

derivadas de compuestos bioactivos ya establecidos, y de otras sustancias estructuralmente relacionadas con modelos naturales y generadas mediante diseño y síntesis total, una vez demostrada su eficacia y utilidad terapéutica, mediante los procesos de bioevaluación apropiados e incluyendo los estudios de ausencia de toxicidad apreciable. Finalmente, se presenta y analiza la posibilidad de obtener la protección para una nueva utilidad terapéutica en el caso de un fármaco en uso clínico muy prolongado para otras patologías.

Agradecimientos. A la Universidad de Salamanca, España; por el apoyo financiero otorgado por COLCIENCIAS Grant RC-366-2011 (Patrimonio Autónomo del Fondo Nacional de Financiamiento para la Ciencia, la Tecnología y la Innovación, Francisco José de Caldas); y a la Corporación de Ciencias Básicas Biomédicas (UdeA).

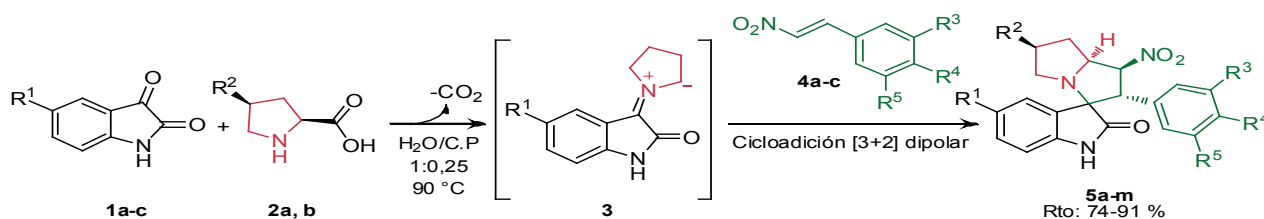
Modelo de pez cebra y pequeñas moléculas heterocíclicas actualidades y futuro

Carlos E. Puerto-Galvis y Vladimir V. Kouznetsov

Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular, Universidad Industrial de Santander, Cra 27 Calle 9, A.A. 687, Bucaramanga, Colombia.

Introducción. En la actualidad el diseño de nuevas estrategias de síntesis que permitan potencializar los efectos biológicos de los fármacos conocidos, se centra en la preparación de híbridos moleculares a partir de las principales unidades farmacóforas de derivados naturales y sintéticos reconocidos. Iniciado el camino hacia el desarrollo de un fármaco con el diseño y la preparación de nuevas librerías de compuestos, la evaluación biológica de estos productos representa nuevos retos para la química medicinal al desarrollar nuevas técnicas que disminuyan los tiempos de análisis y costos, sin afectar la confiabilidad y reproducibilidad de los datos. Surge así el modelo del pez cebra (*Danio rerio*), especie que al poseer una alta homología genética con el hombre permite evaluar los procesos ADME-Tox sobre un sistema in vivo y correlacionarlos con los mismos procesos biológicos en el hombre. **Objetivo.** Profundizar en el desarrollo de cicloadición [3+2] dipolar en la síntesis de híbridos moleculares con los fragmentos: pirrolizidina, isatina y combretastatina A4 y su evaluación biológica empleando el modelo del pez cebra. **Metodología.** Haciendo uso de iluros de azometino **3**, generados in situ tras la condensación de derivados de la isatina **1** con L-prolina **2**, y dipolarofilos pobres como los β -nitroestirenos **4a-c** bajo condiciones de química verde se preparó una librería de pequeñas moléculas heterocíclicas **5a-m** (esquema 1). Se emplearon los embriones del pez cebra después de su fertilización (hpf) como objetos de estudio (dianas) de las moléculas sintetizadas para estudiar los cambios fenotípicos inducidos por moléculas **5a-m** sobre los principales órganos durante el desarrollo del pez. **Resultados.** Todos los compuestos sintetizados **5a-m** fueron obtenidos en buenos rendimientos y se caracterizaron mediante espectroscopia infrarroja (**IR**) y de resonancia magnética nuclear (experimentos ^1H , ^{13}C , COSY, HMBC, HSQC). Los ensayos preliminares sobre los embriones del pez cebra revelaron una leve toxicidad de los compuestos **5a-m** a las concentraciones evaluadas (1-200 μM), afectando negativamente el desarrollo normal de los embriones (figura 1).

Agradecimientos. El LQOBio agradece por el apoyo financiero otorgado por COLCIENCIAS Grant RC-366-2011 (Patrimonio Autónomo del Fondo Nacional de Financiamiento para la Ciencia, la Tecnología y la Innovación, Francisco José de Caldas).



Esquema 1: Síntesis de las nitropirrolizinas **5a-m** como híbridos moleculares

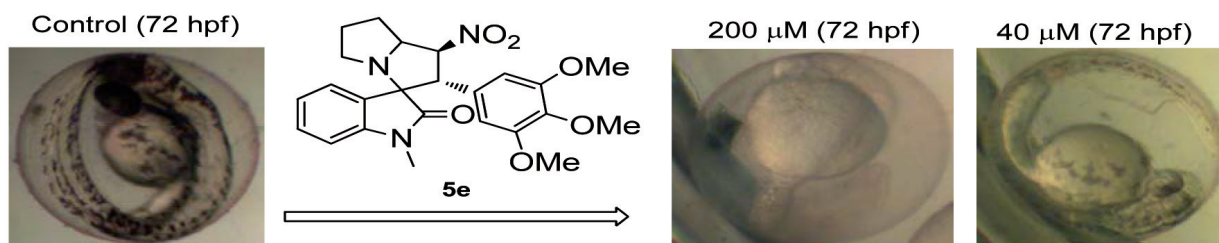


Figura 1. Embriones de pez cebra tratados con el compuesto **5e** a 200 μM y 40 μM

Nuevas librerías de tetrahydroquinolinas funcionalizadas como agentes antivirales y antitumorales

Diego Merchán-Arenas y Vladimir V. Kouznetsov

Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular, Universidad Industrial de Santander, Cra 27 calle 9, Bucaramanga, Colombia.

Introducción. Los alcaloides quinolínicos y tetrahydroquinolínicos están ampliamente distribuidos en la naturaleza y presentan gran variedad de actividades biológicas como antibióticos, anticolinérgicos, antivirales, antiparasitarios y antitumorales. Teniendo como inspiración los alcaloides naturales, se han diseñado diversidad de (tetrahydro)quinolinas igualmente activas in vitro e in vivo, su importancia, en especial como antitumorales y antivirales, ha llevado a la obtención de compuestos líderes cabeza de serie que presentan características estructurales comunes. Algunos motivos sulfonamida, guayacoílo, imidazoílo y esqueletos rígidos poliaromáticos, son parte del mapa estructural de las (tetrahydro)quinolinas activas contra líneas celulares tumorales y el virus VIH (figura). **Materiales y métodos.** Debido a la necesidad de obtener este sistema nitrogenado, se empleó la reacción de cicloadición [4+2], reacción de imino Diels-Alder como la herramienta más poderosa para acceder al anillo de la (tetrahydro)quinolina y su diversificación. Asimismo, por medio de una oxidación de la THQ se logró obtener el anillo quinolínic. Se sintetizaron una librería de 180 moléculas nuevas con el núcleo tetrahydro(quinolínico) aplicando la metodología *diversity oriented synthesis* (**DOS**). Éstas han presentado actividades contra virus, cáncer de mama y parásitos. De igual forma se han adelantado estudios de relación estructura actividad (**SAR**) y sus propiedades antitumorales están relacionados con la inhibición a topoisomerasas (topo I y II), intercalación del ADN e inhibición de enzimas como la timidilato sintasa (activa en células tumorales) (figura). En el caso de los antivirales, su actividad es asociada a la inhibición de factores de transcripción (sp1).