



Estudio farmacológico del efecto modulador de grupos específicos (nitro, vinil y halógeno) de compuestos 1-(*p*-R-fenil)-2-(2-metil-4-nitroimidazolil)etenos e imidazo[1,2-*a*]piridinas-2 y 3- sustituidas

RESUMEN

Dra. María Elena Campos Aldrete

El diseño racional de fármacos tiene como finalidad la obtención de compuestos con alta especificidad farmacológica mediante el conocimiento de las interacciones fármaco-receptor, esto se hace posible a través de la síntesis de análogos estructurales de sustancias endógenas o de patrones moleculares con acción terapéutica conocida, y con ello poder aumentar la efectividad de los compuestos con actividad farmacológica definida.

El diseño químico de análogos hace uso de simples y tradicionales procedimientos de química medicinal, tales como la síntesis de homólogos, isómeros, isómeros posicionales, transformación del sistema de un anillo y la aplicación de la vinilología. La vinilología consiste en incluir instauraciones dentro de una estructura planteada la cual ha sido reconocida como altamente activa. Una consecuencia fisicoquímica de la inclusión de un grupo vinilo en la molécula es el efecto sobre su solubilidad que en la mayoría de los casos nos permite incrementar su afinidad por el sistema biológico de tal forma que facilita el transporte y paso por membranas.

En el presente trabajo se decidió realizar de manera sistemática la síntesis de una serie de compuestos 1-*aril*-2-metil-4-nitroimidazoderivados y evaluar el efecto del cambio estructural sobre sus propiedades fisicoquímicas, además de su posible aplicación biológica. Para esto se sintetizó una serie de compuestos del tipo 1-fenacil-2-metil-4-nitroimidazol, los cuales fueron sometidos a reducción selectiva con borohidruro de sodio, luego se llevó a cabo la

reacción de deshidratación de los hidroxí-derivados con ácido fosfórico a 100 °C y de esta forma poder obtener los ariliden-derivados.

La evaluación de la actividad tricomonocida y amebicida de los ariliden-derivados sintetizados en este estudio se realizó *in vitro* mediante el uso del método colorimétrico de azul alamar durante 24 h y finalmente corroborando los resultados por microscopía.

Una vez concluida la parte experimental, se encontró que los productos del tipo fenacílico presentaron buenos rendimientos, así como los productos de reducción. Asimismo, los ariliden-derivados fueron obtenidos con rendimientos por encima del 90% para la etapa de deshidratación.

La estimación del Log P se realizó con ayuda del programa computacional Alog P's 2.1. Asimismo, se estimaron los descriptores requeridos para obtener el mapa de potencial electrostático de cada compuesto de la serie. Para lo cual primeramente se realizó la optimización molecular con Argus lab 2.1 y posteriormente se realizó el cálculo iterativo con el programa Spartam hasta obtener la superficie de respuesta correspondiente.

Fue evidente la influencia de la incorporación de un grupo vinilo al patrón molecular sobre las propiedades fisicoquímicas de los ariliden-derivados, particularmente en lo referente a su solubilidad obteniéndose un incremento en los valores de Log P, así como modificaciones en la actividad biológica de estos, en contra de las cepas de *Trichomonas vaginalis* GT13 y *Entamoeba histolytica* HM1-IMSS.

Se concluyó que los ariliden-derivados presentan una mayor respuesta antiparasitaria en contra de la cepa GT13R de tricomonas vaginales, en comparación con el metronidazol y siendo más sensible *Trichomona vaginalis* con respecto a *Entamoeba histolytica*.

En cuanto a la familia de 20 imidazo[1,2-a]piridinas sustituidas en -2 (CN, -COOEt,-NR, -H) y -3(NO₂, -H) -5(Me,-H), se determinó no solo una alta afinidad por los trofozoitos, generando una gama de actividades que va de buena a nula, estableciéndose una correlación de estimaciones teóricas de acoplamiento y su respuesta biológica. Así como quedó establecido el efecto sinérgico del grupo modulador (Me) y el farmacóforo (NO₂).

Finalmente se observó el desarrollo de fluorescencia por parte de los trofozoitos al interaccionar el compuesto stiril- halosustituido con los trofozoitos de *Trichomonas vaginalis*, lo que sugiere su posible uso como un agente citomarcador abriéndose una nueva línea de investigación. Donde cada variación estructural varía la respuesta de actividad antiparasitaria, afinidad a membrana o biofluorescencia sobre el cultivo celular.