

Fecha de presentación del Informe: Día  Mes  Año 

### 1. Datos generales del Proyecto

Código del proyecto: <b>CI 71073</b>			
Título del proyecto: <b>“Diseño racional de una plantilla 2-fenil-aminopirimidina que sirva de partida para la síntesis de nuevos farmacóforos contra la Leucemia Mielógena Crónica”</b>			
Facultad o Instituto Académico: Ciencias			
Departamento o Escuela: Departamento de Química			
Grupo (s) de investigación: CRISTALOGRAFIA			
Entidades: UNIVERSIDAD DEL VALLE			
Palabras claves: Síntesis, piridil-pirimidil, LMC.			
Investigadores <sup>1</sup>	Nombre	Tiempo asignado	Tiempo dedicado
Investigador Principal	Rodolfo Moreno-Fuquen	10 h/s	10 h/s
Co-investigadores	Kevin Arango Daraviña	20 h/s	20 h/s
	Fernando Cuenú	5 h/s	5 h/s
	Esteban García	10 h/s	10 h/s
	Esteban Osorio	3 h/s	3 h/s

### 2. Resumen ejecutivo:

El proyecto de investigación culminó exitosamente. Fueron alcanzados los objetivos planteados, a pesar de las dificultades que se tuvieron que sortear, especialmente en la etapa de la síntesis de los nuevos y más complejos compuestos. La demora presentada en la entrega de reactivos y solventes por parte de las empresas importadoras además de la complejidad del proceso de síntesis, impidió la obtención de los productos en la etapa que se tenía planeada. Se logró la obtención de por lo menos 25 productos mono-cristalinos entre precursores sintetizados y productos relacionados con la molécula imatinib, soporte fundamental en la investigación sobre el tratamiento de la leucemia mielógena crónica. Cada compuesto ha pasado y está pasando por un estudio profundo de sus propiedades cristalográficas, biológicas, espectroscópicas, densidades de carga, análisis de simulación molecular (docking), que se debe plasmar para cada compuesto, en un material análogo al manuscrito que se presenta en este informe y que se encuentra listo para su publicación. Materiales obtenidos como precursores y que deben ser integrados a la plantilla piridil-pirimidilil-amina, como el compuesto 2-bromo-N-(4-

<sup>1</sup> Todas las personas relacionadas en el informe y que participen en el proyecto deben haber suscrito el acta de propiedad intelectual de acuerdo con los formatos establecidos.



metoxifenil)benzamida, que ofrece propiedades **físicas** no muy comunes, presenta canales de enlaces de hidrógeno junto con otros canales paralelos conformados por enlaces fuertes entre átomos de halógeno, incidiendo sobre sus propiedades de conductividad molecular y apareciendo como un excelente candidato "orgánico-electrónico" para la fabricación de dispositivos fotónicos y electrónicos. Éste compuesto presenta además propiedades **farmacológicas** muy interesantes, en su comportamiento como posible analgésico anti-ulcerogénico o propiedades **bioquímicas** en su capacidad por formar enlaces con diferentes residuos proteínicos incluyendo los enlaces de halógeno en la región activa de la enzima. La realización de este proyecto permitió, el descubrimiento de las propiedades inherentes a cada sistema sintetizado, develando su capacidad para desarrollar una determinada propiedad. Debido a la gran cantidad de información recopilada en este proyecto será necesario continuar trabajando para dar a luz toda la potencialidad del trabajo realizado. Como producto de la realización de este trabajo, un nuevo proyecto de investigación relacionado con inhibidores tirosina-kinasa de segunda generación (TKI), fue propuesto al Banco de la república y fue aprobado para realizarse en el año 2019.

The research project culminated successfully. The objectives were achieved, despite the difficulties that had to be overcome, especially in the stage of synthesis of the newest and most complex compounds. The delay in the delivery of reagents and solvents by the importing companies, in addition to the complexity of the synthesis process, made it impossible to obtain the products at the planned stage. At least 25 mono-crystalline products were obtained among synthesized precursors and products related to the imatinib molecule, a fundamental support in research on the treatment of chronic myelogenous leukemia. Each compound has passed and is undergoing a deep study of its crystallographic, biological, spectroscopic properties, charge densities, molecular simulation analysis (docking), which should be translated into a material analogous to the material, presented in this report and which it is ready for publication. Materials that are obtained as precursors and that should be integrated to the pyridine-pyrimidinic template, such as the compound 2-bromo-N-(4-methoxyphenyl)benzamide, which offers uncommon **physical** properties, presents channels of hydrogen bonds together with other parallel channels formed by strong bonds between halogen atoms, affecting its molecular conductivity properties and emerging as an excellent "organic-electronic" candidate for the manufacture of photonic and electronic devices. This compound also has very interesting **pharmacological** properties, in its behavior as a possible anti-ulcerogenic analgesic or **biochemical** properties in its capacity to form bonds with different protein residues including the halogen bonds in the active region of the enzyme. The realization of this project allowed the discovery of the properties inherent to each synthesized system, unveiling its capacity to develop a certain property. Due to the large amount of information gathered in this project it will be necessary to continue working to give birth to the full potential of the work done. As a result of this work, a new research project related to second generation tyrosine kinase inhibitors (TKI) was proposed to the Bank of the Republic and this project was approved to be carried out in



2019.

### 3. Síntesis del proyecto:

#### Tema

“Diseño racional de una plantilla 2-fenil-aminopirimidina que sirva de partida para la síntesis de nuevos farmacóforos contra la Leucemia Mielógena Crónica”

#### Objetivo general

Fueron diseñados y sintetizados farmacóforos para enlazar con la plantilla 2-fenilaminopirimidina. Fue necesario en el proceso, sintetizar precursores necesarios para la síntesis de esos farmacóforos lográndose en primera instancia excelentes propiedades biológicas, físicas y químicas en ellos. Fue utilizada la infraestructura de Cristalografía (Difracción de rayos X de diversos laboratorios nacionales y extranjeros), de Espectroscopia de la Universidad del Valle y fueron utilizados ampliamente cálculos teóricos para la simulación espectroscópica, lo mismo que para el análisis de los potenciales electrostáticos moleculares (MEP), además de cálculos ligando-proteína (docking molecular) en los diversos sistemas obtenidos. Se aprovechó la realización de este proyecto para fortalecer la formación de jóvenes especialistas en pregrado y posgrado (con un estudiante de pregrado en el programa de semilleros de investigación) en el área de Cristalografía.

#### Objetivos específicos

Fueron obtenidos en forma cristalina 25 nuevos compuestos relacionados. Se colectaron las reflexiones de cada compuesto utilizando un difractómetro automático de mono-cristal. Las estructuras de varios de estos compuestos están siendo aún caracterizadas. La complejidad estructural en algunos de ellos es un proceso normal que se debe irse cubriendo con el tiempo. La obtención de la información estructural permite extrapolar su estudio más allá de los parámetros moleculares vinculando nueva información sobre posibles enlaces intra-intermoleculares que se hacen responsables del crecimiento cristalino, revelando con ello las posibles propiedades físicas, químicas o biológicas que pueda guardar en sus entrañas cada compuesto. El descubrimiento de los denominados “synthons” en el análisis supramolecular en cada compuesto es un sello que imprime sus características cristalinas. Cada sistema fue sometido a análisis por cromatografía de capa delgada, IR, UV-Vis, RMN. Sus puntos de fusión fueron definidos. Un estudio teórico envolviendo el comportamiento de cada compuesto, fue emprendido. Se logró la optimización de la geometría molecular, la simulación del comportamiento espectroscópico para cada compuesto y



demás resultados teóricos valiéndose de la Teoría del Funcional de Densidad (DFT). Se utilizaron diferentes bases de cálculo en dependencia de un tiempo razonable que se gasta en ese proceso. Se utilizaron diferentes programas para cuantificar un comportamiento específico, por ejemplo el programa VEDA4, para el análisis PED en la región del IR o diferentes algoritmos complejos, como el "Multiwfn" un programa muy eficiente para el análisis de las ondas electrónicas y de esta forma poder cuantificar el comportamiento del potencial electrostático molecular (MEP). Adicionalmente a estos cálculos, cada compuesto fue sometido al análisis del comportamiento de su superficie molecular expresado a través de la Teoría de Hirshfeld. Los compuestos fueron sometidos a estudios biológicos. Varios compuestos fueron enviados al NCI (Inst. Nacional del Cáncer-USA) para analizar su viabilidad anti-cancerígena. Nueve de estos compuestos fueron solicitados por el NCI para continuar sus estudios *in-vitro*. Estudios de simulación ligando-proteína han mostrado resultados esperanzadores en la inhibición de la proteína tirosina-kinasa. Este estudio se sigue llevando adelante, buscando nuevas alternativas que puedan optimizar el proceso en el bolsillo activo de la proteína. Se logró formar estudiantes en el programa de pregrado, Ronald Ríos, en el programa de semilleros de investigación y Juan Avellaneda. A su vez un estudiante del programa de Magister (Kevin Arango), ha logrado sintetizar y dilucidar muchas de estas nuevas estructuras que se han obtenido, participando activamente en los cálculos y en el desarrollo de manuscritos que se encuentran en vía de publicación. Se publicaron varios artículos que fueron sintetizados como precursores de las reacciones con la plantilla piridil-pirimidil-amina. Un manuscrito con la estructura molecular y cristalina de la plantilla piridil-pirimidil-amina está siendo preparado para someter a una revista especializada. Deben seguir preparándose manuscritos con todos los productos relacionados para ir enriqueciendo los productos del trabajo realizados en este proyecto.

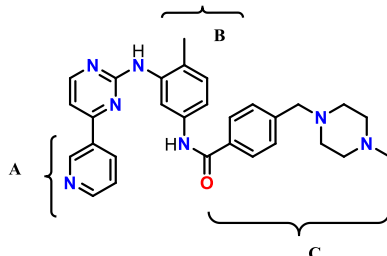
### **Metodología**

El desarrollo de este proyecto de investigación se había dividido en cuatro fases para su realización:

#### **Fase de síntesis:**

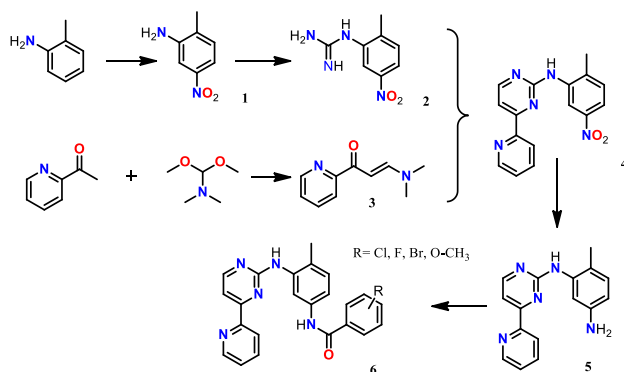
La síntesis se desarrolló siguiendo las pautas presentadas en el proyecto. Fue necesario realizar algunos cambios y tomar decisiones en este proceso debido a las dificultades que se presentaron en la adquisición de los reactivos. La síntesis en general estaba asociada con la obtención de nuevos compuestos relacionados con la molécula **imatinib**, resaltando la presencia del núcleo piridil-piridinil-amina en esta molécula y demás grupos funcionales los cuales fueron sometidos

a modificaciones para lograr los objetivos previstos en el proyecto.



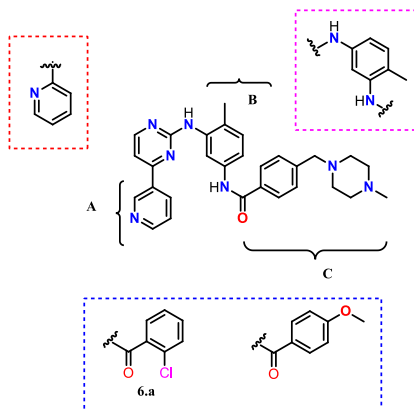
**Figura 1.** Molécula de Imatinib, medicamento para el tratamiento de ciertos tipos de cáncer. Las etiquetas A, B y C en la figura señalan los grupos funcionales donde se realizaron las modificaciones.

En el siguiente esquema se muestra la ruta sintética tomada para la obtención de las amidas objetivo.



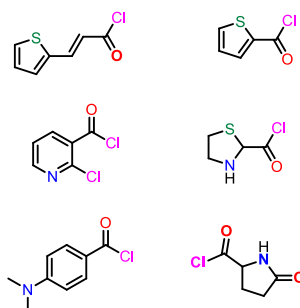
**Esquema 1.** Ruta sintética. a)  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{HNO}_3$ ,  $-5^\circ\text{C}$ . b) cianamida, n-propanol,  $80^\circ\text{C}$ , 24h. c) reflujo, 16h. d) n-propanol,  $90^\circ\text{C}$ , 48h. e)  $\text{HCl}$ ,  $\text{SnCl}_2$ ,  $2\text{H}_2\text{O}$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 12h. f) cloruro de ácido, cloroformo,  $40^\circ\text{C}$ , 6h.

En la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** se muestran algunas de las modificaciones estructurales que se llevaron adelante, en el intento de unir nuevos cloruros de ácido (precursores) en la sección **C** con el propósito de modificar las interacciones entre la enzima y el ligando, brindando la posibilidad también de variar el comportamiento de solubilidad del compuesto. El compuesto **6.a** corresponde a una de las modificaciones en el grupo **C** (esta molécula ya fue obtenida y caracterizada mediante RMN).



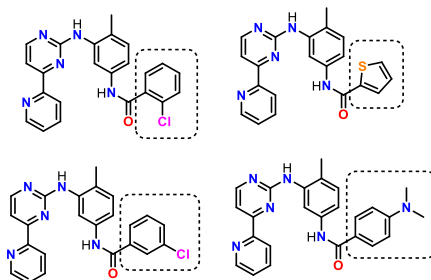
**Figura 2.** Encerrados en rectángulos se muestran los cambios estructurales propuestos.

Las modificaciones que se puedan realizar en el grupo **C** son las más deseadas, ya que permiten un incremento en las interacciones de los grupos funcionales de la molécula con los diferentes residuos de la enzima en el bolsillo activo, lográndose así una propiedad inhibitoria mayor en ese producto. Por ello se planteó como propósito la síntesis de distintos cloruros de ácido (¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.) a partir de los ácidos carboxílicos correspondientes así como también la síntesis de nuevas amidas con potencial para ser integradas con el núcleo **5** (Esquema 1), esto conllevó a la obtención de nuevas amidas de gran interés partiendo de la amina **5** (¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.). De los cloruros de ácido planteados, se ha llevado a cabo la síntesis exitosa de tres de ellos y dos compuestos finales con el núcleo **5**.



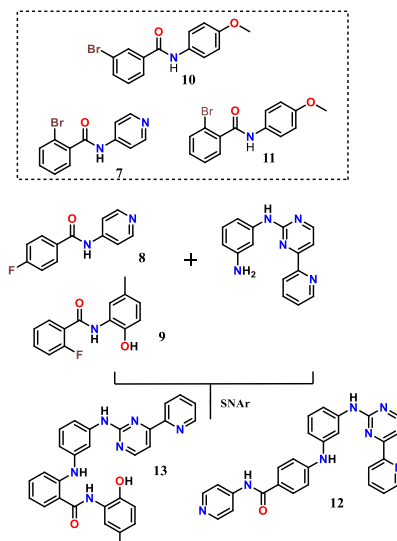
**Figura 3.** Algunos de los cloruros de ácido propuestos

De esta forma se lograron obtener y caracterizar las moléculas mostradas en la parte superior de la (¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.).



**Figura 4.** Estructuras obtenidas por medio de modificaciones a las regiones A y C.

Por otra parte, se trabajó en la síntesis de fragmentos tipo amida que presentaran posibilidad de integración con el núcleo **5**. Estos fragmentos resultaron ser de gran interés pues dieron lugar a cambios significativos en la región. Se contó adicionalmente, con la seguridad de tener excelentes precursores amídicos etiquetados como **7**, **8**, **9**, **10** y **11** (Figura 5) ya que ellos fueron seleccionados por el NCI para su uso en ensayos biológicos *in-vitro*. La figura 5, muestra los fragmentos de tipo amida.



**Figura 5.** Uniones propuestas entre las amidas sintetizadas y el núcleo **5** tipo piridil-pirimidil-amina.

El presente proyecto de investigación continúa realizándose en su parte de síntesis persiguiendo la obtención de nuevos compuestos. En primera instancia se propone realizar reacciones de tipo sustitución electrofílica aromática por parte del núcleo **5** sobre las amidas **8** y **9** en la posición del átomo de flúor, lo cual dará lugar a las modificaciones finales **12** y **13**. Se proponen también someter a este tipo de reacciones los compuestos **7**, **10** y **11**. Aunque este tipo de reacciones son menos favorecidas para el bromo, se espera que el enlace tipo amida y los sustituyentes induzcan un efecto electro-atractor que favorezca el ataque por parte del núcleo **5**.



## Parte experimental

**2-methyl-5-nitroaniline (1).** A un balón con Ácido sulfúrico (7000 mg, 71.4 mmol) enfriado a  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  (sal/hielo, baño frío), se le agregó o-toluidina (500 mg, 4.19 mmol) con agitación vigorosa. Una mezcla de ácidos (853 mg  $\text{HNO}_3$  y 1650 mg  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ) se agregó luego gota a gota ( $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) durante 2 h. La mezcla fue puesta en hielo y basificada con NaOH. El precipitado naranja fue colectado por filtración y lavado con agua. Rendimiento (90 %), mp:  $85\text{--}90\text{ }^{\circ}\text{C}$ .  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 7.52 (dd,  $J = 8.1\text{ Hz}$ , 1H, Ar-H), 3.71 (br, 2H,  $-\text{NH}_2$ ), 2.22 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 147.46, 145.46, 130.82, 129.61, 113.35, 108.86, 17.68 ( $-\text{CH}_3$ ).

**N-(2-methyl-5-nitrophenyl)guanidinium nitrate (2).** A una solución de (1) (500 mg, 3.12 mmol) en propanol (4 mL), se agregó ácido nítrico 65% (363 mg, 3.75 mmol) hasta la formación de un sólido amarillo, luego se adicionó una solución 50% de cianamida en agua (265 mg, 6.24 mmol). La reacción se llevó a reflujo por 24h y luego se enfrió a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ . El precipitado amarillo se filtró y lavó con propanol y metanol. producto (54 %), mp:  $210\text{ }^{\circ}\text{C}$ .  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta$  ppm: 8.13 (d,  $J = 8.5\text{ Hz}$ , 1H, Ar-H), 8.06 (s, 1H, Ar-H), 7.62 (d,  $J = 8.4\text{ Hz}$ , 1H, Ar-H), 7.43 (s, 1H,  $-\text{NH}-\text{CNHNH}_2$ ), 2.31 (s, 1H,  $-\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta$  ppm: 156.42, 146.61, 144.01, 134.62, 132.52, 122.99, 122.86, 17.82 ( $-\text{CH}_3$ ).

**N-(2-Methyl-5-nitrophenyl)-4-(pyridin-2-yl)pyrimidin-2-amine (4).** A una solución de (2) (300mg, 1.05 mmol) en propanol (5mL), se adicionó hidróxido de sodio y luego se agitó durante 10 min, se adicionó a la mezcla 3-dimethylamino-1-(pyridine-2-yl)propanone (222.6 mg, 1.2 mmol) y se llevó a reflujo durante 48 h, finalmente la mezcla se llevó a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ . El precipitado café se colectó por filtración y se lavó con solución fría de propanol y metanol. Rendimiento (92%), mp:  $190\text{ }^{\circ}\text{C}$ .  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta$  ppm: 9.16 (s, 1H,  $-\text{NH}$ ), 8.85 (d,  $J = 2.5\text{ Hz}$ , 1H, Ar-H), 8.73 (d,  $J = 4.3\text{ Hz}$ , 1H, py-H), 8.65 (d,  $J = 5.1\text{ Hz}$ , 1H, pyrimid-H), 8.34 (d,  $J = 7.8\text{ Hz}$ , 1H, py-H), 7.98 (td,  $J = 7.7, 1.8\text{ Hz}$ , 1H, py-H), 7.88 (dd,  $J = 8.4, 2.5\text{ Hz}$ , 1H, Ar-H), 7.77 (d,  $J = 5.0\text{ Hz}$ , 1H, pyrimid-H), 7.54 (dd,  $J = 7.4, 4.8\text{ Hz}$ , 1H, py-H), 7.50 (d,  $J = 8.4\text{ Hz}$ , 1H, Ar-H), 2.42 (s, 2H,  $-\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta$  ppm: 162.89, 160.25, 159.95, 153.44, 149.74, 145.95, 139.05, 138.61, 137.61, 131.34, 125.95, 121.07, 117.92, 117.28, 108.82, 18.45 ( $-\text{CH}_3$ ).

**6-methyl-N1-(4-(pyridin-2-yl)pyrimidin-2-yl)benzene-1,3-diamine (5).** A una solución de cloruro estañoso dihidratado (600 mg) en ácido clorhídrico (2ml) enfriado a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ , se agregó (4) (100 mg) en porciones mientras la solución se agitaba vigorosamente 6h, luego se llevó la mezcla a temperatura ambiente durante 6h. Se adicionó hielo molido y se basificó la mezcla, posteriormente se llevaron a cabo extracciones con acetato de etilo (Las fases orgánicas combinadas fueron sometidas a secado al vacío). Producto (70 %).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta$  ppm: 8.69 (d, 1H, py-H), 8.58 (s, 1H,  $-\text{NH}$ ), 8.50 (d,  $J = 5.0\text{ Hz}$ , 1H, pyrimid-H), 8.26 (d,  $J = 7.5\text{ Hz}$ , 1H, py-H), 7.96 (t,  $J = 7.7\text{ Hz}$ , 1H, py-H), 7.59 (d,  $J = 5.0\text{ Hz}$ , 1H, pyrimid-H), 7.51 (dd,  $J = 7.5, 4.8\text{ Hz}$ , 1H, py-H), 6.87 (d,  $J = 8.0\text{ Hz}$ , 1H, Ar-H), 6.85 (d,  $J = 1.5\text{ Hz}$ , 1H, Ar-H), 6.35 (dd,  $J = 8.0, 1.8\text{ Hz}$ , 1H, Ar-H), 4.88 (br, 2H,  $-\text{NH}_2$ ), 2.06 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta$  ppm: 162.96, 161.30, 159.63, 153.95, 149.63, 146.77, 138.19, 137.61, 130.56, 125.73, 121.19, 119.45, 111.10, 111.06, 107.17, 17.37 ( $-\text{CH}_3$ ).

**2-bromo-N-(4-methyl-3-((4-(pyridin-2-yl)pyrimidin-2-yl)amino)phenyl)benzamide (6.a).** A una solución de (5) (100 mg, 0.360 mmol) en cloroformo, se agregó 2-clorobenzoil cloruro (79 mg, 0.360 mmol), la mezcla de reacción se calentó a  $40\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 6h, el producto orgánico fue secado al vacío dando lugar a un sólido amarillo. Rendimiento (85%).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta$  ppm: 10.56 (s, 1H,  $-\text{CO-NH}$ ), 9.70 (br, 1H,  $-\text{NH}$ ), 8.78 (ddd,  $J = 4.9, 1.7, 0.8\text{ Hz}$ , 1H), 8.66 (d,  $J = 5.5\text{ Hz}$ , 1H, pyrimid-H), 8.44 (dt,  $J = 7.9, 1.1\text{ Hz}$ , 1H), 8.18 (d,  $J = 2.2\text{ Hz}$ , 1H), 8.07 (td,  $J = 7.8, 1.8\text{ Hz}$ , 1H), 7.81 (d,  $J = 5.5\text{ Hz}$ , 1H, Pyrimid-H), 7.67 (d,  $J = 7.6, 4.8, 1.3\text{ Hz}$ , 1H), 7.61-7.41 (m, 1H), 7.25 (d, 1H), 2.26 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta$  ppm: 164.85, 158.32, 156.49, 151.80, 148.82, 138.85, 137.10, 137.04, 136.54, 135.92, 131.04, 130.48, 129.93, 129.63, 128.92, 127.68, 127.26, 126.74, 122.55, 116.75, 116.26, 107.60, 17.64 ( $-\text{CH}_3$ ).

## Fase de colecta de datos cristalográficos

La colecta de los datos de difracción de rayos X se realizó en varios laboratorios del país o del exterior. En un primer paso fueron colectados los datos de los precursores necesarios para la síntesis. Después fue realizada una nueva colecta con productos que contenían el núcleo piridil-piridinil-amina y luego una última colecta de datos de productos análogos a la molécula de





imatinib (esquema 1, producto 6).

### **Fase de análisis biológico**

Fueron enviados al NCI varios productos obtenidos en síntesis. De ellos 9 compuestos fueron seleccionados para seguir en la fase *in-vitro*. Se deben seguir enviando otros productos nuevos y este proceso debe continuar, esperando tener respuestas positivas por parte del NCI.

### **Fase de preparación de manuscritos y publicación de resultados:**

A lo largo de la realización del proyecto han sido preparados manuscritos y enviados a diversas revistas para su publicación. Se anexa un último manuscrito que contiene el núcleo piridil-piridinil-amina, que está a la espera del proceso de corrección de estilo por parte del equipo de la VRI de Univalle, y después de ello someterlo a una revista especializada.

### **Resultados obtenidos**

- De acuerdo a los objetivos presentados en el proyecto, se formó un estudiante de pregrado con énfasis en el área de Cristalografía, cobijado por el programa de semilleros de investigación (Ronald Ríos). Otro estudiante (Juan Felipe Avellaneda) estará sustentando su tesis de pregrado a comienzos del mes de marzo de 2019. La demora en este proceso fue ocasionada por el paro de estudiantes a nivel nacional. En la actualidad, se está formando en el área de posgrado en Química otro estudiante (Kevin Arango).
- Se obtuvo por síntesis orgánica una cantidad satisfactoria de sistemas cristalinos (25 nuevos productos). Se dilucidó su estructura molecular y cristalina por difracción de rayos X de cristal único. Se realizaron análisis de tipo espectroscópico IR, UV-Vis, RMN, supramolecular. Se realizaron estudios de la superficie de Hirshfeld y de sus interacciones con moléculas vecinas. Adicionalmente fueron explorados los potenciales electrostáticos de cada molécula (MEP), utilizando un algoritmo complejo que utiliza el programa "Multiwfn". Se acompañaron estos estudios de cálculos teóricos paralelos que envolvían propiedades termodinámicas y análisis espectroscópico IR y UV-Vis de cada sistema molecular. Varios de estos sistemas desvelaron propiedades muy interesantes, entre ellas la aparición no muy común de enlaces intermoleculares fuertes de halógeno. Esta propiedad fue aprovechada para realizar estudios de simulación molecular (docking) enzima-substrato (ligando-receptor) y poder conocer la contribución de los enlaces de halógeno en el descubrimiento de nuevos farmacóforos. Los estudios profundos de estas interacciones no covalentes (enlaces de halógenos) han revolucionado los cálculos computacionales dirigidos al descubrimiento de nuevos medicamentos y han propiciado el trabajo sintético de estos nuevos materiales. La presencia de cadenas unidimensionales de átomos en los denominados "organic electronic compounds" es la llave para la fabricación en escala nano de dispositivos electrónicos y fotónicos por su propiedad de conducir cargas eléctricas o energía fotónica<sup>1</sup>.



Se anexan las copias de los artículos publicados en revistas especializadas relacionados con precursores necesarios para la síntesis y se anexa copia de un manuscrito de la plantilla piridil-pirimidil-amina que se presentará en los próximos días a otra revista especializada (Se está a la espera de que la VRI concrete la fecha para la entrega de este documento para una revisión “de estilo” del material). Se anexa también el esquema de otros productos de síntesis sobre los cuales se está preparando sus manuscritos para una próxima publicación en revistas especializadas. Se presenta además en el material suplementario un ejemplo de los resultados obtenidos en cálculos teóricos del nuevo material A1.

Parte de estos resultados se presentaron en el Congreso Nacional de Química, realizado en la universidad Industrial de Santander, Bucaramanga en octubre de 2017. Otros resultados fueron presentados en “Second Meeting of the Latin American Crystallographic Association” en la ciudad de Mérida, Yucatán, México<sup>2</sup>. Se anexan las copias de los pósteres presentados en estos eventos.

<sup>1</sup>Hertzsch, T., Budde, F., Weber, E., & Hulliger, J. (2002). *Angew. Chem. Int. Ed.* **41**, 2282-2284.

<sup>2</sup><https://www.iucr.org/news/newsletter/volume-25/number-1/laca-2016>

### Principales conclusiones y/o recomendaciones

El tiempo de trabajo aprobado por la universidad ha concluido. Sin embargo los productos de este proyecto seguirán apareciendo en los próximos años, dado el volumen tan grande de información, de cálculos realizados y por realizar, de diseños moleculares, simulaciones ligando-proteína adicionales, etc. Sería muy conveniente que la VRI lograra obtener licencias de **importación directa de reactivos**. Esta sería la solución para lograr tener los reactivos y solventes necesarios en una síntesis a tiempo. Otro plus importante sería abaratar este proceso ya que las compañías importadoras cobran un 300 o 400% sobre el valor que se vende en el mercado americano. Gran parte del valor que la universidad asigna en sus proyectos de investigación va a parar a manos de estas compañías.

### 4. Impactos actual o potencial:

El **impacto académico** del desarrollo de este proyecto es evidente. Su realización marca un hito en el grupo de Cristalografía en el campo relacionado con la síntesis de materiales. Diversas etapas de síntesis fueron vencidas a pesar de las dificultades presentadas en la parte experimental. El ingreso al grupo de Cristalografía del Químico Kevin Arango D. fue fundamental para la culminación de la parte experimental, lográndose los productos análogos a la molécula de Imatinib, que es el farmacóforo más utilizado en los tratamientos de la leucemia mielógena crónica. Este trabajo ayudó a cimentar la formación en Síntesis y Espectroscopia de otros estudiantes del grupo de Cristalografía, uno de ellos debe sustentar su tesis de grado el próximo mes. Parte de esta investigación viene siendo utilizada para implementar ejemplos en



los cursos de Cinética y de Elementos de Difracción de Rayos X que impartí en el pregrado y posgrado del departamento de Química.

El **impacto investigativo** es también muy importante. La obtención de materiales que se pueden aplicar como farmacóforos en una determinada enfermedad es en sí un hito que se acaba de alcanzar y que debe contribuir en la actualidad y en un futuro cercano a conocer mejor su comportamiento y su aplicación médica en un área específica.

Diversos materiales que fueron sintetizados y que se pueden utilizar como precursores en las reacciones con la plantilla piridil-pirimidil-amina han presentado excelentes propiedades químicas, físicas y biológicas. Un ejemplo de estos materiales es el 2-bromo-N-(4-metoxifenil)benzamida, que se presenta como un óptimo candidato “orgánico-electrónico” para la fabricación de dispositivos con excelentes propiedades de conducción eléctrica o fotónica a lo largo de la dirección [010]. Su análisis supramolecular, el estudio de su potencial electrostático molecular (MEP) y cálculos de simulación molecular (docking) lo colocan como un excelente material farmacéutico que se puede utilizar como analgésico sin causar úlcera gástrica al paciente por sus propiedades inhibitorias de la enzima ciclooxigenasa (COX-1). En verdad, esta molécula al actuar como ligando en el bolsillo activo de la proteína forma dos enlaces con la Ser530. Un enlace de hidrógeno O-H...O y un enlace de halógeno C-Br...O con una distancia Br...O de 3.20 Å. En la actualidad este material está siendo vinculado por síntesis en la plantilla piridil-pirimidil-amina para analizar sus propiedades como farmacóforo, en diversas áreas en que pueda aplicarse.

### Desarrollos futuros

El impacto investigativo como puede verse no se ciñe necesariamente al tiempo en que se ha trabajado en este proyecto, sino que se proyecta para continuar con este objetivo más hacia el futuro. Los diversos sistemas obtenidos en este proyecto análogos al imatinib (ver lista) seguirán siendo analizados y estudiados profundamente en nuestro grupo de investigación para indicar más hacia el futuro cuál de ellos pueden ser los más indicados para aplicarlos en el área de la inhibición de la proteína responsable por la leucemia mielógena.

Sistemas moleculares adicionales que fueron sintetizados en nuestro Grupo y que fueron integrados a la plantilla piridil-pirimidil-amina, deberán mostrar excelentes resultados por sus propiedades físicas en forma aislada. El sistema 2-bromo-N-(4-metoxifenil)benzamida, deberá aumentar su tamaño para someterlo a pruebas físicas y análisis de conductividad eléctrica y análisis fotónico. Su comportamiento anisotrópico en el estado cristalino debe redundar en la aparición de nuevas e interesantes propiedades que se irán descubriendo más hacia el futuro, lo que podría llevar a obtener la correspondiente patente.

### 5. Productos:



**Tabla No. 1. Cantidad y tipo de productos pactados en el Acta de Trabajo y Compromiso y productos finalmente presentados**

TIPO DE PRODUCTOS	No. de PRODUCTOS PACTADOS				No. de PRODUCTOS PRESENTADOS			
<b>Productos de nuevos conocimientos</b>								
Artículo en revista ISI-SCOPUS:	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4
		1			1	1	2	2
Artículo completo publicado en revistas indexadas	A1	A2	B	C	A1	A2	B	C
		1			1	1	2	2
Libros de autor que publiquen resultados de investigación								
Capítulos en libros que publican resultados de investigación								
Productos o procesos tecnológicos patentados o registrados								
<input type="checkbox"/> Prototipos y patentes								
<input type="checkbox"/> Software								
Productos o procesos tecnológicos usualmente no patentables o protegidos por secreto industrial								
Normas basadas en resultados de investigación								
<b>Formación de recursos humanos</b>	No. de estudiantes vinculados	No. de tesis			No. de estudiantes Vinculados	No. De tesis		
Estudiantes de pregrado	1	1			1	1		
Semillero de Investigación	1	1			1	1		
Estudiantes de maestría	1	1			1	1		
Estudiantes de doctorado								
Joven investigador								
<b>Productos de divulgación</b>								



TIPO DE PRODUCTOS	No. de PRODUCTOS PACTADOS		No. de PRODUCTOS PRESENTADOS	
	No. de ponencias nacionales	No. de ponencias internacionales	No. de ponencias nacionales	No. de ponencias internacionales
Publicaciones en revistas no indexadas				
Ponencias presentadas en eventos (congresos, seminarios, coloquios, foros)				
<b>Propuesta de investigación</b>	1	1	2	1
Propuestas presentadas en convocatorias externas para búsqueda de financiación.		1	1	

**Tabla No. 2. Detalle de productos**

Tipo de producto:	Artículo
Nombre General:	(E)-1-(2-Aminophenyl)-3-(4-chlorophenyl) prop-2-en-1-one.
Nombre Particular:	N/A
Ciudad y fechas:	EISSN 1422-8599. Basel, Switzerland. 15-10-2016.
Participantes:	Rodrigo Abonia, Lorena Cabrera, Jairo Quiroga, Braulio Insuasty, <b>Rodolfo Moreno-Fuquen</b> and Alan R. Kennedy.
Sitio de información:	VRI, Biblioteca Central
Formas organizativas:	Grupo de Investigación de Cristalografía.

Tipo de producto:	Artículo.
Nombre General:	(5-Chloroquinolin-8-yl)-2-fluorobenzoate. The Halogen Bond as a Structure Director.
Nombre Particular:	N/A
Ciudad y fechas:	EISSN 1422-8599. Basel, Switzerland. 09-03-2017.
Participantes:	<b>Rodolfo Moreno-Fuquen</b> , Juan Carlos Castillo, Rodrigo Abonía, Jaime Portilla and José Antonio Henao.
Sitio de información:	VRI, Biblioteca Central
Formas organizativas:	Grupo de Investigación de Cristalografía.



Tipo de producto:	Artículo
Nombre General:	Order-disorder phase transition induced by proton transfer in a co-crystal of 2,4-dichlorobenzoic acid and trimethylamine N-oxide.
Nombre Particular:	N/A
Ciudad y fechas:	ISSN 1466-8033, Cambridge, UK. 01-06-2017.
Participantes:	R. F. D'Vries, <b>R. Moreno-Fuquen</b> , I. Camps, A. P. Ayala, A. R. Kennedy, E. W. Reinheimer and J. Ellena
Sitio de información:	VRI, Biblioteca Central
Formas organizativas:	Grupo de Investigación de Cristalografía.

Tipo de producto:	Artículo
Nombre General:	Presence of $\pi \dots \pi$ and C-H... $\pi$ interactions in the new Schiff base 2- $\{(E)-[(3\text{-tert-butyl-1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)imino]methyl}\}$ phenol: Experimental and DFT computational studies.
Nombre Particular:	N/A
Ciudad y fechas:	ISSN: 0022-2860. The Netherlands. 30-08-2017.
Participantes:	<b>Rodolfo Moreno-Fuquen</b> , Fernando Cuenú, John Eduard Torres, Gala De la Vega, Esperanza Galarza, Rodrigo Abonía, Alan R. Kennedy
Sitio de información:	VRI, Biblioteca Central
Formas organizativas:	Grupo de Investigación de Cristalografía.

Tipo de producto:	Artículo
Nombre General:	Application of a catalyst-free Domino Mannich/Friedel-Crafts alkylation reaction for the synthesis of novel tetrahydroquinolines of potential antitumor activity.
Nombre Particular:	N/A
Ciudad y fechas:	ISSN 0040 4020. The Netherlands. 12-01-2018.
Participantes:	Juan-Carlos Castillo, Elizabeth Jiménez, Jaime Portilla, Braulio Insuasty, Jairo Quiroga, <b>Rodolfo Moreno-Fuquen</b> , Alan R. Kennedy, Rodrigo Abonía
Sitio de información:	VRI, Biblioteca Central
Formas organizativas:	Grupo de Investigación de Cristalografía.



---

Firma del investigador principal

---

VoBo. Vicedecano de Investigaciones

*Por favor presente su informe impreso y en formato digital en hoja tamaño carta, letra arial 11, con espacios de 1 1/2*

Artículos publicados.

1. - Rodrigo Abonia, Lorena Cabrera, Jairo Quiroga, Braulio Insuasty, **Rodolfo Moreno-Fuquen** and Alan R. Kennedy. (E)-1-(2-Aminophenyl)-3-(4-chlorophenyl) prop-2-en-1-one. **Molbank** 2016, 2016, M911; doi:10.3390/M911.
2. - **Rodolfo Moreno-Fuquen**, Juan Carlos Castillo, Rodrigo Abonía, Jaime Portilla and José Antonio Henao. (5-Chloroquinolin-8-yl)-2-fluorobenzoate. The Halogen Bond as a Structure Director. **Molbank** 2017, 2017, M934; doi:10.3390/M934.
3. - R. F. D'Vries, **R. Moreno-Fuquen**, I. Camps, A. P. Ayala, A. R. Kennedy, E. W. Reinheimer and J. Ellena. Order–disorder phase transition induced by proton transfer in a co-crystal of 2,4-dichlorobenzoic acid and trimethylamine N-oxide. **CrystEngComm. The Royal Society of Chemistry**, 2017, 19, 3753–3759.
4. - **Rodolfo Moreno-Fuquen**, Fernando Cuenú, John Eduard Torres, Gala De la Vega, Esperanza Galarza, Rodrigo Abonía, Alan R. Kennedy. Presence of  $\pi \dots \pi$  and C-H...  $\pi$  interactions in the new Schiff base 2-[(E)-[(3-tert-butyl-1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)imino]methyl]phenol: Experimental and DFT computational studies. **Journal of Molecular Structure**, 1150 (2017) 366-373.
5. - Juan-Carlos Castillo, Elizabeth Jiménez, Jaime Portilla, Braulio Insuasty, Jairo Quiroga, **Rodolfo Moreno-Fuquen**, Alan R. Kennedy, Rodrigo Abonia. Application of a catalyst-free Domino Mannich/Friedel-Crafts alkylation reaction for the synthesis of novel tetrahydroquinolines of potential antitumor activity. **Tetrahedron** 74 (2018) 932-947.
6. – Fernando Cuenú a, Andrés Restrepo-Acevedo, María Isabel-Murillo, John Eduard Torres, **Rodolfo Moreno-Fuquen**, Rodrigo Abonia, Alan R. Kennedy, Juan Carlos Tenorio, Christian W. Lehmann. Synthesis, structural characterization, and theoretical studies of new pyrazole (E)-2-[[5-(tert-butyl)-1H-pyrazol-3-yl]imino]methyl]phenol and (E)-2-[[1-(4-bromophenyl)-3-(tert-butyl)-1H-pyrazol-5-yl] imino]methyl]phenol. **Journal of Molecular Structure** 1184 (2019) 59-71.
7. – Manuscrito sobre propiedades de la plantilla piridil-pirimidil-amina en revisión de estilo en la VRI.