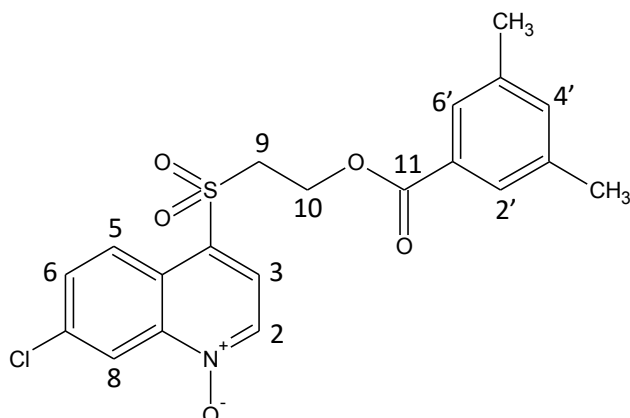
RMN¹H (300MHz,CDCl₃) δ ppm:

2.45 (s, 3H, CH₃), 3.71 (t, 2H, H₉, J= 5.64 Hz), 4.68 (t, 2H, H₁₀, J= 5.43 Hz), 7.06 (sa, 1H, H_{6'}), 7.39 (d, 1H, H_{4'}, J= 8.28 Hz), 7.69 (dd, 1H, H₆, J= 2.01, 9.12 Hz), 7.75 (d, 1H, H_{3'}, J= 8.34 Hz), 7.94 (d, 1H, H₃, J= 6.54 Hz), 8.38 (d, 1H, H₂, J= 6.51 Hz), 8.52 (d, 1H, H₈, J= 1.83 Hz), 8.58 (d, 1H, H₅, J= 9.12 Hz).

RMN¹³C (75MHz,CDCl₃) δ ppm:

21.5(CH₃), 55.5(C₉), 59.0(C₁₀), 120.0(C₈), 124.3, 124.4, 124.9, 126.4, 126.5,
129.5, 130.3, 132.1, 132.6, 134.8, 138.1, 142.7, 145.0, 145.4, 164.8(C₁₁).

Benzoato de 3',5'-dimetil-[(1-oxi-7-cloroquinolin-4-il)sulfonil]etilo (92i)



F.M: C₂₀H₁₈ClNO₅S

P.M: 420.89 g/mol

Apariencia: Sólido blanco

Purificación por columna: 98:2
y 4:1DCM:AcOEt.

Rendimiento: 70%

Punto de fusión: 172 – 174°C

Infrarrojo (cm⁻¹): 2931(C-H alifática), 1720(C=O), 1315(SO₂), 1158(SO₂).

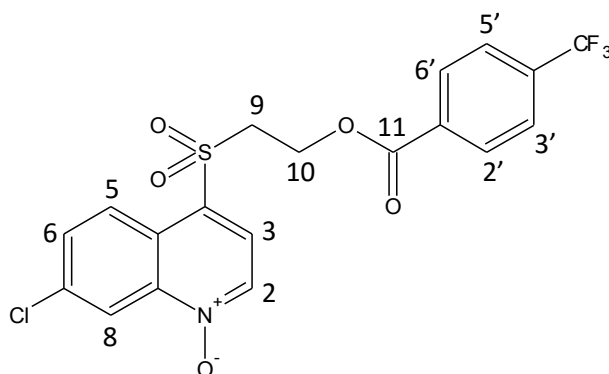
RMN¹H (300MHz,CDCl₃) δ ppm:

2.27 (s, 6H, CH₃) x2, 3.83 (t, 2H,H₉, J= 5.43 Hz), 4.66 (t, 2H, H₁₀, J= 5.28 Hz), 6.97 (sa, 2H, H_{2', 6'}), 7.15 (sa, 1H, H_{4'}), 7.68 (dd, 1H, H₆, J= 2.22, 9.12 Hz), 7.98 (d, 1H, H₃, J= 6.51 Hz), 8.38 (d, 1H, H₂, J= 6.54 Hz), 8.48 (d, 1H, H₈, J= 2.19 Hz), 8.55 (d, 1H, H₅, J= 9.09 Hz).

RMN¹³C (75MHz,CDCl₃) δ ppm:

21.2(CH₃) x2, 55.9(C₉), 58.2(C₁₀), 120.2(C₈), 124.3, 124.8(C₃), 126.2(C₅), 126.6(C_{2', 6'}), 128.0, 130.5, 132.1(C₆), 134.7, 135.5(C₂), 138.0, 138.5, 142.9, 165.8(C₁₁).

Benzoato de 4'-trifluorometil-[(1-oxi-7-cloroquinolin-4-il)sulfonil]etilo (92j)



F.M: C₁₉H₁₃ClF₃NO₅S

P.M: 459.83 g/mol

Apariencia: Sólido blanco

Purificación por columna:

100% DCM y 4:1DCM:AcOEt.

Rendimiento: 73%

Punto de fusión: 115 – 117°C

Infrarrojo (cm⁻¹): 3029(C-H aromática), 2922(C-H alifática), 1731(C=O), 1318(SO₂), 1265(C-F₃), 1239(C-O) éster, 1169(SO₂).

RMN¹H (300MHz,CDCl₃) δ ppm:

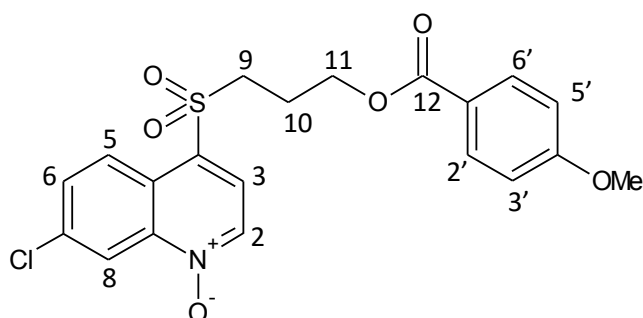
3.79 (t, 2H, H₉, J= 5.64 Hz), 4.72 (t, 2H, H₁₀, J= 5.43 Hz), 7.59-7.66 (m, 4H, H_{2'}, 3', 5', 6'), 7.70 (dd, 1H, H₆, J= 2.25, 9.12 Hz), 8.01 (d, 1H, H₃, J= 6.54 Hz), 8.46 (d, 1H, H₂, J= 6.51 Hz), 8.54 (d, 1H, H₈, J= 2.19 Hz), 8.58 (d, 1H, H₅, J= 9.12 Hz).

RMN¹³C (75MHz,CDCl₃) δ ppm:

55.7(C₉), 58.5(C₁₀), 120.3(C₈), 124.3, 124.9(C₃), 125.6 (c, J= 14.64 Hz), 126.2(C₅), 129.6(C_{2'}, 6'), 129.9, 130.5, 131.6 (d, J= 4.38 Hz), 132.3(C₆), 134.9(C₂), 135.2 (c, J= 130.65 Hz), 138.3, 143.0, 151.1, 164.4(C₁₁).

RMN¹⁹F (CDCl₃) δ:-63.24 ppm

Benzoato de 4'-metoxi-[(1-oxi-7-cloroquinolin-4-il)sulfonil]propilo (93a)



F.M: C₂₀H₁₈ClNO₆S

P.M: 435.88 g/mol

Apariencia: Sólido blanco

Purificación por columna:

100% DCM, 98:2, 95:5 y 8:2

DCM:AcOEt.

Rendimiento: 64%

Punto de fusión: 135 – 137°C

Infrarrojo (cm⁻¹): 3057(C-H aromática), 2979(C-H alifática), 1699(C=O), 1360(SO₂), 1211(C-O) éster, 1146(SO₂), 1084(arC-O-C al).

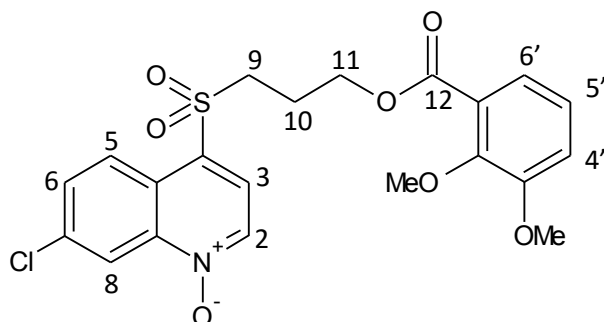
RMN¹H (300MHz, CDCl₃) δ ppm:

2.16-2.25 (m, 2H, H₁₀), 3.43 (t, 2H, H₉, *J*= 7.62 Hz), 3.85 (s, 3H, OMe), 4.31 (t, 2H, H₁₁, *J*= 6.0 Hz), 6.85 (d, 2H, H_{3'}, _{5'}, *J*= 8.85 Hz), 7.68 (d, 1H, H₆, *J*= 2.13, 9.09 Hz), 7.75 (d, 2H, H_{2'}, _{6'}, *J*= 8.85 Hz), 7.99 (d, 1H, H₃, *J*= 6.51 Hz), 8.53 (d, 1H, H₂, *J*= 6.48 Hz), 8.59 (d, 1H, H₅, *J*= 9.12 Hz), 8.71 (d, 1H, H₈, *J*= 2.01 Hz).

RMN¹³C (75MHz, CDCl₃) δ ppm:

22.7(C₁₀), 53.4(C₉), 55.6(OMe), 61.7(C₁₁), 113.8(C_{3'}, _{5'}), 120.4(C₈), 121.6, 124.4, 124.9(C₃), 126.4(C₅), 129.7, 131.5(C_{2'}, _{6'}), 132.1(C₆), 134.9(C₂), 138.2, 143.0, 163.8, 165.8(C₁₂).

Benzoato de 2',3'-dimetoxi-[(1-oxi-7-cloroquinolin-4-il)sulfonil]propilo (93b)



F.M: C₂₁H₂₁ClNO₇S

P.M: 466.91 g/mol

Apariencia: Sólido cristalino crema

Purificación por columna: 95:5, 9:1
y 4:1 DCM:AcOEt.

Rendimiento: 75%

Punto de fusión: 106 – 108°C

Infrarrojo (cm⁻¹): 3059(C-H aromática), 2939(C-H alifática), 1704(C=O),
1305(SO₂), 1235(C-O) ester, 1149(SO₂), 1043(arC-O-C al).

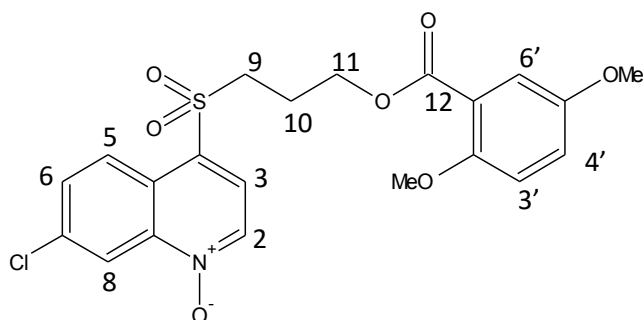
RMN¹H (300MHz,CDCl₃) δ ppm:

2.18-2.27 (m, 2H, H₁₀), 3.45 (t, 2H, H₉, *J*= 7.62 Hz), 3.77 (s, 3H, OMe), 3.87 (s, 3H, OMe), 4.36 (t, 2H, H₁₁, *J*= 5.88 Hz), 7.02-7.05 (m, 2H, H_{4'}, _{5'}), 7.13 (dd, 1H, H_{6'}, *J*= 3.36, 6.18 Hz), 7.69 (dd, 1H, H₆, *J*= 2.16, 9.09 Hz), 7.97 (d, 1H, H₃, *J*= 6.48 Hz), 8.51 (d, 1H, H₂, *J*= 6.48 Hz), 8.60 (d, 1H, H₅, *J*= 9.09 Hz), 8.71 (d, 1H, H₈, *J*= 2.10 Hz).

RMN¹³C (75MHz,CDCl₃) δ ppm:

22.5(C₁₀), 53.3(C₉), 56.1(OMe), 61.4(OMe), 62.1(C₁₁), 116.1(C_{4'}), 120.2(C₈), 122.0(C_{5'}), 124.0(C_{6'}), 124.3, 124.7(C₃), 125.3, 126.6 (C₅), 129.9, 132.1(C₆), 134.9(C₂), 138.2, 143.0, 149.0, 153.5, 165.9(C₁₂).

Benzoato de 2',5'-dimetoxi-[(1-oxi-7-cloroquinolin-4-il)sulfonil]propilo (93c)



F.M: C₂₁H₂₀ClNO₈S

P.M: 465.91 g/mol

Apariencia: Sólido crema

Purificación por columna:

95:5, 9:1 y 4:1 DCM:AcOEt.

Rendimiento: 65%

Punto de fusión: 127 – 128°C

Infrarrojo (cm⁻¹): 3058(C-H aromática), 2968(C-H alifática), 1712(C=O), 1300(SO₂), 1214(C-O) éster, 1144(SO₂), 1027(arC-O-C al).

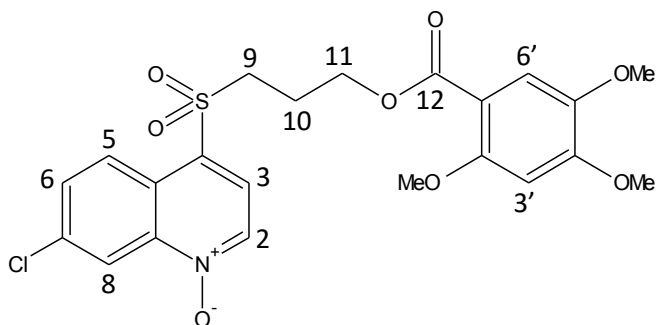
RMN¹H (300MHz,CDCl₃) δ ppm:

2.15-2.24 (m, 2H, H₁₀), 3.46 (t, 2H, H₉, *J*= 7.65 Hz), 3.75 (s, 6H, OMe), 4.33 (t, 2H, H₁₁, *J*= 5.94 Hz), 6.86 (d, 1H, H_{3'}, *J*= 9.09 Hz), 6.99 (dd, 1H, H_{4'}, *J*= 3.21, 9.06 Hz), 7.15 (d, 1H, H_{6'}, *J*= 3.21 Hz), 7.67 (dd, 1H, H₆, *J*= 2.22, 9.09 Hz), 7.97 (d, 1H, H₃, *J*= 6.51 Hz), 8.51 (d, 1H, H₂, *J*= 6.51 Hz), 8.60 (d, 1H, H₅, *J*= 9.12 Hz), 8.69 (d, 1H, H₈, *J*= 2.19 Hz).

RMN¹³C (75MHz,CDCl₃) δ ppm:

22.6(C₁₀), 53.4(C₉), 55.9(OMe), 56.6(OMe), 62.0(C₁₁), 113.7, 116.3, 119.6, 120.3(C₈), 124.3(C_{4'}), 124.8(C₃), 126.5(C₅), 129.9, 132.0(C₆), 134.9(C₂), 138.2, 143.0, 153.0, 153.5, 165.6(C₁₂).

Benzoato de 2',4',5'-trimetoxi-[(1-oxi-7-cloroquinolin-4-il)sulfonil]propilo (93d)



F.M: C₂₂H₂₂ClNO₈S

P.M: 495.94 g/mol

Apariencia: Sólido amarillo

Purificación por columna:

98:2, 95:5, 9:1 y 1:1

DCM:AcOEt.

Rendimiento: 61%

Punto de fusión: 148°C

Infrarrojo (cm⁻¹): 2931(C-H alifática), 1697(C=O), 1364(SO₂), 1245(arC-O-C al), 1209(C-O) éster, 1141(SO₂).

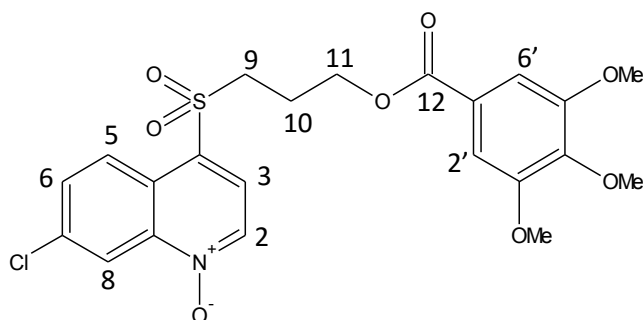
RMN¹H (300MHz, CDCl₃) δ ppm:

2.14-2.23 (m, 2H, H₁₀), 3.46 (t, 2H, H₉, *J* = 7.59 Hz), 3.77 (s, 3H, OMe), 3.81 (s, 3H, OMe), 3.92 (s, 3H, OMe), 4.29 (t, 2H, H₁₁, *J* = 5.94 Hz), 6.44 (s, 1H, H_{3'}), 7.22 (s, 1H, H_{6'}), 7.65 (dd, 1H, H₆, *J* = 2.19, 9.09 Hz), 7.97 (d, 1H, H₃, *J* = 6.51 Hz), 8.51 (d, 1H, H₂, *J* = 6.48 Hz), 8.59 (d, 1H, H₅, *J* = 9.09 Hz), 8.68 (d, 1H, H₈, *J* = 2.16 Hz).

RMN¹³C (75MHz, CDCl₃) δ ppm:

22.7(C₁₀), 53.5(C₉), 56.1(OMe), 56.5(OMe), 56.8(OMe), 61.6(C₁₁), 97.4(C_{3'}), 109.5, 114.4(C_{6'}), 120.2(C₈), 124.3, 124.8(C₃), 126.5(C₅), 129.8, 131.9(C₆), 134.9(C₂), 138.1, 142.6, 143.0, 154.1, 155.7, 165.3(C₁₂).

Benzoato de 3',4',5'-trimetoxi-[(1-oxi-7-cloroquinolin-4-il)sulfonil]propilo (93e)



F.M: C₂₂H₂₂ClNO₈S

P.M: 495.94 g/mol

Apariencia: Sólido blanco

Purificación por columna:

98:2, 95:5, 9:1 y 1:1

DCM:AcOEt.

Rendimiento: 64%

Punto de fusión: 187 - 188°C

Infrarrojo (cm⁻¹): 3056(C-H aromática), 2927(C-H alifática), 1708(C=O), 1340(SO₂), 1213(C-O) éster, 1147(SO₂), 1027(arC-O-C al).

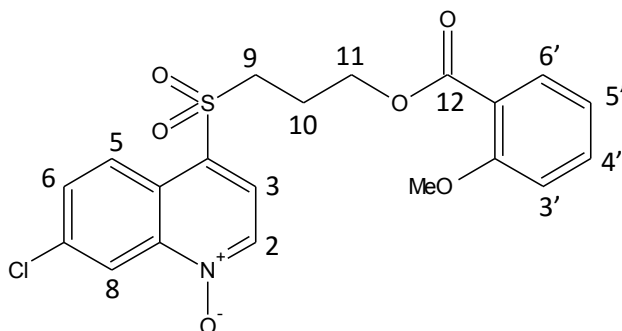
RMN¹H (300MHz, CDCl₃) δ ppm:

2.17-2.26 (m, 2H, H₁₀), 3.40 (t, 2H, H₉, J= 7.53 Hz), 3.83 (s, 3H, OMe) x2, 3.87 (s, 3H, OMe), 4.34 (t, 2H, H₁₁, J= 6.12 Hz), 7.10 (s, 2H, H_{2', 6'}), 7.65 (dd, 1H, H₆, J= 2.19, 9.12 Hz), 7.97 (d, 1H, H₃, J= 6.51 Hz), 8.51 (d, 1H, H₂, J= 6.51 Hz), 8.58 (d, 1H, H₅, J= 9.09 Hz), 8.67 (d, 1H, H₈, J= 2.10 Hz).

RMN¹³C (75MHz,CDCl₃) δ ppm:

22.6(C₁₀), 53.3(C₉), 56.3(OMe) x2, 61.0(OMe), 62.3(C₁₁), 106,8(C_{2', 6'}), 120.3(C₈), 124.2, 124.3, 124.9(C₃), 126.3(C₅), 129.6, 132.0(C₆), 134.9(C₂), 138.2, 142.6, 143.0, 153.0, 165.7(C₁₂).

Benzoato de 2'-metoxi-[(1-oxi-7-cloroquinolin-4-il)sulfonil]propilo (93f)



F.M: C₂₀H₁₈ClNO₆S

P.M: 435.89 g/mol

Apariencia: Sólido anaranjado claro

Purificación por columna: 100%

DCM, 98:2 y 95:5 DCM:AcOEt.

Rendimiento: 67%

Punto de fusión: 106 - 108°C

Infrarrojo (cm⁻¹): 3053(C-H aromática), 2933(C-H alifática), 1718(C=O), 1305(SO₂), 1212(C-O) éster, 1145(SO₂), 1020(arC-O-C al).

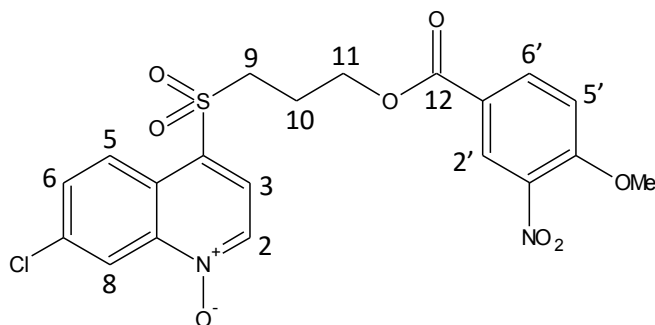
RMN¹H (300MHz,CDCl₃) δ ppm:

2.13-2.22 (m, 2H, H₁₀), 3.45 (t, 2H, H₉, *J*= 7.68 Hz), 3.80 (s, 3H, OMe), 4.31 (t, 2H, H₁₁, *J*= 5.94 Hz), 6.87-6.93 (m, 2H, H_{3'}, 5'), 7.41-7.47 (td, 1H, H_{4'}, *J*= 1.83,8.55 Hz), 7.58 (dd, 1H, H_{6'}, *J*= 1.71, 7.62 Hz), 7.66 (dd, 1H, H₆, *J*= 2.19, 9.12 Hz), 7.97 (d, 1H, H₃, *J*= 6.51Hz), 8.51 (d, 1H, H₂, *J*= 6.48 Hz), 8.60 (d, 1H, H₅, *J*= 9.09 Hz), 8.69 (d, 1H, H₈, *J*= 2.16 Hz).

RMN¹³C (75MHz,CDCl₃) δ ppm:

22.6(C₁₀), 53.4(C₉), 55.9(OMe), 61.8(C₁₁), 112.1(C_{3'}), 119.1, 120.2(C_{5'} ó 8), 120.3(C_{5'} ó 8), 124.3, 124.8(C₃), 126.5(C₅), 129.8, 131.5(C_{6'}),131.9(C₆), 134.0(C_{4'}), 134.9(C₂), 138.1, 142.9, 159.2, 165.7(C₁₂).

Benzoato de 4'-metoxi-3'-nitro-[(1-oxi-7-cloroquinolin-4-il)sulfonil]propilo (93g)



F.M: C₂₀H₁₇ClN₂O₈S

P.M: 480.88 g/mol

Apariencia: Sólido amarillo claro

Purificación por columna: 98:2;

95:5, 9:1 y 1:1DCM:AcOEt.

Rendimiento: 63%

Punto de fusión: 205 –206°C

Infrarrojo (cm⁻¹): 3038(C-H aromática), 2927(C-H alifática), 1706(C=O), 1530(NO₂), 1364(SO₂), 1239(C-O) éster, 1144(SO₂), 1079(arC-O-C al).

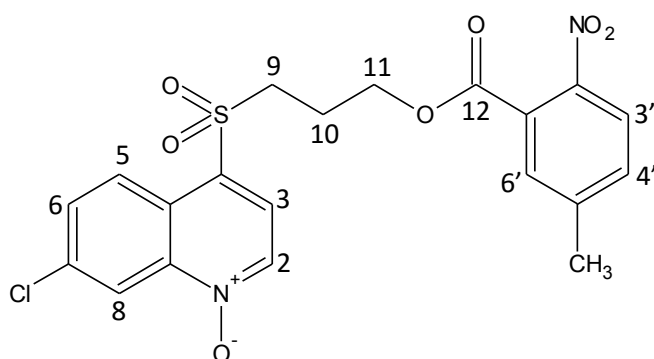
RMN¹H (300MHz,CDCl₃) δ ppm:

2.23-2.32 (m, 2H, H₁₀), 3.43 (t, 2H, H₉, J= 7.50 Hz), 4.04 (s, 3H, OMe), 4.40 (t, 2H, H₁₁, J= 6.15 Hz), 7.11 (d, 1H, H_{5'}, J= 8.85 Hz), 7.75 (dd, 1H, H₆, J= 2.22, 9.12 Hz), 8.02 (d, 1H, H₃, J= 6.51 Hz), 8.06 (dd, 1H, H_{6'}, J= 2.16, 8.82 Hz), 8.33 (d, 1H, H_{2'}, J= 2.16Hz), 8.55 (d, 1H, H₂, J= 6.51 Hz), 8.64 (d, 1H, H₅, J= 9.09 Hz), 8.75 (d, 1H, H₈, J= 2.13 Hz).

RMN¹³C (75MHz,CDCl₃) δ ppm:

22.6(C₁₀), 53.3(C₉), 57.1(OMe), 62.7(C₁₁), 113.4(C_{5'}), 120.5(C₈), 121.7, 124.4, 125.0(C₃), 126.4(C₅), 127.2(C_{2'}), 129.7, 132.3(C₆), 135.0(C₂), 135.4(C_{6'}), 138.4, 156.6, 164.1(C₁₂).

Benzoato de 5'-metil-2'-nitro-[(1-oxi-7-cloroquinolin-4-il)sulfonil]propilo (93h)



F.M: C₂₀H₁₇ClN₂O₇S

P.M: 464.89 g/mol

Apariencia: Sólido blanco

Purificación por columna: 98:2;
95:5, 9:1 y 1:1DCM:AcOEt.

Rendimiento: 60%

Punto de fusión: 182 – 184°C

Infrarrojo (cm⁻¹): 2971(C-H alifática), 1740(C=O), 1512(NO₂), 1341(SO₂),
1203(C-O) éster, 1141(SO₂).

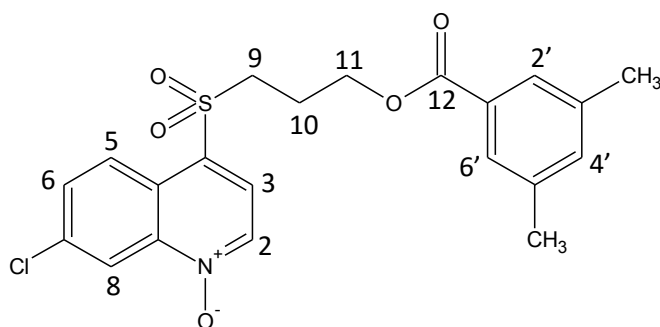
RMN¹H (300MHz,CDCl₃) δ ppm:

2.19-2.28 (m, 2H, H₁₀), 2.46 (sa, 3H, CH₃), 3.40 (t, 2H, H₉, J= 7.62 Hz), 4.42(t,
2H, H₁₁, J= 5.76 Hz), 7.39-7.41 (m, 2H, H_{4'}, 6'), 7.76 (dd, 1H, H₆, J= 2.25, 9.15
Hz), 7.80 (d, 1H, H_{3'}, J= 8.79 Hz), 8.01 (d, 1H, H₃, J= 6.51 Hz), 8.55 (d, 1H, H₂,
J= 6.51Hz), 8.68 (d, 1H, H₅, J= 9.12 Hz), 8.77 (d, 1H, H₈, J= 2.13 Hz).

RMN¹³C (75MHz,CDCl₃) δ ppm:

21.5(CH₃), 22.2(C₁₀), 53.5(C₉), 63.7(C₁₁), 120.3(C₈), 124.2(C_{3'}), 124.5(C₃),
124.8, 126.8(C₅), 127.5, 130.1, 130.3(C_{6'}), 132.2(C₆), 132.4(C_{4'}), 134.9(C₂),
138.3, 143.1, 145.0, 145.6, 165.6(C₁₂).

Benzoato de 3', 5'-dimetil-[(1-oxi-7-cloroquinolin-4-il)sulfonil]propilo (93i)



F.M: C₂₁H₂₀ClNO₅S

P.M: 434.91 g/mol

Apariencia: Sólido blanco

Purificación por columna: 100

% DCM, 98:2 y 1:1

DCM:AcOEt.

Rendimiento: 66%

Punto de fusión: 188 – 190°C

Infrarrojo (cm⁻¹): 3019(C-H aromática), 2915(C-H alifática), 1707(C=O), 1363(SO₂), 1290(C-O) éster, 1143(SO₂).

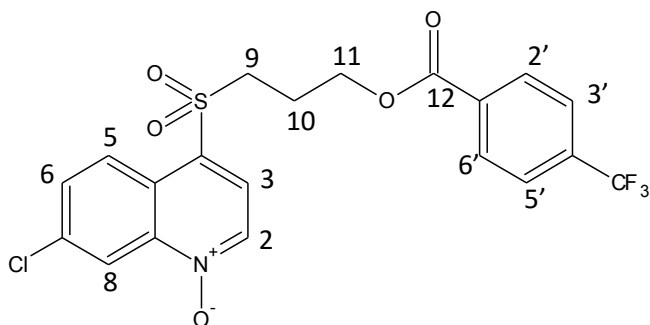
RMN¹H (300MHz,CDCl₃) δ ppm:

2.19-2.28 (m, 2H, H₁₀), 2.32(sa, 6H, CH₃), 3.44 (t, 2H, H₉, *J*= 7.62 Hz), 4.34(t, 2H, H₁₁, *J*= 6.03 Hz), 7.18 (sa, 1H, H_{4'}), 7.45 (sa, 2H, H_{2'}, 6'), 7.66 (dd, 1H, H₆, *J*= 2.22, 9.12 Hz), 7.99 (d, 1H, H₃, *J*= 6.51 Hz), 8.53 (d, 1H, H₂, *J*= 6.51Hz), 8.61 (d, 1H, H₅, *J*= 9.09 Hz), 8.70 (d, 1H, H₈, *J*= 2.19 Hz).

RMN¹³C (75MHz,CDCl₃) δ ppm:

21.3(CH₃) x2, 22.7(C₁₀), 53.4(C₉), 61.9(C₁₁), 120.4(C₈), 124.4, 124.9(C₃), 126.4(C₅), 127.2(C_{2'}, 6'), 129.2, 129.7, 132.1(C₆), 134.9, 135.2(C₂), 138.2, 138.3, 143.1, 166.4(C₁₂).

Benzoato de 4'-trifluorometil-[(1-oxi-7-cloroquinolin-4-il)sulfonil]propilo (93j)



F.M: C₂₀H₁₆ClF₃NO₅S

P.M: 473.86 g/mol

Apariencia: Sólido blanco

Purificación por columna: 8:2

*Cy:*DCM; 100% DCM y 7:3

*DCM:*AcOEt.

Rendimiento: 58%

Punto de fusión: 139 – 140°C

Infrarrojo (cm⁻¹): 1718(C=O), 1320(SO₂), 1283(C-O) éster, 1151(C-F₃), 1122(SO₂).

RMN¹H (300MHz,CDCl₃) δ ppm:

2.21-2.30 (m, 2H, H₁₀), 3.43 (t, 2H, H₉, *J*= 7.38 Hz), 4.41(t, 2H, H₁₁, *J*= 5.94 Hz), 7.64-7.71 (m, 3H, H_{3', 5', 6}), 7.98 (d, 2H, H_{2', 6'}, *J*= 8.43 Hz), 8.00 (d, 1H, H₃, *J*= 6.99 Hz), 8.54 (d, 1H, H₂, *J*= 6.42 Hz), 8.61 (d, 1H, H₅, *J*= 9.09 Hz), 8.71 (d, 1H, H₈, *J*= 1.23 Hz).

RMN¹³C (75MHz,CDCl₃) δ ppm:

22.6(C₁₀), 53.3(C₉), 62.7(C₁₁), 120.4(C₈), 124.3, 125.0(C₃), 125.6 (c, *J*=14.43 Hz), 126.4(C₅), 129.6, 130.0(C_{2', 6'}), 132.1(C₆), 132.6 (d, *J*= 3.75 Hz), 134.9 (c, *J*=126.09 Hz), 138.3, 143.1,164.9(C₁₂).

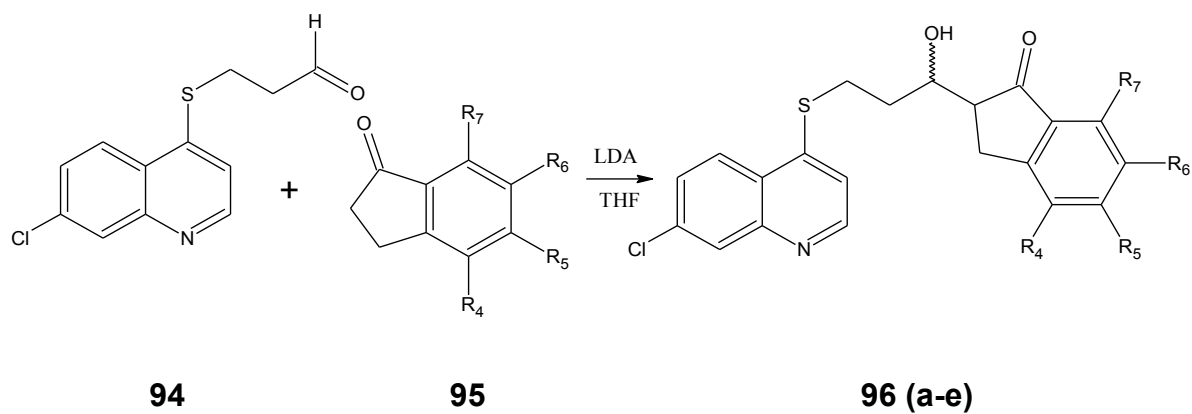
RMN¹⁹F (CDCl₃) δ:-63.14 ppm

4.3.5 Procedimiento general para la obtención de los derivados 2-{3-[(7-cloroquinolin-4-il)sulfanil]-1-hidroxiopropil}-indanosustituída-2,3-dihidro-1H-inden-1-one 96a – 96e.

Para la obtención del intermediario oxidado se procedió a realizar una serie de reacciones con diferentes oxidantes, a fin de evaluar el oxidante que permite obtener el intermediario oxidado con mejor rendimiento. Los oxidantes usados fueron el IBX (Acido 2-iodoxibenzoico),^{134, 135} SIBX (Acido 2-iodobenzoico estabilizado), reacción de Swern¹³⁶ y DMP (Reactivo de Dess-Martin),¹²⁶ determinándose que la reacción con DMP presentó mejores resultados.

En un balón fondo redondo de 50 mL, provisto de un sistema de agitación, se disolvió el intermediario **88** (1 Eq), se agregó 10 Eq de bicarbonato de sodio (NaHCO₃), 1.2 Eq de reactivo de Dess-Martin (DMP), en DCM seco, la mezcla se mantuvo con agitación constante por 30 min a temperatura ambiente, y atmosfera de N₂. Finalizada la reacción, se lavó con solución saturada de tiosulfato de sodio Na₂S₂O₃ (4 x 10 mL), una solución saturada de NaHCO₃ (2 x 10 mL), y con agua destilada (2 x 10 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y el solvente se eliminó a presión reducida.¹²⁶

Concomitantemente, en un balón fondo redondo de 50 mL se procedió a sintetizar la diisopropilamina de litio (LDA), que se obtuvo al hacer reaccionar diisopropilamina seca 1 Eq (la diisopropilamina se secó con hidruro de calcio a 120°C por destilación simple), y n-butililitio 1 Eq. (disuelto en tolueno 1,6 M), a -78 °C, en atmosfera de Ar y agitación continua por 20 min. Se agregó gota a gota por medio de una inyectora la indanona respectiva (0,85 Eq) disuelta en 2 mL de THF seco en un tiempo de 15 min, seguidamente se adicionó el aldehído disuelto en 1 mL de THF seco, la mezcla de reacción se agitó por 30 min hasta que la temperatura alcanzó los -50°C.¹²⁴ La reacción se monitoreó por CCF, finalizada la reacción se adicionó al balón una solución saturada de cloruro de amonio (NH₄Cl, 10 mL), además de una mezcla de acetato de etilo AcOEt:agua(1:1) (15 mL). La fase orgánica se separó y se trató con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó el solvente a presión reducida. El sólido obtenido se purificó utilizando cromatografía de columna, empleándose mezclas de ciclohexano: acetato de etilo (Cy:AcOEt), obteniendo una mezcla de diastereoisómeros con rendimientos que van desde 55% a un 75%.^{137, 138}

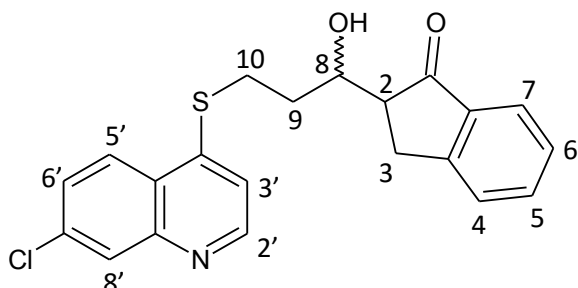


R₄-R₆: H, OMe.

Esquema 10: Síntesis de los derivados 2-{3-[(7-cloroquinolin-4-il)sulfanil]-1-hidroxipropil}-indanosustituida-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona.

2-{10-[(7-cloroquinolin-4-il)sulfanil]-8-hidroxiopropil}-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona

96a



F.M: C₂₁H₁₈ClNO₂S

P.M: 383.89 g/mol

Apariencia: Sólido cristalino
blanco

Purificación por columna: 100%

Cy, 85:15, 75:25, 65:35,3:2

Cy:AcOEt.

Rendimiento: 75%

Punto de fusión: 173 – 175°C

Infrarrojo (cm⁻¹): 3406(-OH), 2923(C-H alifática), 1691(C=O).

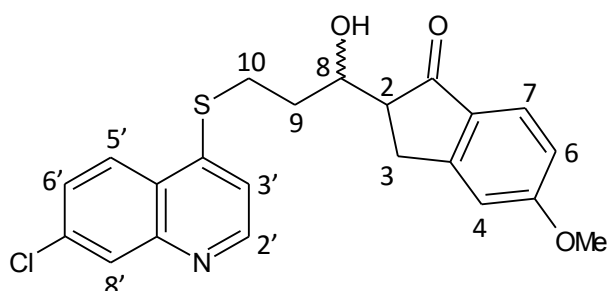
RMN¹H (270MHz,CDCl₃) δ ppm:

2.02-2.09 (m, 4H, H₉), 2.71-2.88 (m, 2H, H₂), 3.17-3.42 (m, 8H, H₃, 10), 3.98-4.04 (m, 1H, H₈), 4.54-4.57 (m, 1H, H₈), 4.73 (sa, 1H, OH), 7.17(d, 1H, H_{3'}, J= 4.94 Hz), 7.26 (d, 1H, H_{3'}, J= 4.94 Hz), 7.31-7.48 (m, 6H, H_{4,6}, 6'), 7.60 (d, 1H, H₆, J= 7.18 Hz), 7.71 (d, 1H, H₇, J= 7.67 Hz), 7.76 (d, 1H, H₇, J= 7.67 Hz), 7.98(d, 1H, H_{5'}, J= 8.91 Hz), 7.98-8.02 (m, 3H, H_{5'}, 8' x2), 8.65, 8.69 (d, 1H, H_{2'}, J= 4.94 Hz).

RMN¹³C (68MHz,CDCl₃) δ ppm:

27.0(C₃ ó 10), 27.6(C₃ ó 10), 27.9(C₃ ó 10), 29.8(C₃ ó 10), 33.4(C₉), 34.5(C₉), 51.7(C₂), 53.2(C₂), 69.6(C₈), 71.4(C₈), 116.2(C_{3'}), 123.9(C₇), 124.2(C₇), 125.0(C_{5'} ó 8'), 125.1(C_{5'} ó 8'), 126.6(C_{6'} ó 4 ó 6), 126.7(C_{6'} ó 4 ó 6), 127.3(C_{6'} ó 4 ó 6), 127.3(C_{6'} ó 4 ó 6), 127.6(C_{6'} ó 4 ó 6), 127.9(C_{6'} ó 4 ó 6), 128.9(C_{5'} ó 8'), 135.2(C₅), 135.6(C₅), 135.8, 135.8, 136.4, 137.1, 147.9, 147.9, 148.0, 150.2(C₂), 150.3(C₂), 153.5, 153.4, 207.6(C₁), 209.6(C₁).

2-{10-[(7-cloroquinolin-4-il)sulfanil]-8-hidroxiopropil}-5-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (96b)



F.M: C₂₂H₂₀ClNO₃S

P.M: 413.92 g/mol

Apariencia: Sólido cristalino blanco

Purificación por columna: 100% Cy, 4:1,3:2, 1:1, 2:3, 3:7 Cy:AcOEt.

Rendimiento: 65%

Punto de fusión: 158 – 160°C

Infrarrojo (cm⁻¹): 3375(-OH), 2925(C-H alifática), 1677(C=O), 1026(arC-O-C al).

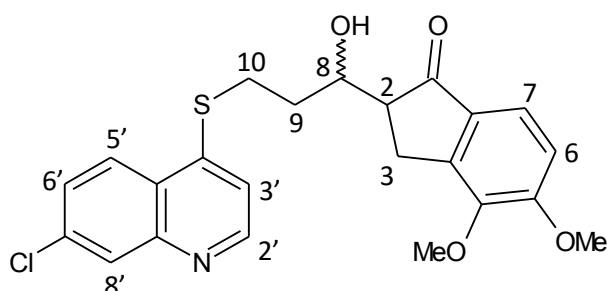
RMN¹H (270MHz,CDCl₃) δ ppm:

1.94-2.06 (m, 4H, H₉), 2.65-2.86 (m, 2H, H₂), 3.10-3.27 (m, 4H, H₃), 3.35-3.41 (m, 4H, H₁₀), 3.86 (s, 3H, OMe), 3.92-4.01 (m, 1H, H₈), 4.46-4.53 (m, 1H, H₈), 4.90 (sa, 1H, OH), 6.83-6.91 (m, 4H, H_{4, 6}), 7.18(d, 1H, H_{3'}, J= 4.67), 7.22 (d, 1H, H₃, J= 4.67), 7.45 (dd, 2H, H_{6'}, J= 1.97, 8.91Hz), 7.62 (d, 1H, H₇, J= 8.67 Hz), 7.68 (d, 1H, H₇, J= 8.67 Hz), 7.97 (d, 1H, H_{5'}, J= 8.91 Hz), 7.99-8.02 (m, 3H, H_{5', 8' x2}), 8.65(d, 1H, H_{2'}, J= 4.94 Hz), 8.68 (d, 1H, H_{2'}, J= 4.94 Hz).

RMN¹³C (68MHz,CDCl₃) δ ppm:

27.0(C₃ ó 10), 27.7(C₃ ó 10), 27.9(C₃ ó 10), 29.8(C₃ ó 10), 33.3(C₉), 34.6(C₉), 51.6(C₂), 53.2(C₂), 55.8(OMe), 69.8(C₈), 71.6(C₈), 109.7(C₄ ó 6), 109.9(C₄ ó 6), 115.7(C_{3'}), 116.0(C₄ ó 6), 116.2(C₄ ó 6), 125.0(C_{5'} ó 8'), 125.1(C_{5'} ó 8'), 125.6(C₇), 125.9(C₇), 127.3(C_{6'}), 127.3(C_{6'}), 128.9(C_{5'} ó 8'), 130.4; 135.7, 148.0, 150.2(C₂), 150.3(C₂), 156.6, 157.4, 165.9, 166.2, 205.7(C₁), 207.3(C₁).

2-{10-[(7-cloroquinolin-4-il)sulfanil]-8-hidroxiopropil}-4,5-dimetoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (96c)



F.M: C₂₃H₂₂ClNO₄S

P.M: 443.94 g/mol

Apariencia: Sólido amarillo

Purificación por columna: 100%

Cy, 95:5,9:1, 85:15, 4:1, 75:25, 7:3, 65:35, 3:2, 55:45, 1:1, 45:55, 2:3, 35:65, 3:7 Cy:AcOEt.

Rendimiento: 60%

Punto de fusión: 130 – 132°C

Infrarrojo (cm⁻¹): 3392(-OH), 2927(C-H alifática), 1693(C=O), 1081(arC-O-C al).

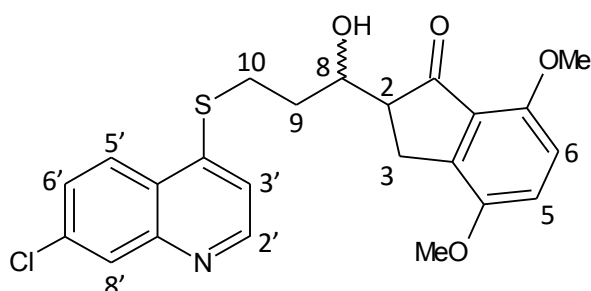
RMN¹H (270MHz,CDCl₃) δ ppm:

1.97-2.04 (m, 2H, H₉), 2.20-2.27 (m, 2H, H₉), 2.97-3.08 (m, 2H, H₂), 3.23-3.25 (m, 4H, H₃), 3.35-3.53 (m, 4H, H₁₀), 3.88 (s, 3H, OMe), 3.94 (s, 3H, OMe), 4.18-4.21 (m, 2H, H₈), 4.39-4.42 (m, 1H, OH), 7.12 (d, 2H, H₆, *J*= 8.42Hz), 7.45 (d, 2H, H₇, *J*= 8.40 Hz), 7.75-7.77 (m, 4H, H_{3'}, 6'), 8.05 (d, 2H, H_{8'}, *J*= 1.97 Hz), 8.31 (d, 2H, H_{5'}, *J*= 8.88 Hz), 8.77 (d, 2H, H_{2'}, *J*= 5.70 Hz).

RMN¹³C (68MHz,CDCl₃) δ ppm:

25.9(C₃ ó 10), 27.9(C₃ ó 10), 31.7(C₉), 52.4(C₂), 55.6(OMe), 59.3(OMe), 70.7(C₈), 112.9(C₆), 115.9(C_{3'}), 119.9(C₇), 122.7(C_{8'}), 124.6, 125.6(C_{5'}), 128.6(C_{6'}), 130.9, 145.3, 147.1(C_{2'}), 158.3, 206.2(C₁).

2-{10-[(7-cloroquinolin-4-il)sulfanil]-8-hidroxiopropil}-4,7-dimetoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (**96d**)



F.M: C₂₃H₂₂ClNO₄S

P.M: 443.94 g/mol

Apariencia: Sólido marrón

Purificación por columna:

100% Cy, 4:1, 7:3, 3:2, 55:45,
1:1, 4:3 Cy:AcOEt.

Rendimiento: 69%

Punto de fusión: 143 – 145°C

Infrarrojo (cm⁻¹): 3243(-OH), 2921(C-H alifática), 1695(C=O), 1026(arC-O-C al).

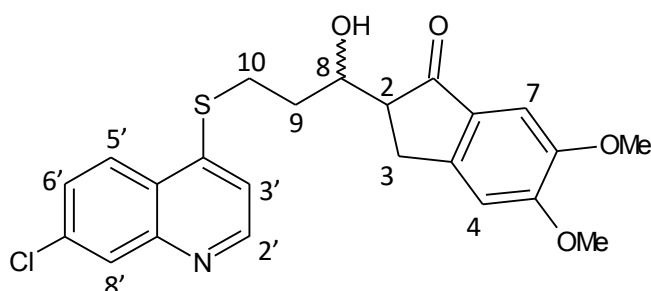
RMN¹H (270MHz,CDCl₃) δ ppm:

2.04- 2.10 (m, 4H, H₉), 2.62-2.83 (m, 2H, H₂), 2.98- 3,15 (m, 4H, H₃), 3.30- 3.46 (m, 4H, H₁₀), 3.82 (s, 3H, OMe), 3.89 (s, 3H, OMe), 3.96-4.12 (m, 1H, H₈), 4.40-4.55 (m, 1H, H₈), 4.94 (sa, 1H, OH), 6.68(d, 1H, H₅, *J*= 8.91Hz), 6.73 (d, 1H, H₅, *J*= 8.91Hz), 6.97 (d, 1H, H₆, *J*= 8.64 Hz), 7.01 (d, 1H, H₆, *J*= 8.64 Hz), 7.40-7.42(m, 2H, H_{3'}), 7.53 (dd, 2H, H_{6'}, *J*= 9.13 Hz), 8.06 (d, 2H, H_{5'}, *J*= 8.88 Hz), 8.27 (sa, 2H, H_{8'}), 8.68 (d, 2H, H_{2'},*J*= 5.43 Hz).

RMN¹³C (68MHz,CDCl₃) δ ppm:

24.3(C₃ ó 10), 26.2(C₃ ó 10), 27.3(C₃ ó 10), 28.1(C₃ ó 10), 33.2(C₉), 34.3(C₉), 51.5(C₂), 53.2(C₂), 56.0(OMe), 56.1(OMe), 69.8(C₈), 71.4(C₈), 109.7(C₅), 110.1(C₅), 115.5(C_{3'}), 117.4(C₆), 117.8(C₆), 124.8(C_{5'} ó 8'), 125.1(C_{5'} ó 8'), 125.4(C_{5'} ó 8'), 126.1(C_{5'} ó 8'), 128.6(C_{6'}), 128.7(C_{6'}), 143.9, 146.7(C_{2'}), 150.3, 150.6, 151.8, 152.1, 207.3(C₁).

2-{10-[(7-cloroquinolin-4-il)sulfanil]-8-hidroxiopropil}-5,6-dimetoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (**96e**)



F.M: C₂₃H₂₂ClNO₄S

P.M: 443.94 g/mol

Apariencia: Sólido amarillo

Purificación por columna:

100% Cy, 4:1,7:3, 3:2, 55:45,

1:1, 45:55, 2:3, 35:65, 3:7

Cy:AcOEt.

Rendimiento: 55%

Punto de fusión: 142 – 143°C

Infrarrojo (cm⁻¹): 3263(-OH), 2923(C-H alifática), 1687(C=O), 1030(arC-O-C al).

RMN¹H (270MHz,CDCl₃) δ ppm:

1.94-2.04 (m, 4H, H₉), 2.61-2.73 (m, 1H, H₂), 2.84-2.88 (m, 1H, H₂), 3.04-3.28 (m, 4H, H₃), 3.37-3.42 (m, 4H, H₁₀), 3.84 (s, 3H, OMe), 3.89 (s, 3H, OMe), 3.91-3.99 (m, 1H, H₈), 4.46-4.52 (m, 1H, H₈), 4.87 (sa, 1H, OH), 6.83(s, 1H, H₄), 6.87 (s, 1H, H₄), 7.08 (s, 1H, H₇), 7.14 (s, 1H, H₇), 7.19 (d, 1H, H_{3'}, J= 4.70 Hz), 7.27 (d, 1H, H_{3'}, J= 4.70 Hz), 7.45 (dd, 2H, H_{6'}, J= 1.73, 8.91 Hz), 7.99 (d, 1H, H_{5'}, J= 8.88 Hz), 8.01-8.03 (m, 3H, H_{5'}, 8' x2), 8.65 (d, 1H, H_{2'}, J= 4.70 Hz), 8.69 (d, 1H, H_{2'}, J= 4.70 Hz).

RMN¹³C (68MHz,CDCl₃) δ ppm:

27.0(C₃), 27.5(C₃), 27.9(C₁₀), 29.6(C₁₀), 33.3(C₉), 34.7(C₉), 51.8(C₂), 53.2(C₂), 56.2(OMe), 56.3(OMe), 69.9(C₈), 71.6(C₈), 104.4(C₇), 104.6(C₇), 107.4(C₄), 107.6(C₄), 116.2(C_{3'}), 116.2(C_{3'}), 125.0(C_{5'}), 125.1, 127.3(C_{6'}), 127.3(C_{6'}), 128.9(C_{8'}), 129.0, 129.8, 135.8, 135.8, 148.0, 149.1, 149.8, 150.0, 150.1, 150.2(C_{2'}), 150.2(C_{2'}), 156.2, 156.5, 206.0(C₁), 207.6(C₁).

4.4 Sección Biológica

4.4.1 Pruebas de actividad Antineoplásica:

4.4.1.1 Prueba de actividad citotóxica-antitumoral (Método del bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio (MTT):

Con esta prueba se puede determinar tanto la viabilidad celular como la proliferación celular de los cultivos en presencia de los compuestos sintetizados contra las 2 líneas celulares utilizadas en los ensayos, las cuales son: células de cáncer de mama humano **MCF-7** y células de cáncer de pulmón humano **A549**, de acuerdo con lo descrito por Mijares y col., 2012.¹³⁹

La prueba se realizó siguiendo el procedimiento de Mosmann en 1983, en donde las células citotóxicas (**A549** y **MCF-7**) fueron tomadas de un cultivo en fase de crecimiento exponencial, se recultivaron en placas de 96 pozos fondo plano (5×10^4 /pozos), suspendidas en 200 μ L de medio de cultivo RPMI 1640 con 10% suero fetal de bovino (SFB) inactivado por calor, en presencia de los compuestos en ensayo a concentraciones de 1×10^{-9} a 1×10^{-3} M durante 24 y 72h a 37°C. Estos experimentos se realizaron en paralelo con las mismas células citotóxicas, mantenidas bajo las mismas condiciones, en presencia de los respectivos controles de solventes (vehículos acuosos, DMSO 0.1%) y de los controles positivos: trióxido de arsénico (As_2O_3) a concentraciones 1, 5, 10, 25 y 50 μ M, doxorubicina a una concentración de 50 μ M y CQ en cantidades de 1, 5, 10, 25, 50 y 100 μ M. Al cumplirse los períodos de incubación, se agregó a cada pozo 50 μ L de una solución de MTT de 0.5 mg/mL en PBS (0.15 μ M NaCl, 0.1 M K_3PO_4 , pH 7.4), y las placas se incubaron a 37°C por 4 h adicionales. Las placas fueron centrifugadas a 1800 rpm por 5 minutos, el sobrenadante fue separado, y los cristales de formazán disueltos con 20 μ L de DMSO puro, bajo agitación por 10 minutos a temperatura ambiente.¹⁴⁰

La absorbancia de las soluciones antes obtenidas se midió en el lector especial para microplacas de ELISA a una longitud de onda de 540 nm, el análisis se hicieron 4 réplicas para cada concentración de los compuestos en estudio por duplicado, y la potencia de los compuestos fue determinada calculando la concentración inhibitoria media (CI_{50}) a través de una regresión no-lineal utilizando el programa Graph Pad Prism 5.03 para Windows.

4.4.1.2 Análisis Estadístico:

Los datos fueron analizados estadísticamente usando la prueba de T para grupos específicos de comparación, asumiendo un 95% de confianza, utilizando el programa Graph Pad Prism®, versión 5.⁸⁸

4.4.2 Pruebas de actividad antimalárica:

4.4.2.1 Prueba de la inhibición de la formación de β -hematina:

El ensayo fue realizado siguiendo el procedimiento establecido por Baelmans y col.,¹⁴¹ en los pozos de una placa (96 pozos), se añadieron, respetando el orden: 100 μ L de buffer acetato 0.2 M, pH 4.4, 50 μ L de clorhidrato de hemina disuelto en DMSO (5.2 μ g/mL), 50 μ L de los compuestos en ensayo disueltos en DMSO, en concentraciones finales que van de 0.5-50 μ M. Cada compuesto fue ensayado por triplicado, y en forma paralela con controles tanto positivo (CQ 0.1 – 20 μ M) como negativo (DMSO 100%), las placas se incuban a 37°C por 48 horas. Transcurrido ese tiempo se realizó una centrifugación a 4000 RPM por 10 minutos. El residuo fue lavado tres veces con DMSO (200 μ L), afin de eliminar la hemina no cristalizada y la β -hematina resultante se disolvió en NaOH (200 μ L, 0.2 N). En otra placa, se prepararon diluciones 1:2 de los sobrenadantes con NaOH 0.1 N para su posterior análisis por espectroscopia UV, leyendo a 405 nm. Para el cálculo del porcentaje de inhibición de la formación de β -hematina (%IFH) se utiliza la expresión:

$$\% IFH = 100 \frac{[1 - (DO \text{ muestra})]}{[DO \text{ control}]}$$

Donde: %IFH = % Inhibición de la formación de β -hematina

DO muestra: Densidad Óptica de la muestra a 450 nm

DO control: Densidad óptica del control a 450 nm

A partir de estos valores de %IFH, para cada concentración de compuesto se calcula la concentración inhibitoria media (CI₅₀). Utilizando el programa Graphpadprism versión 3.4.^{26, 88, 142, 143}

4.4.1.2 Prueba de Peters (Prueba supresiva de los 4 días)

Infección de los ratones con *Plasmodium berghei*

Para la prueba, se utilizaron ratones machos NIH, con pesos entre 18-24 g, alimentados con una dieta comercial (Ratarina®) y con libre acceso al agua bajo las condiciones aprobadas y a los estándares éticos internacionales. Por cada grupo experimental se utilizaron 6 ratones (n=6, para cada compuesto). La infección se produjo mediante inoculación por vía intraperitoneal (ip) de 1 x 10⁶ eritrocitos infectados con *Plasmodium berghei* (cepa ANKA, sensible a CQ) resuspendidos en buffer fosfato (PBS, 10 mM, pH 7.4, 0.1 mL), provenientes

dela sangre infectada de un raton con alta parasitemia (al menos 30%). Un grupo control, ratones infectados con *Plasmodium berghei* tratados con vehículo (solución Tween 20 al 2% en ss) y un grupo control positivo, ratones infectados con *Plasmodium berghei* tratados con CQ (25 mg/Kg), también fueron incluidos y tratados en paralelo.

Administracion de los tratamientos

Los compuestos utilizados en esta prueba, se seleccionaron en base a su capacidad para inhibir la formación de β - hematina con CI_{50} menor o igual al menos un 12 μ M.

Dos (2) horas después de la inoculación de los ratones se inició el tratamiento con los diferentes compuestos seleccionados, la CQ (control positivo) y el vehículo (control negativo), los compuestos fueron disueltos en DMSO (0,1M), diluidos con Tween 20 (2%) en solución salina y administrados por vía intraperitoneal (25 mg/Kg), por cinco (5) días consecutivos, una vez al día, cada 24 h. Al cuarto día post-infección se determinó la parasitemia mediante el examen al microscopio de luz, de extendidos de sangre tomada de la cola de cada ratón, coloreada con el reactivo de Giemsa. Los animales se mantuvieron en observación y se registraron los tiempos de sobrevivencia hasta el día 30 post-infección. Los resultados se expresan como porcentaje de parasitemia al cuarto día post-infección (%P) y como días de sobrevivencia post infección (DSPI) en relación al control, expresado en días. ^{26, 88, 142, 144}

5. Conclusiones

- ✓ Se sintetizaron 107 compuestos derivados de 7-cloroquinolina-4-sustituidos, los cuales no están reportados en la literatura, con rendimientos de regular a muy bueno, lo que nos refleja un importante aporte en el área de investigación.
- ✓ La estrategia empleada en la síntesis de los compuestos intermediarios de reacción (**85-89**) permitió obtenerlos con rendimientos entre 52 y 70%, cuando se emplea trietilamina en concentraciones catalíticas.
- ✓ Controlando la estequiometría y el tiempo de reacción se consiguió la oxidación parcial y total del azufre que se encuentra como sustituyente en la posición 4 del anillo quinolinico, obteniéndose 23 compuestos derivados del benzoato de -2-[(7-cloroquinolin-4-il)sulfinil]alquilo con rendimientos entre 51 y 93%, y para el caso de los derivados del benzoato de [(1-oxi-7-cloroquinolin-4-il)sulfonyl]alquilo se obtuvieron 22 compuestos con rendimientos que van desde 48 a 72%.
- ✓ Se consiguió preparar de 5 derivados de 2-{10-[(7-cloroquinolin-4-il)sulfanyl]8-hidroxi}propil}2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona con rendimientos que van desde 55 hasta 75%.
- ✓ El mejor agente activante empleado para la obtención de los derivados de benzoato de fenil sustituido fue el 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (EDCI) por proporcionar alto rendimiento.
- ✓ Tres de los compuestos **91d**, **93d** y **93e**, presentaron los mejores valores como citotóxicos, sobre las líneas celulares **A549** y **MCF-7** con una CI_{50} para las 72 horas de 20.88, 14.43, 22.69 y 14.39, 9.19, 10.05 respectivamente. Estos compuestos resultaron mejores agentes citotóxicos que la cloroquina (CQ).
- ✓ Nuestros resultados indican que a mayor oxidación, los compuestos producen mayores efectos citotóxicos sobre las líneas celulares estudiadas, además, del papel que juega la longitud de la cadena alquílica, y la naturaleza de los sustituyentes. Se concluye que la cadena de tres átomos de carbonos es importante para obtener compuestos más activos en las líneas citotóxicas estudiadas.
- ✓ Los compuestos que presentan grupos metoxi sobre el anillo aromático, conducen a los mejores efectos citotóxicos en ambas líneas estudiadas.

- ✓ Se recomienda la realización de pruebas específicas para la determinación de un mecanismo de acción concreto.
- ✓ El diseño de los compuestos sintetizados, se basó en la farmacomodulación, en cuanto a bioisosterismo no mostró mejoras en la actividad antimalárica, cuando fue sustituida la amina en posición 4 del anillo quinolínico por el azufre.
- ✓ Los resultados obtenidos como inhibidores de la formación de β -hematina, indican quince (15) de los compuestos sintetizados, presentaron actividad inhibitoria siendo los más activos los compuestos que poseen en su estructura grupos metoxi, pudiendo concluir que esto favorece la actividad antimalárica *in vitro*.
- ✓ Los resultados observados en la Prueba de Peters indican que todos los compuestos en evaluación, tienen la capacidad de aumentar la sobrevivencia de los animales infectados, además de reducir la parasitemia al cuarto día post-infección, destacando los compuestos **85b** y **86**.
- ✓ Se recomienda realizar el estudio de estos compuestos en la prueba de Peters bajo la forma de cloruros para facilitar la solubilidad de los mismos en agua, ya que la baja actividad pudiera estar relacionada con problemas en la farmacocinética y la farmacodinamia con respecto a CQ.
- ✓ Es importante resaltar que las pruebas *in vivo* se utilizaron cepas sensibles a la CQ, por lo que sería interesante evaluar estos compuestos utilizando cepas resistentes.

6. Referencias bibliográficas

1. Mata Duarte GT. Síntesis y evaluación de compuestos análogos de arilcromenos y quinolinas con potencial actividad citotóxica-anticancerígena y antimalárica. [Tesis Maestría]. Venezuela: **2010**.
2. Alatorre A. ¿Qué es el Cáncer?. México D.C: Selector; **2004**. p. 121.
3. Hanahan D y Weinberg RA. The Hallmarks of Cancer. *Cell*. **2000**; 100: 57 – 70.
4. Stewart BW y Wild CP. WorldCancerReport **2014**. International Agency forResearchonCancer, WorldHealthOrganization, 630p.
5. Perez N, Curcio P, Rivera EE y Melchor AA. República Bolivariana de Venezuela. Anuario de Mortalidad **2012**. Gobierno Bolivariano de Venezuela.
6. Burgués JP, Pontones JL, Vera CD, Jiménez JF y Ozonas M. Mecanismos del ciclo celular y la apoptosis implicados en las resistencias a los fármacos de uso intravesical en el cáncer superficial de vejiga. *Actas Urol Esp*. **2005**; 29 (9): 846 – 859.
7. Castaño C. La pérdida de hormonas también influye en el desarrollo del cáncer de colon. El blog de Merck salud [revista en Internet]* **2014** [acceso 11 de Junio de 2015]. Disponible: <http://www.elblogdemercksalud.es/perdida-hormonas-cancer-de-colon/>
8. Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K y Walter P. Molecular Biology of the cell. 4^{ta} edición. *Garl Sci*. **2002**. p. 1463
9. Burgués JP, Pontones JL, Vera CD, Jiménez JF y Ozonas M. Mecanismos del ciclo celular y la apoptosis implicados en las resistencias a los fármacos de uso intravesical en el cáncer superficial de vejiga. *Actas Urol Esp*. **2005**; 29 (9): 846 – 859.
10. Hauser K, Longo B y Jameson F. Harrison Principios de Medicina Interna. 16^{va} Edición. México D.C: McGraw – Hill; **2005**. p. 3484.
11. Campbell y Reece. Biología. 7^{ma} edición. España: Editorial Médica Panamericana S.A; **2005**. p. 1352.
12. Ghobrial IM, Witzig TE y Adjei AA. Targeting Apoptosis Pathways in CancerTherapy. CA cáncer. *J Clin*. **2005**; 55: 178 – 194.

13. Gupta S. Molecular steps of cell suicide: an insight into immune senescence. *J Clin Immunol.* **2000**; 20 (4): 229 – 239.
14. Gorrin-Rivas M. Cáncer y Angiogénesis. Universidad de Kyoto. Japon
15. Serna A. El cáncer: Epidemiología, etiología, diagnóstico y prevención. España: Ediciones Harcourt, S.A; **2002**. p. 183.
16. Gleason JA. Farmacología. 2^{da} edición. Mexico DF: McGraw-Hill; **2010**. p. 49.
17. Diccionario terminológico de ciencias médicas. España: Salvat ediciones, S. A; **1983**. p 1073.
18. Dowling MD, Krakoff IH y Karnofsky DA. Mechanism of action of anti-cancer drugs. In Cole WH, Chemotherapy of Cancer. Lea & Febiger, Philadelphia, **1970**. 1
19. Katzung BG, Masters SB y Trevor AJ. Basic and Clinical Pharmacology. 11th Edition. USA: Mc Graw – Hill Medical; **2007**. p.1232
20. Bruntan L, Parker K, Blumenthal D y Buxton L. Goodman y Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics. USA: McGraw – Hill Medical; **2007**.
21. Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW y Goodman Gilman A. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 9^{na} edición. McGraw – Hill Interamericana; **1996**. p. 1996.
22. Florez J. Farmacología Humana. 4ta Edición. España: Masson; **2004**. p.1400.
23. Rodilla F. Mecanismos de Acción Antitumoral. Boletín Oncológico. **2011**.
24. Abraham A, Nair MG, Kisliuk RL, Gaumont Y y Galivan J. Folate Analogues. Synthesis of folate and antifolate Poly-γ-glutamates by [(9-fluorenylmethoxy)oxy]carbonyl Chemistry and Biological Evaluation of certain Methotrexate Polyglutamate Polylysine Conjugates as Inhibitors of the Growth of H35 Hepatoma Cells. *J Med Chem.* **1990**; 33: 711 – 717.
25. Degraw JI, Christie PH, Colwell WT y Sirotnak FM. Synthesis and Antifolate Properties of 5, 10-ethano-5,10-dideazaaminopterin. *J Med Chem.* **1992**; 35: 320 – 324.
26. Warnke C, Leussink VI, Goebels N, Aktas O, Boyko A, Kieseier BC y Hartung H. Cladribine as a therapeutic option in multiple sclerosis. *Clin Immunol.* **2011**; 2 – 8.

27. Galmarini CM, Voorzanger N, Falette N, Jordheim L, Cros E, Puisieux A y Dumontet C. Influence of p53 and p21^{WAF1} expression on sensitivity of cancer cells to cladribine. *Biochem Pharmacol.* **2003**; 65: 121 – 129.
28. Derry WB, Wilson L y Jordan MA. Substoichiometric binding of taxol suppresses microtubule dynamics. *Biochemistry-US.* **1995**; 34: 2203 – 2211.
29. Shimizu H, Ohgoh M, Momose Y, Nishizawa Y y Ogura H. Massive cell death of cerebellar granule neurons accompanied with caspase-3-like protease activation and subsequent motor discoordination after intracerebroventricular injection of vincristine in mice. *Neuroscience.* **2002**; 115: 55 – 65.
30. Zhigaltsev IV, Maurer N, Akhong Q, Leone R, Leng E, Wang J, Semple SC y Cullis PR. Liposome-encapsulated vincristine, vinblastine and vinorelbine: A comparative study of drug loading and retention. *J Control Release.* **2005**; 104: 103 – 111.
31. Martel CL, Gumerlock PH, Meyers FJ y Lara PN. Current strategies in the management of hormone refractory prostate cancer. *Cancer Treat Rev.* **2003**; 29: 171 – 187.
32. Stavridi F, Karapanagiotou EM y Syrigos KN. Targeted therapeutic approaches for hormone-refractory prostate cancer. *Cancer Treat Rev.* **2010**; 36: 122 – 130.
33. Silverman BG, Siegelmann-Danieli N, Braunstein R y Kokia ES. Trends in breast cancer incidence associated with reductions in the use of hormone replacement therapy. *Cancer Epidem Biomar.* **2011**; 35: 11 – 16.
34. Orgeas CC, Hall P, Wedren S, Dickman PW y Czene K. The influence of menopausal hormone therapy on tumour characteristics and survival in endometrial cancer patients. *Eur J Cancer.* **2009**; 45: 3064 –3073.
35. Ahmad N y Kumar R. Steroid hormone receptors in cancer development: A target for cancer therapeutics. *Cancer Lett.* **2011**; 300: 1 – 9.
36. Chiam K, Tilley WD, Butler LM y Bianco-Miotto T. The dynamic and static modification of the epigenome by hormones: A role in the developmental origin of hormone related cancers. *BBA.* **2009**; 1795: 104 – 109.
37. Chong CR, Sullivan DJ. New uses for old drug. *Nature.* **2007**. 448 (9) : 645 – 646.

38. Afzal O, Kumar S, Haider M, Ali M, Kumar R, Jaggi M y Bawa S. A review on anticancer potential of bioactive heterocycle quinoline. *Eur J Med Chem.* **2014**; 97: 1- 40.
39. Solomon V, Lee H. Chloroquine and its analogs: A new promise of an old drug for effective and safe cancer therapies. *Eur J Pharmacol.* **2009**; 625: 220 – 233.
40. Fan C, Wang W, Zhao B, y Miao J. Chloroquine inhibits cell growth and induces cell death in A549 lung cancer cells. *Bioorg Med Chem.* **2006**; 14 (9): 3218-3222.
41. Solomon V, Hu C, Lee H. Design and synthesis of chloroquine analogs with anti-breast cancer property. *Eur J Med Chem.* **2010**; 45: 3916 – 3923.
42. Pawar VG, Sos ML, Rode HB, Rabiller M, Heynck S, Van Otterlo WA, Thomas RK y Rauh D. Synthesis and biological evaluation of 4-Anilinoquinolines as potent inhibitors of epidermal growth factor receptor. *J Med Chem.* **2010**; 53: 2892 - 2901.
43. Rodrigues J, Charris J, Ferrer R, Gamboa N, Angel J, Nitzsche B, Hoepfner M, Lein M, Jung K y Abramjuk C. Effect of quinolinyl acrylate derivatives on prostate cancer in vitro and in vivo. *Invest New Drugs.* **2011**; 30: 1426 – 33.
44. Carvalho R, Veras L, Odorico M, Pessoa C, Rocha F, Ferreira M, Cataldi C, Kaiser C y Nora M. 1-(7-Chloroquinolin-4-yl)-2-[(1H-pyrrol-2-yl)methylene]hydrazine: a potent compound against cancer. *Med Chem Res.* **2011**; 21(11): 3615-3619.
45. Antinori S, Galimberti L, Milazzo L y Corbellino M. Biology of human malaria Plasmodia including *Plasmodium Knowlesi*. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* **2012**, 4 (1). DOI: 10.4084/MJHID.2012.013
46. World Health Organization. Guidelines for the treatment of malaria. 2^{da} ed. Geneva: WHO library; **2010**.
47. WHO Global Malaria Programme, World Malaria Report 2013. WHO; **2013**.
48. WHO Global Malaria Programme, World Malaria Report 2014. WHO; **2014**.
49. Ministerio del Poder Popular para la Salud. Boletín Epidemiológico N° 44. Venezuela: Crisis Humanitarias y su Impacto en la Salud; **2014**.
50. Gonzales D. Nuevas dianas terapéuticas para el tratamiento de la malaria. *Enf Emerg.* **2005**; 7: 40 – 43.

51. Gillespie SH y Pearson RD. Principles and Practice of Clinical Parasitology. Inglaterra: Wiley; **2001**. p. 752, p.1219
52. King FD y Lawton G. Progress in medicinal chemistry. Elsevier B. V; **2005**. p. 292.
53. O'Neill PM, Barton VE y Ward SA. The Molecular Mechanism of Action of Artemisinin – The Debate Continues. *Molecules*. **2010**; 15: 1705 – 1721.
54. Woerdenbag, HJ, Moskal TA, Pras N, Malingre TM, Elferaly FS, Kampinga HH y Konings AW. Cytotoxicity of artemisinin-related endoperoxides to ehrlich ascites tumor-cells. *J Nat Prod*. **1993**; 56: 849 – 856.
55. Krishna s, Bustamante L, Hatnes RK y Staines HM. Artemisinins: their growing importance in medicine. *Trends Pharmacol Sci*. **2008**; 29: 520 – 527.
56. Yungen L. Synthesis, cytotoxicity y proteomics studies of artemisinin derivatives. [Ph. D. Thesis]. Hong Kong: The University of Hong Kong; **2007**.
57. Mendoza N. Farmacología médica. Venezuela: Editorial Médica Panamericana C.A; **2008**. p. 1000.
58. Perez JL, Carranza C y Mateos F. Antiparasitarios. Revisión de los fármacos útiles en el tratamiento de parasitosis clásicas y emergentes. *Rev Esp Quimioter*. **2009**; 22: 93 – 105.
59. Cuppett M y Walsh KM. Medicina General. España: Elsevier España, S.A; **2007**. p. 463.
60. Seeman JI. The Woodward-Doering/Rabe-Kindler Total Synthesis of Quinine: Setting the Recrd Straight. *Angew Chem Int*. **2007**; 46, 1378 – 1413.
61. Smith AC, Williams RM. Rabe Rest in Peace: Confirmation of the Rabe – Kindler Conversion of *d*-Quinotoxine to Quinine. Experimental Affirmation of the Woodward – Doering Formal Total Synthesis of Quinine. *Angew Chem Int*. **2008**; 47 (9): 1736 – 1740.
62. Sainsbury M. Heterocyclic Chemistry. The Royal Society of Chemistry. Inglaterra. **2001**
63. Kraft K, Hempelmann E y Skorska-satania A. From methylene blue yo chloroquine: a brief review of the development of an antimalarial therapy. *Parasitol Res*. **2012**; 111:1-6.

64. Chang FS, Chen W, Wang C, Tzeng CC y Chen YL. Synthesis and antiproliferative evaluations of certain 2-phenylvinylquinoline (2-styrylquinoline) and 2-furanylvinylnquinoline derivatives. *Bioorg Med Chem.* **2010**; 18: 124 – 133.
65. Li B, Guo C, Fan X, Zhang J y Zhang X. Synthesis of substituted quinolone via copper-catalyzed one-pot cascade reactions of 2-bromobenzaldehydes with aryl methyl ketones and aqueous ammonia. *Tetrahedron Lett.* **2014**; 55: 5944 – 5948.
66. Ribeiro C, Almeida LC, Alvares CR y Fernandes SA. A facile one-pot synthesis of 2-(2-pyridyl)quinolones via Povarov reaction. *Tetrahedron Lett.* **2015**; 56: 662 – 665.
67. Zheng Q, Ding Q, Liu X, Zhang Y y Peng Y. Synthesis of 4-amino-2-trifluormethyl quinolone derivatives via palladium-catalyzed cascade reactions of isocyanides with N-(ortho-iodo)aryl enamines. *J Organomet Chem.* **2015**; 783: 77 – 82.
68. Sawada Y, Kayakiri H, Abe Y, Imai K, Mizutani T, Inamura N, Asano M, Aramori I, Hatori C, Katayama A, Oku T y Tanaka H. A New Series of Highly Potent Non-Peptide Bradykinin B₂ Receptor Antagonists Incorporating the 4-Heteroarylquinoline Framework. Improvement of Aqueous Solubility and New Insights into Species Difference. *J Med Chem.* **2004**; 47: 1617 – 1630.
69. Lobo G, Camacho J, Gamboa N, Rodrigues J, Blache Y, Atencio R, Gonzalez T y Charris J. Síntesis de 4-cloro-3-(2-cloroetil)-2-metilquinolinas. Evaluación de su potencial actividad antimalárica *in vitro*. *Revista Facultad de Farmacia.* **2008**; 71 (1): 34 – 41.
70. Kouznetsov VV y Melendez CM. Búsqueda de nuevos agentes antiprotozoarios selectivos. *Med UNAB.* **2009**; 12 (1): 33 – 45.
71. Ginsburg H, Famin O, Zhang J y Krugliak M. Inhibition of Glutathione-dependent Degradation of Heme By Chloroquine and Amodiaquine as a Possible Basis for their Antimalarial Mode of Action. *Biochem Pharmacol.* **1998**; 56: 1305 – 1313.
72. Lehane A, McDevitt C, Kirk K y Fidock D. Degrees of Chloroquineresistance in Plasmodium – Istheredoxsysteminvolved. *Inter J Parasitol Drugs Drug Resist.* **2012**; 2: 47 – 57.

73. Gamboa ND, Charris J, Dominguez J, Monasterios M, Angel J y Rodrigues J. Effects of 5, 8-dimethylthieno [2,3-b]quinoline-2-carboxylic acid on the antioxidative defense and lipid membranes in *Plasmodium Berghei*-infected erythrocytes. *Exp Parasitol.* **2015**; 155: 26 – 34.
74. Camacho J, Barazarte A, Gamboa N, Rodrigues J, Rojas R, Vaisberg A, Gilman R y Charris J. Synthesis and biological evaluation of benzimidazole – 5 – carbohydrazide derivatives as antimalarial, cytotoxic and antitubercular agents. *Bioorg Med Chem.* **2011**; 19: 2023 – 2029.
75. Fisher N, Bray PG, Ward SA y Biagini GA. The malaria parasite type II NADH: quinone oxidoreductase: an alternative enzyme for an alternative lifestyle. *Trends Parasitol.* **2007**; 23: 305 – 310.
76. Stocks PA, Raynes KJ, Bray PG, Park BK, O’neill PM y Ward SA. Novel short chain chloroquine analogues retain activity against chloroquine resistant K1 *Plasmodium Falciparum*. *J Med Chem.* **2002**; 45: 4975 – 83.
77. Ecker A, Lehane A, Clain J y Fidock D. PfCRT and its role in antimalarial drug resistance. *Trends Parasitol.* **2012**; 28 (11): 504 – 514.
78. Rodriguez B y Armenter MC. La quinina es un Viejo farmaco que no cabe relegar al olvido. *Anuales de Med Cirugía.* **1977**; 57: 172 – 188.
79. Kouznetsov VV y Amado DF. Antimaláricos: construcción de híbridos moleculares de la cloroquina. *Univ Sci.* **2008**; 13: 306 – 320.
80. Kaur K, Jain M, Reddy R y Jain R. Quinolines and structurally related heterocycles as antimalarials. *Eur J Med Chem.* **2010**; 45: 3245 – 3264.
81. Dominguez JN, Charris JE, Lobo G, Gamboa N, Moreno MM, Riggione F, Sanchez E, Olson J y Rosenthal PJ. Synthesis of quinolinylnyl chalcones and evaluation of their antimalarial activity. *Eur J Med Chem.* **2001**; 36 (6): 555 – 60.
82. Charris JE, Dominguez JN, Gamboa N, Rodrigues JR y Angel JE. Synthesis and antimalarial activity of E-2-quinolinylnylbenzocycloalcanones. *Eur J Med Chem.* **2005**; 40: 875 – 881.
83. Ekoue-Kovi K, Iwaniuk DP, Yearick K, Alumasa J, De Dios AC, Roepe PD y Wolf C. Synthesis and antimalarial activity of new 4 – amino – 7 – chloroquinolinylnyl amides, sulfonamides, ureas and thioureas. *Bioorg Med Chem.* **2009**; 17: 270 – 283.

84. Bhat HR, Singh UP, Yadav PS, Kumar V, Gahtori P, Das A, Chetia D, Prakash A y Mahanta J. Synthesis, characterization and antimalarial activity of hybrid 4-aminoquinoline-1,3,5-triazine derivatives. *Arabian J Chem.* **2011**, DOI:10.1016/j.arabjc.2011.07.001
85. Inam A, Siddiqui SM, Macedo TS, Magalhaes DR, Lima AC, Pereira MB y Azam A. Design, synthesis and biological evaluation of 3- [4-(7-chloroquinolin-4-yl)-piperazin-1-yl]-propionic acid hydrazones as antiprotozoal agents. *Eur J Med Chem.* **2014**; 75: 67 – 76.
86. Mahajan A, Yeh S, Nell M, Van Rensburg C y Chibale K. Synthesis of new 7-chloroquinolinyl thioureas and their biological investigation as potential antimalarial and anticancer agents. *Bioorg Med Chem Letters.* **2007**; 17: 5683 – 5685.
87. Ferrer R, Lobo G, Gamboa N, Rodrigues J, Abramjuk C, Jung K, Lein M y Charris JE. Synthesis of [(7-chloroquinolin-4-yl)amino]chalcones: Potential Antimalarial and Anticancer Agents. *Sci Pharm.* **2009**; 77: 725 – 741.
88. Insuaty b, Montoya A, Becerra D, Quiroga J, Abonia R, Robledo S, Vélez ID, Upegui Y, Nogueras M y Cobo J. Synthesis of novel analogs of 2-pyrazoline obtained from [(7-chloroquinolin-4-yl)amino]chalcones and hydrazine as potential antitumor and antimalarial agents. *Eur J Med Chem.* **2013**; 67: 252 – 262.
89. Charris J, Solana M, Dominguez J, Lobo G, Barazarte A, Gamboa N, Rodrigues J, Monasterios M, Angel J y Migliore B. Síntesis y evaluación como antimaláricos de derivados del ácido tieno-[2, 3-b]quinolina 2-carboxílico. *Ciencia.* **2007**; 15: 109 – 119.
90. Lobo G, Camacho J, Gamboa N, Rodrigues J, Blache Y, Atencio R, Gonzalez T y Charris J. Síntesis de 4-cloro-3-(2-cloroetil) 2-metilquinolinas. Evaluación de su potencial actividad antimalarica *in vitro*. *Revista Facultad de Farmacia.* **2008**; 71: 34 – 41.
91. Domínguez J, Basante W y Charris JE. Synthesis and activity of some quinolone derivatives against *Plasmodium falciparum* in vitro. *IF farmaco.* **1996**; 51: 407 – 412.
92. Capparelli MV, Charris JE y Domínguez JN. Structures of two N-methylated tricyclic quinolones with antimalarial activity. *J Chem Crystallogr.* **2006**; 36: 389 – 398.

93. Charris J, Camacho J, Barazarte A, Domínguez J, López S y Boykin D. Synthesis of 2,5-bis-[4-(benzhydrazido)-phenyl]furans and evaluation of the antimalarial, trypanocidal, and cytotoxic activities. *Heterocyclic Commun.* **2004**; 10: 2 – 3.
94. Barazarte A, Lobo G, Gamboa N, Rodrigues J, Capparelli M, Álvarez-Larena A, López SE y Charris JE. Synthesis and antimalarial activity of pyrazolo and pyrimido benzothiazine dioxide derivatives. *Eur J Med Chem.* **2009**; 44: 1303 – 1310.
95. León C, Rodrigues J, Gamboa N, Charris JE, Gut J, Rosenthal PJ y Domínguez JN. Synthesis and evaluation of sulfonylurea derivatives as novel antimalarials. *Eur J Med chem.* **2007**; 42: 735 – 742.
96. Domínguez JN, León C, Rodrigues J, Gamboa N, Charris JE, Gut J y Rosenthal PJ. Síntesis y actividad antimaláricas de nuevas isoflavonas. *Revista de Investigación.* **2006**; 60: 65 – 81.
97. Domínguez JN, León C, Rodrigues J, Gamboa N, Gut J y Rosenthal PJ. Synthesis and antimalarial activity of sulfonamide chalcone derivatives. // *Farmacología.* **2005**; 60: 307 – 311.
98. Domínguez JN, León C, Rodrigues J, Gamboa N, Gut J y Rosenthal PJ. Synthesis and antimalarial activity of phenylurenyl chalcone derivatives. *J Med Chem.* **2005**; 48: 3654 – 3658.
99. Charris JE, Domínguez J, Cordero M, Orfila L, Riggione F, López S, Enriz D y Suviene F. Synthesis of 3-amino-2-ethoxycarbonyl pyrido [1,2-a] thieno-[2,3-d]-4-pyrimidone derivatives and their antimalarial and cytotoxic activities *in vitro.* *Heterocyclic Commun.* **2000**; 6: 571 – 578.
100. Conference report. NIAID meeting report: improving malaria vaccine strategies through the application of immunological principles. *Vaccine.* **2014**; 32: 1132 – 1138.
101. Kester K, McKinney D, Tornieporth N, Ockenhouse c, Heppner D. A phase I/IIa safety, immunogenicity, and efficacy bridging randomized study of a two-dose regimen of liquid and lyophilized formulations of the candidate malaria vaccine RTS, S/AS02A in malaria-naïve adults. *Vaccine.* **2007**; 5: 5359-5366.
102. Delrieu I, Lebouilleux D, Ivinson K, Gessner B, Chandramohan D, Churcher T. Design of a phase III cluster randomized trial to assess the

- efficacy and safety of a malaria transmission blocking vaccine. *Vaccine*. **2015**; 33 (13): 1518-26.
- 103.** Padrón M, Díaz E, Romero A, Machuca C y Ponte A. Valor pronóstico de los cambios fisiológicos asociados a la quimio-resistencia en Leishmania. *Vitae*. **2007**; 33: 1 – 22.
- 104.** Rudrapal M y Chetia D. Novel 4-aminoquinoline analogues as antimalarial agents: A review. *Der Pharmacia Lett*. **2011**; 3 (3): 29 – 36.
- 105.** Ibraheem ZO, Abd R, Mohd S, Mohd H y Basir R. Role of difference *Pfcr* and *Pfmdr-1* Mutations in conferring resistance to Antimalaria Drug in *Plasmodium falciparum*. *Malar Res Treat*. **2014**; 2014: 1 – 17.
- 106.** Wellems TE y Plowe CV. Chloroquine-Resistant Malaria. *JID*. **2001**; 184: 770 – 776.
- 107.** Burgess SJ, Selzer A, Xu J, Smilkstein MJ, Riscoe MK y Peyton DH. A Chloroquine-like molecule designed to reverse resistance in *Plasmodium falciparum*. *J Med Chem*. **2006**; 49: 5623 – 25.
- 108.** Kimura T, Takabatake Y, Takahashi A y Isaka Y. Chloroquine in Cancer Therapy: A Double-Edged Sword of Autophagy. *Cancer Res*. **2013**; 73 (1): 1 – 7.
- 109.** WHO Global Malaria Programme, World Malaria Report 2010. WHO; **2010**.
- 110.** Faye B, Ndiaye JL, Ndiaye D, Dieng Y, Faye O y Gaye O. Efficacy and tolerability of four antimalarial combinations in the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Senegal. *Malaria J*. **2007**; 6:80.
- 111.** Ashley E, McGready R, Hutagalung R, Phaiphun L, Slight T, Proux S. A Randomized, Controlled study of a simple, once-daily regimen of Dihydroartemisinin-Piperaquine for the treatment of uncomplicated, multidrug-resistant *falciparum* malaria. *Clin Infect Diseases*. **2005**; 41: 425-432
- 112.** Talisuma AO, Bloland P y D'Alessandro U. History, dynamics and public health importance of malaria parasite resistance. *Clin Microbiol Reviews*. **2004**. 17 (1); 235 – 254.
- 113.** Delgado A, Minguillón C y Joglar J. Introducción a la Química Terapéutica. 2da Edición. España **2003**. p. 536

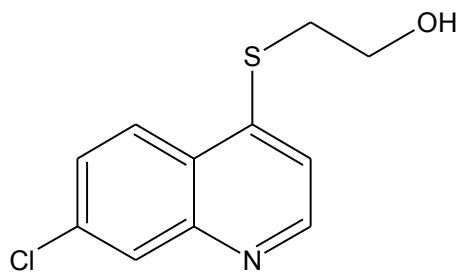
114. Lima LM y Barreiro EJ. Bioisosterism: A useful strategy for molecular modification and drug design. *Curr Med Chem.* **2005**; 12 (1): 23 – 49.
115. Menéndez JC y Avendaño C. Optimización de un prototipo. Correlaciones cualitativas estructuras químicas-actividad biológica. En introducción a la Química Farmacéutica, C. Avendaño (ed.), 2a edición. McGraw-Hill/Interamericana DE España, SAU, **2001**.
116. Monasterios Heydra MC. Síntesis y Evaluación preliminar de la posible actividad antimalárica y antineoplásica de derivados 7-cloroquinolina-4-sustituidos. [Tesis Doctoral]. Venezuela: 2013.
117. Patterson S y Wyllie S. Nitro drugs for the treatment of trypanosomatid diseases: past, present, and future prospects. *Trends Parasitol.* **2014**, 30(6): 289 – 298.
118. Docampo R. Sensitivity of parasites to free radical damage by antiparasitic drugs. *Chem Biol Interactions.* **1990**; 73: 1 – 27.
119. Halldorsson A, Magnusson CD y Haraldsson GG. Chemoenzymatic synthesis of structured triacylglycerols by highly regioselective acylation. *Tetrahedron.* **2003**; 59: 9101 – 9109.
120. Neises B, Steglich W. Simple method for the Esterification of Carboxylic Acids. *Angew Chem Int Ed Engl.* **1978**; 17 (7): 522 – 524.
121. Ferrer RE. Síntesis y caracterización de derivados 4-sulfanilvinilquinolinas y un análogo de azetobenzazepina. Evaluación de la actividad antimalárica y citotóxica. [Tesis Doctoral]. Venezuela: **2007**.
122. Yuasa H y Hashimoto H. Factors influencing stereoselectivity of sulfur oxidation: substituent effects on the oxidation of 5-thioglycopyranose derivatives. *Tetrahedron.* **1993**; 49 (40): 8977 – 8998.
123. Tsuji K, Spears GW, Nakamura K, Tojo T, Seki N, Sugiyama A y Matsuo M. Synthesis and Antinephritic activities of Quinoline-3-carboxamides and related compounds. *Bioorg Med Chem Lett.* **2002**; 12: 85 – 88.
124. Kim YJ, Bernstein MP, Galiano AS, Romesberg FE, Williard PG, Fuller DJ, Harrison AT y Collum DB. On the structure and reactivity of Lithium Diisopropylamide (LDA) in hydrocarbon solutions. Formation of unsolvated ketone, ester, and carboxamide enolates. *J Org chem.* **1991**; 56 (14): 4435 – 4439.

- 125.** Peixoto P. Syntheses de nouveaux marqueurs fluorescents bases sur la structure de l'epicocconone pour la detection de proteines. [Tesis Doctoral]. Francia: **2009**.
- 126.** Peixoto PA, Severin R, Tseng CC y Chen D. Formal asymmetric synthesis of Echinopine A and B. *Angew Chem Int Ed.* **2011**; 50: 3013 – 3016.
- 127.** Mosmann, T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. *J Immunol Methods.* **1983**;65: 55-63.
- 128.** Delves M, Roitt B. Inmunología fundamentos. 11 a edición, 2008, editorial medica panamericana, 528 paginas.
- 129.** Qu GP, Xiu QY, Li B, Liu YA y Zhang LZ. Arsenic trioxide inhibits the growth of human lung cancer cell lines via cell cycle arrest and induction of apoptosis at both normoxia and hypoxia. *Toxicol Ind Health.* **2009**; 25 (8): 505-15.
- 130.** Jiang PD, Zhao YL, Deng XQ, Mao YQ, Shi W y Tang QQ. Antitumor and antimetastatic activities of chloroquine diphosphate in a murine model of breast cancer. *Biomed Pharmacother.* **2010**; 64 (9): 609-14.
- 131.** Loehberg CR, Strissel PL, Dittrich R, Strick R, Dittmer J y Dittmer A. Akt and p53 are potential mediators of reduced mammary tumor growth by cloroquine and mTOR inhibitor RAD001. *Biochem Pharmacol.* **2012**; 83 (4): 480-8.
- 132.** Liu H, Tao X, Ma F, Qiu J, Wu C y Wang M. Radiosensitizing effects of arsenic trioxide on MCF-7 human breast cancer cells exposed to 89 strontium chloride. *Onco Rep.* **2012**; 28 (5): 1894- 902.
- 133.** Rodrigues JR y Gamboa N. *Plasmodium bergeri*: In vitro and in vivo activity of dequalinium. *Exp Parasitol.* **2007**; 115: 19 – 24.
- 134.** More JD y Finney NS. A simple and advantageous protocol for the oxidation of alcohols with o-Iodoxybenzoic acid (IBX). *Org Lett.* **2002**; 4 (17): 3001 – 3003.
- 135.** Sharma P, Kaur N, Pareek A y Kishore D. An insight in to general features of IBX (2-iodoxybenzoic acid). *Sci Revs Chem Commun.* **2013**; 3 (1): 16 – 42.

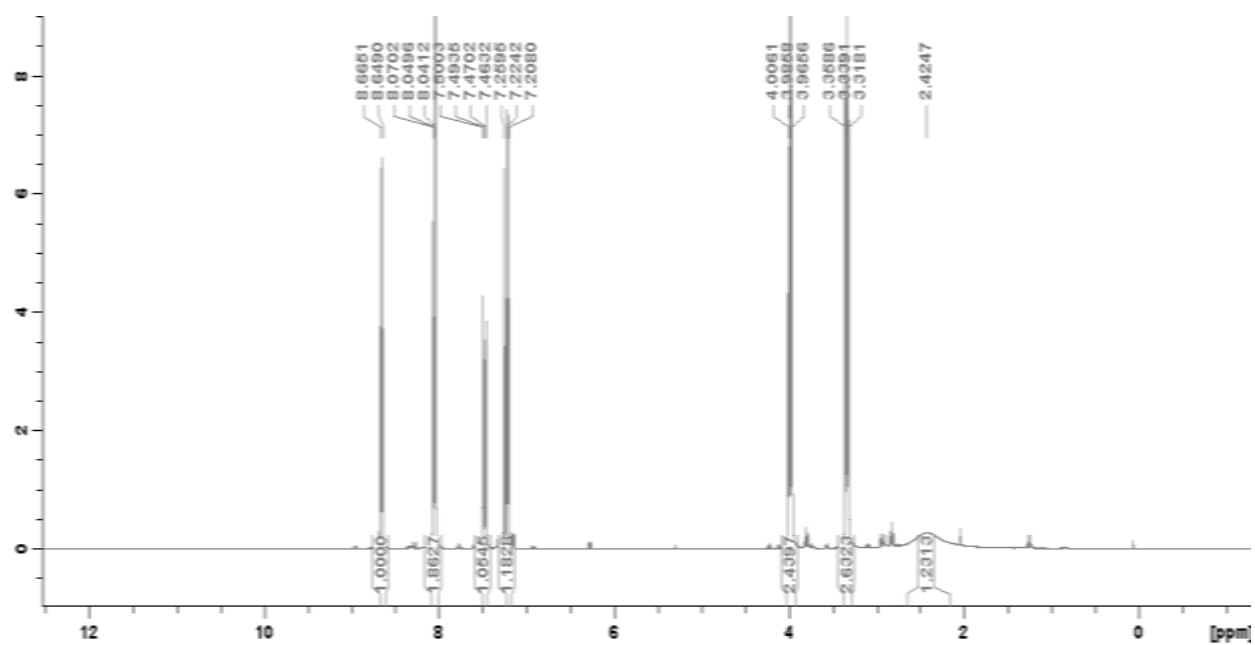
- 136.** He X y Chan TH. New non-volatile and odorless organosulfur compounds anchored on ionic liquids recyclable reagents for Swern oxidation. *Tetrahedron*. **2006**; 62: 3389 – 3394.
- 137.** Provot O, Berrien JF, Moskowitz H y Mayrargue J. Trifluoromethyl ketones chemistry: efficient access to silyl enol ethers or silyl carbinols using lithium diisopropylamide. *J Fluorine Chem*. **1997**; 86: 185 – 186.
- 138.** Yamamoto Y, Yasuda Y, Oulyadi H, Maddaluno J y Tomioka K. NMR studies of a ternary complex reagent of lithium ester enolate, chiral diether, and lithium diisopropylamide in an asymmetric Michael reaction. *Tetrahedron*. **2010**; 66: 2470 – 2473.
- 139.** Mijares MR, Martínez GP, Chirinos P, Suárez AI, Compagnone RS, Blanco Z y De sanctis JB. Efecto del julocrotol, isojulocrotol y julocrotona sobre la producción de especies reactivas de oxígeno en leucocitos humanos estimulados con acetato de forbol miristato. *Revista de la Facultad de Farmacia UCV*. **2012**; 75 (1): 25-34.
- 140.** Mosmann, T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. *J Immunol Methods*. **1983**; 65: 55-63.
- 141.** Baelmans R, Deharo E, Muñoz V, Sauvain M, Ginsburg H. Experimental conditions for testing the inhibitory activity of chloroquine on the formation of β -hematin. *Exp Parasitol*. **2000**; 96: 243-224
- 142.** Charris JE, Dominguez J, Lobo G, Barazarte A, Gamboa N, Rodrigues J, Camacho J y Ferrer R. Synthesis and antimalarial activity of Ethyl 3-amino-4-oxo-9-(phenylsubstituted)thieno-[2,3-b]quinolina-2-carboxylate derivatives. *J Heterocyclic Chem*. **2007**; 44: 639 – 43.
- 143.** Charris JE, Lobo GM, Camacho J, Ferrer R, Barazarte A, Domínguez JN, Gamboa N, Rodrigues JR y Angel JE. Synthesis and antimalarial Activity of (E) 2-(2'-chloro-3-quinolinyl-methylidene)-5,7-dimethoxy indanones. *Lett Drug Des Discov*. **2007**; 4: 49 – 54
- 144.** Domínguez JN, Gamboa N, Rodrigues J, Acosta ME, Caraballo N y León C. Synthesis and antimalarial activity of urenyl Bis-chalcone *in vitro* and *in vivo*. *J Enzyme Inhib Med Chem*. **2013**; 28 (6): 1267-1273.

6. Anexos

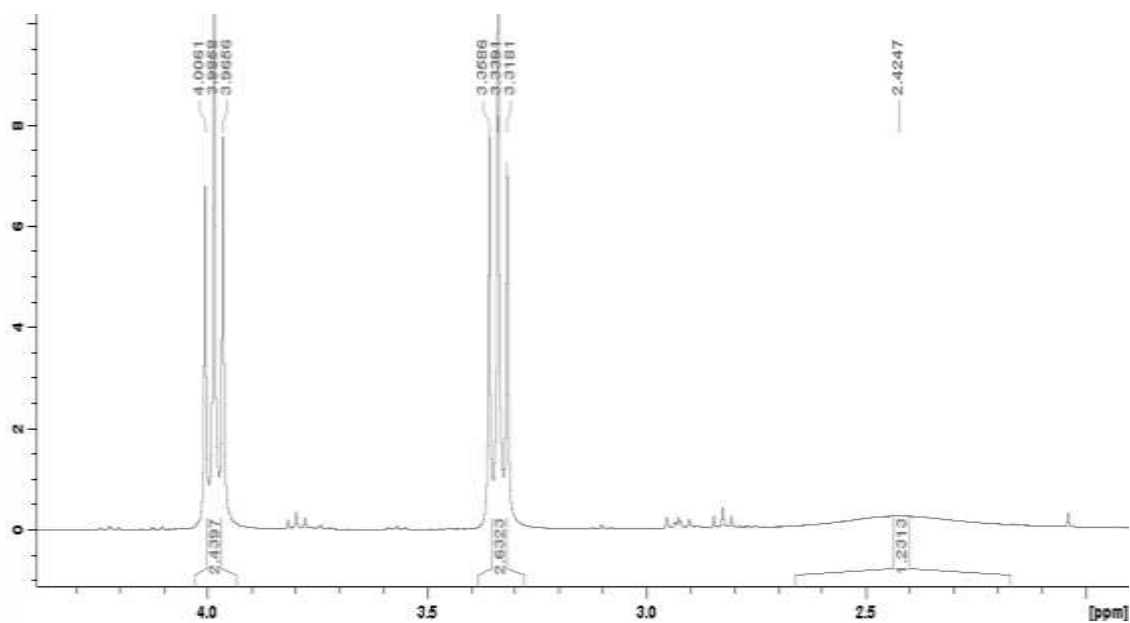
4-(2-hidroxietiltio)-7-cloroquinolina (86)



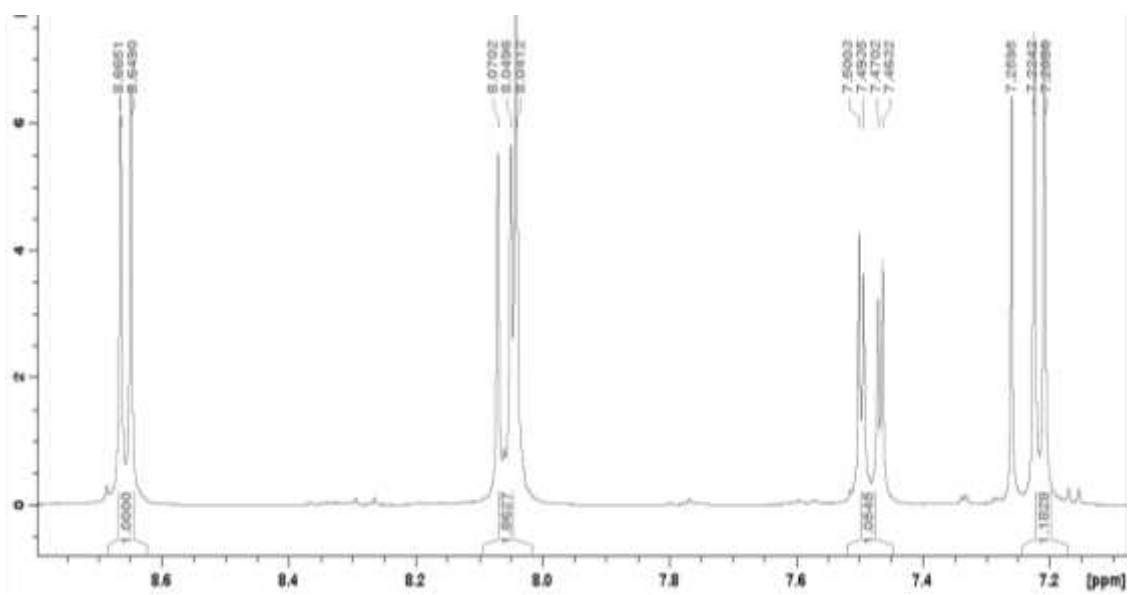
- **Espectro N°1:** RMN ^1H



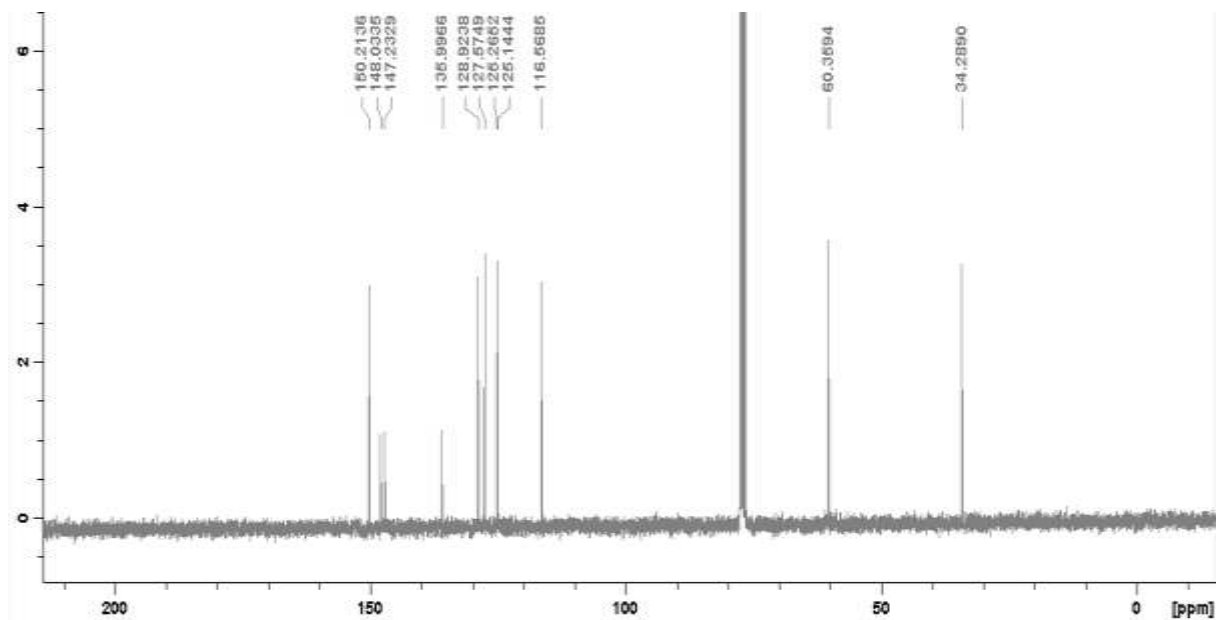
Ampliación de la zona alifática



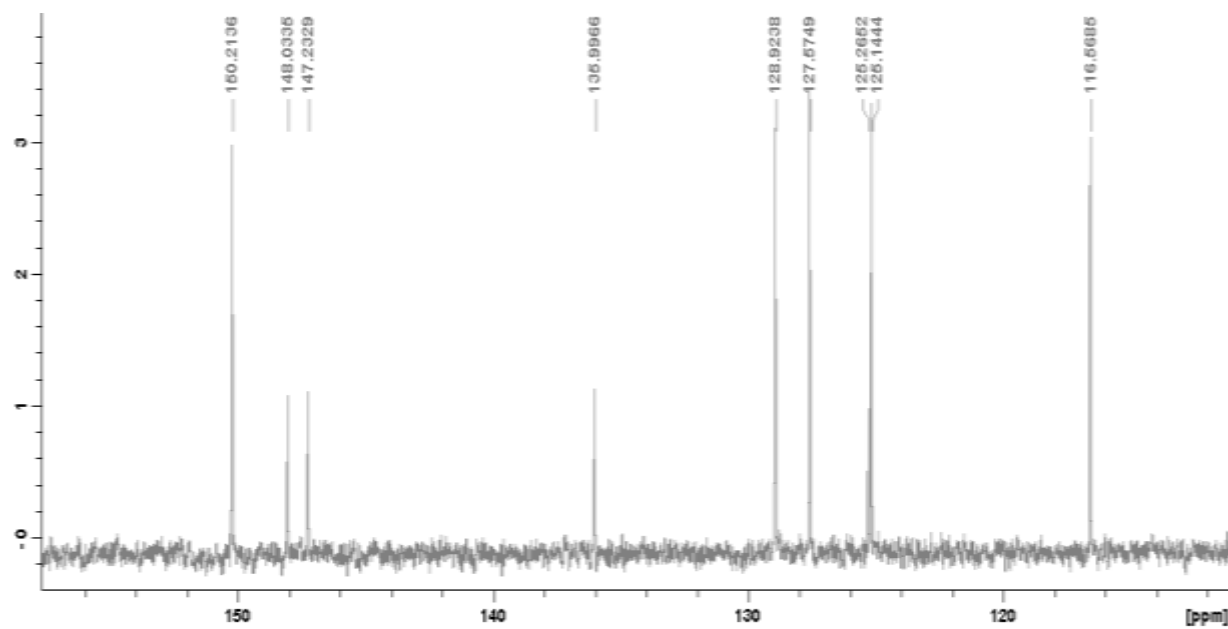
Ampliación de la zona aromática



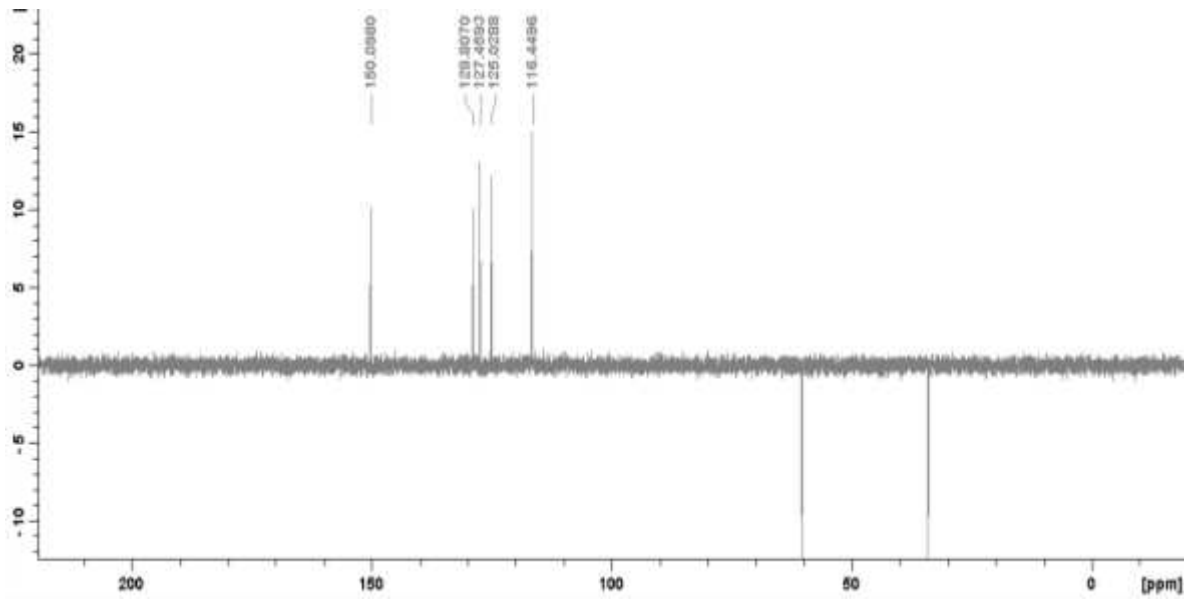
- **Espectro N°2: RMN ¹³C**



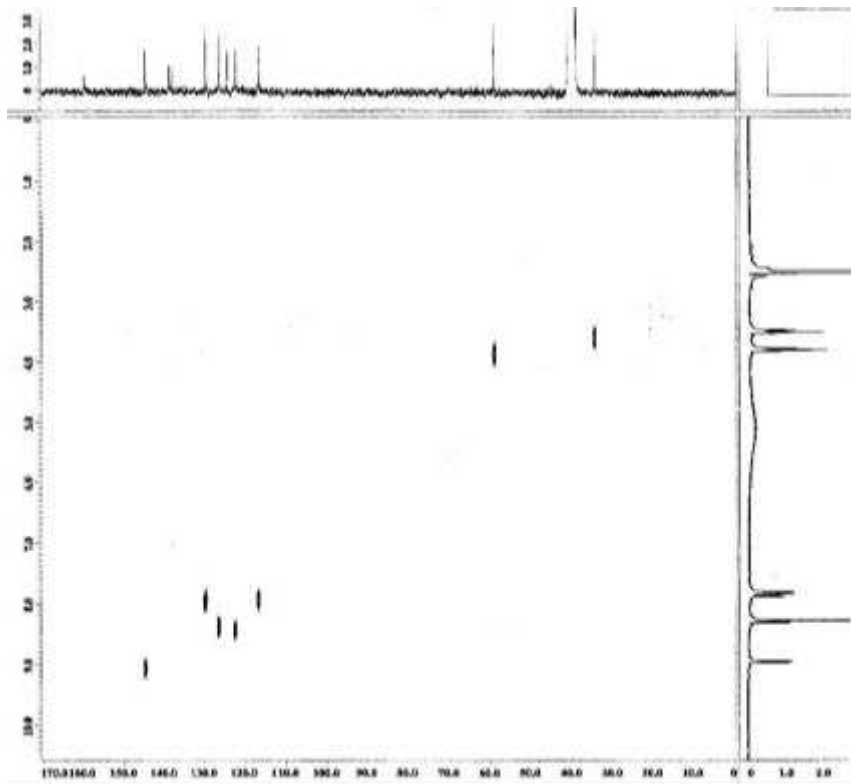
Ampliación de la zona aromática



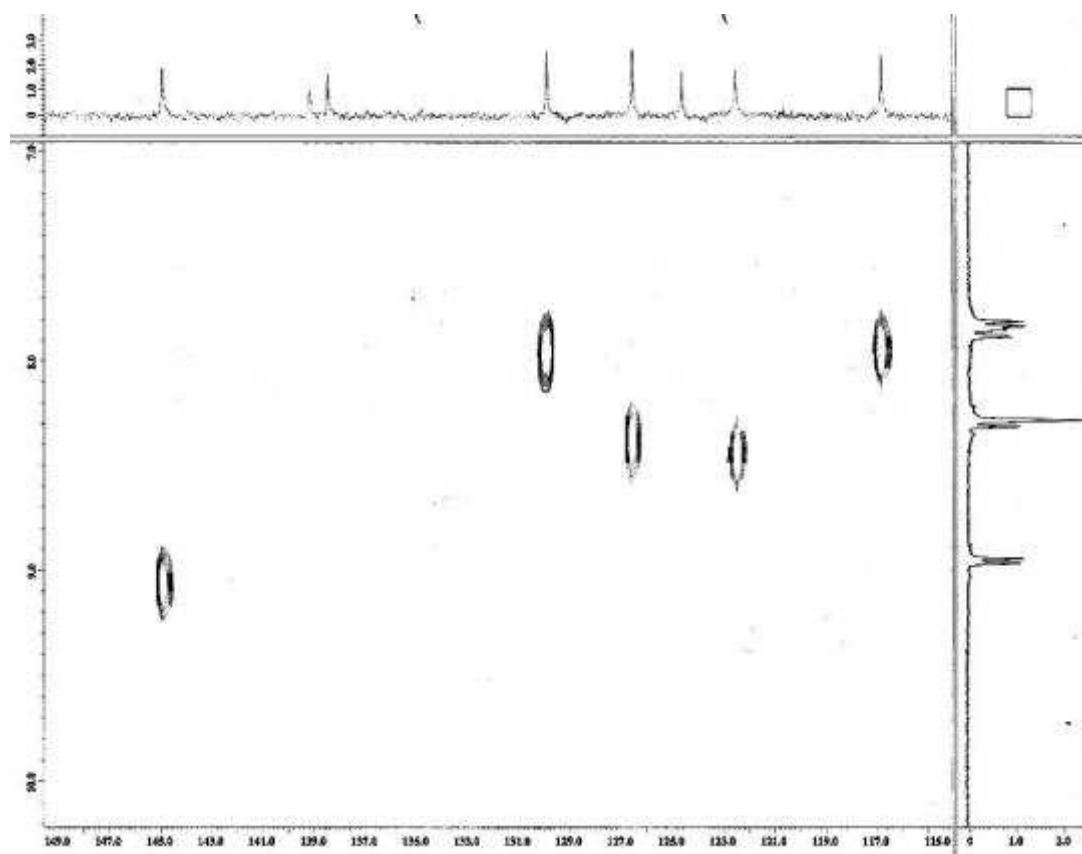
- **Espectro N°3 : DEPT**



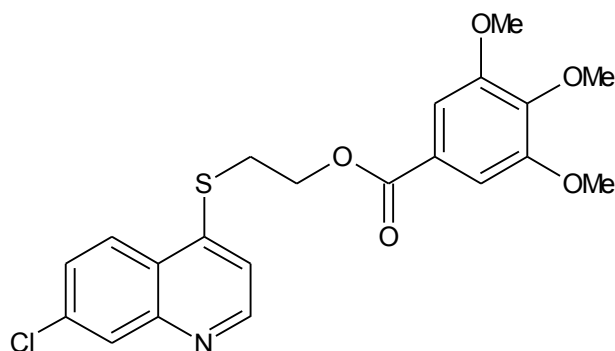
- **Espectro N°4 : HETCOR**



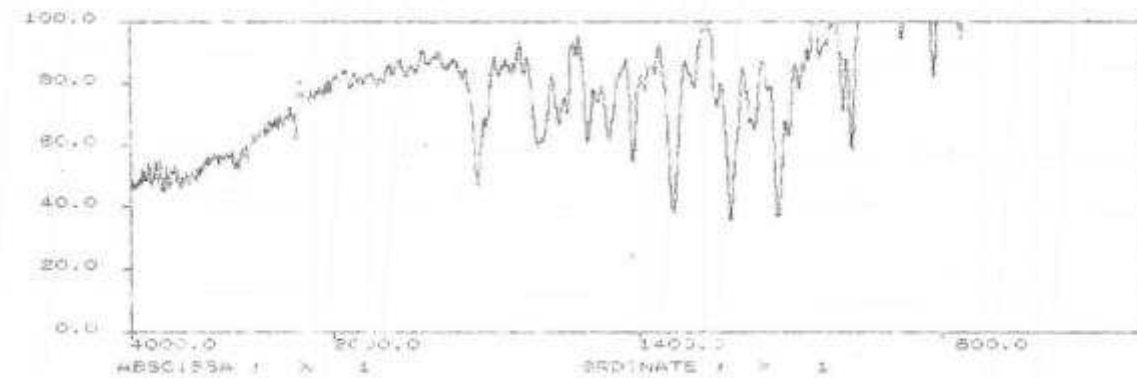
Ampliación de la zona aromática



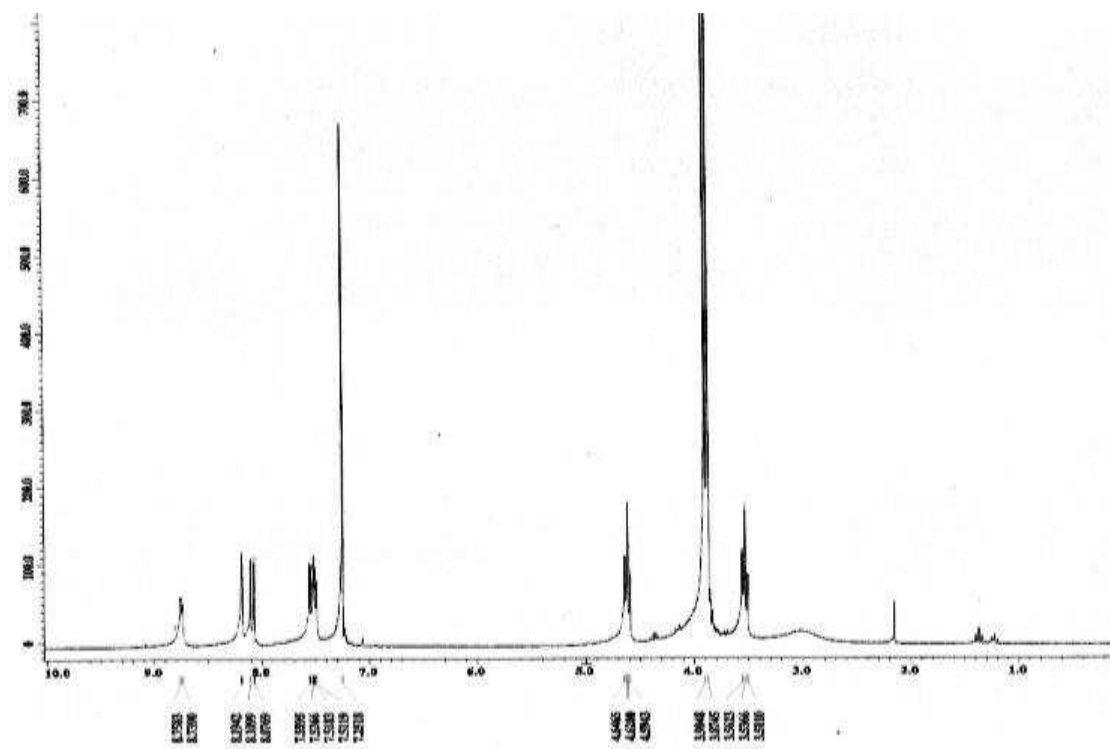
Benzoato de 3',4',5'-trimetoxi-2-[(7-cloroquinolin-4-il)sulfanil]-etilo (86i)



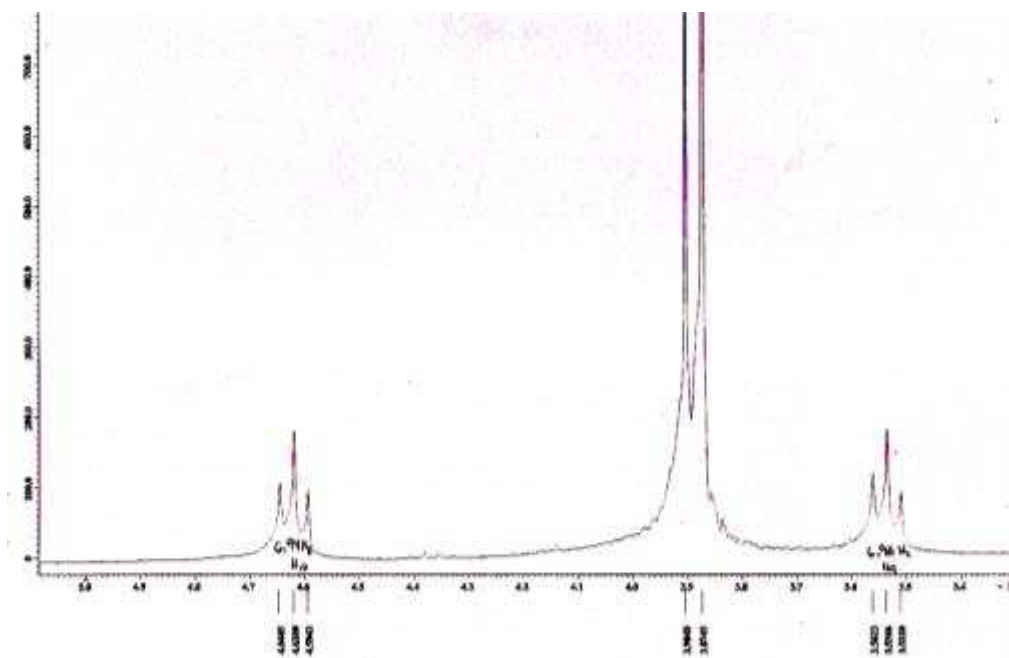
- **Espectro N° 5: IR**



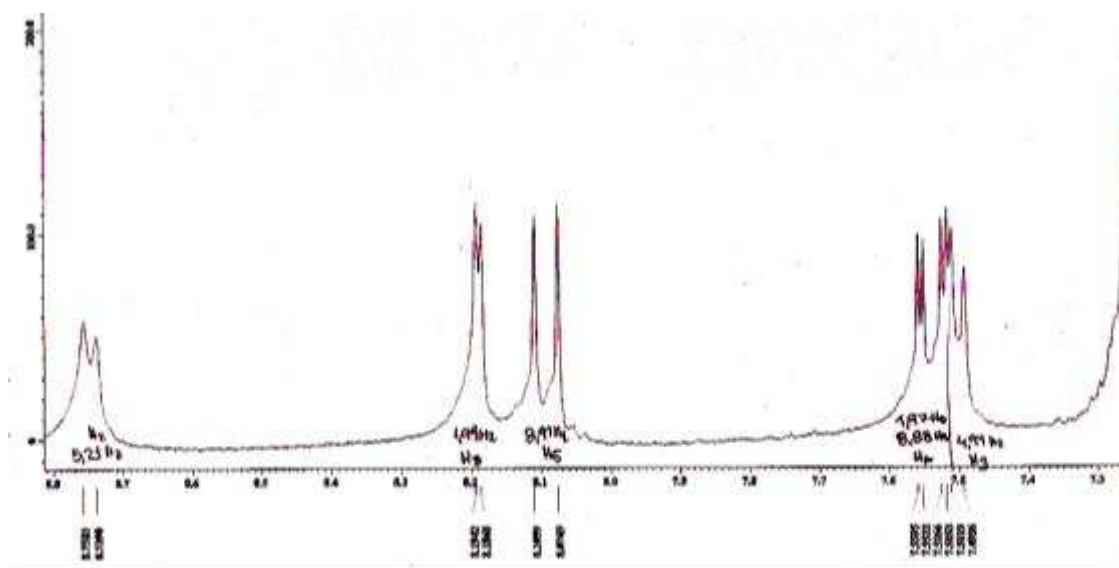
- **Espectro N°6:** RMN ^1H



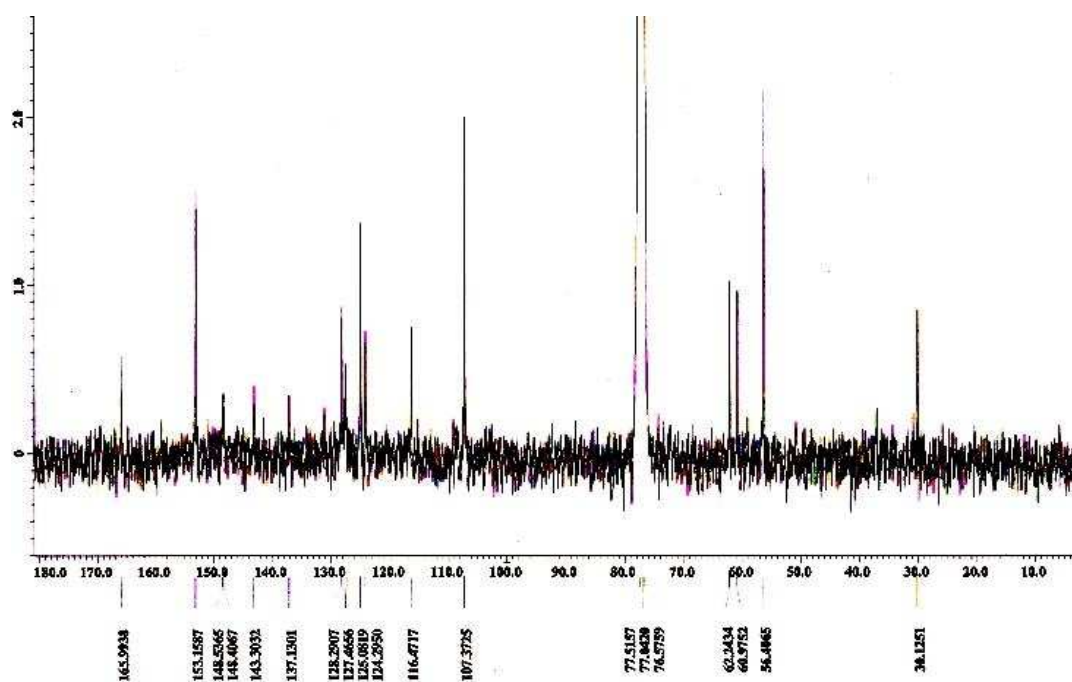
Ampliación de la zona alifática



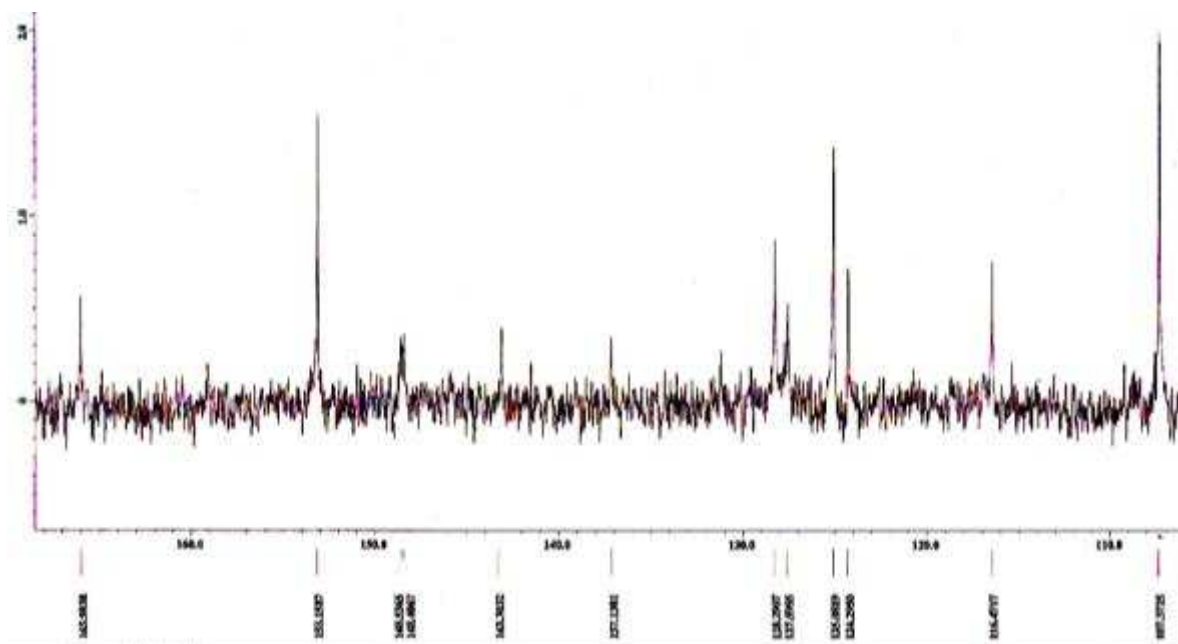
Ampliación de la zona aromática



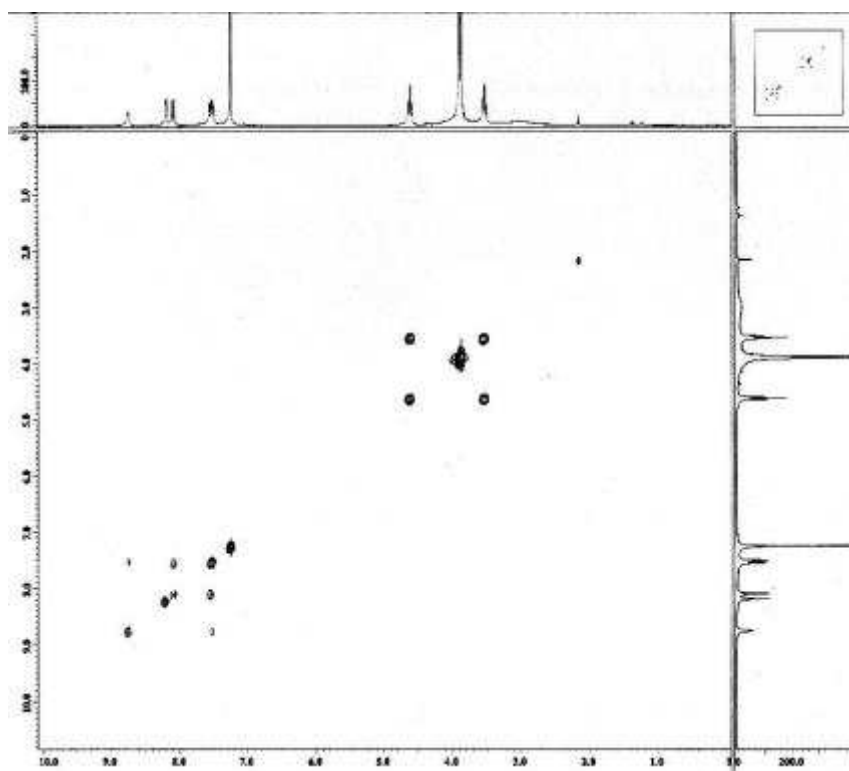
- **Espectro N°7: RMN ¹³C**



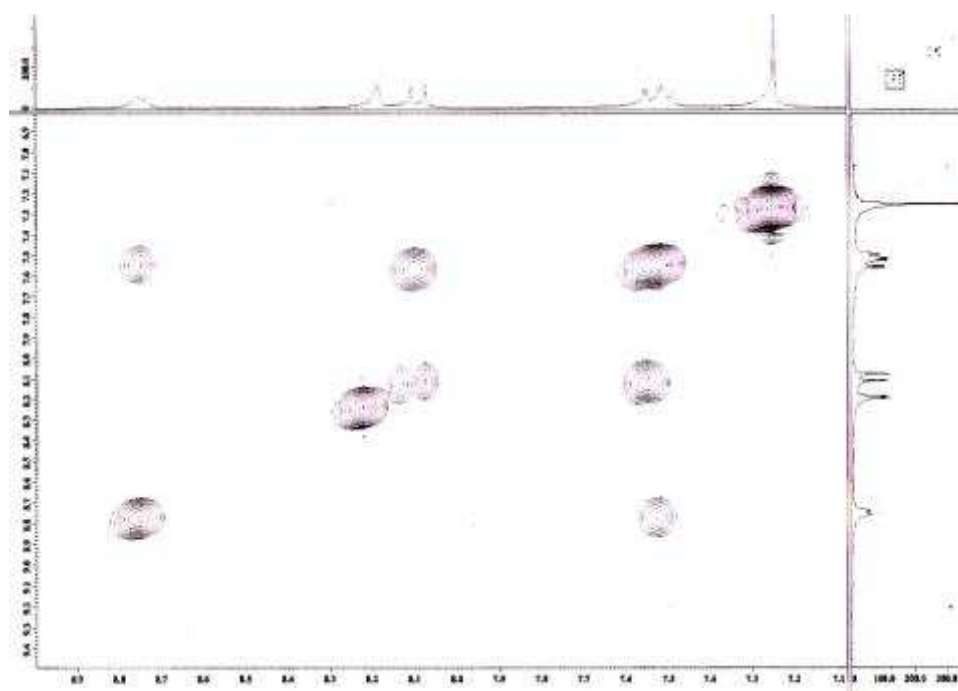
Ampliación de la zona aromática



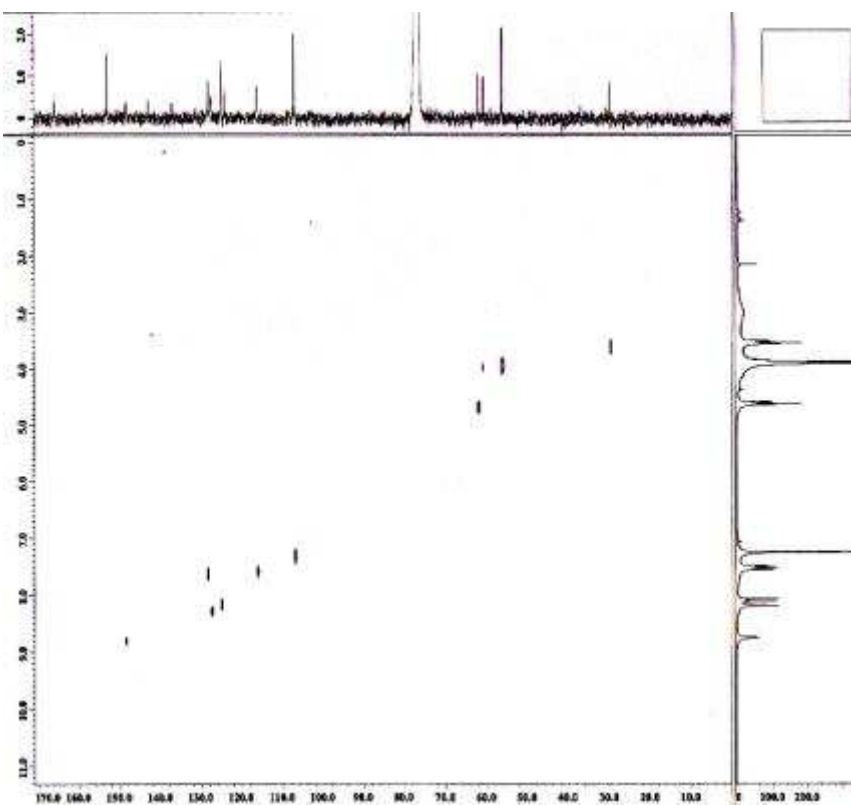
- **Espectro N°8: COSY**



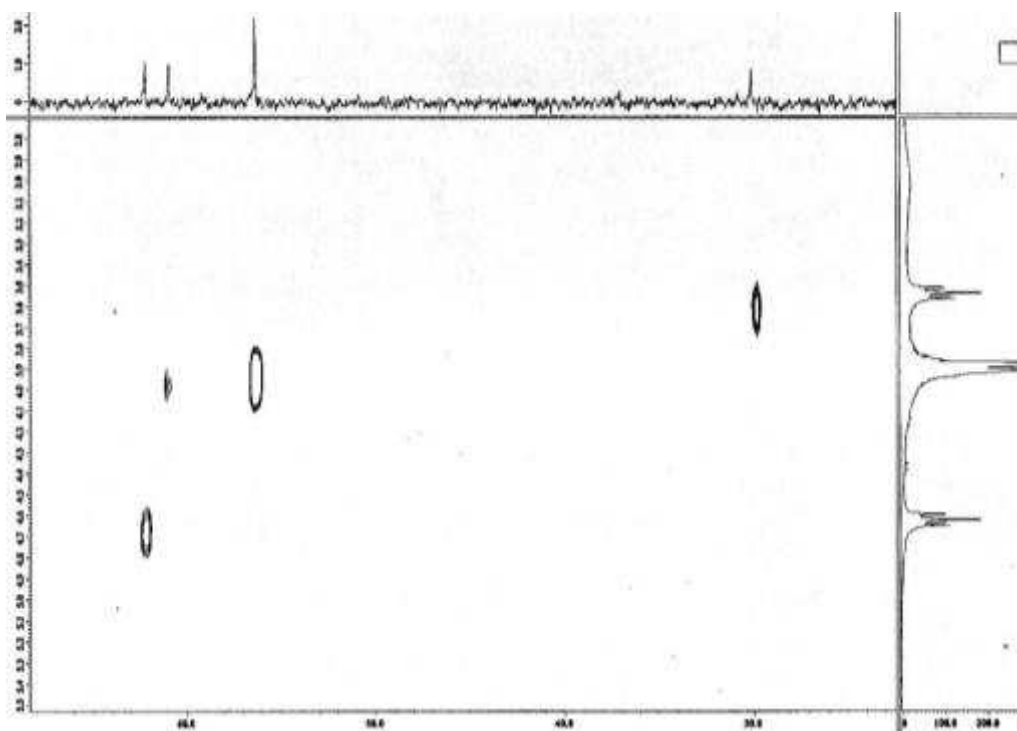
Ampliación de la zona aromática



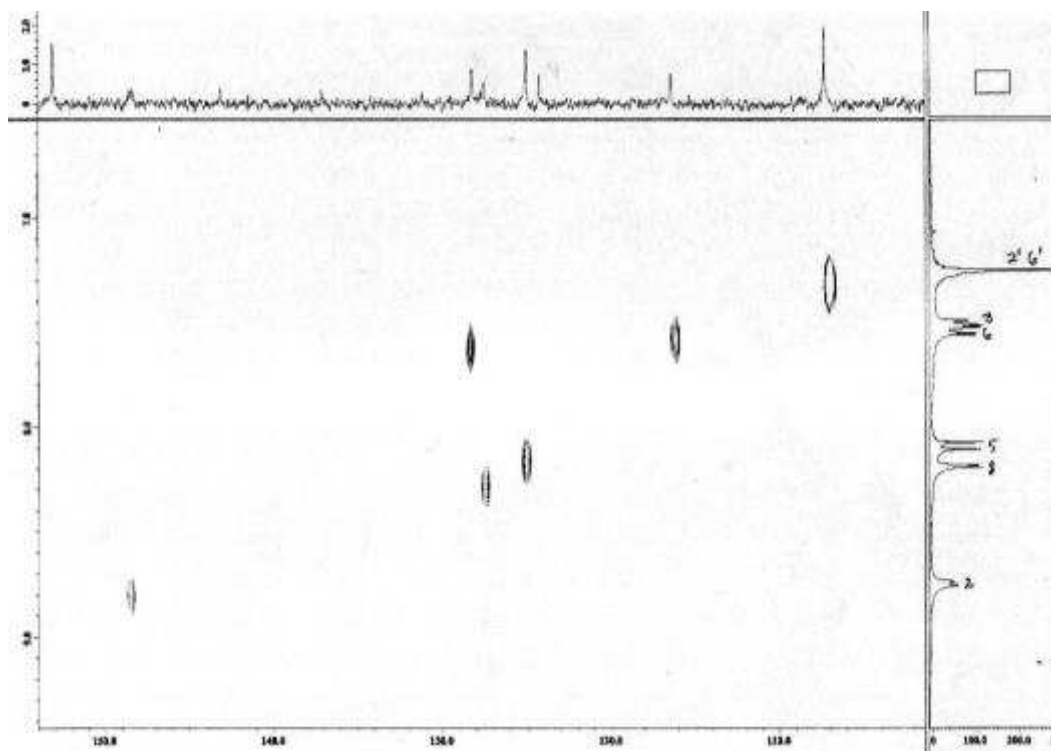
- **Espectro N°9: HETCOR**



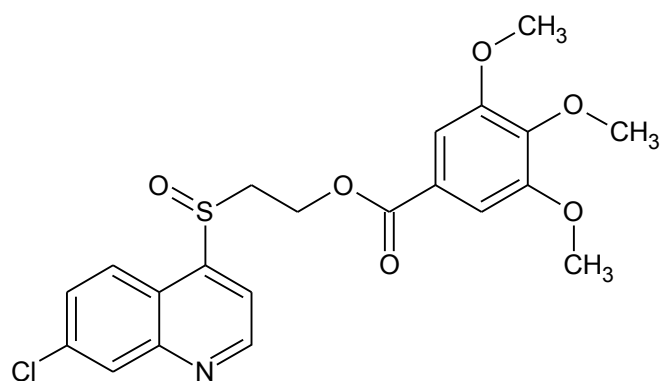
Ampliación de la zona alifática



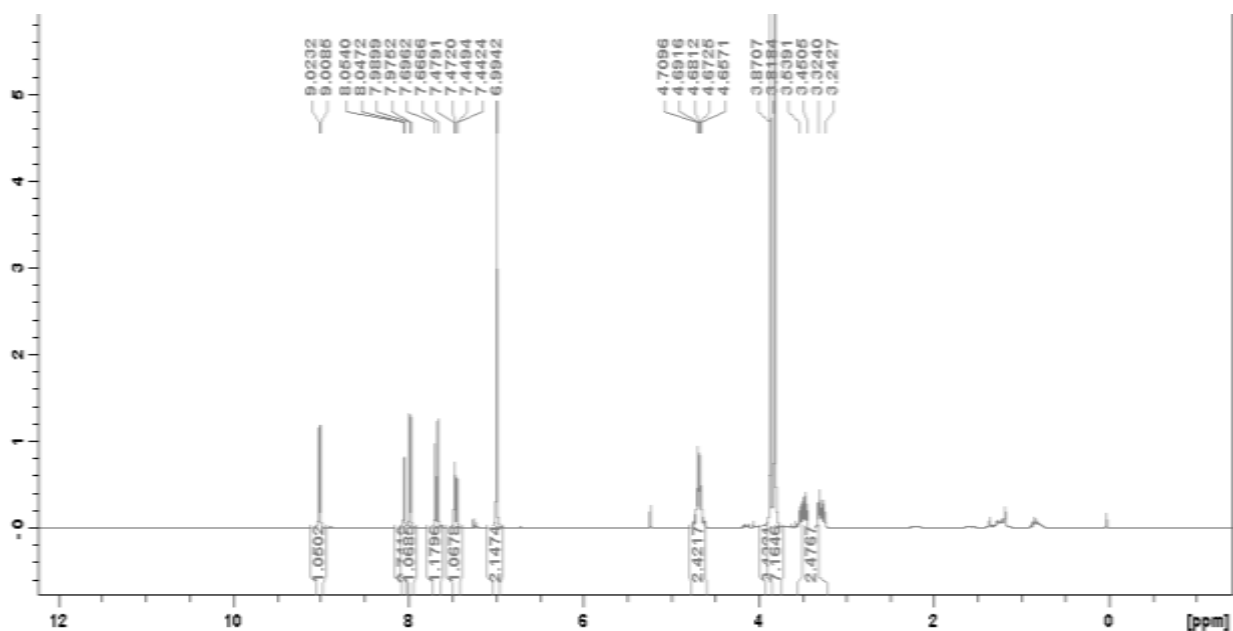
Ampliación de la zona aromática



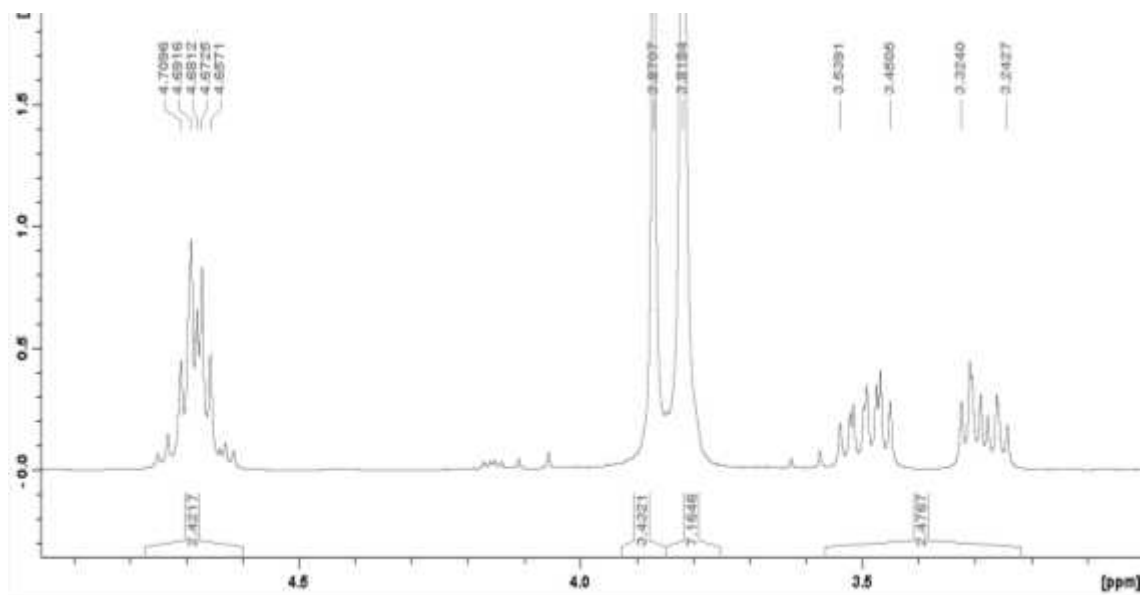
Benzoato de 3',4',5'-trimetoxi-[(7-cloroquinolin-4-il)sulfinil]etilo(90f)



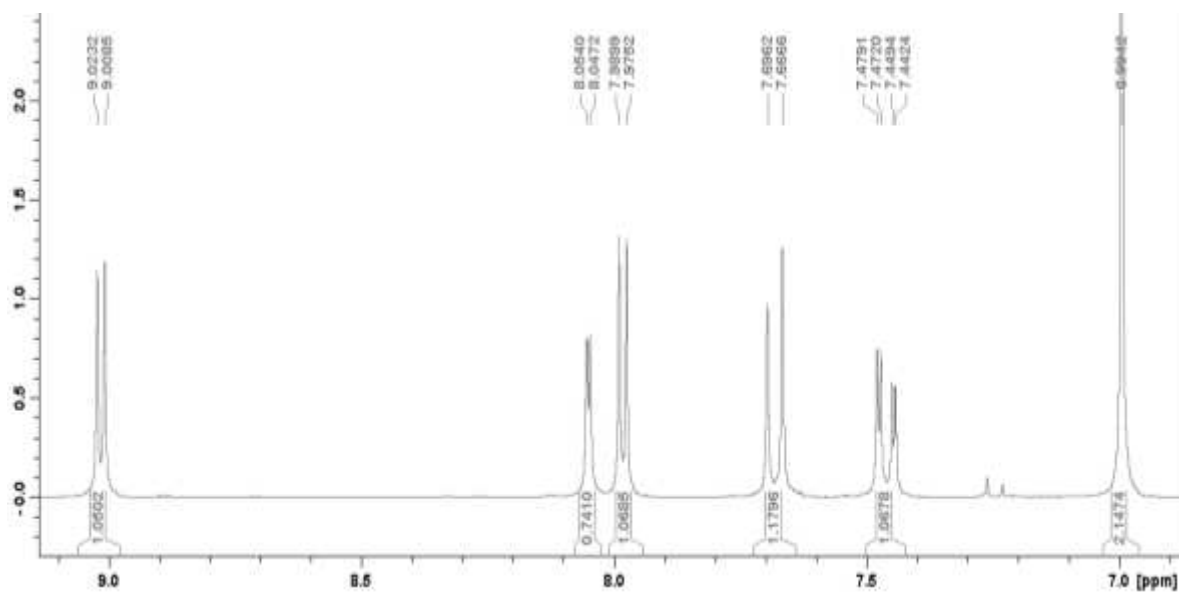
• **Espectro N°10:** RMN ¹H



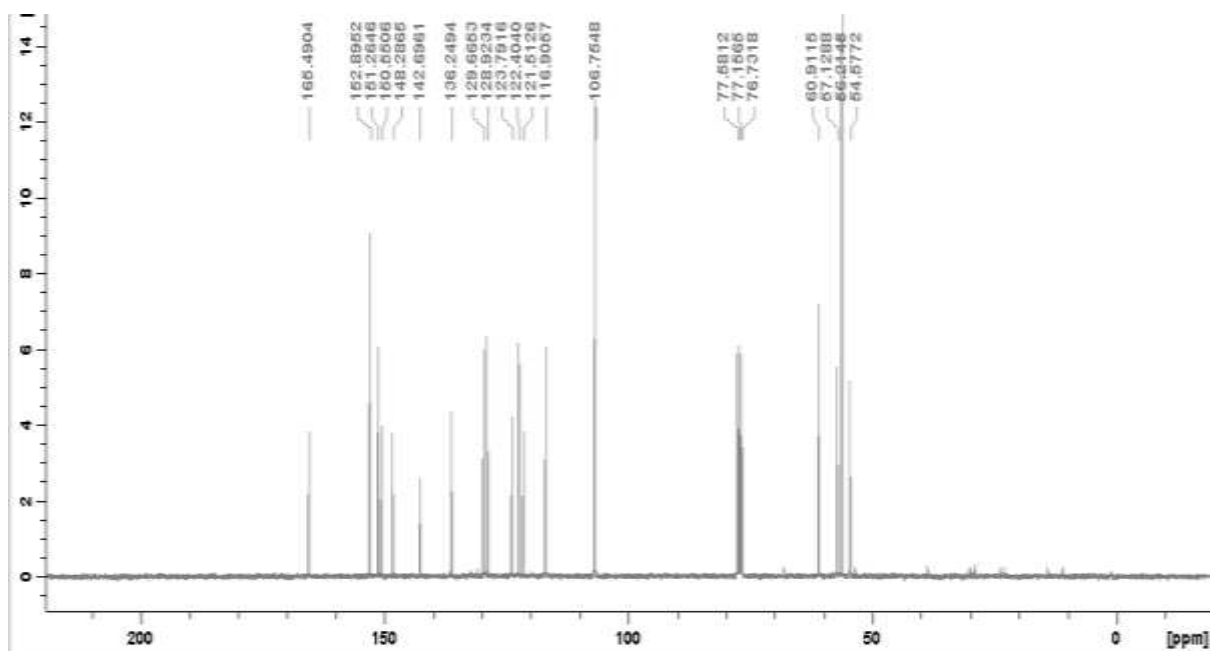
Ampliación de la zona alifática



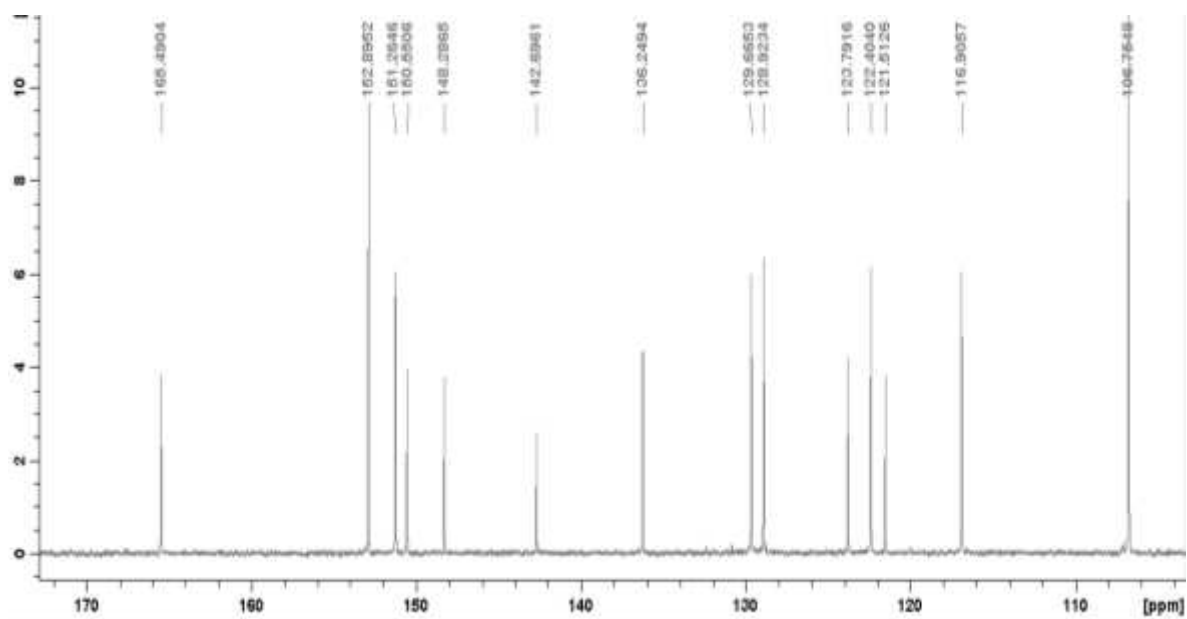
Ampliación de la zona aromática



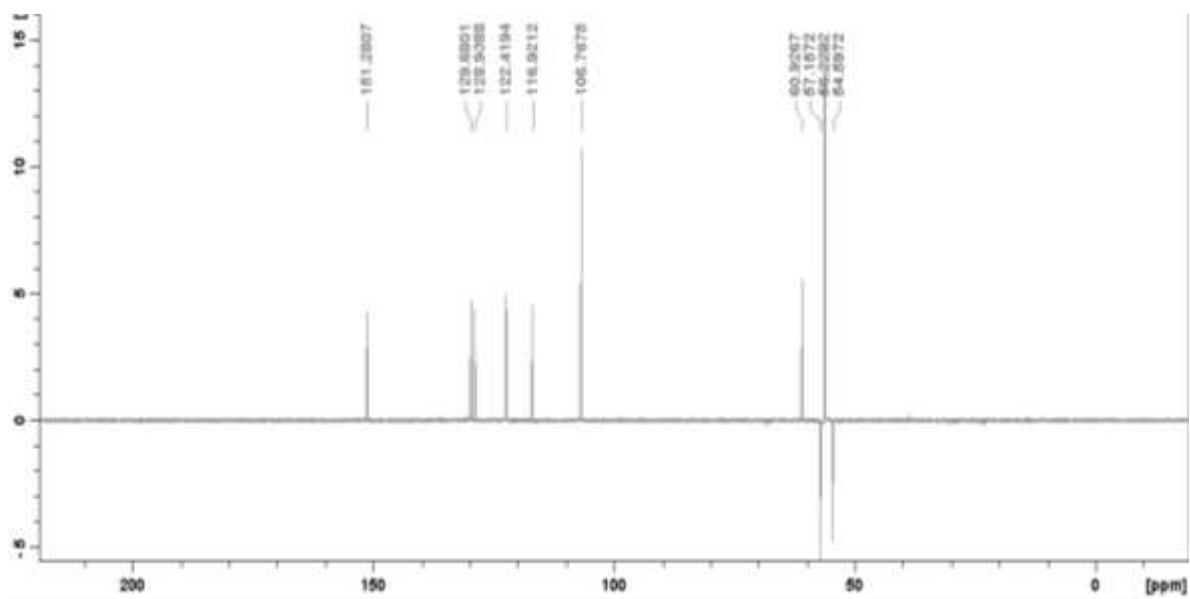
- **Espectro N°11: RMN ¹³C**



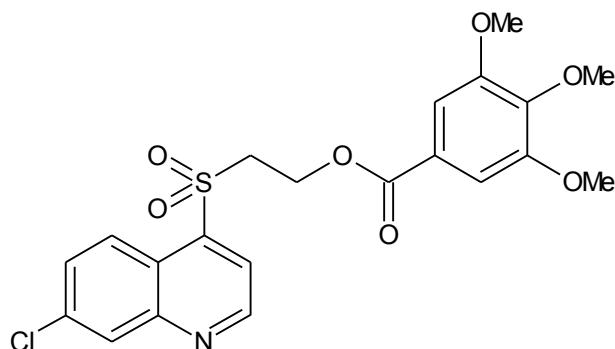
Ampliación de la zona aromática



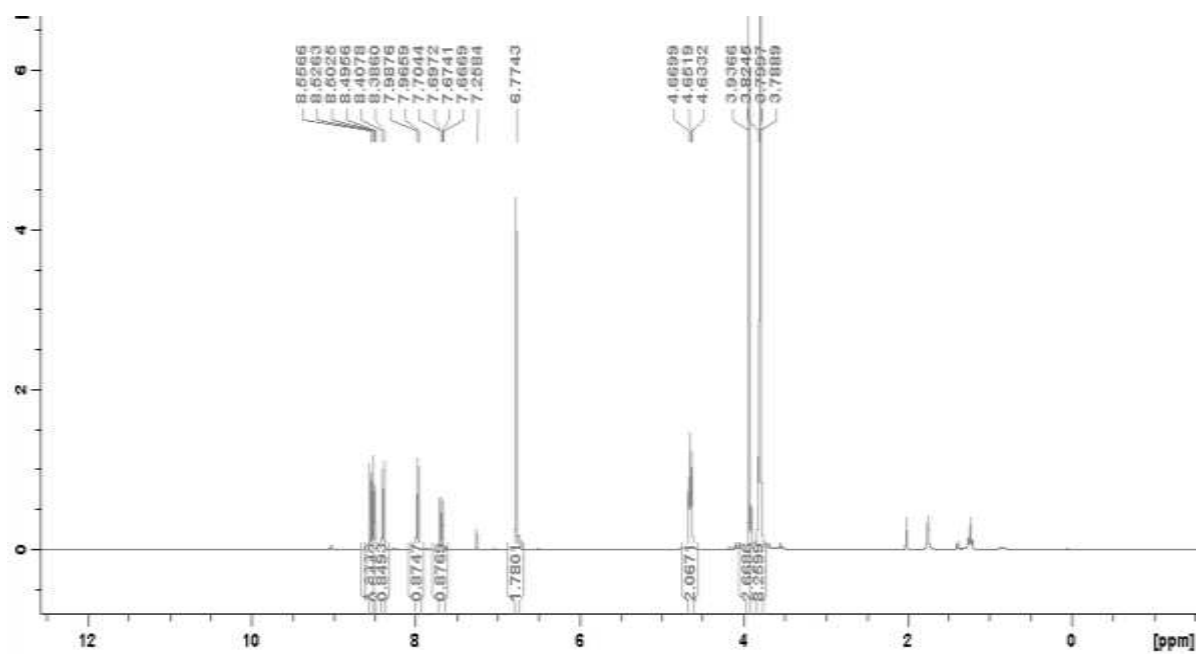
- **Espectro N°12: DEPT**



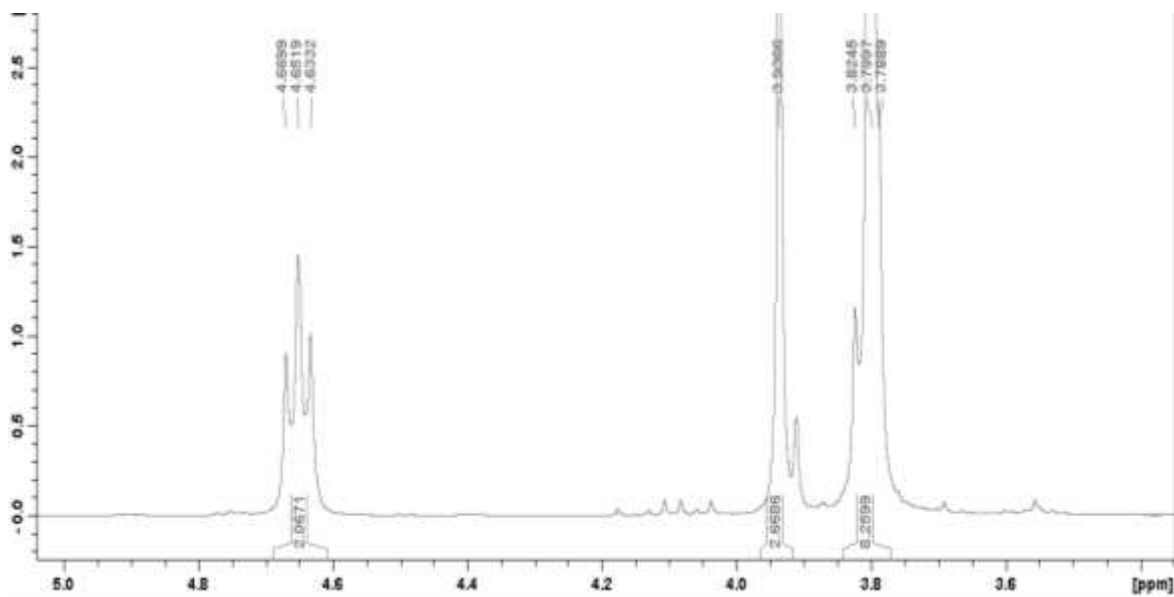
Benzoato de 3,4,5-trimetoxi2-[(7-cloroquinolin-4-il) sulfonil]etilo(92e)



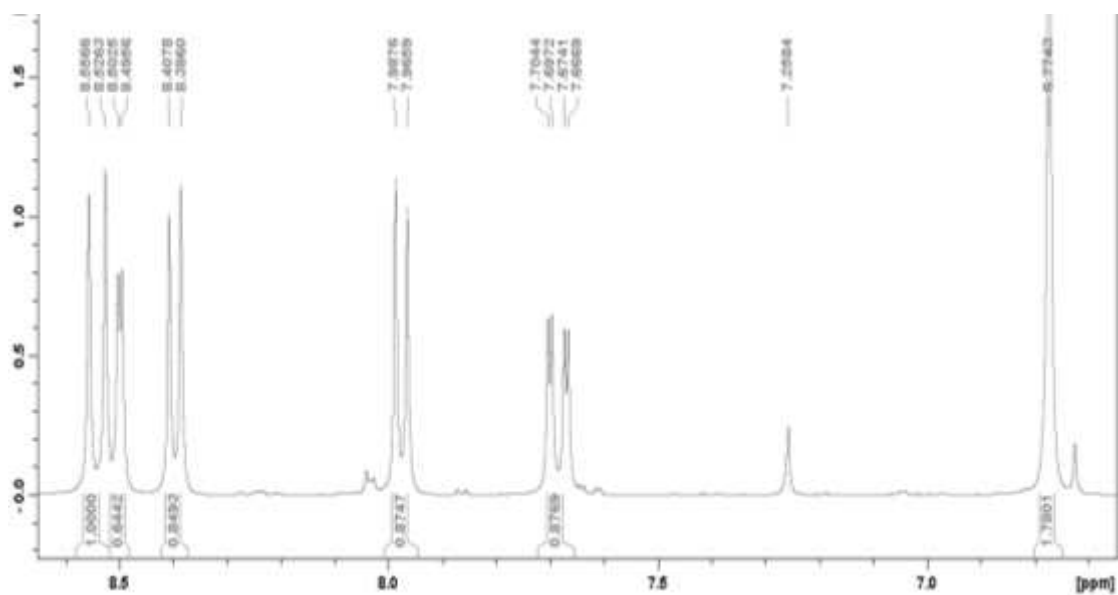
• **Espectro N°13: RMN ¹H**



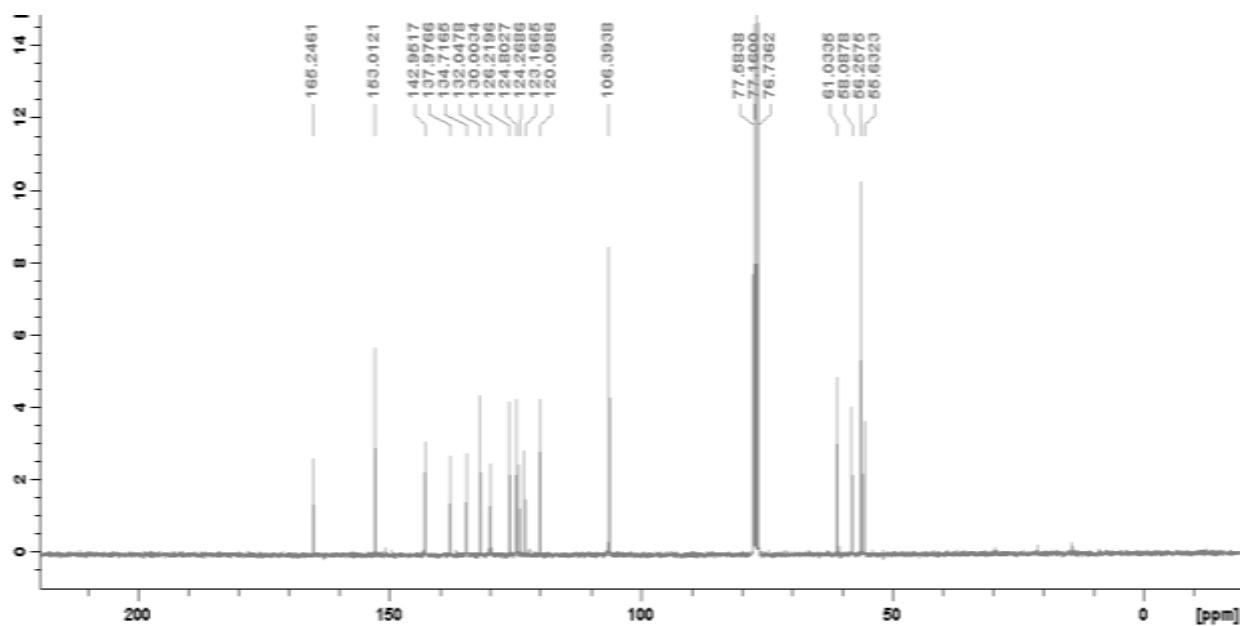
Ampliación de la zona alifática



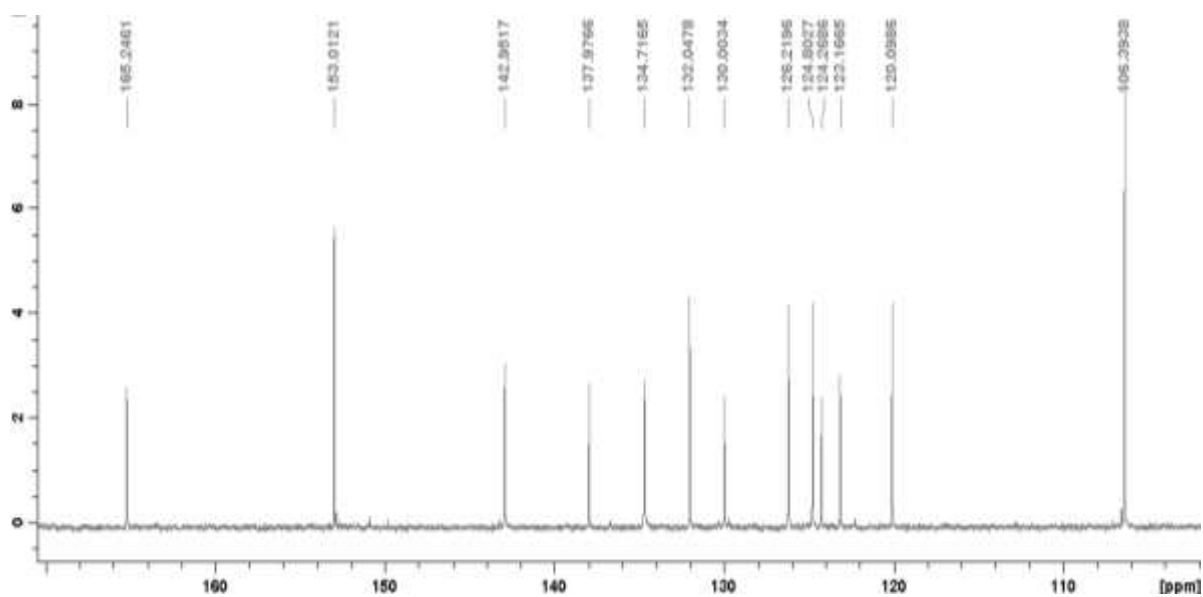
Ampliación de la zona aromática



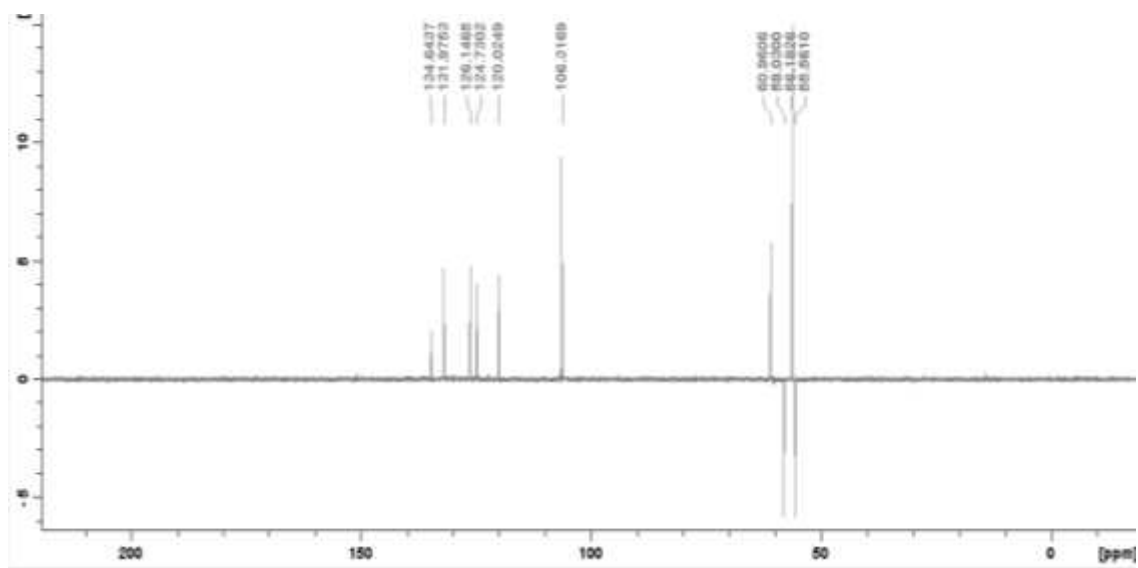
- **Espectro N° 14:** RMN ¹³C



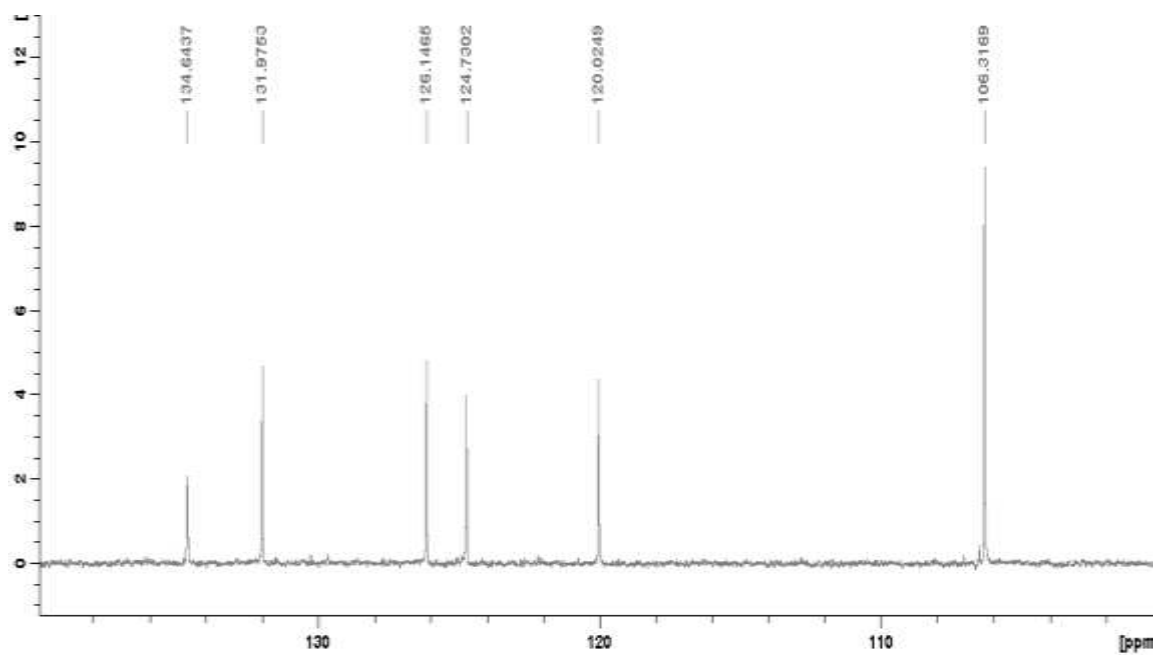
Ampliación de la zona aromática



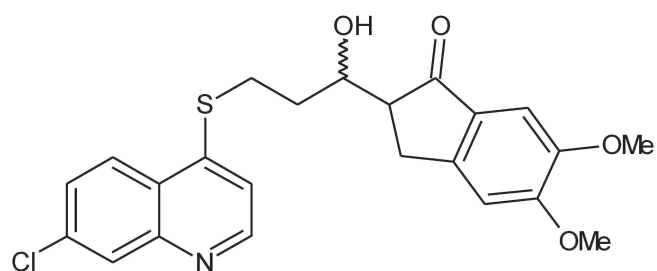
- **Espectro N° 15: DEPT**



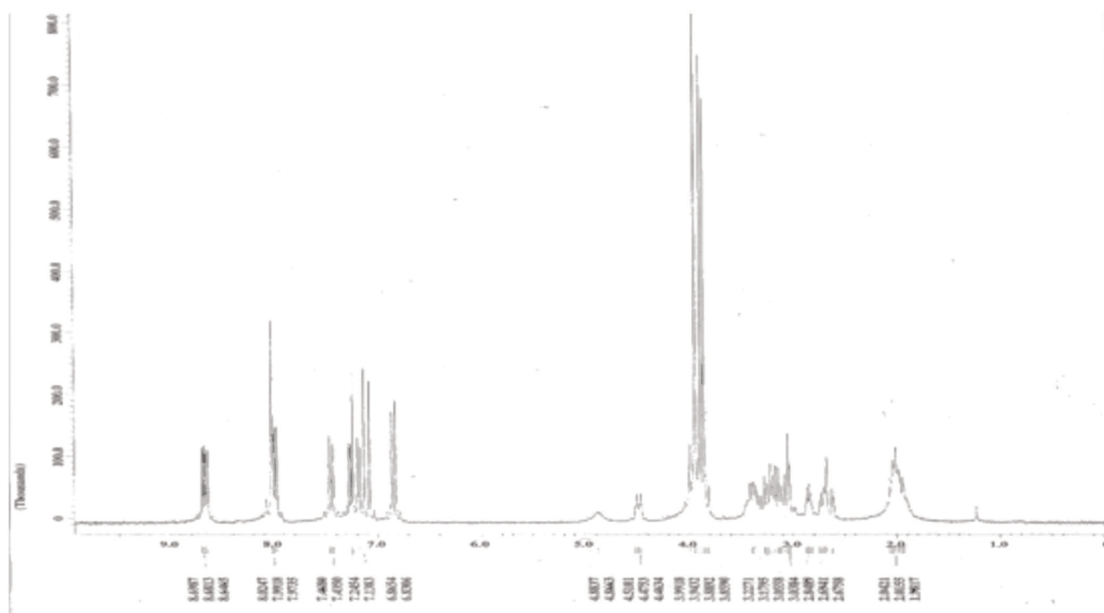
Ampliación de la zona aromática



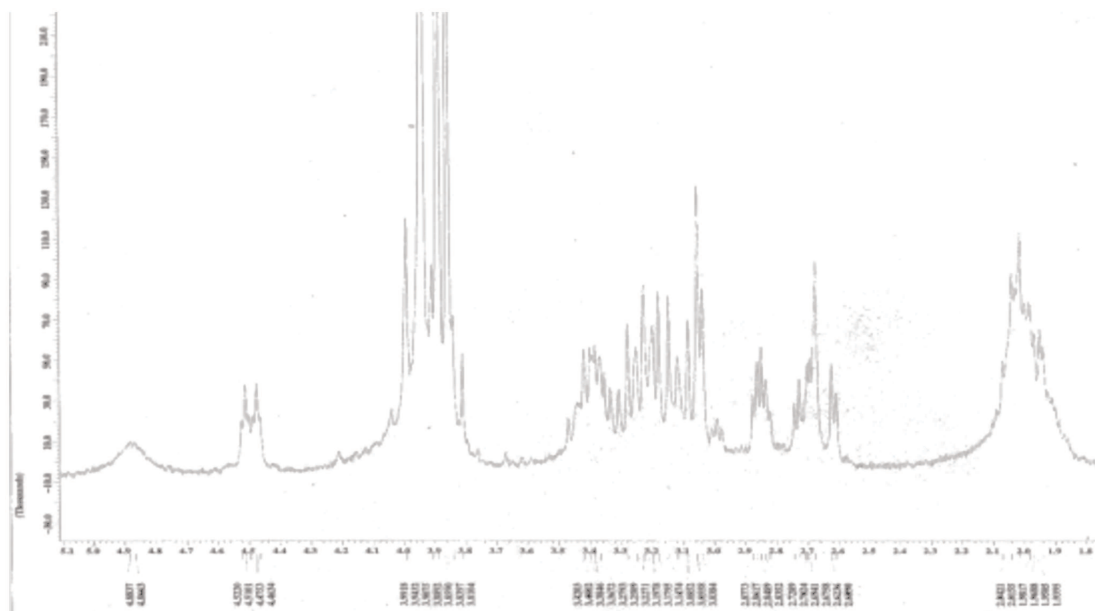
2-{10-[(7-cloroquinolin-4-il)sulfanil]-8-hidroxiopropil}-5,6-dimetoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (**96e**)



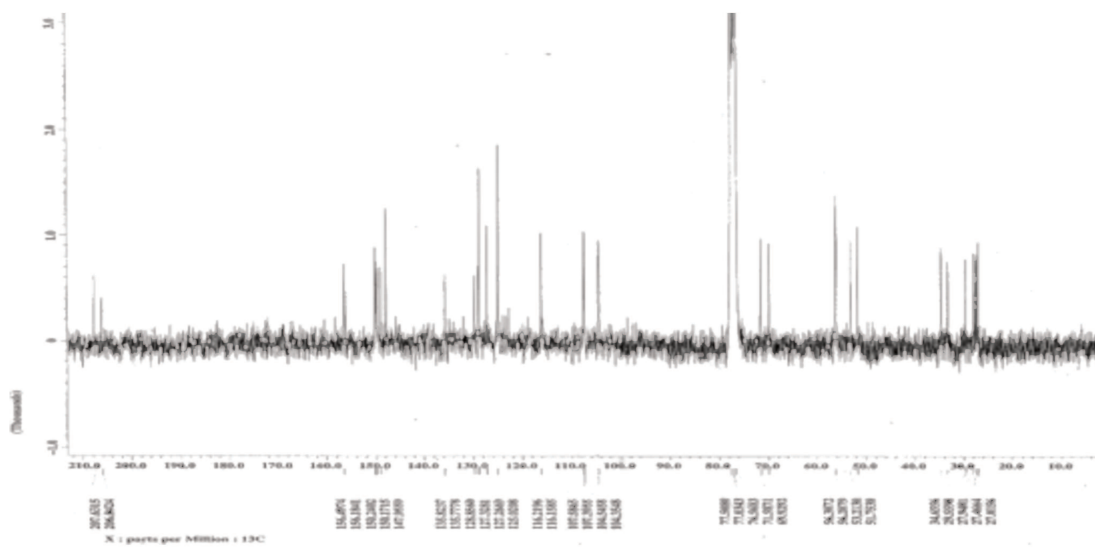
- **Espectro N°16: RMN ¹H**



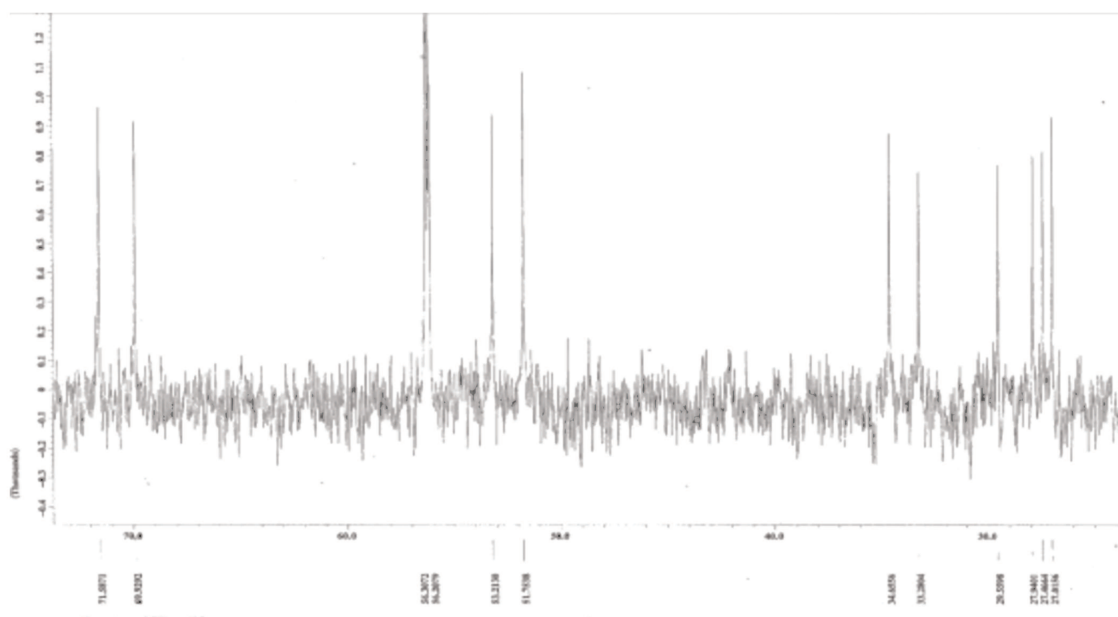
Ampliación de la zona alifática



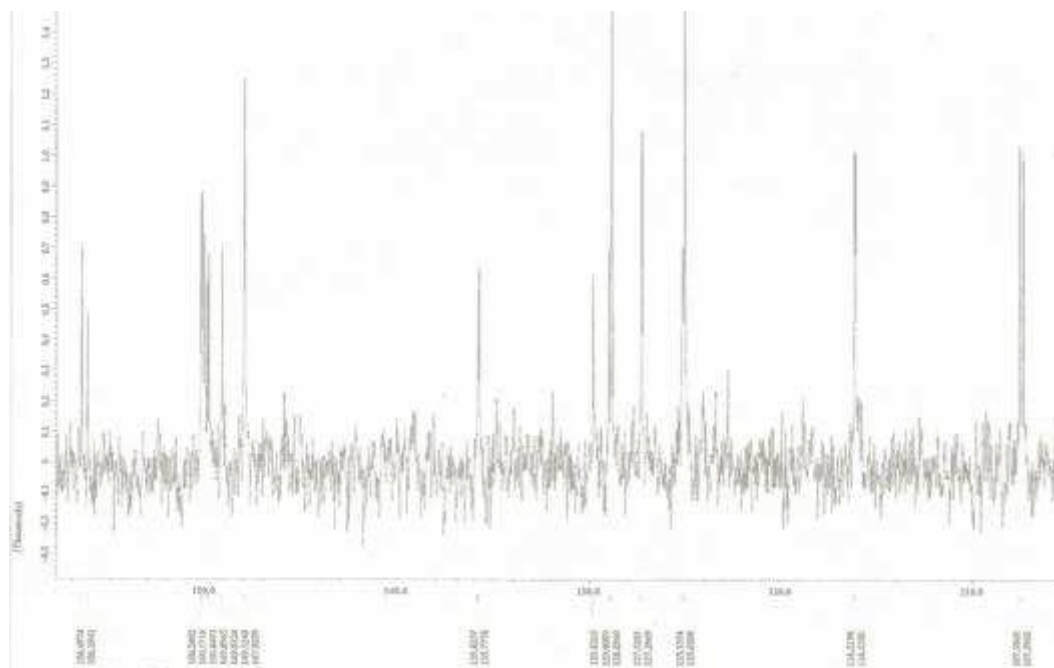
- **Espectro N°17: RMN ¹³C**



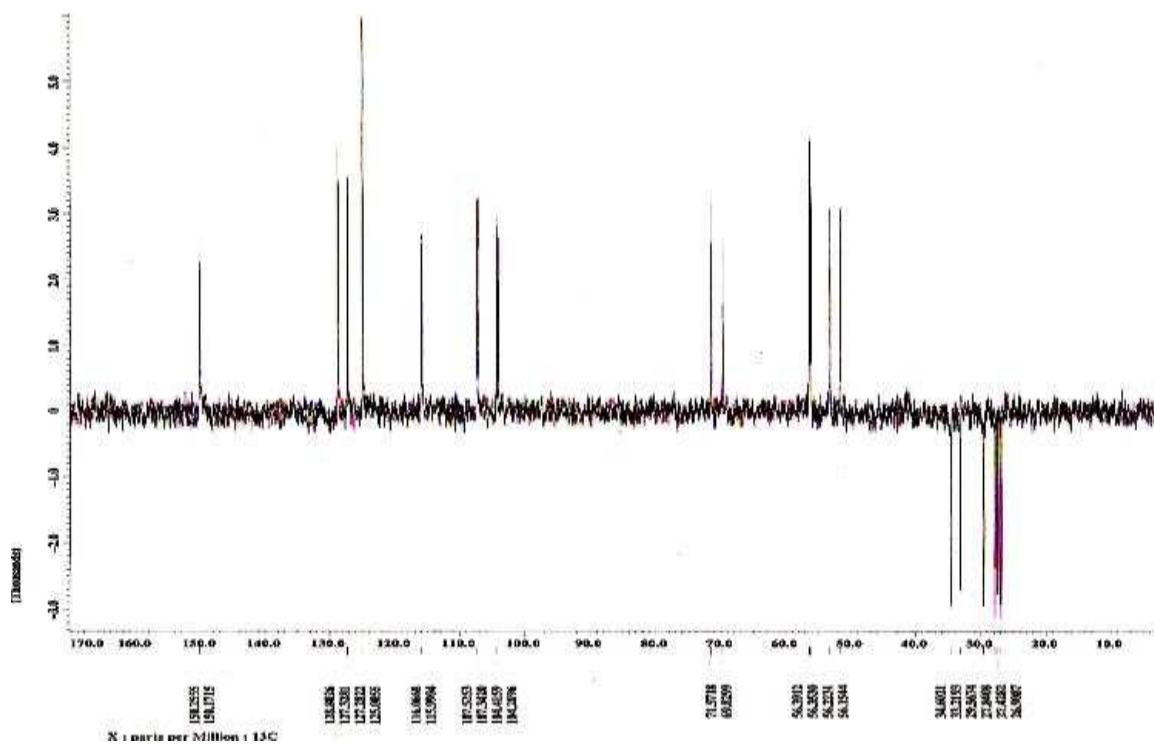
Ampliación de la zona alifática



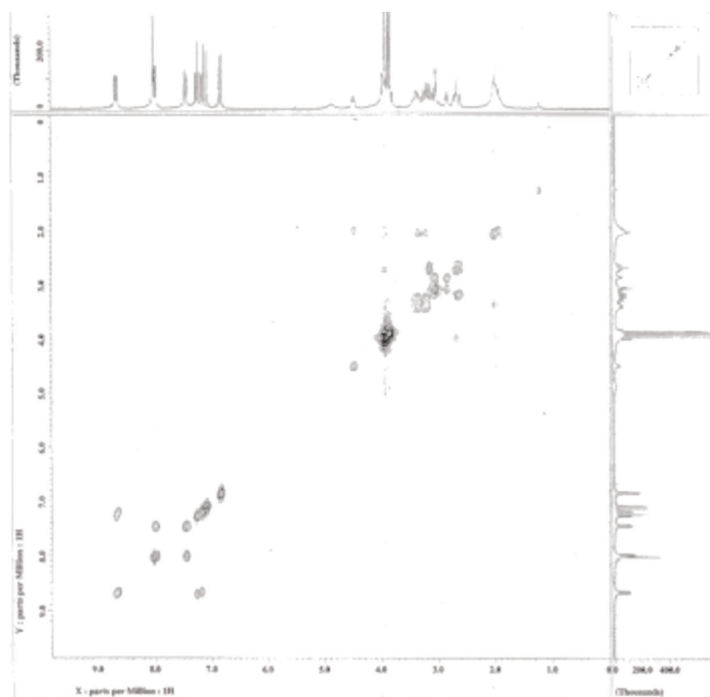
Ampliación de la zona aromática



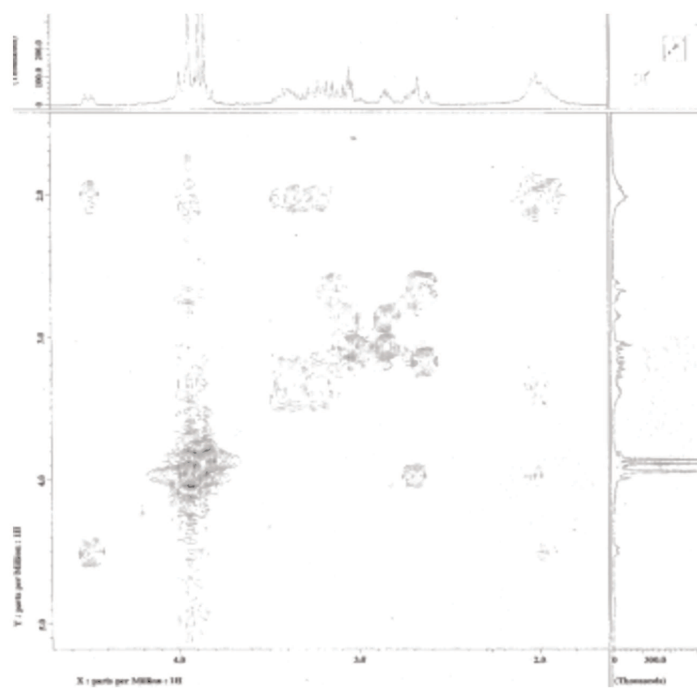
- **Spectro N°18: DEPT**



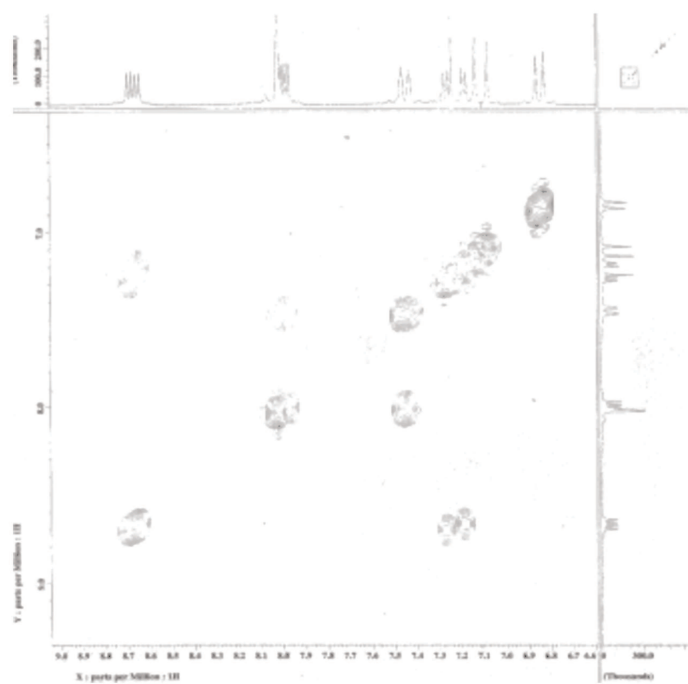
- **Espectro N°19: COSY**



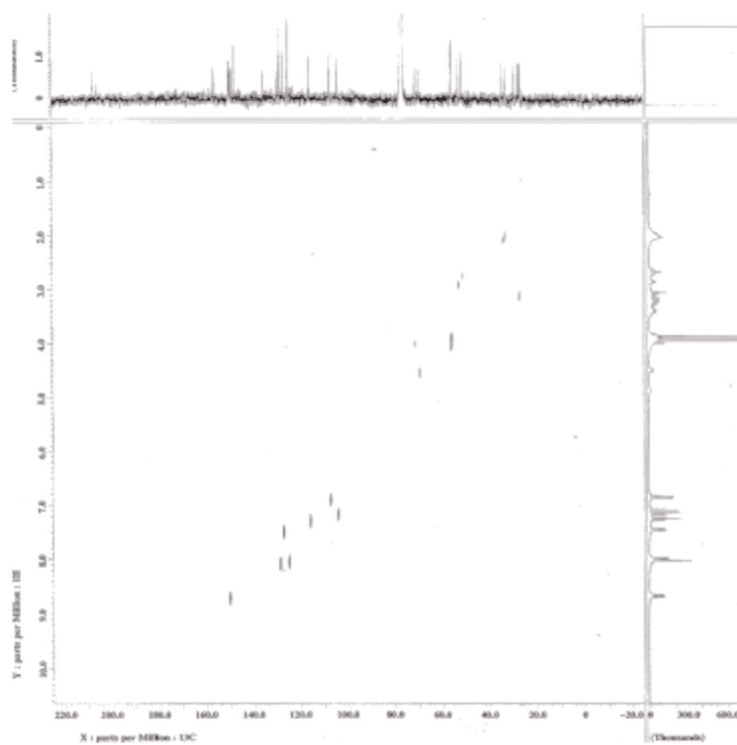
Ampliación de la zona alifática



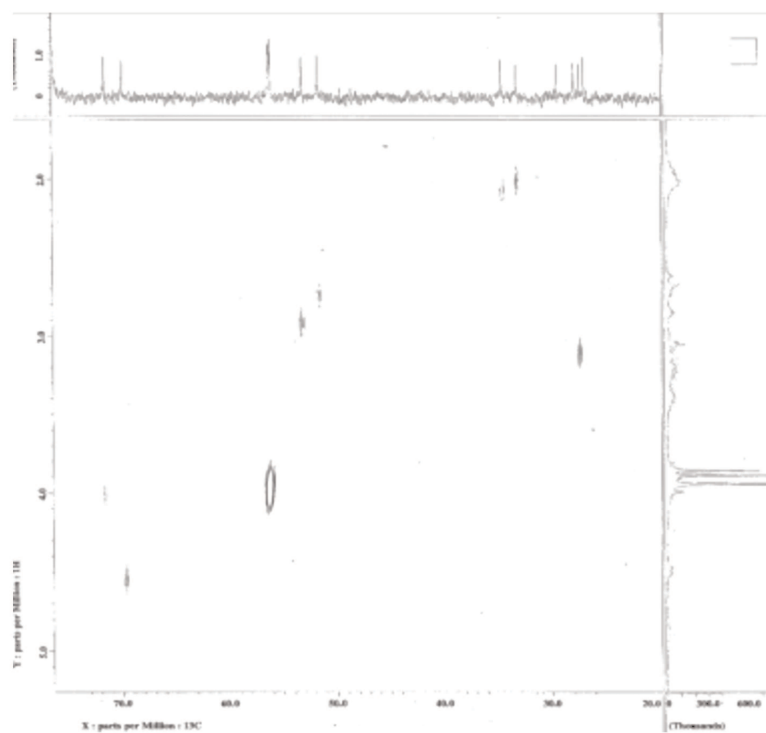
Ampliación de la zona aromática



- **Espectro N°20: HETCOR**



Ampliación de la zona alifática



Ampliación de la zona aromática

