

Parámetros moleculares y actividad hacia *Trypanosoma cruzi* de 4-amino 3-carboetoxi quinolinas sustituidas

Gustavo Cabrera¹, Ángela Yanes, Morella Rodríguez², Luz Escalante^{1,3}
y Tania Córdova^{3*}

¹Laboratorio de Productos Naturales. Escuela de Química. Facultad de Ciencias.

²Laboratorio de Leprología y Patología Experimental. Instituto de Biomedicina, Facultad de Medicina. ³Laboratorio de Físico-Química Orgánica. Escuela de Química. Facultad de Ciencias. Universidad Central de Venezuela. Apartado de Correos 47102. Caracas 1020-A. Venezuela

Recibido: 17-11-05 Aceptado: 14-07-06

Resumen

Este trabajo presenta una evaluación de la actividad de una serie de 4-amino-3-carboetoxiquinolinas sustituidas sobre *Trypanosoma cruzi*, junto a un estudio computacional para determinar parámetros moleculares esenciales para la actividad biológica. La actividad biológica fue calculada como inhibición porcentual del crecimiento de epimastigotes de *Trypanosoma cruzi* a distintas dosis y tiempos de tratamiento. Se generó un conjunto de conformaciones energéticamente accesibles de la serie de compuestos empleando un protocolo de dinámica molecular y minimización (*simulated annealing*) con el campo de fuerza MM+. Posteriormente las estructuras se refinaron para el cálculo de propiedades electrónicas empleando el método semi-empírico PM3 y el algoritmo de gradiente conjugado Polak-Riviere. Se calcularon propiedades moleculares incluyendo mapas de potencial electrostático, energías HOMO-LUMO, momentos dipolares, calores de formación, densidad de carga (Mülliken), energía de solvatación, coeficiente de partición octanol – agua (Log P), polarizabilidad, dureza, área superficial, volumen y parámetros termodinámicos, empleando como el modelo Hamiltoniano PM3 con el objeto de identificar propiedades que puedan correlacionarse con la actividad biológica. Se encontró que algunas de estas quinolinas inhiben la proliferación del parásito. Se analizan los parámetros estructurales calculados y su posible relación con la actividad tripanocida con el objeto de comprender las características esenciales para la actividad deseada a fin de diseñar de nuevos fármacos tripanocidas.

Palabras clave: 4-alquilamino-3-carboetoxiquinolinas; método semi-empírico PM3; parámetros moleculares; *Trypanosoma cruzi*.

* Autor para la correspondencia. E-mail: tcordova@ciens.ucv.ve

Molecular parameters and activity towards *Trypanosoma cruzi* for substituted 4-amino-3-carboethoxy quinolines

Abstract

In this work we present an investigation on the activity towards *Trypanosoma cruzi* for a set of substituted 4-amine 3-carboethoxy-quinolines, and a computational study to determine molecular parameters that may be essential for biological activity. The activity was calculated as relative inhibition of *Trypanosoma cruzi* epimastigots growth, at several doses and treatment time. Energetically accessible conformations of the trial set of quinolines were generated using molecular dynamics and annealing protocol with MM+ forcefield. Selected low energy structures were refined using semi-empirical method PM3 and Polak-Ribiere conjugated gradient algorithm for molecular parameters calculations. Molecular properties including electrostatic potential maps, HOMO/LUMO energies, dipole moments, heat of formation, atom charges (Mülliken), solvation energy, octanol-water partition coefficient (log P), polarizability, hardness, surface area, volume and thermodynamic parameters were calculated using PM3 model Hamiltonian and analyzed to identify properties that could be related to the biological activity. We found that some of the quinolines inhibited the proliferation of the parasite. Calculated structural parameters are analyzed for their possible relation with trypanocidal activity to assess the essential molecular characteristics for the desired biological activity to be used in the design of new trypanocidal drugs.

Key words: 4-alkylamine-3-carboethoxy quinolines; molecular parameters; semi-empirical PM3 method; *Trypanosoma cruzi*.

Introducción

Las protozoosis tales como la tripanosomiasis americana, la leishmaniasis y la malaria requieren quimioterapias efectivas que exigen el desarrollo de nuevas drogas con índices terapéuticos mejorados que logren eliminar los efectos colaterales indeseables del tratamiento. El uso de aminoquinolinas sintéticas como antiparasitarios, surge de la comprobada efectividad antimalárica de derivados de 8-aminoquinolinas, como la primaquina, efectiva contra *Plasmodium sp.* y contra la reducción de la parasitemia inicial en el mal de Chagas. Por otra parte, se ha encontrado que los derivados de las 8-aminoquinolinas han resultado efectivos contra *Leishmania donovani*. En el caso de la infección por *T. cruzi*, ésta modifica en forma generalizada el sistema inmune. Se ha descrito una severa inmunodepresión en pacientes en fase aguda aunque en ésta se producen anticuerpos. Los anticuerpos pueden contribuir a la fagocitosis y participan en la destrucción de

los parásitos. El número de parásitos en sangre se ve así disminuido, pero el hospedador, de no mediar tratamiento adecuado, quedará infectado de por vida. Estas enfermedades han sido combatidas empleando diversos compuestos, entre los que están Quinina, Primaquina, Mefloquina, Cloroquina. En 1996, Ridley y colaboradores (1) reportaron una serie de 4-aminoquinolinas análogas a la cloroquina, utilizando diversas cadenas amino alquílicas en la posición 4 y cloro en la posición 6. Algunas de estas 4-aminoquinolinas resultaron activas hacia *Plasmodium falciparum*. En 1997, Dibyendu De y colaboradores (2) sintetizaron una serie de 4-aminoquinolinas sustituidas con cloro en la posición 7 del anillo quinolínico, variando la cadena amino alquílica, a partir de la cloro anilina. Algunas de estas quinolinas mostraron actividad hacia *Plasmodium falciparum* (2, 3). En 1999, Egan y colaboradores (4), estudiaron el mecanismo de acción de agentes antimaláricos, como la cloroquina y de

terminaron que esta interacción incluye la formación de complejos pp-pp entre la droga y el ferriprotoporfirina IX. Esta interacción bloquea la desintoxicación de la droga por parte del parásito e inhibe la formación de la bbb-Hematina. En el 2000, Cordero y colaboradores (5), realizaron estudios de modelaje molecular a una serie de quinolinas análogas al ácido Nalidixico con actividad antibacteriana *in vitro* encontrando relación de algunas propiedades como densidades electrónicas, energía del HOMO y LUMO y el momento dipolar en la actividad biológica. En 2000, Egan y colaboradores (6) reportaron la síntesis de aminoquinolinas y determinaron la interacción con la Hematina. En 2002 Menezes y colaboradores (7) realizaron cálculos para compuestos análogos a la mefloquina, encontrando que los compuestos con potenciales electrostáticos similares a mefloquina y que se superponían bien con ésta, eran activos contra el *P. falciparum* (malaria). En 2004, Córdova, T. y colaboradores (8), estudiaron parámetros moleculares de 3-carboetoxi -4-aminoquinolinas mediante métodos computacionales para elucidar elementos estructurales esenciales para actividad farmacológica hacia *Leishmania mexicana*, encontrándose que la distribución de la densidad electrónica era relevante, en particular se encontró que hay dos centros de alta densidad el grupo 3-carboetoxi y la cadena 4-N-alquilamino y que los efectos estérico electrónicos en C6 y C8 pueden modificar la actividad biológica

Diversos parámetros moleculares se han empleado para interpretar y relacionar la reactividad química con la estructura electrónica de átomos y moléculas. El análisis de distribución electrónica y cargas (9), los potenciales electrostáticos moleculares MEP (10), la electronegatividad (11), la dureza global y local (12-14) y las funciones de Fukui (15), son ejemplos de estos parámetros.

En este trabajo se evaluó la actividad *in vitro* hacia *Trypanosoma cruzi* de una serie de derivados de 4-amino-3-carboetoxiquinolinas sustituidas que habían sido sintetizadas en nuestros laboratorios (16), y se determinó un conjunto de parámetros moleculares mediante técnicas de modelaje molecular a fin encontrar propiedades

que pudieran estar relacionadas con la actividad biológica. Estos estudios constituyen parte de una base de datos para investigar si existe una correlación con algunos de los parámetros calculados con la actividad biológica, dentro de un conjunto mayor de quinolinas, actualmente en preparación, y sus conclusiones podrán ser de utilidad en el diseño de nuevos candidatos a drogas tripanocidas.

Parte Experimental

Síntesis de 4-aminoquinolinas

La síntesis de los compuestos estudiados, los detalles experimentales así como los rendimientos y sus caracterizaciones espectroscópicas, fueron reportados previamente (16).

Ensayos Biológicos

Se hizo crecer los epimastigotes de *Trypanosoma cruzi* Elpidio Padrón (Cepa EP) en placas de microtítulo de 96 Pozos en medio Lit. Estandarización de Epimastigotes de *T. cruzi* [8-10 x 10⁶ parásitos/mL]. Se prepararon soluciones de las 4-amino-3-carboetoxi quinolinas a unas concentraciones de 25, 35 y 50 µg/mL en una solución al 1% en Dimetil sulfóxido (DMSO). Se sembraron 250 µL por pozo en placa de microtítulo por triplicado. Tanto los controles como los compuestos a ensayar se incubaron a 28°C, sin agitación, durante 216 horas. El efecto tripanocida se determinó utilizando un lector de ELISA (545 nm) El número de parásitos/mL se calculó mediante una curva de calibración (Densidad Óptica (DO) vs. parásitos/mL).

Se realizaron 4 replicas de cada experimento, los resultados se promediaron y se calculó el IC₅₀.

Parámetros Moleculares

El conjunto de compuestos estudiados incluye una serie de 4-amino 3-carboetoxi quinolinas que poseen grupos sustituyentes diferentes en las posiciones 6 y 8 (Figura 2, Quin1 a Quin 7).

Las estructuras moleculares se generaron mediante un protocolo de dinámica molecular y minimización (*simulated annealing*), a 300 K por

10 pseg., empleando el campo de fuerza MM+ y finalmente optimizadas hasta un gradiente menor o igual a 0,05 Kcal/Å mol empleando el algoritmo de Polak-Riviere de gradientes conjugados. Se seleccionaron conformaciones de baja energía que fueron empleadas en el análisis conformacional en la búsqueda de patrones estructurales compartidos a fin de proponer un modelo de farmacóforo. Los cálculos semi-empiricos en estas estructuras se llevaron a cabo empleando el modelo Hamiltoniano semi-empirico PM3 implementado en *HYPERCHEM*, V6 (Hypercube, Inc.) y *Spartan 02* (Wavefunction, Inc.) Las propiedades moleculares calculadas incluyen mapas de potencial electrostático y de densidad de carga, energías HOMO-LUMO, momentos dipolares, calores de formación, densidad de carga (Mülliken), energía de solvatación, coeficiente de partición octanol-agua (log P), polarizabilidad, dureza, área superficial, volumen y parámetros termodinámicos. Los parámetros moleculares fueron analizados junto con los datos de actividad biológica para determinar posibles correlaciones.

Para el análisis de los parámetros moleculares en relación con la actividad tripanocida se comparó la inhibición porcentual del crecimiento de *Tripanosoma cruzi* a las 144 horas de tratamiento, para concentraciones de 25 µg / mL y se determinó el IC₅₀.

Resultados y Discusión

Actividad hacia *Tripanosoma cruzi*

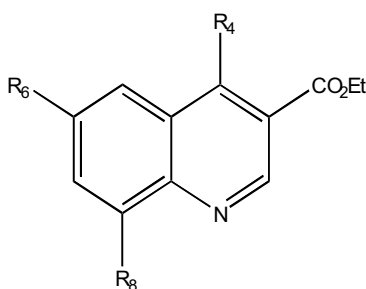
La inhibición de *Tripanosoma cruzi* se investigó para cada una de las quinolinas a concentraciones de 25, 35 y 50 µg/mL, determinadas a 24, 72, 144 y 216 horas de tratamiento. Los resultados se presentan en los Figuras 2 - 8 (Quin1 - Quin7). Las 4-amino-3-carboetoxiquinolinas 1, 2, 7 y 8 no presentaron efectos citotóxicos sobre macrófagos, línea celular J774 a una concentración de 10 y 20 µg/mL. Los IC₅₀ de las quinolinas estudiadas (Quin 1 a Quin 7) son respectivamente: 41,0; 50,5; 63,4; 23,1; 37,3; 74,4 y 22,7 µg/mL.

Relación entre la actividad tripanocida y parámetros moleculares de 4-amino-3-carboetoxi quinolinas sustituidas en C6 y C8

Se analizaron los conformeros de la serie de quinolinas sustituidas Quin1 a Quin7 para identificar patrones estructurales comunes. Estos compuestos comparten un patrón farmacóforo similar al de los compuestos antimaláricos reportados (10). Observamos en el farmacóforo 3D cuatro descriptores moleculares que comprenden: nitrógeno N1, grupo 3-carboetoxi, nitrógeno N2 y nitrógeno N3 en el sustituyente 4-N-alquilamino, y un centro con pares de electrones libres en C6 o C8 designado Xi, (Figura 1, Tabla 1). Distancias típicas son N1 - N2 4,26 - 4,27 Å, N1 - N3 7,11 - 7,21 Å, N1 - Xi (sustituyente en C6) 5,54 - 6,07 Å, N1 - Xi (sustituyente en C8) 2,91 - 2,98 Å, N2 - Xi (sustituyente en C6) 5,08 - 5,52 Å, N2 - Xi (en C8) 6,19 - 6,45 Å, N1 - $\overline{\text{CO}}$ (3-carboetoxi) 3,69 - 3,72 Å, N2 - $\overline{\text{CO}}$ (3-carboetoxi) 2,24 - 3,06 Å, N3 - $\overline{\text{CO}}$ 4,92 - 5,69 Å.

Las propiedades electrónicas moleculares pueden ser de importancia en la actividad contra el *Tripanosoma cruzi*. En la Tabla 2 se resumen los resultados de los parámetros moleculares calculados. En esta serie de 3-carboetoxi-4-N-alquilamino quinolinas sustituidas en C6 o C8, se observa una gran similitud para los parámetros moleculares: ΔH_f , momento dipolar, energías HOMO y LUMO, polarizabilidad, dureza, refractividad, energía de hidratación, área superficial, volumen molecular y parámetros termodinámicos en toda la serie tanto para las quinolinas más activas (Quin 7 y Quin 5), como para las de actividad intermedia (Quin 1 y 2), las poco activas (Quin 3 y Quin 6) y casi inactiva (Quin 4). Debido la semejanza de estos parámetros en todas las quinolinas estudiadas no pueden interpretarse las diferencias de la actividad biológica en función de dichos parámetros. Por esta razón, se centro el análisis en los potenciales electrostáticos y cargas parciales para estudiar los efectos estéreo-electrónicos sobre la actividad tripanocida.

Se determinaron también cargas atómicas (análisis poblacional de Mülliken y NBO) y potencial electrostático (Tabla 3) Se observan cambios en las cargas atómicas y potenciales elec-



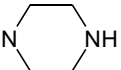
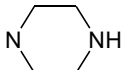
Compuesto	R ₄	R ₆	R ₈
Quin 1	NH(CH ₂) ₂ NEt ₂	Br	H
Quin 2	NH(CH ₂) ₂ NEt ₂	OMe	H
Quin 3	NH(CH ₂) ₂ NEt ₂	F	H
Quin 4	NH(CH ₂) ₂ NEt ₂	H	OMe
Quin 5	NH(CH ₂) ₂ NEt ₂	H	Cl
Quin 6		H	Cl
Quin 7		H	CH ₃

Figura 1. Serie 3-carboetoxi-4-N-alkilamino quinolinas.

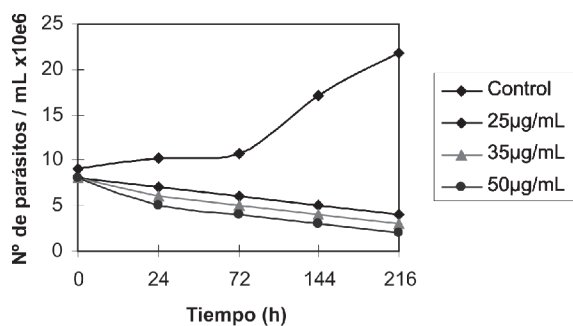


Figura 2. Efecto de 3-Carboetoxi-6-bromo-4-(N,N-dimetilaminoetilamino)quinolina (Quin 1) sobre *T.*

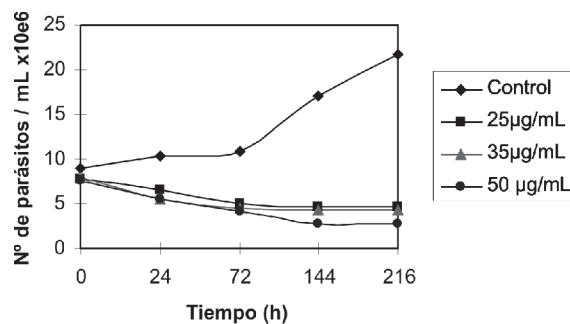


Figura 3. Efecto de 3-Carboetoxi-6-metoxi-4-(N,N-dimetilaminoetilamino)quin

trostáticos en la serie 3-carboetoxi-4-N-alkilamino quinolinas sustituidas en C6 y C8. Para el análisis de los efectos estructurales y electrónicos sobre la actividad biológica determinada,

esta serie puede dividirse en dos grupos, uno con sustitución en C6 (Quin 1, 2 y 3) y otro grupo con sustitución en C8 (Quin 4, 5, 6 y 7).

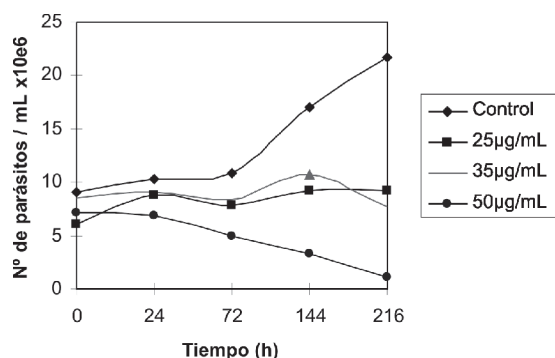


Figura 4. Efecto de 3-Carboetoxi-6-fluor-4-(N,N-dimetilaminoetilamino)quinolina (Quin 3) sobre *T. cruzi*.

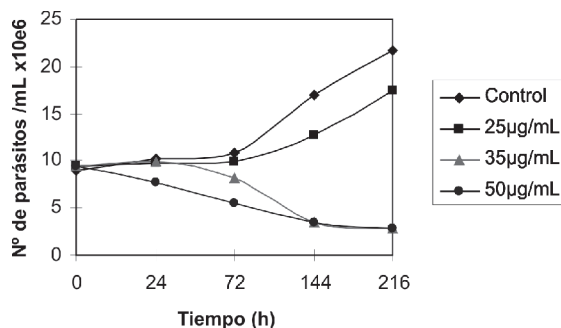


Figura 5. Efecto de 3-Carboetoxi-8-metoxi-4-(N,N-dimetil aminoetilamino)quinolina (Quin 4) sobre *T. cruzi*.

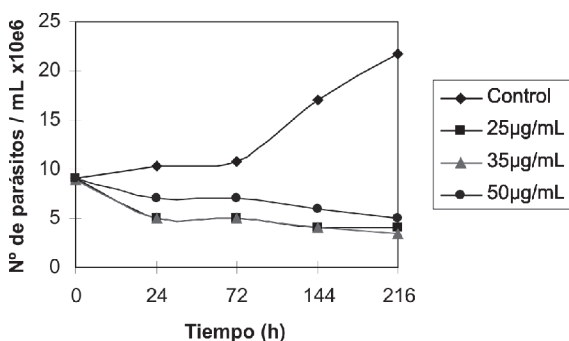


Figura 6. Efecto de 3-Carboetoxi-8-cloro-4-(N,N-dimetilaminoetilamino)quinolina (Quin 5) sobre *T. cruzi*.

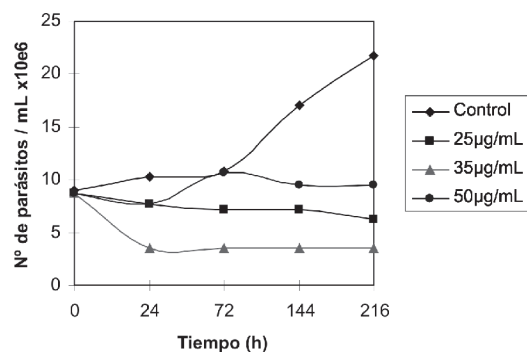


Figura 7. Efecto de 3-Carboetoxi-8-cloro-4-piperazinquinolina (Quin 6) sobre *T. cruzi*.

En el grupo con sustitución en C6 la actividad disminuye en el orden $\text{Br} \approx \text{OCH}_3 > \text{F}$, (Quin1 \approx Quin2 $>$ Quin3). En este grupo no se observan grandes diferencias en las cargas atómicas. Sin embargo, en los mapas de densidad de carga se observan diferencias importantes. La incorporación de flúor en la posición 6 origina cambios en el mapa de cargas como se observa en la Figura 9. Aunque el análisis de los valores de las cargas y potencial electrostático no arroja grandes cambios cuantitativos, la perturbación introducida por la sustitución de un átomo pequeño y electronegativo afecta la distribución electrónica lo suficiente para disminuir significativamente la actividad hacia *Tripanosoma cruzi*. En general, en los compuestos activos la distribución es más homogénea en el sistema quinolí-

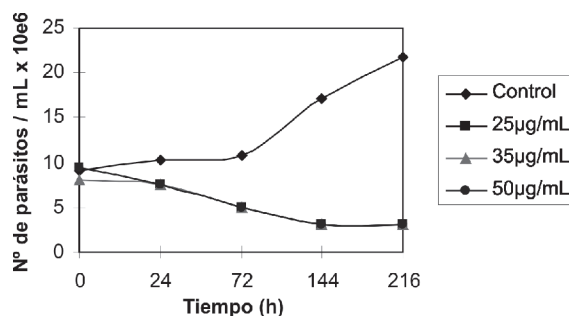


Figura 8. Efecto de 3-Carboetoxi-8-metil-4-piperazinquinolina (Quin 7) sobre *T. cruzi*.

nico, lo cual indica que este debe ser un factor importante para la actividad. Posiblemente los

Tabla 2
 Parámetros moleculares de serie 4-amino 3-carboetoxi-quinolinas y actividad hacia Tripanosoma cruzi a 144 horas, 25 g/mL. Propiedades QSAR. Cálculos realizados empleando el modelo Hamiltoniano semi-empírico PM3 implementado en Hyperchem 6.1 y Spartan O2.

Quinolina	área Å ²	Vol. Å ³	E Solvat. kcal/mol	logP	Refract. Å ³	Polariz. Å ³	Dureza	μ (D)	E _{HOMO} (ev)	E _{LUMO} (ev)	ΔE HOMO-LUMO ev	ΔH _f kcal /mol	H kcal /mol	S cal /mol K	G kcal /mol	%inh tripanosoma
Quin 1	594,19	1035,50	-5,44	3,28	105,82	38,47	0,148	4,35	-8,9471	-1,1409	-7,8062	-33,33	271,81	172,08	220,51	70,7
Quin 2	609,02	1051,30	-6,92	2,32	104,66	38,32	0,143	4,03	-8,6299	-0,9717	-7,6582	-75,58	299,78	175,93	247,33	72,7
Quin 3	572,41	984,19	-3,91	2,61	98,42	35,76	0,146	4,18	-8,9506	-1,1710	-7,7796	-83,08	273,05	166,51	223,40	46,0
Quin 4	608,21	1050,72	-4,18	2,40	104,66	38,32	0,143	1,53	-8,5827	-0,9180	-7,6647	-68,78	281,11	168,76	230,79	25,5
Quin 5	589,28	1015,93	-4,89	2,55	103,01	37,78	0,144	3,73	-8,7661	-1,0974	-7,6687	-39,21	354,50	130,19	315,69	76,5
Quin 6	507,08	869,49	-8,98	2,50	91,54	33,33	0,149	3,57	-9,0564	-1,1324	-7,9240	-24,87	220,75	142,64	178,22	57,7
Quin 7	504,86	875,36	-3,93	3,19	48,07	33,24		2,29	-8,9960	-0,8536	-8,1424	-27,15	244,49	142,67	201,96	82,4

Tabla 3
Cargas Mülliken y potencial electrostático.

Cargas Mülliken / NBO (Spartan 02 / AM1)									
Comp.	N1	N2 (en C4)	N3 (en C4)	<u>C=O</u> éster	<u>C=O</u> éster	-O- éster	Xi (C6 o C8)	C6	C8
Quin1	-0,159	-0,281	-0,272	0,359	-0,350	-0,301	0,060	-0,185	0,160
Quin2	-0,150	-0,279	-0,271	0,359	-0,352	-0,301	-0,209	0,062	-0,082
Quin3	-0,153	-0,280	-0,273	0,358	-0,350	-0,301	-0,103	0,075	-0,091
Quin4	-0,171	-0,297	-0,287	0,366	-0,391	-0,276	-0,220	-0,123	0,084
Quin5	-0,155	-0,300	-0,293	0,366	-0,392	-0,275	0,016	-0,141	-0,053
Quin6	-0,122	-0,266	-0,273	0,355	-0,342	-0,280	0,017	-0,134	-0,046
Quin7	-0,137	-0,265	-0,273	0,356	-0,345	-0,280	-0,174	-0,134	-0,044

Potencial electrostático (Spartan 02 / AM1)									
Comp.	N1	N2 (en C4)	N3 (en C4)	<u>C=O</u> éster	<u>C=O</u> éster	-O- éster	Xi (C6 o C8)	C6	C8
Quin1	-0,735	-0,723	-0,762	0,935	-0,561	-0,492	-0,003	-0,332	-0,420
Quin2	-0,704	-0,633	-0,762	0,927	-0,562	-0,475	-0,362	0,267	-0,365
Quin3	-0,718	-0,705	-0,761	0,951	-0,562	-0,496	-0,176	0,182	-0,306
Quin4	-0,554	-0,675	-0,746	0,900	-0,589	-0,421	-0,341	-0,167	0,060
Quin5	-0,776	-0,768	-0,780	1,017	-0,609	-0,468	0,030	-0,313	-0,411
Quin6	-0,749	-0,612	-0,771	0,868	-0,540	-0,447	0,037	-0,322	-0,440
Quin7	-0,663	-0,565	-0,780	0,861	-0,544	-0,450	-0,138	-0,220	-0,217

efectos estéricos en C6 son también importantes como lo sugiere el orden de actividad observado $Br \approx OCH_3 > F$, (Quin1 \approx Quin2 $>$ Quin3).

En el segundo grupo de quinolinas, sustituidas en C8, se observa una relación entre los efectos estereo-electrónicos y la actividad biológica. Los dos compuestos más activos del grupo y de toda la serie de 3-carboetoxi-4-N-alquilamino quinolinas, son Quin 5 y Quin 7 una con un sustituyente 8-Cl y otra con un sustituyente 8-CH₃, variando los requerimientos estéricos del sustituyente 4-N-alquilamino. En Quin 4 (casi inactivo), el sustituyente en C8 es OMe. Cuando se estudian las diferencias en cargas atómicas y potencial electrostático (Tabla 3), se encuentra que para la Quin 4, existe en C8 una densidad de carga positiva, lo cual es contrario a lo observado

para los compuestos más activos con sustitución en C8. En todos se mantiene una carga negativa en C6, que es más importante en los dos compuestos activos. Por otra parte, se observan cambios en el nitrógeno N1 quinolínico, donde el valor del potencial es menor para el compuesto menos activo (-0,554) y similar para los dos compuestos más activos (-0,776 y -0,749 para Quin 5 y Quin 6, respectivamente). La observación cualitativa de los mapas de densidad de carga también arroja diferencias entre los compuestos más activos Quin 5 y Quin 6 respecto al menos activo Quin 4, como se observa en la Figura 10. Como en el grupo anterior, Quin 5 y Quin 6, una distribución de cargas más homogénea en el anillo quinolínico está asociada con una mayor actividad biológica.

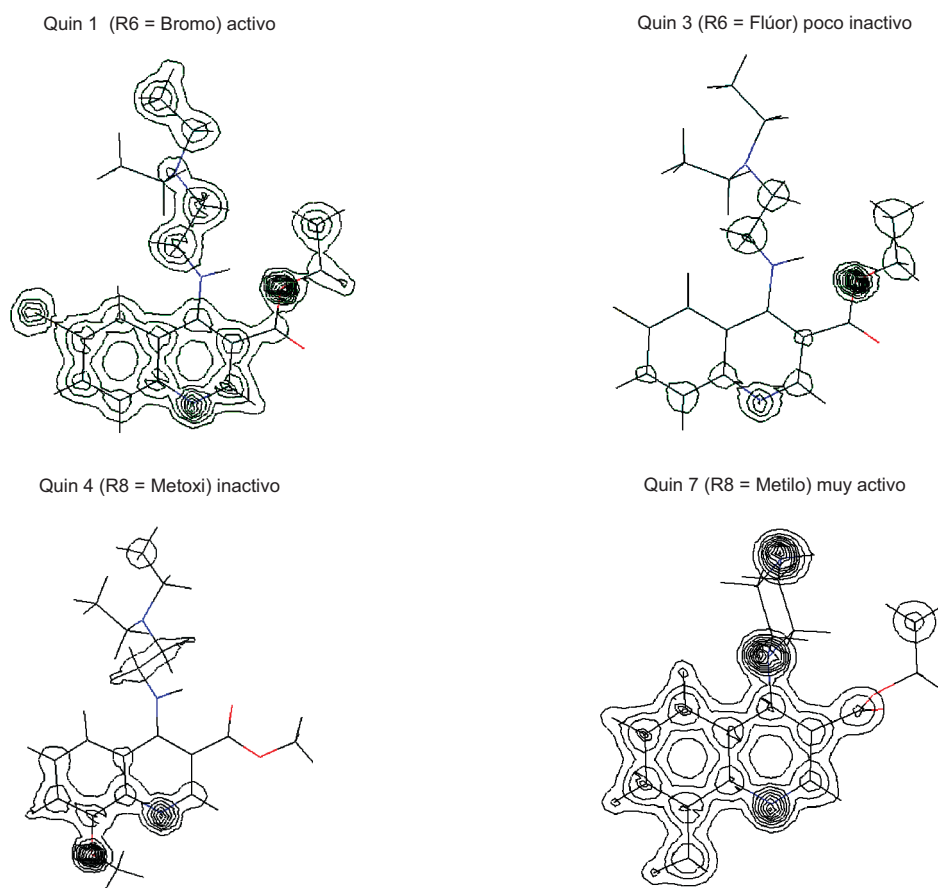


Figura 9. Mapas de densidad de carga de 3-carboetoxi-4-N-alkilamino quinolinas sustituidas (C6 o C8).

De estas observaciones se desprende que los efectos estereo-electrónicos son importantes para la actividad de la serie 3-carboetoxi-4-N-alkilamino quinolinas. Los mapas de potencial electrostático molecular MEP revelan una alta densidad electrónica en las zonas asociadas a los sustituyentes 3-carboetoxi y el nitrógeno del grupo 4-N-alkilamino en los compuestos activos. Los mapas de potencial electrostático molecular MEP muestran algunas diferencias para el grupo con sustitución en C8.

Los resultados de los parámetros moleculares y su análisis con relación a la actividad tripanocida sugieren que aunque la sustitución en C6 o C8 es importante se requiere una mayor densidad electrónica en los grupos 3-carboetoxi

y 4-N-alkilamino, así como una distribución de cargas homogénea en el sistema quinolínico. Cuando la distribución descrita es perturbada por un sustituyente fuertemente atractor de electrones como el flúor en C6, se observa una disminución de la actividad en comparación con el análogo bromado. En el grupo con sustitución en C8 se observa mayor actividad con relación a los compuestos del grupo C6, particularmente para las quinolinas sustituidas con cloro en C8. En este caso, los efectos estéricos en el grupo 4-N-alkilamino no son tan importantes como el efecto electrónico que se produce por la modificación del mapa de potencial electrostático cuando el sustituyente en C8 es metoxi o cloro, favoreciéndose la actividad con este último.

En el conjunto de quinolinas estudiado se consideraron 3 quinolinas con sustitución en C6 y 4 quinolinas con sustitución en C8 y se analizaron las tendencias en cada grupo. Aunque existen algunas características comunes hay diferencias estereo-electrónicas en los dos grupos con sustitución en C6 y C8, por lo que no es posible agruparlas en un único conjunto para una regresión lineal y estudio estadístico. Para este fin se requiere un estudio sobre un conjunto homólogo más extenso, a fin de realizar correlaciones actividad biológica contra la serie de parámetros estudiados semejante a las relaciones lineales de energía libre, considerando uno o varios parámetros simultáneos y analizar sus contribuciones.

La relación entre la estructura y los parámetros moleculares estudiados y la actividad tripanocida de estos compuestos, es similar a la reportada anteriormente para esta serie de quinolinas y su actividad hacia *Leishmania mexicana* (8). Estos parásitos tienen epitopes similares. Se ha encontrado que algunas Cisteína-proteasas, particularmente CPB, en *Leishmania* y otros tripanosomastidos, tienen algunas secuencias conservadas, particularmente el C-terminal (17). Se ha encontrado por ejemplo que algunos anticuerpos monoclonales de *Tripanosoma cruzi* (GR-12C/5 y GR-P2B/5) reconocen antígenos de promastigotes de *L. mexicana* y *L. infantum* (18).

Conclusiones

Se observó una actividad tripanocida significativa en la inhibición de la proliferación de los epimastigotes de *T. cruzi* en un mismo intervalo, para todas las 4-amino-3-carboetoxiquinolinas sustituidas.

A una misma concentración, la actividad tripanocida es mayor cuando el sustituyente es Br y OCH₃ para a la sustitución en C6. Esto sugiere la contribución de efectos estereo-electrónicos para esa posición.

En el caso de las quinolinas Quin 5 y Quin 6 con sustituyente cloro en la posición 8 del anillo quinolínico, se observan en los Figuras 6 y 7, que la naturaleza del grupo amino en el posición 4

del anillo quinolínico no influye significativamente en la actividad tripanocida. En esta serie de quinolinas sustituidas en C6 y C8, los mapas de densidad electrónica sugieren dos centros clave con alta densidad electrónica: 3-carboetoxi y 4-N-alquilamino. Otro factor importante es la sustitución en C6 o C8. Se observan efectos estereo-electrónicos de la sustitución en C6 o C8 que modifican la actividad biológica determinada hacia *Tripanosoma cruzi* de manera similar a la relación estructura –reactividad observada para *Leishmania mexicana* (8). Los mapas de densidad de carga de los compuestos activos sugieren que una distribución homogénea en el sistema quinolínico es requerida para la actividad biológica. En esta distribución los puntos de mayor densidad electrónica se ubican en el los grupos 3-carboetoxi y 4-N-alquilamino. Perturbación de esa distribución producida por átomos sustituyentes muy electronegativos en C6 disminuyen la actividad. Las semejanzas encontradas para esta serie de quinolina y su actividad hacia *T. cruzi* y *L. mexicana*, sugieren que estos parásitos pueden tener un objetivo (“target”) común y que la interacción con las drogas tripanocidas y/o anti-*Leishmania* ocurra por un mecanismo similar. Estudios más extensos serán llevados a cabo en una serie homóloga de quinolinas sustituidas con grupos 3-carboetoxi y 4-N-alquilamino y una variedad de sustituyentes en C6 y C8 para profundizar el estudio de los efectos de sustituyente en la actividad biológica y su correlación con parámetros estructurales y electrónicos, y su posible mecanismo de acción con el objeto de conocer los factores moleculares requeridos para la actividad. Esta información podría ser usada en el diseño de nuevas drogas para el tratamiento de parásitos cinetoplástidos.

Agradecimientos

Los autores de este trabajo agradecen al Decanato de Postgrado de la Universidad Simón Bolívar y al Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico de la Universidad Central de Venezuela (Proyecto CDCH-03-00-5734-2004 y Proyecto CDCH 03-12-4396-1999).

Referencias Bibliográficas

1. RIDLEY R., HOFHEINZ W., MATILE H., JAQUET C., DORN A., MASCIADRI R., JOLIDON S., RICHTER W., GUENZI A., GIROMETTA M., URWYLER H., HUBER W., THAITHONG S., PETERS W. **Antimicrobial Agent Chemot** 40(8): 1846-1854, 1996.
2. DIBYENDU DE BYERS L., KROGSTAD D. **J Heteroc Chem** 34: 315 - 320, 1997.
3. DIBYENDU D.E., KROGSTAD F., BYERS L., KROGSTAD D. **J Med Chem** 41(25): 4918 - 4926, 1998.
4. EGAN T., MARQUEZ H. **Coord Chem Rev** 190: 493 - 517, 1999.
5. CORDERO M.I., PEDRIQUE M., COLMAN T. **Bol Soc Chil Quim** 45(1): 5-13, 2000.
6. EGAN T., HUNTER R., KASHULA C., MARQUEZ H., MISPLON A., WALDEN J. **J Med Chem** 43(2): 283 - 291, 2000.
7. MENEZES C., SANT' ANNA C., RANGEL C., BARREIRO E. **Theochem** 579: 31-39, 2002.
8. CÓRDOVA T., CABRERA G., MORENO K. **Ciencia** 12(4): 298-308, 2004.
9. MULLIKEN R.S. **J Chem Phys** 23: 1833-1841, 2338-2343, 1955.
10. BACHRACH S.M. **Reviews in Computational Chemistry**, K.B.Lipkowitz and D.B.Boyd, Eds., Vol. 5, VCH Publishers, New Cork, pp. 337-379, 1994.
11. POLITZER P., TRUHLAR D.G. **Chemical Applications of Atomic and Molecular Electrostatic Potentials**. Eds., Plenum Press, New Cork, 7, 251-255, 342-347, 1981.
12. MULLIKEN R.S. **J Chem Phys** 2(11): 782-793, 1934.
13. PEARSON R.G. **J Am Chem Soc** 85, 3533-3543, 1963.
14. PEARSON R.G. **Science** 151: 172-177, 1966.
15. PARR R.G., YANG W. **Density Functional Theory of Atoms and Molecules**, Oxford University Press, New York, Capítulo 5, pp. 87-104, 1989.
16. CABRERA G., MÁRQUEZ C., MORENO K., FRACEHULLI D. **Ciencia** 10(1): 57-67, 2002.
17. RAFATI S., FASEL N., MASIMA S. **Current Genomics** 4(3): 253-261, 2003.
18. MANAS I., LOZANO J., CAMPOS M., GONZÁLEZ J., RUIZ-CABELL F., GARRIDO F. **Hybridoma** 5: 2-6, 1986.