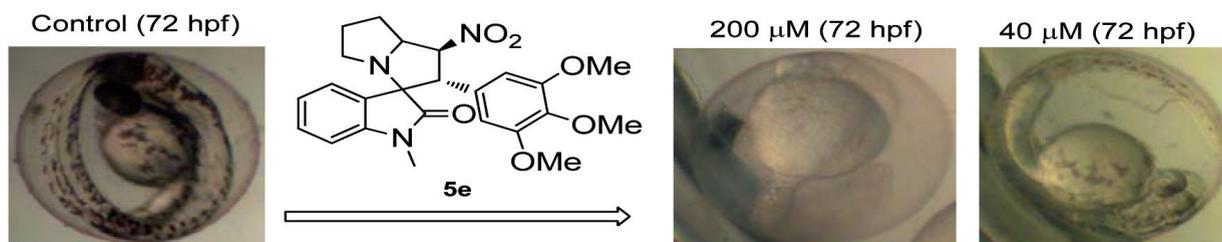


**Esquema 1:** Síntesis de las nitropirrolizinas **5a-m** como híbridos moleculares



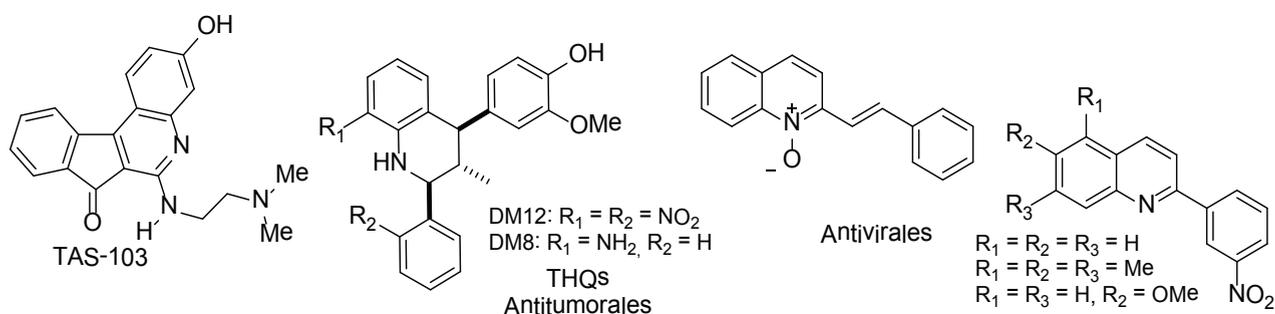
**Figura 1.** Embriones de pez cebra tratados con el compuesto **5e** a 200  $\mu\text{M}$  y 40  $\mu\text{M}$

## 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).



**Figura.** (Tetrahydro) quinolinas sintéticas con actividad antiviral y antitumoral

**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).

### Evaluación de la actividad antiherpética in vitro de moléculas híbridas de la combretastatina A4 y diterpenos

Lee S. Agudelo-Gómez<sup>1</sup>, Yaneth Miranda-Brand<sup>1</sup>, David Pérez-Guaita<sup>2</sup>, Miguel A. González-Cardenete<sup>2</sup>, Liliana A. Betancur-Galvis<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Universidad de Antioquia, Grupo de Investigación Dermatológica.

<sup>2</sup> Universidad de Valencia, Departamento de Química Orgánica. Facultad de Química.

**Introducción.** Las combretastatinas son principios activos aislados de la corteza del árbol *Combretum caffrum*. La combretastatina A-4 (llamada **CA-4**), es un agente citotóxico que actúa como inhibidor de la polimerización de la tubulina. Recientemente, nuevos derivados de la CA-4 han evidenciado causar detención del ciclo celular. Los herpes simplex virus 1 (HHV-1) y 2 (HHV-2), son virus persistentes y ejercen latencia en neuronas sensoriales, característica clínicamente importante en infecciones de: neonatos, pacientes trasplantados e inmunocomprometidos. La presencia de cepas HHV-resistentes a aciclovir con una prevalencia del 4 al 7%, complican el manejo a nivel clínico. Asimismo, en pacientes con trasplante de médula ósea, se ha observado resistencia al aciclovir con cifras entre el 14 y 30%. **Objetivo.** Evaluar la actividad anti HHV-1 y HHV-2 in vitro de moléculas híbridas derivadas de CA-4 y diterpenos. **Materiales y métodos.** La evaluación in vitro de la actividad anti-herpética de los derivados hemisintéticos se realizó mediante la técnica de titulación del punto final (**EPTT**), en células Vero infectadas con una dosis infecciosa cultivo celular 50% (**1DICC<sub>50</sub>**) de HHV-1 y HHV-2. **Resultados.** Los diterpenos, CA-4s, e híbridos evaluados presentaron mayor actividad frente a HHV-2 que para HHV-1. El labdadienedial y la CA-4 redujeron 100 veces ( $R_f$  de  $1 \times 10^2$ ) la carga viral de 1DICC<sub>50</sub> de HHV-2 en concentraciones  $\leq 25 \mu\text{g}/\text{mL}$ . El híbrido de síntesis entre el labdadienedial y la CA-4 redujo también 100 veces la carga viral de 1DICC<sub>50</sub> de HHV-2 en concentraciones menores que las cabezas de serie ( $3,125 \mu\text{g}/\text{mL}$ ). Los controles positivos, sulfato de heparina y aciclovir, redujeron el título viral con valores de  $R_f$ , en orden, de  $1 \times 10^2$  y  $1 \times 10^4$ , respectivamente.