

Parámetros moleculares y relación estructura-actividad hacia *Leishmania mexicana* de 3-carboetoxi-4-amino quinolinas

Tania Córdova^{1*}, Gustavo Cabrera² y Kent Moreno²

¹Laboratorio de Físico-Química Orgánica. ²Laboratorio de Productos Naturales. Escuela de Química. Facultad de Ciencias. Universidad Central de Venezuela. Apartado de Correos 47102. Caracas 1020-A. Venezuela

Recibido: 21-05-04 Aceptado: 13-10-04

Resumen

Se conoce que algunas quinolinas y compuestos relacionados son activos como agentes antiparasitarios, antihipertensivos y antitumorales. Uno de los mecanismos propuestos es la interacción intercalativa o no con segmentos de ADN. Esta interacción se ha demostrado mediante técnicas de RMN, UV-visible y métodos computacionales. Este trabajo presenta un estudio computacional para elucidar elementos estructurales esenciales para la actividad farmacológica, en un conjunto de compuestos que incluye drogas antimaláricas conocidas: 2,4-diamino-6,7-dimetoxiquinolona (DDQ), amodiaquina, cloroquina, y una serie de 3-carboetoxi-4-N-alquilamino quinolinas sintetizados en nuestros laboratorios y cuya actividad biológica hacia *Leishmania mexicana* determinamos. Conformaciones energéticamente accesibles de la serie de compuestos fueron generadas y optimizadas geométricamente empleando dinámica molecular (MM+) y minimización (*simulated annealing*) y posteriormente optimizadas para el cálculo de propiedades electrónicas empleando el método semi-empírico AM1. 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 AM1 Hamiltoniano con el objeto de identificar propiedades que puedan correlacionarse con la actividad biológica. Modelos de farmacóforos se proponen a partir de la identificación de patrones estructurales comunes, tanto para las drogas antimaláricas como para el conjunto de 3-carboetoxi-4-N-aquilamino quinolinas cuya actividad hacia *Leishmania mexicana* fue determinada. Los modelos de farmacóforo propuestos servirán de base para el diseño molecular en la búsqueda de nuevas drogas con la actividad deseada.

Palabras clave: Farmacóforo; *Leishmania mexicana*; métodos semi-empírico AM1; relación estructura-actividad; 3-carboetoxi-4-N-aquilamino quinolinas.

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

Molecular parameters and structure-activity relationship towards *Leishmania mexicana* for 3-carboethoxy-4-n-alkylamino quinolines

Abstract

It has been reported that certain quinoline related structures are active as antimalaric, antihypertensive and antitumor drugs. The proposed mechanism of action for these drugs is intercalation or non-intercalative binding to certain DNA sequences. This interaction has been demonstrated by RMN, UV-visible spectroscopy and computational methods. In this work we selected a set of compounds including 2,4-diamino-6,7-dimethoxy quinoline (ddq), amodiaquine, cloroquine, which are known antimalarial drugs and a set of 3-carboethoxy-4-N-alkylamine quinolines that has been synthesized and tested for *Leishmania mexicana* in our laboratory. Energetically accessible conformations of the trial set of quinolines were generated using molecular mechanics methods (MM+) and geometry optimized using semi-empirical methods (AM1) and Polak-Ribiere conjugated gradient algorithm. Molecular properties including electrostatic potential maps, HOMO/LUMO energies, dipole moments, heat of formation, atom charges (Mulliken), solvation energy, octanol-water partition coefficient (log P), polarizability, hardness, surface area, volume and thermodynamic parameters were calculated using AM1 model Hamiltonian and analyzed to identify properties that could be related to the biological activity. Pharmacophore models are proposed from similarity studies identifying shared structural patterns in the set of low energy conformers. These models may be used for the design of new drugs with the desired activity.

Key words: Structure activity relationship; AM1 semi-empirical method; 3-carboethoxy-4-N-alkylamine quinolines; *Leishmania mexicana*; pharmacophore.

Introducción

Se ha encontrado que algunos derivados de quinolina son activos como drogas antimaláricas y antitumorales; sin embargo el mecanismo de acción no ha sido esclarecido completamente (1, 2). Uno de los mecanismos propuestos es la interacción intercalativa o no con determinadas secuencias de segmentos de ADN, y la inhibición de enzimas como topoisomerasas y girasas que intervienen en la replicación del ADN. (2-6). Se han reportado estudios en los cuales se determina la interacción de estos compuestos con secuencias de ADN mediante espectroscopia RMN y estudios de dinámica molecular, particularmente para el compuesto (TAS - 103) 6-[[2-(dimetilamino) etil] amino]- 3-

hidroxi- 7H- indeno [2, 11-c] quinolin-2- ona dihidrocloruro, se ha determinado empleando técnicas de RMN-1H y RMN-31P, técnicas computacionales y espectroscopia UV-visible, que este compuesto se asocia mediante interacciones $\pi - \pi$ y de tipo hidrofóbico (complejo TAS - 103/ d(CGCGA-ATTTCGCG)) concluyéndose que existen dos tipos de interacción con el ADN. El modo principal es enlazarse en la superficie y el minoritario por intercalación (7). Interacciones similares se han reportado para algunas quinolonas conocidas como inhibidores de girasas; estos compuestos se enlazan a segmentos de ADN formando complejos que son estables a la desnaturalización térmica (duplex: quinolona-T*GGTTGAC) (8). Otros compuestos con actividad antitumoral,

como N-[2-(dimetilamino) etil]-2-fenilquinolina-8-carboxamida y algunos derivados con sustituyentes en 2' se han estudiado demostrándose que la habilidad para intercarse en el ADN depende entre otros factores de la coplanaridad del fenilo y del sistema quinolinico (9).

El origen de esta interacción con el ADN es un tema de importancia para la biología molecular y su comprensión es crucial en el control de la expresión genética y diseño drogas específicas, con consecuencias importantes para la farmacología, medicina y biotecnología.

Diversos parámetros moleculares se han empleado para interpretar y relacionar la reactividad química con la estructura electrónica de átomos y moléculas. Análisis de distribución electrónica y cargas (10, 11), potenciales electrostáticos moleculares MEP (12), electronegatividad (13), dureza global y local (14-16) y funciones de Fukui (16), son ejemplos de estos parámetros.

En este trabajo hemos empleado técnicas de modelaje molecular para estudiar patrones estructurales compartidos y obtener parámetros moleculares en un conjunto de drogas antimaláricas conocidas y una serie de quinolinas sustituidas sintetizadas en nuestros laboratorios (17, 18), para los cuales se estudió su actividad hacia *Leishmania mexicana*, a fin encontrar propiedades que puedan estar relacionadas con la actividad biológica y proponer un modelo de farmacóforo. Modelos de farmacóforos derivados del análisis conformacional y del estudio de propiedades electrónicas serán empleados posteriormente en el diseño de nuevos candidatos de drogas.

Metodología


El conjunto de compuestos estudiados incluye algunos agentes antimaláricos conocidos 2,4-diamino-6,7-dimetoxiquinolona (DDQ), amodiaquina, cloroquina, primaqui-

na, (Figura 1) y una serie de 3-carboetoxi-4-alquilamino quinolinas sintetizadas en nuestros laboratorios, cuya actividad hacia *Leishmania mexicana* determinamos. Esta serie de quinolinas poseen grupos sustituyentes diferentes en las posiciones 6 y 8 (Figura 1, Quin1 a Quin 6).

Las estructuras moleculares se generaron mediante un protocolo de dinámica molecular y minimización (*simulated annealing*), a 300 K por 10 ps., 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. Conformaciones de baja energía fueron empleadas en el análisis conformacional en la búsqueda de patrones estructurales compartidos a fin de proponer un modelo de farmacóforo. Cálculos semi-empíricos en estas estructuras se llevaron a cabo empleando el modelo Hamiltoniano semi-empírico AM1 implementado en *HYPERCHEM*, V6 (19) y *Spartan 02* (20). Las propiedades moleculares calculadas incluyen mapas de potencial electrostático, mapas de densidad de carga, energías HOMO-LUMO, $E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}}$, 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.

Los estudios de actividad en los compuestos sintetizados se llevaron a cabo para *L. mexicana* empleando técnicas previamente descritas (17). Los métodos sintéticos se describen aparte (18).

La actividad se determinó para muestras de 25 µg / mL en DMSO, como inhibición porcentual del crecimiento de *L. mexicana* a las 48 horas de tratamiento.



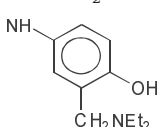
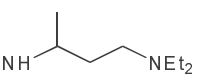
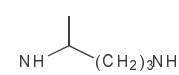
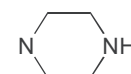
Compuesto	R ₂	R ₃	R ₄	R ₆	R ₇	R ₈
DDQ	NH ₂	H	NH ₂	OMe	OMe	H
Amodiaquina	H	H		H	Cl	H
Cloroquina	H	H		H	Cl	H
Primaquina	H	H	H	OMe	H	
Quin 1	H	COOEt	NH(CH ₂) ₂ NEt ₂	Br	H	H
Quin 2	H	COOEt	NH(CH ₂) ₂ NEt ₂	OMe	H	H
Quin 3	H	COOEt	NH(CH ₂) ₂ NEt ₂	F	H	H
Quin 4	H	COOEt	NH(CH ₂) ₂ NEt ₂	H	H	OMe
Quin 5	H	COOEt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

Figura 1. Antimalariales y 3-carboetoxi-4-N-alkilamino quinolinas.

Resultados y Discusión

Agentes antimaláricos:

2,4-diamino-6,7-dimetoxiquinolona (DDQ), amodiaquina, cloroquina y primaquina

Patrones estructurales compartidos por los confórmers en estudio fueron investigados para una propuesta de farmacóforo como se muestra en la Figura 2. Para la identificación de los átomos se siguió la nu-

meración usual del sistema quinolinico empezando por el nitrógeno en el anillo N1 (Figura 1). Observamos un patrón básico de cuatro descriptores moleculares formado por: nitrógeno N1 (quinolinico), nitrógeno N2 (en el sustituyente en C4), y dos centros con átomos con pares de electrones libres con nitrógeno, oxígeno o cloro. Distancias características son: N1-N2: 4,07 – 4,26 Å; N1-Xi en C7: 4,43 – 5,04 Å, N2 – Xi : 6,19 – 6,82 Å; N1 – Nitrógeno u Oxígeno en el susti-

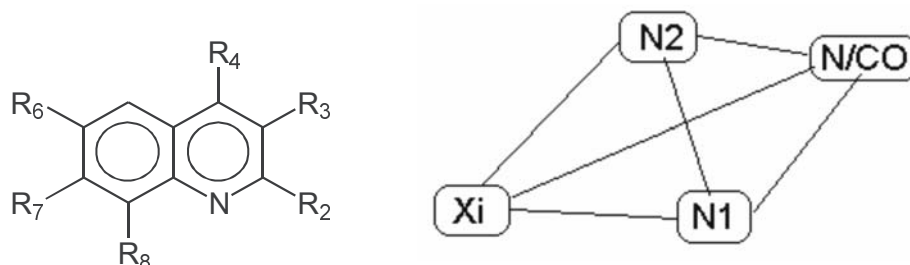


Figura 2. Hipótesis de farmacóforo. Patrón estructural 3D compartido por antimalariales y la serie de 3-carboetoxi-N-alquilamino quinolinas sustituidas. N2 se refiere al nitrógeno directamente unido al anillo aromático en el sustituyente R4, N/CO indica un átomo de nitrógeno o un carbonilo, Xi es un sustituyente en C7 en el caso de los antimalariales o un sustituyente en C6 o C8 en la serie 3-carboetoxi-N-alquilamino quinolinas sustituidas.

tuyente R4: 6,68 – 8,79 Å (Tabla 1). Los resultados de los cálculos de propiedades moleculares se muestran en la Tabla 3. Los momentos dipolares varían de 0,70 a 4,96 Debyes; para el coeficiente de partición octanol-agua (Log P) entre 0,98 y 3,86; energías de solvatación entre -5,59 y -16,02 kcal/mol; las energías HOMO – LUMO son similares y ΔE HOMO – LUMO varía de -7,61 a -8,46 eV. Los parámetros termodinámicos, entalpía, entropía y energía libres de Gibbs también son similares en todos los antimalariales, así como la dureza, polarizabilidad y los parámetros geométricos área superficial y volumen molecular. Para este conjunto de compuestos los datos de actividad biológica obtenidos de la literatura reportan métodos diversos. Por esta razón no puede realizarse una interpretación sistemática de la relación entre la actividad y los parámetros moleculares calculados; sin embargo, es interesante notar la similitud en las propiedades en todos los compuestos antimalariales estudiados.

Serie de 3-carboetoxi-4-N-alquilamino-quinolinas sustituidas en C6 y C8

Conformeros de mínima energía generados para la serie de quinolinas sustituidas sintetizadas en nuestros laboratorios fueron analizados para identificar patrones estructurales comunes. Estos compuestos comparten un patrón farmacóforo similar al

Tabla 1
Hipótesis de farmacóforo. Distancias características del patrón estructural 3D compartido por antimalariales

Átomos	Distancias (Å)
N1 – N2 (en R4)	4,07 – 4,26
N1 – Xi (R7)	4,43 – 5,04
N2 – Xi (R7)	6,19 – 6,82
N2 – N/O	4,79 – 4,95
N1 – N/O	6,68 – 8,79

N/O se refiere a N (en cloroquina) u oxígeno (en amodiaquina) en el sustituyente de la cadena lateral de R4.

de los compuestos los antimalariales (Figura 2). 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. Distancias típicas son N1 – N2 4,26 – 4,27 Å, N1 – N3 7,11 – 7,21 Å, N1 – Xi (en C6) 5,54 – 6,07 Å, N1 – Xi (en C8) 2,91 – 2,98 Å, N2 – Xi (en C6) 5,08 – 5,52 Å, N2 – Xi (en C8) 6,19 – 6,45 Å, N1 – CO (3-carboetoxi) 3,69 – 3,72 Å, N2 – CO (3-carboetoxi) 2,24 – 3,06 Å, N3 – CO 4,92 – 5,69 Å (Tablas 2 y 3).

Las propiedades electrónicas moleculares pueden ser de importancia en la interacción con ADN, por esta razón determina-

mos una serie de parámetros moleculares que pudieran correlacionarse con la actividad biológica. En la Tabla 4 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: Hf, 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 5 y Quin 6), como para las poco activas o inactivas (Quin 1, 2, 3 4).

Se determinaron también cargas atómicas (análisis poblacional de Mülliken y NBO) y potencial electrostático (Tabla 5). Se observan cambios en las cargas atómicas y potenciales electrostáticos en la serie 3-carboetoxi-4-N-alquilamino 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 y 6).

En el grupo con sustitución en C6 la actividad disminuye en el orden $\text{Br} > \text{OCH}_3 > \text{F}$, (Quin1 > 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 fluor en la posición 6 origina cambios en el mapa de cargas como se observa en la Figura 3. Aunque el análisis de los valores de las cargas y potencial electrostático no arroja grandes cambios cuantitativos, es evidente que la perturbación introducida por la sustitución de un átomo pequeño y muy electronegativo afecta la distribución electrónica lo suficiente para eliminar la actividad biológica. En general, en los compuestos activos la distribución es más homogénea en el sistema quinolinico, lo cual indica que este debe ser un factor importante para la actividad. Posiblemente los efectos estéricos en C6 son

Tabla 2
Hipótesis de farmacóforo.
Distancias características del patrón estructural 3D compartido por la serie de 3-carboetoxi-N-alquilamino quinolinas sustituidas

Átomos	Distancia (Å)
N1 – N2 (en R4)	4,26 – 4,27
N1 – N3 (en R4)	6,60 – 7,60
N1 – Xi (en C6 o C8)	5,54 – 6,07
N2 – Xi (en C6 o C8)	5,05 – 5,99
N1 – CO (en el grupo 3-carboetoxi)	3,68 – 3,72
N2 – CO (en el grupo 3-carboetoxi)	2,95 – 3,05
N3 – CO (en el grupo 3-carboetoxi)	5,51 – 6,05

N2 y N3 se refiere a nitrógenos en el sustituyente 4-N-alquilamino (R4), donde N2 es el nitrógeno directamente unido al anillo.

también importantes como lo sugiere el orden de reactividad observado $\text{Br} > \text{OCH}_3 > \text{F}$, (Quin1 > 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 6 que poseen en C8 un -Cl como sustituyente, variando los requerimientos estéricos del sustituyente 4-N-alquilamino. En Quin 4 el sustituyente en C8 es -OMe. Cuando se estudian las diferencias en cargas atómicas y potencial electrostático (Tabla 5), se encuentra que en los dos compuestos activos la dirección del dipolo C8-Xi está dirigido hacia el carbono, contrario a lo observado para el compuesto menos activo de este grupo donde el dipolo C8-Xi se orienta hacia Xi. En todos se mantiene una carga negativa en C6, que es más importante en los dos compuestos activos. Otro cambio apreciable en el potencial elec-

Tabla 3
Parámetros geométricos de la serie 3-carboetoxi-4-N-alquilamino quinolinas sustituidas Las distancias inter-atómicas se reportan en Å

	N1-N2	N1-N3	N1-Xi	N2-Xi	N1-CO	N2-CO	N3-CO
Quin1	4,267	7,138	6,069	5,521	3,694	3,003	5,694
Quin2	4,268	7,139	5,574	5,079	3,693	3,003	5,682
Quin3	4,267	7,149	5,549	5,150	3,694	3,003	5,692
Quin4	4,254	7,116	2,916	6,194	3,720	2,245	5,747
Quin5	4,257	7,213	2,972	6,453	3,721	2,940	5,847
Quin6	4,281	7,158	2,976	6,450	3,702	3,061	4,917

trostático se observa 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 3. Como en el grupo anterior, una distribución de cargas más homogénea en el anillo quinolínico está asociada con una mayor actividad biológica.

De estas observaciones se desprende que los efectos estereo-electrónicos son importantes para la actividad de la serie 3-carboetoxi-4-N-alquilamino 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-alquilamino en los compuestos activos. Los mapas de potencial electrostático moleculares MEP muestran algunas diferencias para el grupo con sustitución en C8, el análisis cuantitativo de las variaciones puntuales del potencial en el nitrógeno quinolínico N1, y la dirección del dipolo C8-Xi son determinantes para la actividad biológica (vide supra).

Estas observaciones sugieren que aunque la sustitución en C6 o C8 es importante para la actividad biológica, una mayor den-

sidad electrónica se requiere en los grupos 3-carboetoxi y 4-N-alquilamino, así como una distribución de cargas homogénea en el sistema quinolínico. Cuando la distribución descrita es perturbada por un sustituyente en C6 fuertemente atractor de electrones como el fluor, 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-alquilamino 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 esta última.

En el conjunto de quinolinas estudiado se consideraron 3 quinolinas con sustitución de C6 y 3 quinolinas con sustitución en C8 y se analizaron las tendencias en cada grupo. Aunque existen algunas características comunes hay diferencias en los dos grupos 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.

Conclusiones

En el presente trabajo proponemos un patrón de sustitución o farmacóforo hipotético compartido por algunos agentes anti-

Tabla 4
 Parámetros moleculares de antimarales (DDQ, Amodiaquina, Cloroquina, Primaquina) y serie 3-carboxi-4-N-aquilamino quinolinas. Propiedades QSAR. Cálculos realizados empleando el modelo Hamiltoniano semi-empírico AM1 implementado en Hyperchem 6.1 y Spartan 02

Comp	área Å ²	Vol. Å ³	E. Solvat. kcal/mol	log P	Refract. Å ³	Polariz. Å ³	dureza μ	E _{HOMO} (ev)	E _{LUMO} (ev)	ΔE _{HOMO-LUMO} ev	ΔH _f kcal/mol	H kcal/mol	S kcal/mol	G kcal/mol	%inh L. mex	
DDQ	414.64	666.51	-16.07	0.98	62.62	24.23	0.148	2.11	-8.4598	-0.5502	-8.4598	-21.52	160.50	119.19	124.96	--
Amodiaq	601.42	1027.55	-9.26	3.86	109.70	40.01	0.144	4.02	-8.5789	-0.8038	-7.7751	32.88	262.66	164.86	213.51	--
Cloroq	550.41	928.85	-5.59	3.45	96.70	35.22	0.150	4.96	-8.6904	-0.7282	-7.9622	33.87	292.83	130.15	254.02	-
Primaq	496.13	826.87	-6.75	1.47	83.43	30.26	0.143	0.70	-8.2774	-0.6704	-7.6070	3.90	232.38	138.00	191.23	-
Quin1	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	27
Quin2	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	16
Quin3	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	0
Quin4	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	27
Quin5	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	58
Quin6	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	67

Tabla 5
Cargas Mülliken y potencial electrostático

Cargas Mülliken / NBO (Spartan02 / AM1)									
Comp	N1	N2 (en C4)	N3 (en C4)	C=O Ester	C=O Ester	-O- Ester	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

Potencial electrostático (Spartan 02 / AM1)									
Comp.	N1	N2 (en C4)	N3 (en C4)	C=O Ester	C=O Ester	-O- Ester	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

maláricos y para una serie de quinolinas sustituidas cuya actividad hacia *L. mexicana* fue determinada. Puesto que un mecanismo propuesto para la acción de estos compuestos es la interacción intercalativa o no con determinadas secuencias de ADN, algunos requerimientos estructurales como planaridad y la presencia de anillos aromáticos son importantes (interacciones $\pi - \pi$, hidrofóbicas 9). La naturaleza de la interacción puede involucrar interacciones de tipo electrostático entre centros dadores de densidad electrónica en la droga y aceptores en el fragmento de ADN y viceversa. Algunos descriptores moleculares específicos pueden tener un papel crucial para la actividad. Características como existencia de anillos aromáticos y el nitrógeno N1 quinolínico ocurre tanto en la serie de antimalaricales como en la serie de quinolinas presentadas en este trabajo. La presencia de característi-

cas y parámetros moleculares comunes en estos dos grupos de compuestos sugiere la posibilidad de que exista actividad antimalarial en el grupo de las quinolinas sintetizadas para este trabajo, esto estaría por demostrarse mediante los ensayos de actividad biológica.

En nuestra serie de quinolinas sustituidas 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 *Leishmania mexicana*. 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 densi-

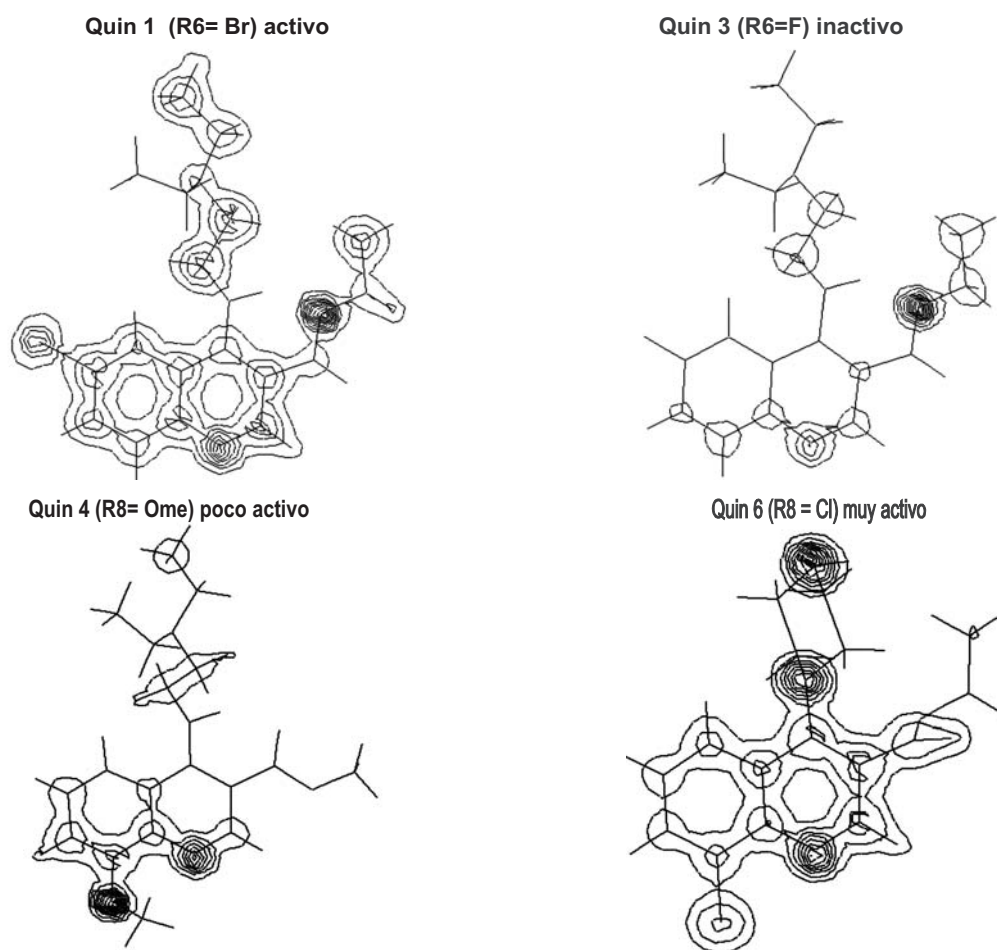


Figura 3. Mapas de densidad de carga de 3-carboetoxi-4-N-alquilamino quinolinas sustituidas (C6 o C8).

dad 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. 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 posible correlación con parámetros estructurales y electrónicos. Estos estudios permitirán conocer los factores moleculares críticos para la actividad y refinar la propuesta

de patrón de farmacóforo para ser usada en el diseño de nuevas drogas.

Agradecimientos

F Dagger, *Instituto de Biología Experimental. Facultad de Ciencias. Universidad Central de Venezuela.*

Financiamiento del *Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico CDC, Universidad Central de Venezuela.*

Referencias Bibliográficas

1. FEIGON J., DENNY W.A., LEUPIN W., KERNS D. *J Med Chem* 27: 450-456, 1984.

2. CAMPBELL S.F., HARDSTONE S. D., PALMER M.J. **J Med Chem** 31:1032-1035, 1988.
3. WILLIAM D., ATWELL G., ROBERTS P., ANDERSON R., BOYD M., LOCK C., WILSON W. **J Med Chem** 35: 4832-4841, 1992.
4. ATWELL G., BAGULEY B.C., DENNYS W.A. **J Med Chem** 31: 774-779, 1988.
5. TRAN J.H., JACOBY G.A. **Proc Natl Acad Sci USA**, 99(8): 5638-42, 2002.
6. TSUNODA T., TANIMURA H., YAMAUE H., ISHIMOTO K., KOBUNAI T., YAMADA Y. **Anticancer Res** 21(6A): 3897-902, 2001.
7. ISHIDA K., ASAO T. **Biochim. Biophys Acta** 1587 (2-3): 155-63, 2002.
8. TUMA J., CONNORS W.H., STITELMAN D.H., RICHERT C. **J Am Chem Soc** 124 (16): 4236-4246, 2002.
9. ATWELL G.J., BAGULEY B.C., DENNY W.A. **J Med Chem** 32(2): 396-401, 1989.
10. MULLIKEN R.S. **J Chem Phys** 23: 1833-1841, 1955.
11. BACHRACH S.M. **Reviews in Computational Chemistry** K.B. Lipkowitz and D.B.Boyd, Eds., Vol.5, VCH Publishers, New Cork, 171-227, 1994.
12. POLITZER P., TRUHLAR D.G. **Chemical Applications of Atomic and Molecular Electrostatic Potentials** Eds., Plenum Press, New Cork, 182-190, 1981.
13. MULLIKEN, R.S. **J Chem Phys** 2: 182-190, 1934.
14. PEARSON R.G. **J Am Chem Soc** 85: 3533-3543, 1963.
15. PEARSON R.G. **Science** 151: 172-177, 1966.
16. PARR R.G., YANG W. **Density Functional Theory of Atoms and Molecules**, Oxford University Press, New Cork, 87-101, 1989.
17. VIVAS L.G., URBINA J. **Acta Científica Venezolana** 39:140- 46, 1988.
18. CABRERA G., MARQUEZ C., MORENO K., DAGGER F. **Ciencia** 10(1): 57-67, 2002.
19. Hyperchem V 6.1, Hypercube, Inc., 1115 4th St, Gainesville, Fl, 32601.
20. Spartan 02, Wavefunction, Inc., 18401 Von Karman Ave., Suite 370, Irvine, CA 92612.