



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE
SAN LUIS POTOSÍ**

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

**CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y
ESTUDIOS DE POSGRADO**



**“SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN ESPECTROSCÓPICA DE NUEVAS
QUINOLONAS TRICICLICAS.”**

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE:

DOCTOR EN CIENCIAS QUÍMICAS

PRESENTA:

M.C.Q. PEDRAZA ALVAREZ ALBERTO

DIRECTOR DE TESIS:

DRA. LEYVA RAMOS SOCORRO

SAN LUIS POTOSÍ, SLP. NOVIEMBRE DE 2022.



El presente trabajo de investigación se realizó en el Laboratorio de Síntesis Orgánica perteneciente al Centro de Investigación y Estudios de Posgrado (CIEP) de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, bajo la dirección de la Dra. Socorro Leyva Ramos, contando con el financiamiento de la beca de Doctorado con registro CONACyT No 483814, CVU 483814.

El Programa de Doctorado en Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, pertenece al Programa Nacional de Posgrados de Calidad (PNPC) del Consejo Nacional de Ciencias y Tecnología (CONACyT), registro No 520 en el nivel Consolidado.



SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN ESPECTROSCÓPICA DE NUEVAS
QUINOLONAS TRICICLICAS por PEDRAZA ALVAREZ ALBERTO se distribuye bajo
una Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0
Internacional.



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE
SAN LUIS POTOSÍ
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y
ESTUDIOS DE POSGRADO**



**“SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN ESPECTROSCÓPICA DE NUEVAS
QUINOLONAS TRICICLICAS.”**

**TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE:
DOCTOR EN CIENCIAS QUÍMICAS**

**PRESENTA:
M.C.Q. PEDRAZA ALVAREZ ALBERTO**

**DIRECTOR DE TESIS:
DRA. LEYVA RAMOS SOCORRO**

SINODALES:

DRA. SOCORRO LEYVA RAMOS _____

DR. HIRAM HERNÁNDEZ LÓPEZ _____

DR. JAIME CARDOSO ORTIZ _____

DR. CESAR FERNANDO AZAEL GÓMEZ DURÁN _____

DRA. SARAI VEGA RODRÍGUEZ _____

SAN LUIS POTOSÍ, SLP. NOVIEMBRE DE 2022.

San Luis Potosí, SLP.,
4 de Noviembre de 2022

Comité Académico del Posgrado en Ciencias Químicas
Facultad de Ciencias Químicas, UASLP
Presente.

Por medio de la presente comunicamos que la tesis llevada a cabo por el alumno de Doctorado M.C.Q. Alberto Pedraza Alvarez, titulada: "Síntesis y caracterización espectroscópica de nuevas quinolonas tricíclicas," ha sido concluida y aprobada por el comité tutorial para iniciar los trámites correspondientes a su titulación. El examen de grado tendrá lugar el próximo 25 de noviembre del presente año a las 12:00 hrs, en la sala audiovisual adjunta a la hemeroteca de la Facultad de Ciencias Químicas de la UASLP.

Atentamente



Dra. Socorro Leyva Ramos

Directora de Tesis



Dr. Luis Chacón García

Miembro del Comité Tutelar



Dr. Hiram Hernández López

Miembro del Comité Tutelar Extendido

1. Agradecimientos

- ❖ A Dios por haberme dado la oportunidad de poder llevar a cabo mis estudios.
- ❖ A mis padres porque siempre me apoyaron y creyeron en mí.
- ❖ A la Dra. Socorro Leyva que gracias a su confianza pude ocupar un lugar en el posgrado y por los conocimientos académicos recibidos en sus cursos, así como también por sus charlas, de cómo afrontar los obstáculos y pruebas que nos presenta la vida.
- ❖ A la Dra. Kim Baines y a todo su equipo de trabajo, muchas gracias por el soporte en la caracterización de los compuestos.
- ❖ A mis maestros de posgrado por los conocimientos recibidos durante los cursos.
- ❖ A mi esposa y mi hijo que siempre estuvieron a mi lado para darme ánimos y recordarme que abandonar no es una opción.
- ❖ A mis amigos Adrián, Julio y Toño que, aunque se encuentran lejos, siempre hubo manera de comunicarnos, gracias por sus consejos y por los artículos que me proporcionaron.

2. Índice

2.1. Índice general

Contenido	Página
1. Agradecimientos.....	IV
2. Índice.....	VI
2.1. Índice general.....	VII
2.2. Índice de figuras.....	IX
2.3. Índice de tablas.....	X
3. Abreviaturas.....	XI
4. Resumen.....	XIII
5. Abstract.....	XIV
6. Antecedentes.....	15
6.1. Quinolonas.....	16
6.1.1. Clasificación de las fluoroquinolonas.....	17
6.1.2. Relación entre la estructura y la actividad de las fluoroquinolonas.....	18
6.1.3. Mecanismos de acción y de resistencia hacia las fluoroquinolonas.....	19
6.1.4. Síntesis de fluoroquinolonas.....	20
6.2. Benzofuroxanos.....	22
6.2.1. Bioactividad de los benzofuroxanos.....	26
6.3. Quinoxalinas.....	28
6.3.1. Síntesis de quinoxalinas.....	28
6.3.2. Actividad biológica de las quinoxalinas.....	30
6.3.3. 1,4-di- <i>N</i> -óxidos de quinoxalina.....	31
6.3.3.1. Reactividad de 1,4-di- <i>N</i> -óxido de quinoxalinas.....	33
6.3.3.2. Bioactividad de los 1,4-di- <i>N</i> -óxidos de quinoxalina.....	35
7. Hipótesis y objetivos.....	38
7.1. Hipótesis.....	39
7.2. Objetivos particulares.....	39
8. Justificación.....	40
9. Técnicas de caracterización.....	42
9.1. Determinación del punto de fusión (p.f.).....	43
9.2. Espectroscopía de Infrarrojo (IR).....	43
9.3. Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear (RMN).....	44
10. Reactivos y solventes.....	45
11. Metodología.....	47
11.1. Síntesis de moléculas base.....	49
11.1.1. Síntesis de fluoroquinolonas por vía Gould-Jacobs.....	49

11.1.1.1. Síntesis de 89, 90 y 91	49
11.1.1.2. Síntesis de 92, 93 y 94	49
11.1.1.3. Síntesis de 95, 96 y 83	49
11.1.2. Síntesis de aminonitrofluoroquinolonas.	50
11.1.2.1. Síntesis de 98, 99 y 100	50
11.1.2.2. Síntesis de 101 y 102	51
11.1.2.3. Síntesis de 103 y 104	51
11.1.2.4. Síntesis de 105 y 106	51
11.1.2.4.1. Vía 101 y 102	51
11.1.2.4.2. Vía 103 y 104	53
11.1.2.5. Síntesis de 84 y 85	53
11.2. Síntesis de híbridos de benzofuroxanos.	53
11.2.1. Síntesis de 6-azido-7-nitroquinolona 107	53
11.2.2. Síntesis de híbrido de benzofuroxano 78	53
11.2.3. Síntesis de híbridos de benzofuroxano 79 y 80	54
11.3. Síntesis de híbridos de 1,4-di- <i>N</i> -óxidos de quinoxalina 81 y 82	54
12. Discusión de resultados.....	56
12.1. Síntesis de moléculas base.	57
12.1.1. Síntesis de fluoroquinolonas por vía Gould-Jacobs.....	57
12.1.2. Síntesis de aminonitrofluoroquinolonas.	57
12.2. Síntesis de híbrido de benzofuroxano 78	57
12.3. Síntesis de híbridos de benzofuroxano 79 y 80	58
12.4. Síntesis de híbridos de 1,4-di- <i>N</i> -óxidos de quinoxalina 81 y 82	58
13. Conclusiones.....	59
14. Bibliografía	61
15. Artículos.....	73

2.2. Índice de figuras

Contenido	Página
1. Estructura general de las quinolonas.....	16
2. Fluoroquinolonas representativas de cada generación.....	17
3. Síntesis de Gould-Jacobs.....	21
4. Estructura general de los benzofuroxanos.....	22
5. Síntesis del mismo compuesto a partir de materias primas diferentes.....	22
6. Tautomerismo presentado por el benzofuroxano.....	23
7. Tautómeros predominantes.....	23
8. Principales rutas empleadas para la síntesis de benzofuroxanos.....	24
9. Reacciones en el anillo de benceno de los benzofuroxanos.....	24
10. Principales reacciones en el anillo de 2-oxo-1,2,5 oxadiazol de los benzofuroxanos.....	26
11. Benzofuroxanos con actividad biológica.....	27
12. Estructura general de las quinoxalinas.....	28
13. Síntesis comúnmente empleada para la obtención de quinoxalinas.....	28
14. Síntesis de quinoxalina empleando un compuesto cetno- α -halogenado.....	29
15. Síntesis de quinoxalinas empleando 2-nitroanilina, 1,2-dinitrobenceno y benzofuroxano.....	29
16. Derivados bioactivos de quinoxalina.....	30
17. Actividad biológica de algunos derivados de quinoxalina.....	31
18. Estructura general de los 1,4-di- <i>N</i> -óxidos de quinoxalina.....	31
19. Metodologías empleadas para la obtención de 1,4-di- <i>N</i> -óxidos de quinoxalina.....	32
20. <i>N</i> -desoxigenación de 1,4-di- <i>N</i> -óxidos de quinoxalina.....	34
21. Formación de complejos organometálicos de 1,4-di- <i>N</i> -óxido de quinoxalinas.....	34
22. Síntesis de estructura tricíclica basada en 1,4-di- <i>N</i> -óxido de quinoxalina.....	35
23. Transformación fotoquímica de 1,4-di- <i>N</i> -óxido de quinoxalina.....	35
24. Actividad biológica de algunos derivados de 1,4-di- <i>N</i> -óxidos de quinoxalina.....	36
25. Derivados de di- <i>N</i> -oxidados con actividad anticancerígena.....	37
26. Moléculas objetivo.....	39
27. Metodología de Gould-Jacobs empleada para la síntesis de 7-(fluoro/cloro/nitro) fluoroquinolonas.....	50
28. Metodología empleada en la síntesis de 7-amino-8-nitrofluoroquinolonas 84 y 85.....	52

29. Metodología empleada en la síntesis del híbrido de benzofuroxano 78	53
30. Metodología empleada en la síntesis de los híbridos de benzofuroxano 79 y 80	54
31. Metodología empleada en la síntesis de los híbridos de 1,4-di- <i>N</i> -óxidos de quinoxalina 82 y 83	55

2.3. Índice de tablas

Contenido	Página
1. Clasificación y características de las fluoroquinolonas.....	18
2. Relación entre la naturaleza y la posición de los sustituyentes y la actividad biológica	19
3. Reacciones en el anillo de benceno de los benzofuroxanos.....	25
4. Reactivos y solventes utilizados en esta tesis.	46
5. Moléculas objetivo para cada etapa de la investigación.....	48

3. Abreviaturas

ADN	Ácido desoxirribonucleico
A _E	Adición electrofílica
CC	Cromatografía en columna
CCF	Cromatografía en capa fina
CE	Concentración efectiva
CE ₉₀	Concentración efectiva 90%
CMI	Concentración mínima inhibitoria
DIBAL	Hidruro de diisobutilaluminio y litio
DMF	Dimetil formamida
EM	Espectrometría de Masas
FQ	Fluoroquinolona
Gyr	Girasa
IR	Infrarrojo
MDV-TB	Tuberculosis multiresistente
MIC	Concentración mínima inhibitoria
NO	Óxido nitroso
OMS	Organización Mundial de la Salud
p.f.	punto de fusión
PMBA	<i>p</i> -metoxibencilamina
ppm	Partes por millón
RMN	Resonancia magnética nuclear
S _E Ar	Sustitución electrofílica aromática
S _N Ar	Sustitución nucleofílica aromática
S _N 2	Sustitución nucleofílica bimolecular
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano

4. Resumen

La ciprofloxacina y la norfloxacina son antibióticos representativos de la segunda generación de la familia de las fluoroquinolonas, se encuentran indicadas para el tratamiento de infecciones del tracto urinario, sistema respiratorio y de tejidos blandos. Modificaciones en estos fármacos pueden ampliar y/o potenciar su actividad biológica, así como provocar la transformación de un antibacteriano en un agente anticanceroso o viral.

Además de las fluoroquinolonas, existen otros compuestos aromáticos que presentan interesantes aplicaciones farmacológicas, como son los benzofuroxanos y los 1,4-di-*N*-óxidos de quinoxalina. Los benzofuroxanos se utilizan en la curación de enfermedades bacterianas, fúngicas y virales, pero la mayoría de sus estudios biológicos están enfocados al tratamiento de enfermedades parasitarias. Los 1,4-di-*N*-óxidos de quinoxalina exhiben una gran variedad de actividades farmacológicas utilizándose como antituberculosos, antibacteriales, antifúngicos y anticancerígenos.

El presente trabajo plantea una ruta para la síntesis de derivados de dos fluoroquinolonas comerciales: ciprofloxacina y norfloxacina, fusionadas a benzofuroxano y a 1,4-di-*N*-óxido de quinoxalina, para el desarrollo de nuevos fármacos donde se combine dos diferentes farmacóforos en una sola molécula, para general derivados que puedan tener diversos sitios receptores, que son responsables de la actividad biológica. Todos los intermediarios y productos fueron caracterizados por espectroscopia de IR y RMN de ^1H , ^{13}C , ^{19}F .

Palabras clave: Fluoroquinolonas, benzofuroxanos, 1,4-di-*N*-óxidos de quinoxalina, híbridos, síntesis.

5. Abstract

Ciprofloxacin and norfloxacin are representative antibiotics of the second generation of the fluoroquinolone family. They are indicated for the treatment of urinary tract, respiratory system and soft tissue infections. Modifications in these drugs can expand and/or enhance their biological activity, as well as, cause the transformation of an antibacterial into an anticancer or viral agent.

In addition to fluoroquinolones, there are other aromatic compounds that have interesting pharmacological applications, such as benzofuroxans and quinoxaline 1,4-di-*N*-oxides. Benzofuroxans are used in the cure of bacterial, fungal and viral diseases, but most of their biological studies are focused on the treatment of helminthic diseases. Quinoxaline 1,4-di-*N*-oxides exhibit a wide variety of pharmacological activities, being used as antituberculous, antibacterial, antifungal and anticancer agents.

The present work proposed a route for the synthesis of derivatives of two commercial fluoroquinolones: ciprofloxacin and norfloxacin, fused to benzofuroxane and quinoxaline 1,4-di-*N*-oxides, for the development of new drugs, where two different pharmacophores are combined in a single molecule, to generate derivatives that may have various receptor sites, which are responsible for biological activity. All intermediates and products were characterized by IR and ^1H , ^{13}C , ^{19}F NMR.

Keywords: Fluoroquinolones, benzofuroxanes, quinoxaline 1,4-di-*N*-óxides, hybrids, synthesis.

6. Antecedentes

6.1. Quinolonas.

Las quinolonas son un amplio y heterogéneo grupo de antibióticos de origen sintético. Aunque sus derivados son muy diversos, su estructura base está compuesta de un anillo aromático A de ácido 1-sustituido-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico fusionado a un homociclo de benceno B como se muestra en la figura 1.¹⁻⁵

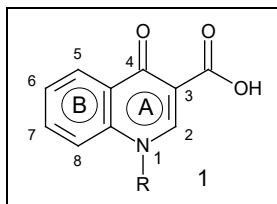


Figura 1. Estructura general de las quinolonas.

Las quinolonas fueron descubiertas de forma accidental en 1955 en la ruta de síntesis de la cloroquina, teniendo propiedades antibióticas en contra de bacterias Gram (-). En 1962, se sintetizó el ácido 1-etil-7-metil-4-oxo-[1,8]naftiridin-3-carboxílico bajo el nombre común de ácido nalidíxico **2**, convirtiéndose en el primer miembro de esta familia de antibióticos. Dos años después en 1964, estaba siendo comercializado a nivel mundial para el tratamiento de infecciones de conductos urinarios.^{2,3}

A partir de su descubrimiento, se han generado numerosos trabajos sobre el estudio biológico y la modificación de las quinolonas, tratando de mejorar sus propiedades farmacocinéticas, farmacodinámicas y ampliar su espectro de acción hacia otras bacterias patógenas, esto dio como resultado un gran número de compuestos, los cuales fueron clasificados en generaciones de acuerdo con su espectro de actividad.¹⁻

10

Las quinolonas más potentes presentan heterociclos de aminas en C7 y flúor en C6, esta última variación marco un parteaguas en el desarrollo de las quinolonas, indicando que era necesario ese halógeno; siendo renombrada, esta familia de compuestos como fluoroquinolonas.^{8,9}

6.1.1. Clasificación de las Fluoroquinolonas.

De forma similar a las cefalosporinas, las fluoroquinolonas han sido clasificadas de acuerdo con su espectro de actividad en generaciones.¹⁰

A pesar de ser la fluoroquinolona más antigua, el ácido nalidíxico **2** es el antibiótico más representativo de la primera generación, siendo aún comercializado para el tratamiento de infecciones en vías urinarias. Dentro de la segunda generación se encuentran la norfloxacin **3** y la ciprofloxacina **4**, fármacos que ya incluyen el flúor en la posición C6 de su estructura, ambas se encuentran entre los 100 medicamentos más utilizados en Estados Unidos. Para la tercera y cuarta generación, los compuestos más representativos son la levofloxacina **5** y la moxifloxacina **6** respectivamente.¹⁰⁻¹⁵

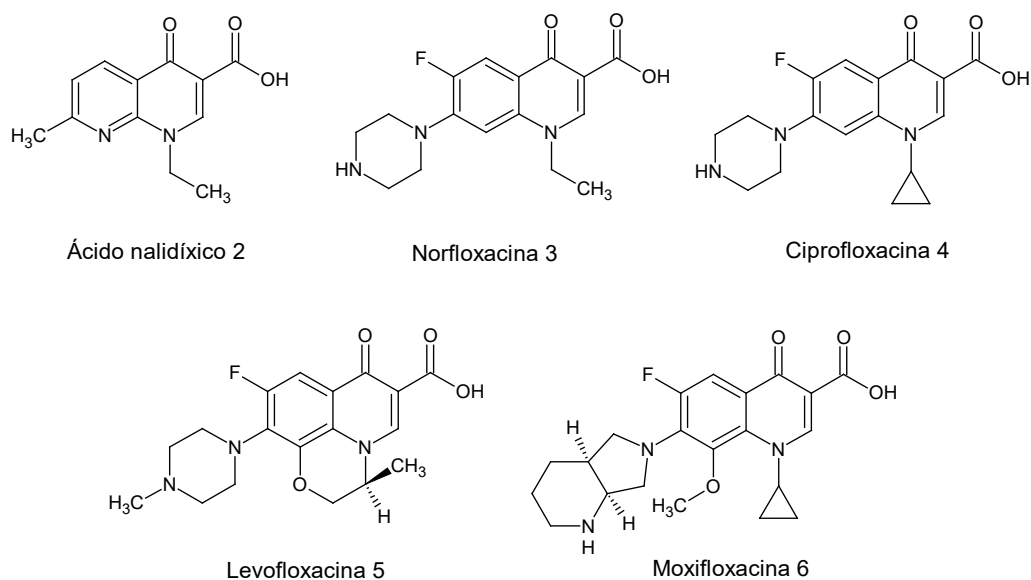


Figura 2. Fluoroquinolonas representativas de cada generación.

En la tabla I se encuentra la clasificación de las fluoroquinolonas, así como algunas de sus características más importantes y los tratamientos para los cuales están indicadas.¹⁵⁻¹⁹

Tabla 1. Clasificación y características de las fluoroquinolonas.

Generación	Antibióticos	Características.	Tratamiento
Primera	ácido nalidíxico ácido oxolínico ácido oxolínico ácido piromídico ácido pipemídico cinoxacina rosoxacina	Espectro limitado, antibacterianos contra enterobacterias y algunas presentan actividad moderada frente a microorganismos Gram (+)	Su uso está limitado a enfermedades del sistema urinario.
Segunda	ciprofloxacina ofloxacina norfloxacina pefloxacina feroxacina enoxacina lomefloxacina rufloxacina nadifloxacina	Se introdujo el halógeno flúor en la posición 6 de la quinolona. Mejoro la biodisponibilidad. Aumentó su espectro de acción contra bacterias Gram (-) y se incrementó moderadamente la actividad frente a bacterias Gram (+).	Utilizadas para tratar infecciones de vías respiratorias, de transmisión sexual, osteoarticulares, digestivas y de tejidos blandos.
Tercera	levofloxacina pazufloxacina grefloxacina gatifloxacina sparfloxacina temafloxacina tosufloxacina	Mantienen características de la segunda generación y mejora su actividad ante patógenos atípicos, bacterias anaerobias y Gram (+). Se mejora la absorción por vía oral, aumentando su concentración en tejidos.	Usadas para tratar infecciones de transmisión sexual, gastrointestinales, óseas, de piel, osteoarticulares, de tejidos blandos y de tracto respiratorio.
Cuarta	moxifloxacina clinafloxacina sitafloxacina trovafloxacina prulifloxacina	Características de absorción y distribución similares a las de tercera generación. Mejor actividad en contra de microorganismos Gram (+) así como actividad anti aeróbica.	Indicadas para el tratar infecciones polimicrobianas intraabdominales, osteoarticulares, óseas y respiratorias.

6.1.2. Relación entre la estructura y la actividad de las fluoroquinolonas.

La actividad biológica que presentan las fluoroquinolonas, está altamente relacionada con su estructura, cada uno de los sustituyentes que presentan estos antibióticos modula diferentes propiedades, que en conjunto generan las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de la molécula. En la tabla 2 se presenta un resumen de las propiedades que rigen cada una de las posiciones de las fluoroquinolonas, así como algunos de los sustituyentes que se han evaluado para la optimización de su actividad.¹⁸⁻²⁴

Aunque cada posición dota de características a cada una de las moléculas, es importante mencionar que la actividad resultante es un conjunto de las propiedades individuales que aporta cada uno de los sustituyentes.²⁵⁻²⁹

Tabla 2. Relación entre la naturaleza y la posición de los sustituyentes y la actividad biológica de las quinolonas.

Posición	Sustituyentes	Características
1	Etilo, ciclopropilo, t-butilo, anillo aromático difluorado y cadenas unidas a C8 o C2 formando tricíclicos.	Amplia el espectro contra Gram (-) y mejora algunos aspectos farmacocinéticos.
2	Nitrógeno y anillos de 4 miembros con azufre (no presentaron un aumento en su actividad)	En esta posición está un hidrógeno.
3	Ácido carboxílico	Son esenciales, se ha comprobado que modificaciones en estas posiciones cancelan la actividad antimicrobiana.
4	Grupo cetona	
5	Amino, nitro, halógenos y alquilos	Potencia y mejora la actividad en contra de microorganismos Gram (+)
6	Hidrógeno, nitrógeno, halógenos, metilo, metanotiol, ciano y nitro.	Controla la potencia antibacteriana, las quinolonas de mayor importancia contienen flúor
7	Heterocíclicos de cinco y seis miembros tienen mayor actividad antibacteriana.	Aumentan el espectro de acción, la potencia y las propiedades farmacocinéticas.
8	Flúor, cloro, etóxido.	Aumenta la actividad en microorganismos anaerobios y aspectos farmacológicos.

6.1.3. Mecanismos de acción y de resistencia hacia las fluoroquinolonas.

La forma en la que actúan estos medicamentos es mediante la inhibición de la acción de la topoisomerasa IV en bacterias Gram (+) y la topoisomerasa II en bacterias Gram (-). La topoisomerasa II es la enzima encargada de liberar la tensión generada por la apertura de la doble cadena de ADN durante su desenrollamiento en la fase de replicación del ADN. Las fluoroquinolonas se unen al complejo ADN-topoisomerasa II, dando un tiempo de vida lo suficientemente largo para generar la muerte celular.³⁰⁻³²

El uso generalizado de las fluoroquinolonas ha desencadenado que los microorganismos generen resistencia a esta familia de antibióticos. Existen diferentes mecanismos de resistencia que presentan las bacterias para hacer frente a las fluoroquinolonas: disminución en la permeabilidad, sistemas de expulsión de fármacos y modificación de los genes que codifican las topoisomerasas. Este último mecanismo es bastante complejo; por ejemplo, la topoisomerasa II está conformada por cuatro subunidades: dos A y dos B, este mecanismo de resistencia describe mutaciones en los genes que codifican los aminoácidos serina 83 y ácido aspártico 87 de la subunidad A, provocando la pérdida de los sitios de unión con las fluoroquinolonas.³²⁻³⁸

6.1.4. Síntesis de fluoroquinolonas.

Existen diferentes rutas para sintetizar fluoroquinolonas, la principal metodología y en la que están basadas muchas otras, es la síntesis de Gould-Jacobs. Esta ruta describe en primera instancia una reacción de adición-eliminación entre una anilina sustituida **7** y etoximetilen-malonato de dietilo **8**, generando un intermediario tipo acrilato **9**, el cual es ciclado a alta temperatura para formar la quinolona **10**.^{39,40}

En un siguiente paso se realiza la *N*-alquilación de la quinolona **10** empleando alcanos halogenados como el yoduro de metilo para formar la quinolona *N*-sustituida **11**. Finalmente se realiza la hidrólisis ácida sobre el grupo carbonilo en C3, generando la quinolona **12**.^{41,42}

Cuando se utilizan anilinas di-halogenadas como la 3-cloro-4-fluoroanilina, es posible obtener fluoroquinolonas con flúor y cloro en las posiciones C6 y C7 de la quinolona respectivamente, en ese caso, en la posición C7 puede realizarse una sustitución nucleofílica aromática empleando diaminas cíclicas como la piperazina, las cuales han mostrado aumentar la potencia de las fluoroquinolonas.⁴³⁻⁴⁵

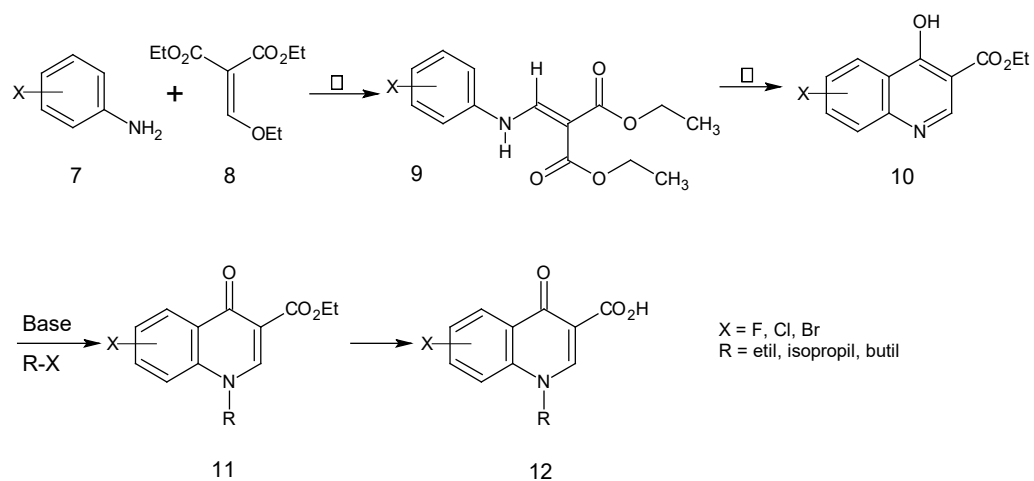


Figura 3. Síntesis de Gould-Jacobs.

6.2. Benzofuroxanos.

Los benzofuroxanos **13** son biciclos aromáticos formados por benceno unido a un heterociclo *N* oxidado de 1,2,5 oxadiazol, a pesar de que fueron descubiertos alrededor de 1892, no fue sino hasta 1912 que su estructura pudo ser definida.⁴⁶

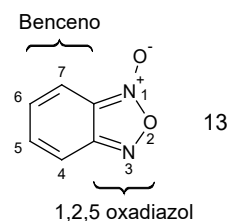


Figura 4. Estructura general de los benzofuroxanos.

La dificultad para describir la estructura de los benzofuroxanos surgió cuando al realizarse la síntesis de estos compuestos, empleando dos materias primas diferentes, se observó la formación del mismo compuesto (figura 5). Por lo tanto, era necesario establecer una estructura que explicará la transformación entre los productos. Aunque varias estructuras fueron propuestas, no explicaban la conversión de productos y/o el carácter altamente oxidativo de los benzofuroxanos.⁴⁶⁻⁴⁹

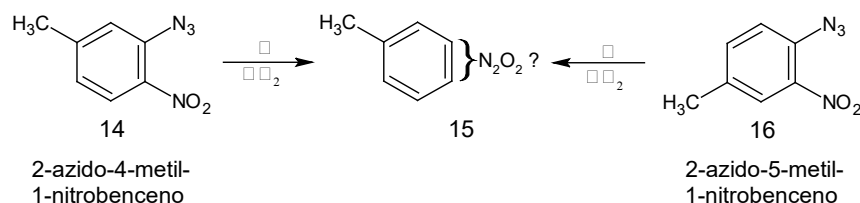


Figura 5. Síntesis del mismo compuesto a partir de materias primas diferentes.

Fue hasta 1912, que los investigadores Green y Rowe propusieron una estructura que se interconvertía rápidamente entre dos tautómeros **13a** y **13b**, pasando por un intermediario 1,2-dinitrosobenceno **17**, estudios posteriores de resonancia magnética nuclear comprobaron la estructura del benzofuroxano.^{47,50}

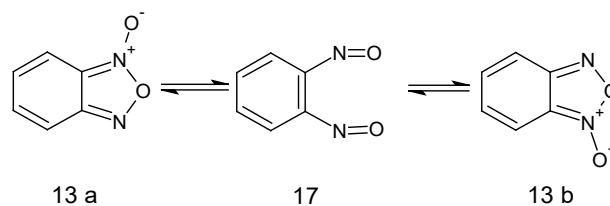


Figura 6. Tautomerismo presentado por el benzofuroxano.

En general el equilibrio, está desplazado hacia uno de los dos tautómeros y esto dependerá de factores como: la temperatura, el solvente y primordialmente la naturaleza electrónica y posición de los sustituyentes. Para grupos electroattractores en la posición 6 o 5 del benzofuroxano, se favorecerá el tautómero **18** mientras que para grupos electrodonadores en las mismas posiciones, se ve favorecido el tautómero **19**.^{51,52}

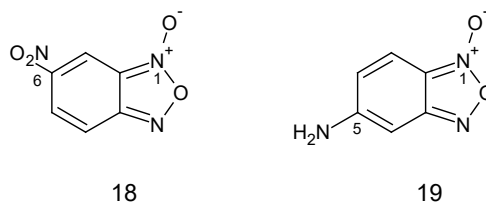


Figura 7. Tautómeros predominantes.

La síntesis de estos compuestos es relativamente sencilla, las metodologías más comunes incluyen la ciclación térmica o fotoquímica de derivados de o-nitro-azida aromática **20** a temperaturas menores a los 200 °C. Otra metodología para la obtención de benzofuroxanos es la ciclo-oxidación de o-nitroanilinas **21** mediante hipoclorito de sodio en medio alcalino o bien empleando yoduro de fenilacetato, obteniendo rendimientos que van de moderados a buenos.^{46, 50-52}

También se ha descrito la síntesis de benzofuroxanos mediante la ciclo-oxidación de derivados de dioxima de o-quinona **22** en presencia de agentes oxidantes como el hipoclorito de sodio.^{46, 50-52}

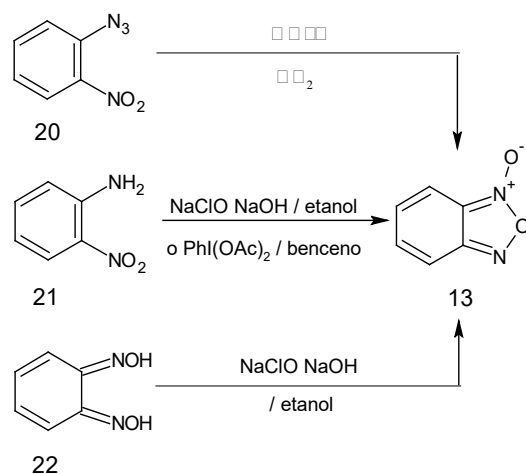


Figura 8. Principales rutas empleadas para la síntesis de benzofuroxanos.

Los benzofuroxanos presentan reacciones de sustitución electrofílica aromática (S_{EAr}), sustitución nucleofílica aromática (S_{NAr}) y adición nucleofílica (AN) en el anillo de benceno.^{53,54}

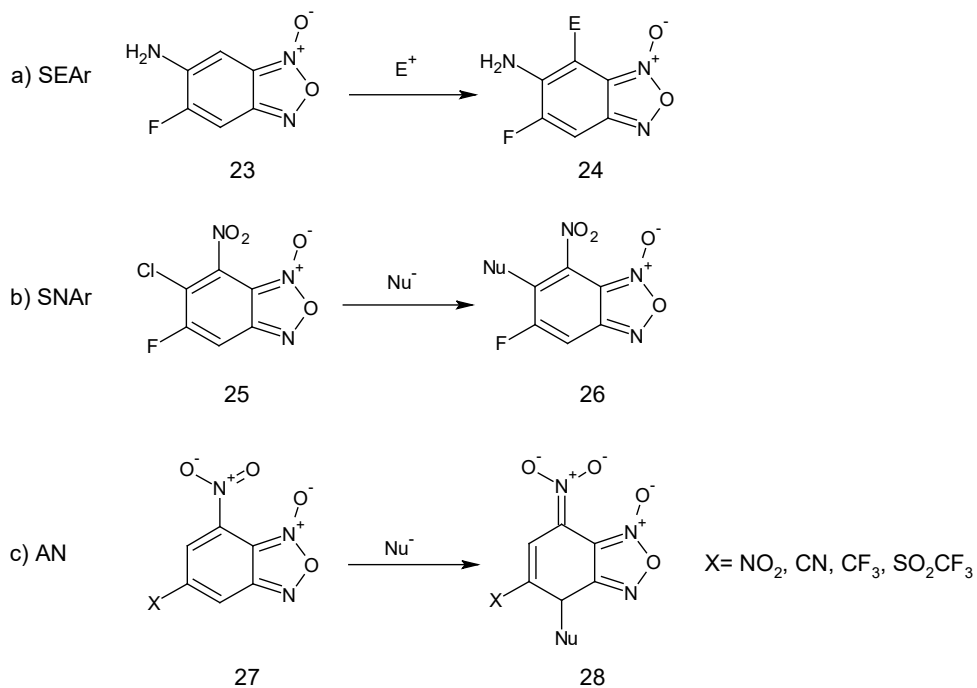


Figura 9. Reacciones en el anillo de benceno de los benzofuroxanos.

Para que el anillo de benceno presente en los benzofuroxanos pueda llevar a cabo las reacciones mencionadas, es necesario que esté debidamente activado, en la tabla 3 se presentan las características requeridas para cada una de las reacciones.^{46, 47, 55}

Tabla 3. Reacciones en el anillo de benceno de los benzofuroxanos.

Reacción	Características
S _E Ar	Ocurre mediante la activación del anillo por grupos electrodonadores en las posiciones 4 y/o 6.
S _N Ar	Requiere de la presencia de grupos electroattractores en las posiciones 4 o 7, además de un grupo saliente (F, Cl, Br) en posición orto y/o para, a las mismas.
AN	Solo es posible cuando la molécula se encuentre altamente activada en C4, por lo que solo compuestos como el 5,7-dinitrobenzofuroxano 27 y derivados del mismo con grupos electroattractores en la posición 5 pueden presentar esta reacción.

Los benzofuroxanos también pueden llevar a cabo reacciones en el anillo de 2-oxo-1,2,5 oxadiazol. Entre las reacciones más relevantes se encuentran: el rearrreglo de benzofuroxanos, la formación de benzimidazoles mediante *N*-alquilación y la síntesis de dióxidos de quinoxalina empleando la reacción de Beirut.⁵⁵⁻⁵⁷

Los rearrreglos (figura 10a) son isomerizaciones que llevan a cabo los anillos furoxicos que tienen un sustituyente adyacente con dos átomos unidos por un enlace π como azufre, nitrógeno y oxígeno. La estabilidad y predominancia de los isómeros dependerá de la naturaleza de los sustituyentes en el anillo de benceno, así como de factores estéricos y termodinámicos.^{47, 56-58}

La *N* alquilación de los benzofuroxanos es una reacción utilizada para la síntesis de benzimidazoles bajo una secuencia de reacción: sustitución nucleofílica, apertura del anillo, reacomodo y ciclación, empleando triflato de metilo **31** en dietilamina (figura 10b).⁵⁸⁻⁶⁰

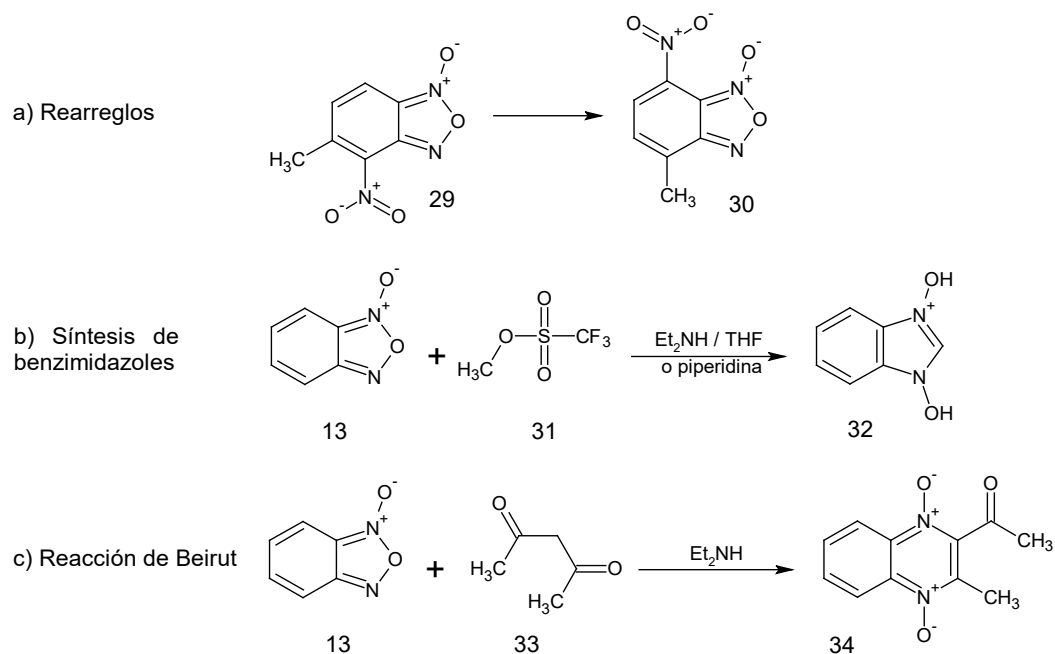


Figura 10. Principales reacciones en el anillo de 2-oxo-1,2,5 oxadiazol de los benzofuroxanos.

La reacción de Beirut describe la adición-ciclación entre el benzofuroxano y un compuesto 1,3 dicarbonílico como la 2,4-pentanodiona **33** en trietilamina para formar di-*N*-óxidos de quinoxalina **34** (figura 10c). Esta reacción no está limitada solo a compuestos dicarbonílicos, se han reportado metodologías basadas en esta reacción empleando enaminas y enolatos en medio básico, así como una gama de variaciones empleando catalizadores, soportes sólidos y energías alternativas de activación como microondas y ultrasonido.^{50, 61, 62}

6.2.1. Bioactividad de los benzofuroxanos.

Los benzofuroxanos presentan una gran gama de actividades biológicas, desde los años 60's, se han utilizado como inmunosupresores **35** y antileucémicos **36**. A pesar de que existen estudios sobre benzofuroxanos que muestran avances en el tratamiento de enfermedades bacterianas, fúngicas y virales, la mayor cantidad de

artículos sobre estos compuestos están enfocados en la curación de infecciones parasitarias como el mal de Chagas y la Leishmaniasis.

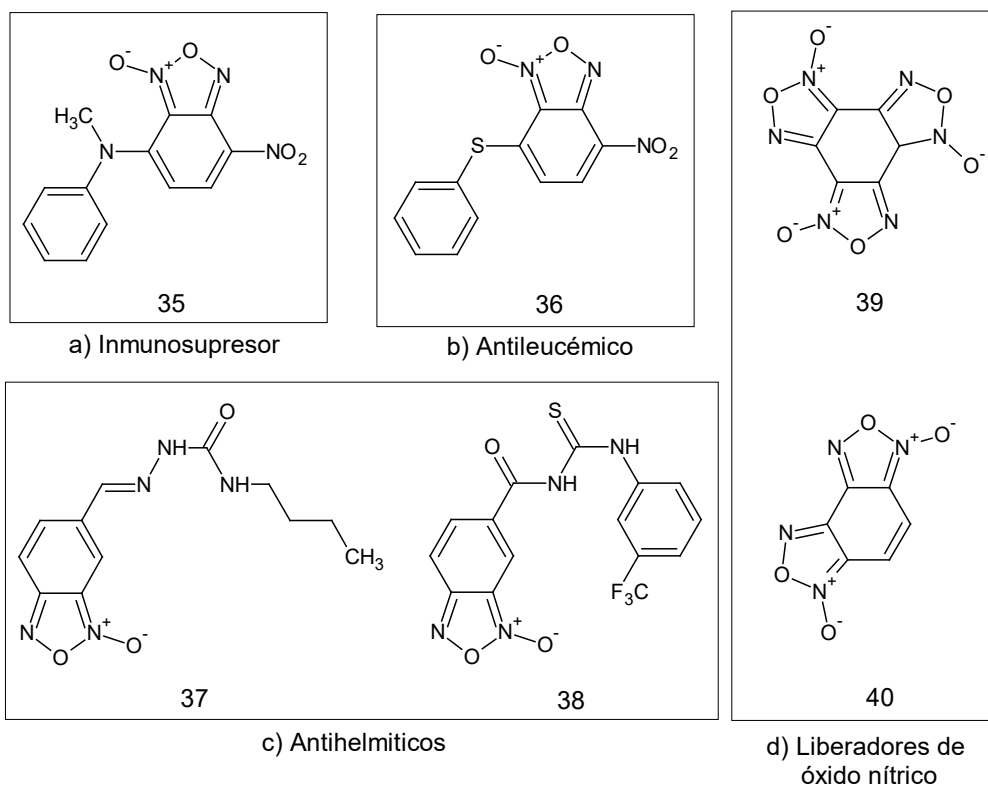


Figura 11. Benzofuroxanos con actividad biológica.

También se han realizado estudios de benzofuroxanos como liberadores de óxido nítrico, el cual es un vaso dilatador involucrado en la homeostasis vascular, la deficiencia de óxido nítrico está asociado a cardiopatías como la arterosclerosis y la arritmia cardiaca.^{46, 50, 63, 64}

6.3. Quinoxalinas.

Las benzo [b] 1,4 diazinas comúnmente conocidas como quinoxalinas o benzopirazinas **41**, son biciclos aromáticos formados por benceno y pirazina (figura 12).^{65,66}

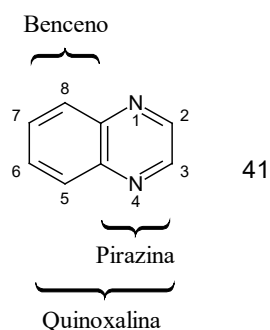


Figura 12. Estructura general de las quinoxalinas.

6.3.1. Síntesis de quinoxalinas.

La principal ruta para la síntesis de estos compuestos describe la adición-ciclación entre derivados de 1,2-diaminobenceno **42** y compuestos sustituidos 1,2-dicarbonílicos **43** en etanol o mezcla de etanol/ácido acético a reflujo.⁶⁵

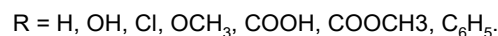
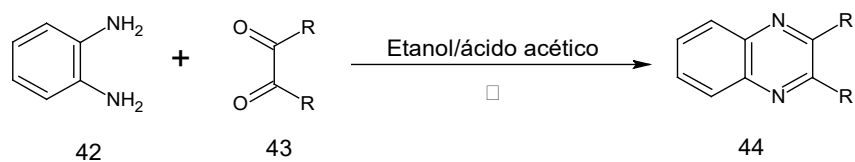


Figura 13. Síntesis comúnmente empleada para la obtención de quinoxalinas.

Variaciones a esta metodología incluyen acoplamiento oxidativo bicatalizado, síntesis en fase sólida, empleo de catalizadores como: dióxido de manganeso, cloruro de

fosforilo, dicloruro de estaño, iodo molecular, sulfato de cobre pentahidratado, nanopartículas de níquel y soportes sólidos como zeolita y montmorillonita. También se han descrito estudios para la síntesis de quinoxalinas empleando energías alternativas de activación, mediante técnicas de síntesis orgánica asistida por microondas (MAOS) o ultrasonido (UAOS).⁶⁵⁻⁶⁸

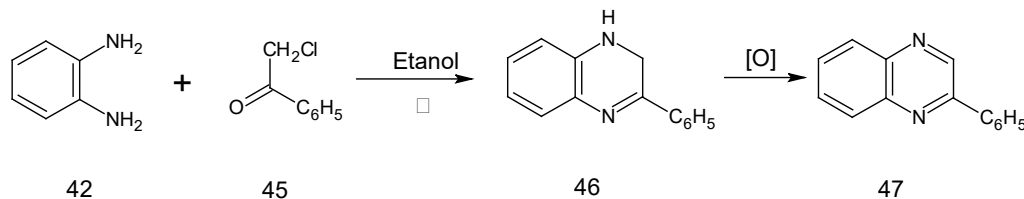


Figura 14. Síntesis de quinoxalina empleando un compuesto cetro- α -halogenado.

Otra metodología que es empleada describe el uso de derivados de orto diaminobenceno **42** y un compuesto cetro- α -halogenado como el 2-cloro-1-feniletanona **45** en etanol a reflujo, seguido de una oxidación para la síntesis de la 2-fenilquinoxalina **47** (figura 14).^{69,70}

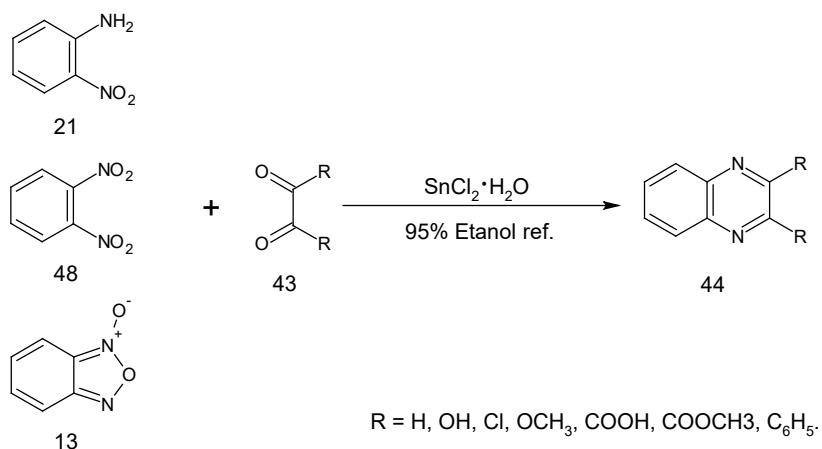


Figura 15. Síntesis de quinoxalinas empleando 2-nitroanilina, 1,2-dinitrobenzono y benzofuroxano.

Asimismo, existen reportes sobre la síntesis de quinoxalinas empleando 2-nitroanilina **21**, 1,2-dinitrobenzono **48** y benzofuroxano **13** con compuestos 1,2-dicarbonílicos **43**

en etanol a reflujo y utilizando dicloruro de estaño como catalizador (figura 15). El cloruro estañoso funge como agente reductor en una primera etapa de la reacción y como ácido de Lewis en una etapa posterior.⁷¹ Cabe mencionar que cuando se utilizan dicetonas asimétricas junto con materiales de partida sustituidos, se obtienen mezclas de productos difíciles de separar.⁷²

6.3.2. Actividad biológica de las quinoxalinas.

La importancia de esta familia de compuestos y sus derivados como la quinoxalin-2-ona **49**, la quinoxalin-2,3-diona **50** y los 1,4-di-*N*-óxidos de quinoxalina **51**, radica en el hecho de que presentan una amplia y variada gama de actividades biológicas.⁷²⁻⁷⁶

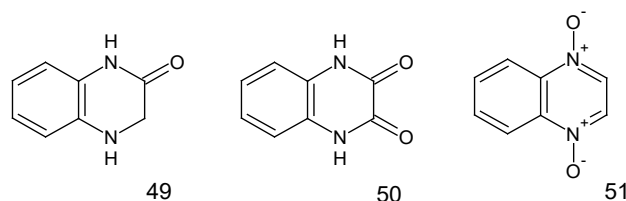


Figura 16. Derivados bioactivos de quinoxalina.

A pesar de ser conocidos desde los años 60's por su potente actividad antibacterial como las quinoxalinas **52** y **53**, existen reportes sobre su estudio como agentes antitumorales **54**, antifúngicos **55** y anticancerígenos **56** y **57**.⁷⁵

Dentro de los derivados de quinoxalina que presentan una gran cantidad de aplicaciones terapéuticas se encuentran sus análogos dioxidados, por lo que se extiende su discusión en la siguiente sección.⁷⁷

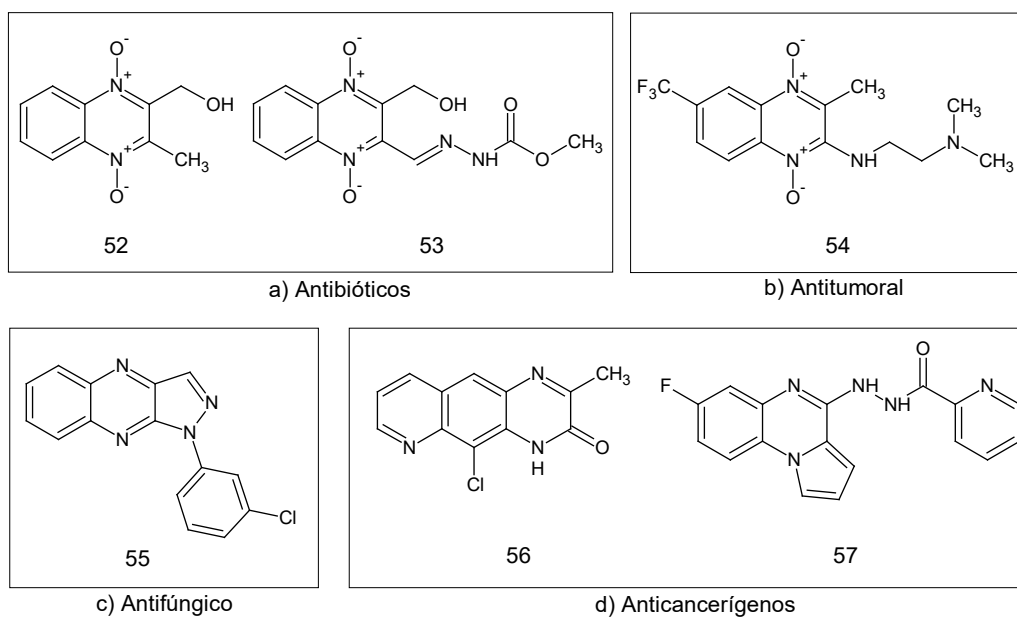


Figura 17. Actividad biológica de algunos derivados de quinoxalina.

6.3.3. 1,4-di-N-óxidos de quinoxalina.

Conocidos formalmente como 1,4-di-*N*-óxido de benzo[*b*][1,4]diazina **51**, son biciclos aromáticos formados por benceno y un anillo de 1,4-dioxipirazina.⁷⁸

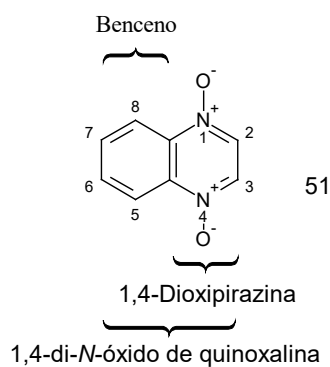


Figura 18. Estructura general de los 1,4-di-*N*-óxidos de quinoxalina.

Los métodos por los cuales son obtenidos estos compuestos aromáticos incluyen la *N*-oxidación de quinoxalinas **41** empleando peroxiacidos o mezcla de ácido acético y peróxido de hidrógeno. Variaciones a esta metodología incluyen el uso de catalizadores como tungstato de sodio, ácido molíbdico, molibdato de sodio o ácido fosfomolíbdico en combinación con el peróxido de hidrógeno. La principal desventaja con esta metodología es que presenta mezclas obteniéndose productos mono y di oxidados (figura 19a).⁷⁸⁻⁸⁰

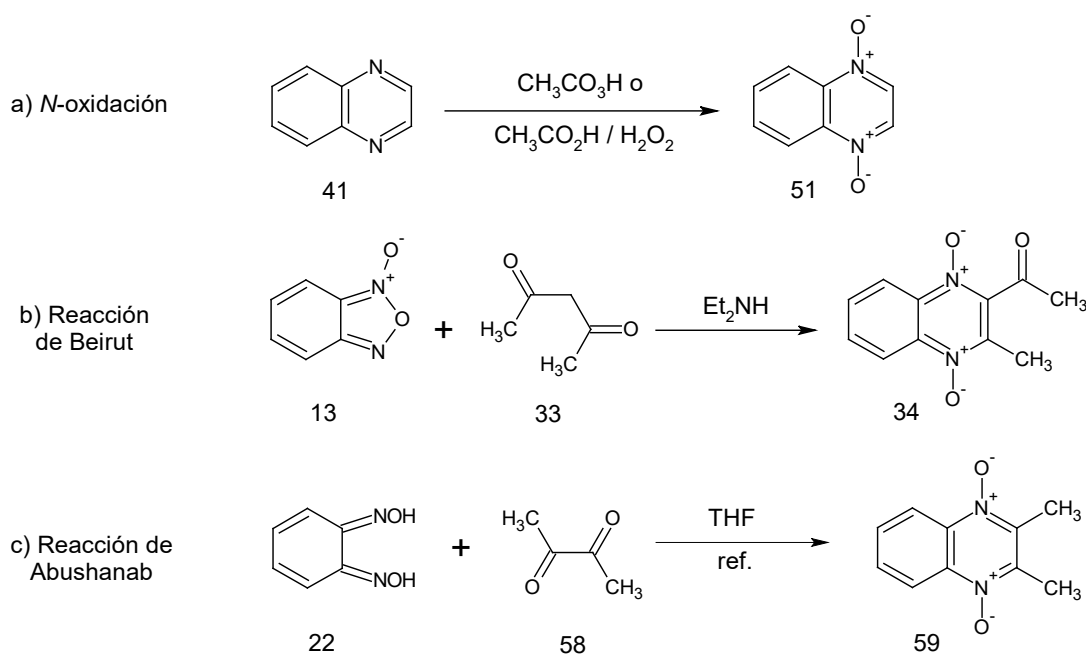


Figura 19. Metodologías empleadas para la obtención de 1,4-di-*N*-óxidos de quinoxalina.

La metodología más empleada para la síntesis de 1,4-di-*N*-óxido de quinoxalina, es mediante la reacción de Beirut (figura 19b). Esta fue descrita por Haddanin e Issidorides ha mediados de los años 60's y consiste en la reacción entre el benzofuroxano **13** y derivados de compuestos 1,3-dicarbonílicos **33** en dietilamina, bajo una ruta de adición, ciclación y condensación. Variaciones a esta metodología son: uso de enaminas, enolatos, malononitrilo o acetato de vinilo en sustitución de 1,3-dicetonas. También se han reportado en la reacción de Beirut, el uso de bases como

carbonato de potasio e hidruro de sodio, así como el empleo de soportes catalíticos sólidos como tamices moleculares de sílica gel, alúmina y aluminosilicatos como el florisil, la montmorillonita o las zeolitas. Asimismo, existen estudios que muestran excelentes resultados cuando son utilizadas técnicas no convencionales de activación como microondas y ultrasonido.⁸¹⁻⁸⁵

Reacción de Abushanab fue descrita en 1970 y se basa en los estudios de Haddanin e Issidorides, la metodología de Abushanab describe la reacción entre o-dinitrosobenceno **22** y derivados 1,2-dicarbonílicos **58** en tetrahidrofurano a reflujo (figura 19c). Esta metodología no ha sido muy abordada y existen pocos reportes sobre su empleo, modificaciones a esta reacción incluyen el uso de compuestos α -hidroxicarbonil, α -halógenocarbonil o α -epoxicarbonil en sustitución de dicetonas.⁸⁶

6.3.3.1. Reactividad de 1,4-di-*N*-óxido de quinoxalinas.

En general los 1,4-di-*N*-óxidos de quinoxalina no presentan reacciones clásicas de sustitución nucleofílica aromática (S_NAr) y sustitución electrofílica aromática (S_EAr) sobre el anillo de benceno, por lo que la mayoría de sus modificaciones están enfocadas a la derivatización del anillo dioxidado de pirazina. Dentro de las variaciones más comunes se encuentra la desoxigenación, formación de complejos organometálicos, modificación de cadenas laterales y transformación fotoquímica.⁸⁷⁻⁸⁹

La desoxigenación de los dióxidos de quinoxalina implica la reducción de los grupos *N*-óxido (figura 20). Es posible reducir ambos grupos empleando hiposulfito de sodio en mezcla de metanol/agua a 65 °C con un rendimiento del 80%. Asimismo, se encuentra reportada una metodología para la reducción de solo un grupo *N*-óxido mediante el uso de ácido L-ascórbico en medio acuoso, presentando rendimientos del 48 %.⁸⁷⁻⁹⁰

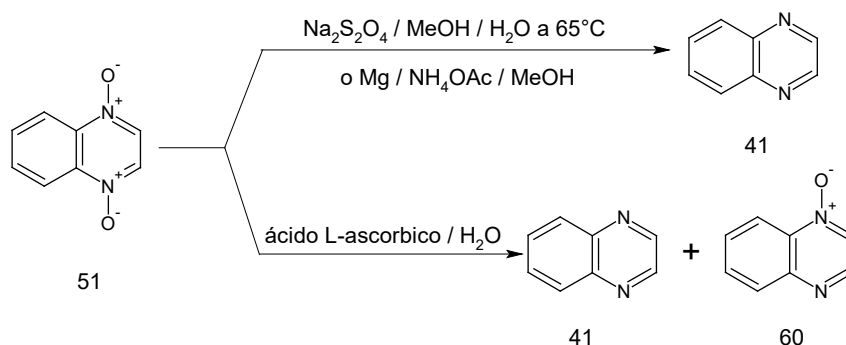


Figura 20. *N*-desoxygenación de 1,4-di-*N*-óxidos de quinolina.

Debido a la naturaleza electrónica del grupo *N*-óxido ($\text{N}^+\text{-O}^-$), este puede formar enlaces coordinados entre el oxígeno y cationes metálicos como Cr^{3+} , Mn^{2+} , Fe^{3+} , Co^{2+} , Ni^{2+} , Cu^{2+} y Zn^{2+} , generando complejos organometálicos. Cuando existen grupos funcionales adyacentes al grupo *N*-óxido capaces de donar pares electrónicos, la quinoxalina dioxidada funge como quelante bidentado.^{87,88}

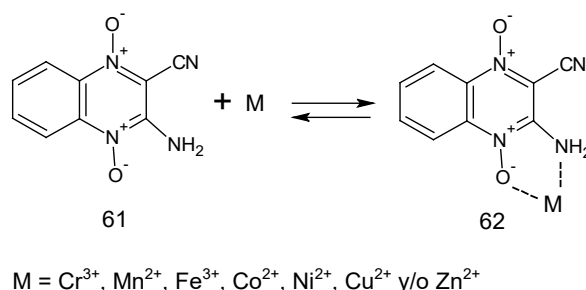


Figura 21. Formación de complejos organometálicos de 1,4-di-*N*-óxido de quinoxalinas.

Modificaciones en las cadenas laterales en las posiciones 2 y 3 de los 1,4-di-*N*-óxidos de quinoxalina son comunes, se han reportado reacciones de acilación, alquilación, descarboxilación, hidrólisis y sustitución, así como rutas de adición-ciclación para la formación de triciclos (figura 22).^{89,90}

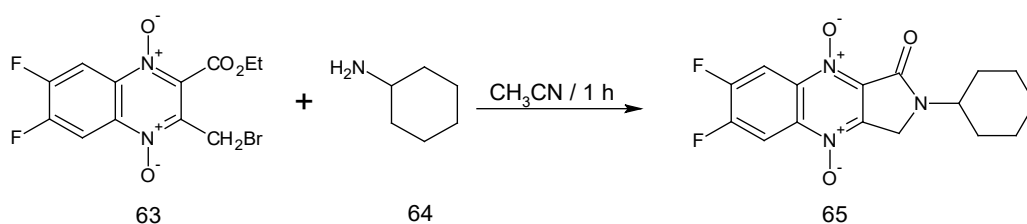


Figura 22. Síntesis de estructura tricíclica basada en 1,4-di-*N*-óxido de quinoxalina.

Finalmente, los 1,4-di-*N*-óxidos de quinoxalina presentan reacciones fotoquímicas, ya que en presencia de irradiación ultravioleta forman el intermediario oxaziridina **67**, el cual sirve como intermediario para la síntesis de otros compuestos con aplicaciones farmacéuticas (figura 23).⁹⁰

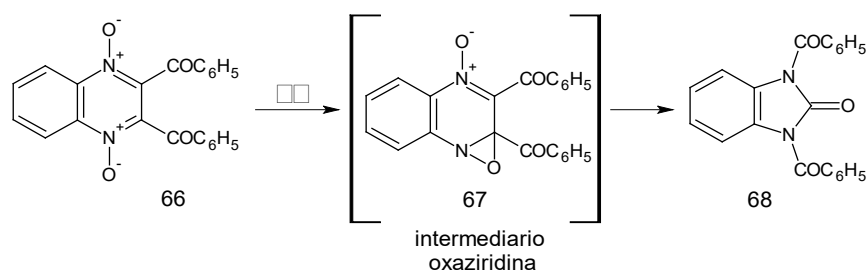


Figura 23. Transformación fotoquímica de 1,4-di-*N*-óxido de quinoxalina.

6.3.3.2. Bioactividad de los 1,4-di-*N*-óxidos de quinoxalina.

Los dióxidos de quinoxalina son utilizados desde 1940 como aditivos alimenticios para el crecimiento del ganado y como antibióticos tanto en animales como en humanos, existen reportes del uso de esta familia de compuestos para el tratamiento de enfermedades bacterianas causadas por *E. faecalis* y *E. faecium* (**69**), así como afecciones fúngicas causadas por hongos *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei* y *C. parapsilosis* (**70**).⁹¹

Es de alta relevancia mencionar que muchos de los trabajos acerca de la investigación de los 1,4-di-*N*-óxidos de quinoxalina están enfocados a generar agentes antihelmínticos. Se han descrito dióxidos de quinoxalina con alta efectividad para el tratamiento de la malaria y la tripanomiasis, afecciones parasitarias causadas por *P. falciparum* (**71**) y *T. cruzi* (**72**) respectivamente.⁹²

Otra fuerte línea de investigación que presentan los 1,4-di-*N*-óxidos de quinoxalina es su empleo para tratamiento de la tuberculosis, enfermedad causada por el microorganismo anaerobio *Mycobacterium tuberculosis* y de las cuales algunas cepas presentan resistencia a isoniazida y a rifampicina, siendo estos los antituberculosos más potentes. Actualmente se está probando los dióxidos de quinoxalina **73** y **74** para el tratamiento de tuberculosis multirresistente (MDR-TB).⁹⁰⁻⁹⁵

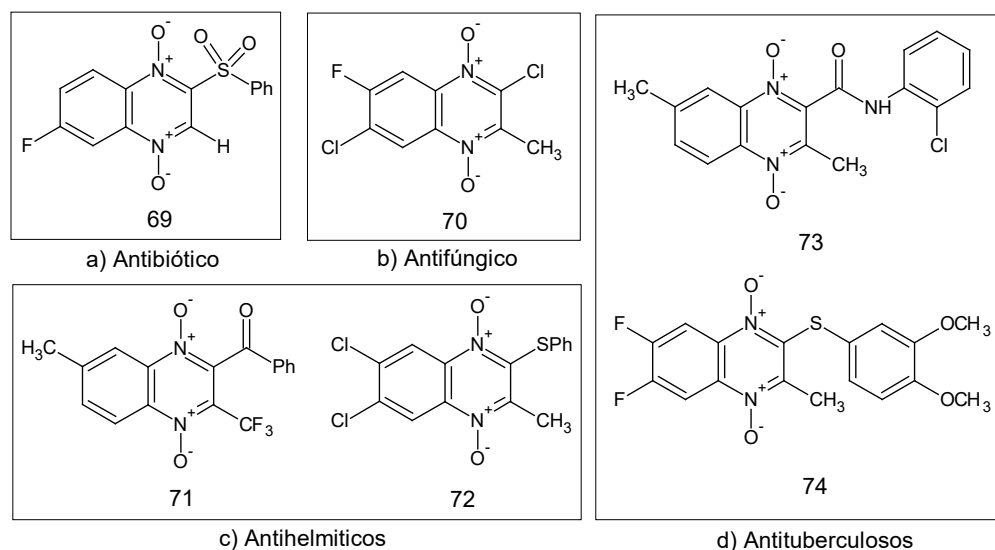


Figura 24. Actividad biológica de algunos derivados de 1,4-di-*N*-óxidos de quinoxalina.

Por último, se presenta un enfoque que ha tenido mucho auge en las dos últimas décadas, el uso de 1,4-di-*N*-óxidos de quinoxalina como bioreductores para el tratamiento de cáncer. Este tipo de compuestos aprovechan su citotoxicidad selectiva en células hipóxicas, ya que en ambientes deficientes de oxígeno son reducidas generando especies reactivas de oxígeno, provocando daño al ADN y

desencadenando la muerte celular. En 2006, entro en la tercera fase clínica de desarrollo la tirapazamina **75**, una benzotriazina prototipo con actividad anticancerígena. Se han desarrollado dióxidos de quinoxalina **76** y **77** análogos al compuesto **75**, para el tratamiento de algunos tipos de cáncer.⁹⁰⁻⁹⁵

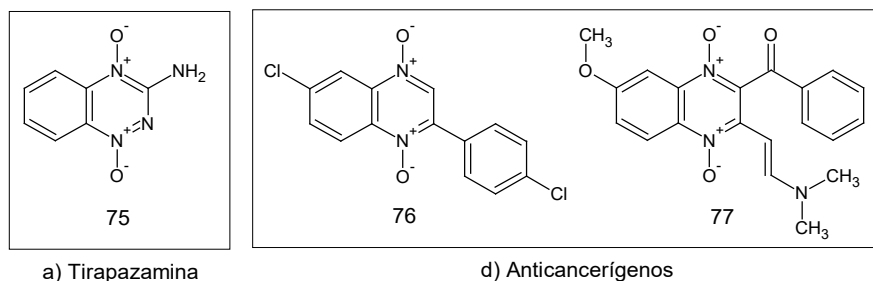


Figura 25. Derivados de di-*N*-oxidados con actividad anticancerígena.

7. Hipótesis y objetivos.

7.1. Hipótesis.

Es posible desarrollar metodologías para la síntesis de nuevos derivados de fluoroquinolonas, mediante la construcción de heterociclos di-nitrados de cinco y seis miembros sobre las estructuras de norfloxacin **3** y ciprofloxacina **4**, generando moléculas híbridas de benzofuroxano (**78**, **79** y **80**) y 1,4-di-*N*-óxidos de quinoxalina (**81** y **82**).

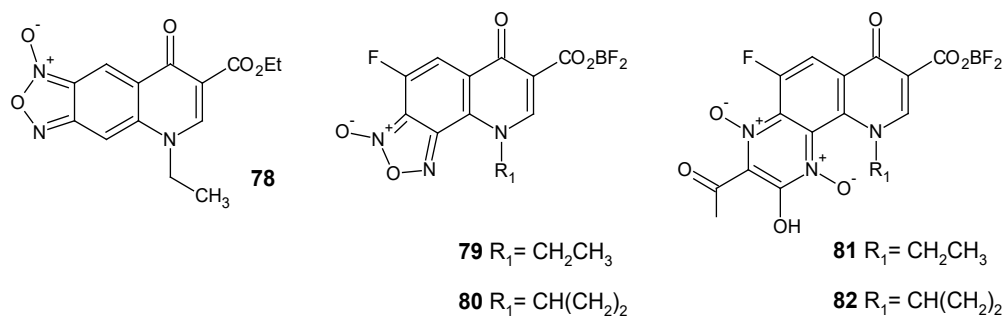


Figura 26. Moléculas objetivo.

7.2. Objetivos particulares.

- Encontrar las condiciones de reacción óptimas para la obtención de aminonitrofluoroquinolonas basadas en norfloxacin **3** y ciprofloxacina **4**.
- Sintetizar los compuestos híbridos de benzofuroxano (**78**, **79** y **80**) y los 1,4-di-*N*-óxidos de quinoxalina (**81** y **82**).
- Caracterizar los compuestos intermediarios y los productos obtenidos por espectroscopía infrarroja (IR) y resonancia magnética nuclear (RMN).

8. Justificación.

En la actualidad existe una creciente preocupación debida a la resistencia que están creando los microorganismos como las bacterias a los medicamentos, resultando necesario aumentar la dosis de los antibióticos o prescribirlo junto con otros, incrementando la duración de los tratamientos, los cuales en algunos casos ya son ineficaces. Ejemplos de algunos microorganismos que presentan resistencia son ciertas cepas de *Streptococcus pneumoniae* (resistentes a β -lactamas), *Staphylococcus aureus* (resistentes a la meticilina) y *Mycobacterium tuberculosis* (resistentes a isoniazida y rifamicina). Esta adaptación de microorganismos patógenos está impulsada en gran medida por el uso inadecuado de los antibióticos como la automedicación y la interrupción de los tratamientos.

Por lo anterior, es necesaria la generación de moléculas capaces de hacer frente a estos microorganismos, existiendo propuestas que van desde modificar antibióticos ya existentes para potenciarlos, hasta crear nuevos fármacos basados en sitios de unión con moléculas blanco. Un enfoque relativamente nuevo; propone que un solo fármaco realice más de una actividad terapéutica. Por ejemplo, antibióticos como las fluoroquinolonas han sido estudiadas bajo perspectivas no bacterianas, encontrando que pueden ser usadas en el tratamiento de enfermedades fúngicas, virales y algunos tipos de cáncer.

La construcción de anillos biológicamente activos de benzofuroxano (antihelmitico), quinoxalina (antibiótico y antimicótico) y di-*N*-óxidos de quinoxalina (antituberculoso y anticancerígeno) fusionados a núcleos de fluoroquinolona, podrían incrementar su poder bactericida e incluso ampliar su gama de actividad biológica.

9. Técnicas de caracterización.

9.1. Determinación del punto de fusión (p.f.).

El punto de fusión es la temperatura a la cual un compuesto pasa del estado sólido al líquido (se funde). El punto de fusión es utilizado para la caracterización compuestos orgánicos. Además, el punto de fusión ayuda a tener una idea de la pureza de un compuesto, debido a que las impurezas presentes disminuyen el punto de fusión e incrementan el intervalo en el que funde la muestra, para una muestra pura, el intervalo por lo general es menor o igual a 2 °C.

Para la toma de puntos de fusión, se utilizó el aparato Fisher-Johns para portaobjetos de 18 mm. La temperatura se monitoreó con un termómetro de mercurio (400 °C) comenzando la medición con la formación de la primera gota y terminando hasta la completa fundición.

9.2. Espectroscopía de Infrarrojo (IR).

La espectroscopía infrarroja es una de las herramientas más poderosas con las que se dispone para la elucidación estructural de moléculas. La región infrarroja se encuentra entre la región visible y la región de microondas, extendiéndose desde cerca de 0.75 μm ($13\,333\text{ cm}^{-1}$) hasta cerca de 1 000 μm (10 cm^{-1}). En contraste con las regiones ultravioleta y visible, casi todas las sustancias muestran absorción en la región infrarroja, las únicas excepciones son las moléculas monoatómicas y homopolares (H_2 , O_2 , Ne_2 , etc.). Los espectros IR son el resultado de la absorción de radiación infrarroja que promueve las transiciones entre los niveles de energía vibracional y rotacional de las moléculas, por lo que ningún par de compuestos con diferentes estructuras tienen el mismo espectro infrarrojo, con excepción de isómeros ópticos.

Los espectros infrarrojos fueron obtenidos en el equipo Nicolet iS10 FT-IR de la empresa Thermo-Scientific acoplado al aditamento de ATR de diamante a 16 ciclos y utilizando de 2 a 3 mg de muestra.

9.3. Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear (RMN).

Es una técnica de absorción en la cual la muestra es colocada bajo un campo magnético mientras se expone a radiofrecuencia para estudiar el comportamiento de los núcleos atómicos. Al aplicar un campo magnético fuerte sobre una molécula orgánica, la energía de algunos núcleos atómicos se resuelve en niveles separados y la exposición a una frecuencia de radiación electromagnética específica, puede causar transiciones entre los estados de spin de los núcleos, haciendo que entre en resonancia. Esta técnica permite estudiar la posición de diferentes núcleos atómicos (^1H , ^{11}B , ^{13}C , ^{14}N , ^{17}O , ^{19}F , ^{31}P , ^{35}Cl) y su comportamiento debido a su ambiente químico y electrónico. Los espectros de RMN son el resultado de las diferentes formas en que los grupos o átomos circundantes, permiten o interfieren con la interacción de la radiación electromagnética y los núcleos resonantes.

Los espectros de RMN fueron obtenidos en el equipo Bruker 400 MHz, y procesados en el programa MestReNova, el cual muestra los desplazamientos químicos (δ) en partes por millón (ppm). Para indicar la multiplicidad encontrada en los espectros, se utilizaron las siguientes abreviaturas: de singulete (s), doblete (d), triplete (t), cuadruplete (c), quintuplete y multiplete (m).

10. Reactivos y solventes

En la tabla 4, se encuentran ordenados los reactivos y solventes empleados para el desarrollo de la presente investigación.

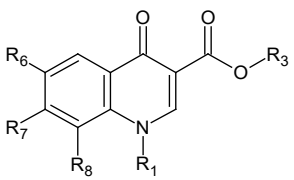
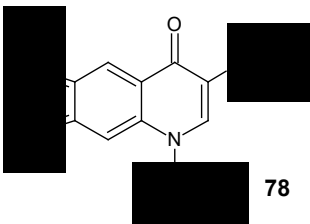
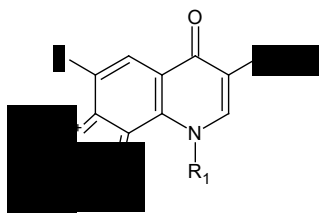
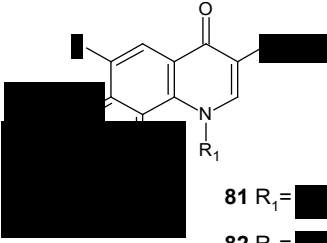
Tabla 4. Reactivos y solventes utilizados en esta tesis.

Reactivo o solvente	Fórmula	Proveedor
3-cloro-4-fluoroanilina	C ₆ H ₅ ClFN	Sigma-Aldrich
3,4-difluoroanilina	C ₆ H ₅ F ₂ N	Sigma-Aldrich
4-metoxibencilamina	C ₈ H ₁₁ NO	Sigma-Aldrich
Acetato de etilo	C ₄ H ₈ O ₂	Fermont
Acetona	C ₃ H ₆ O	Emplura
Acetonitrilo	C ₂ H ₃ N	Sigma-Aldrich
Ácido clorhídrico	HCl	Jalmek
Ácido nítrico al 70 %	HNO ₃	Fermont
Ácido nítrico fumante	HNO ₃	Fermont
Ácido sulfúrico	H ₂ SO ₄	Jalmek
Ácido trifluoroacético	C ₂ HF ₃ O ₂	Sigma-Aldrich
Agua destilada	H ₂ O	UASLP
Azida de sodio	NaN ₃	Sigma-Aldrich
Benceno	C ₆ H ₆	Sigma-Aldrich
Carbonato de potasio	K ₂ CO ₃	Sigma-Aldrich
Cloroformo	CHCl ₃	Fermont
Diclorometano	CH ₂ Cl ₂	Sigma-Aldrich
Etanol	C ₂ H ₆ O	Jalmek
Éter difenílico	C ₁₂ H ₁₀ O	Sigma-Aldrich
Eterato de trifluoruro de boro	C ₄ H ₁₀ BF ₃ O	Sigma-Aldrich
Etilacetoacetato de sodio	C ₆ H ₉ NaO ₃	Sigma-Aldrich
Etoximetilenmalonato de dietilo	C ₇ H ₁₂ O ₄	Sigma-Aldrich
Hexano	C ₆ H ₁₄	Jalmek
Hidróxido de sodio	NaOH	Sigma-Aldrich
Hipoclorito de sodio	NaClO	Sigma-Aldrich
Isopropanol	C ₃ H ₈ O	Emplura
Malonitrilo	C ₃ H ₂ N ₂	Sigma-Aldrich
Metanol	CH ₄ O	Jalmek
<i>N,N</i> -dimetilformamida anhidra	C ₃ H ₇ NO	Sigma-Aldrich
Tetrahidrofurano	C ₄ H ₈ O	Sigma-Aldrich
Tolueno	C ₇ H ₈	Fermont
Trifenilfosfano	C ₁₈ H ₁₅ P	Sigma-Aldrich
Trietilamina	C ₆ H ₁₅ N	Sigma-Aldrich
Yoduro de etilo	C ₂ H ₅ I	Sigma-Aldrich

11. Metodología

Para una mejor comprensión y desarrollo del proyecto, la presente investigación fue dividida en tres etapas. Las moléculas representativas de cada etapa son presentadas en la tabla 5.

Tabla 5. Moléculas objetivo para cada etapa de la investigación.

Síntesis de moléculas base	
Primera etapa	<div style="text-align: center;">  </div> <p>83 $R_1/R_3/R_6/R_7/R_8 = \text{CH}_2\text{CH}_3$ [REDACTED]</p> <p>84 $R_1/R_3/R_6/R_7/R_8 = \text{CH}_2\text{CH}_3$ [REDACTED]</p> <p>85 $R_1/R_3/R_6/R_7/R_8 = \text{CH}(\text{CH}_2)_2$ [REDACTED]</p>
Síntesis de híbridos de benzofuroxanos	
Segunda etapa	<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  <p>78</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>79 $R_1 = \text{C}$ [REDACTED]</p> <p>80 $R_1 = \text{C}$ [REDACTED]</p> </div> </div>
Síntesis de híbridos de 1,4-di-N-óxidos de quinoxalina	
Tercera etapa	<div style="text-align: center;">  <p>81 $R_1 =$ [REDACTED]</p> <p>82 $R_1 =$ [REDACTED]</p> </div>

11.1. Síntesis de moléculas base.

11.1.1. Síntesis de fluoroquinolonas por vía Gould-Jacobs.

La primera etapa está enfocada en la obtención de quinolonas que contengan grupos funcionales en C7 y C8, que permitan su derivatización en ciclos bioactivos de tipo benzofuroxano. Las metodologías empleadas incluyen: a) síntesis de Gould-Jacobs, boro esterificación de fluoroquinolonas, [REDACTED] y [REDACTED].

11.1.1.1. Síntesis de 89, 90 y 91.

Se reaccionó la correspondiente fluoroanilina (**86/87/88**) con etoximetilen-malonato de dietilo a 110-120 °C durante 2 h, el avance de la reacción fue monitoreado por CCF.^{2,3,5,7,38} El producto se dejó enfriar a temperatura ambiente y fue recristalizado en etanol para **88** y en hexano para **86** y **87**. Los compuestos **89**, **90** y **91**, fueron caracterizados por espectroscopía FTIR y RMN.

11.1.1.2. Síntesis de 92, 93 y 94.

En 35 mL de éter difenílico calentado previamente a 200 °C, se colocó el correspondiente acrilato (**89/90/91**) y se elevó la temperatura a 250 °C durante 5 h.^{2,3,5,7,38} Al término de la reacción se observó la desaparición de las proyecciones de etanol, las cuales se apreciaron como columnas de gases blancos. Finalizado el tiempo de reacción, el matraz se dejó enfriar a 60 °C para filtrar el precipitado a vacío y lavarlo con etanol frío. Los precipitados fueron purificados por recristalización en etanol. Los productos **92**, **93** y **94**, fueron caracterizados por espectroscopía FTIR y RMN.

11.1.1.3. Síntesis de 95, 96 y 83.

A una mezcla de DMF anhídrida, carbonato de potasio y yoduro de etilo, se adicionó la correspondiente hidroxiquinolona (**92/93/94**) y se calentó por 5 h, el avance de la reacción fue monitoreado por CCF.^{2,3,5,7,38}

temperatura por 1 h.^{2,7} Finalizada la reacción, la mezcla se dejó enfriar a 60 °C, se filtró a vacío y el precipitado se lavó con acetato de etilo frío. Los productos **98**, **99** y **100** fueron caracterizados por espectroscopía FTIR y RMN.

11.1.2.2. Síntesis de 101 y 102.

A una mezcla de 5 mL de DMF, 4-metoxibencilamina y trietilamina, se agregó la correspondiente fluoroquinolona borada (**98/99/100**) y se calentó a 125 °C, el avance de la reacción fue monitoreado por CCF.⁹⁶ Terminada la reacción, la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se almacenó a 5 °C por 12 h. Los productos **101** y **102**, fueron caracterizados por espectroscopía FTIR y RMN.

11.1.2.3. Síntesis de 103 y 104.

La correspondiente fluoroquinolona (**98/99/100**) en DMF y [REDACTED], se calentó a durante 4 horas.^{23,97} La solución se reposó a 5 °C por 12 h. El precipitado se filtró a vacío y purificó. Los productos **103** y **104** fueron caracterizados por espectroscopía FTIR y RMN.

11.1.2.4. Síntesis de 105 y 106.

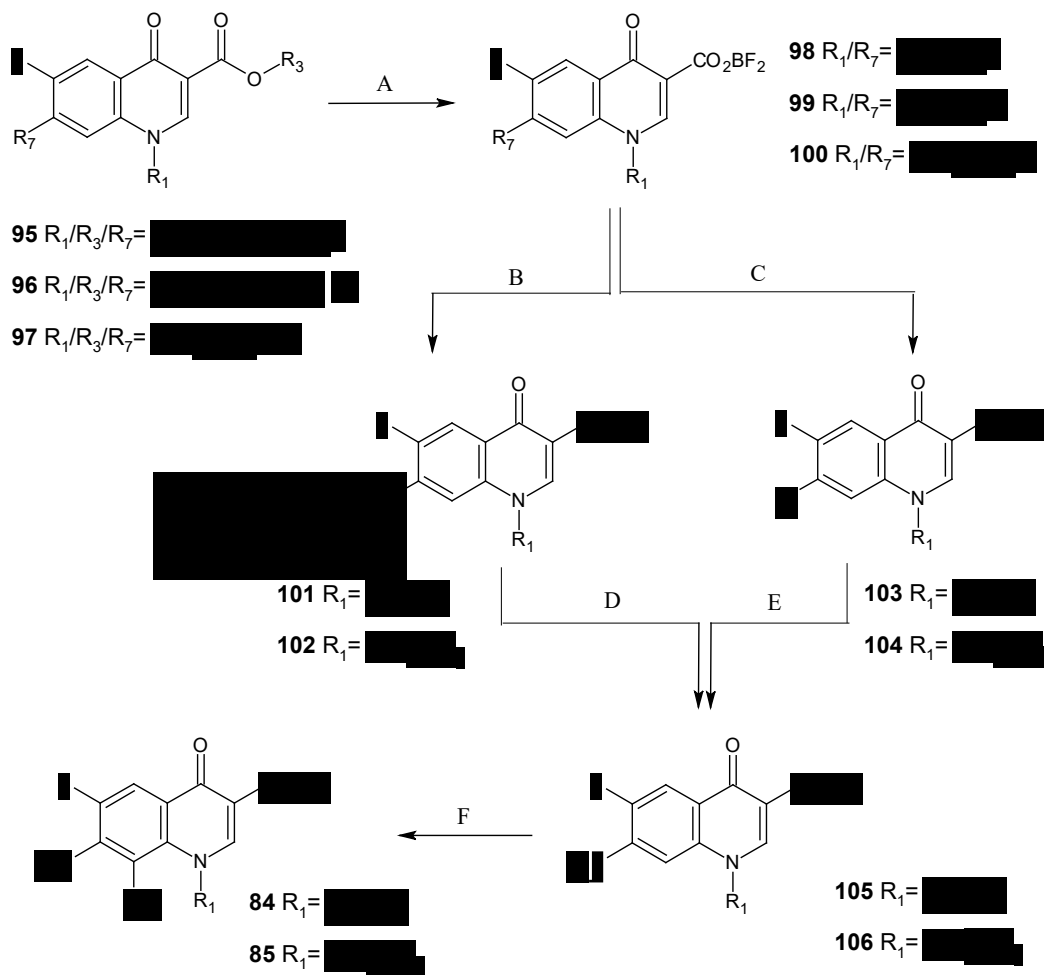
Esta síntesis se realizó bajo dos vías: a) **101** y **102** y b) **103** y **104**. A continuación, se describe cada una de las rutas.

11.1.2.4.1. Vía 101 y 102.

En solución de [REDACTED], se adicionó la correspondiente fluoroquinolona (**101/102**) y se agitó.⁹⁶ Finalizado el tiempo se adicionó agua fría, la reacción se filtró a vacío. Los productos **105** y **106**, fueron caracterizados por espectroscopía FTIR y RMN.

11.1.2.4.2. Vía 103 y 104.

Se reaccionaron las correspondientes fluoroquinolonas (**103/104**) con [redacted].⁹⁸ Terminado el tiempo, se adiciono agua fría hasta apreciar el precipitado. Los productos **105** y **106**, fueron caracterizados por espectroscopía FTIR y RMN.



A) [redacted] . B) [redacted]
 [redacted] . C) [redacted] . D) [redacted] . E) [redacted]
 [redacted] F) [redacted]

Figura 28. Metodología empleada en la síntesis de [redacted] fluoroquinolonas **84** y **85**.

11.1.2.5. Síntesis de 84 y 85.

La correspondiente fluoroquinolona (**105/106**) fue disuelta en [REDACTED] y posteriormente se agregó [REDACTED].⁹⁹ Finalizado el tiempo, se agregó agua helada hasta observar la formación de precipitado. Los productos **84** y **85** fueron caracterizados por espectroscopía FTIR y RMN.

11.2. Síntesis de híbridos de benzofuroxanos.

Se realizó la síntesis de tres benzofuroxanos, **78**, **79** y **80**. El compuesto **78** fue obtenido bajo una secuencia de reacción de [REDACTED].^{23,97} Los compuestos **79** y **80** fueron obtenidos por [REDACTED] de **84** y **85** respectivamente.^{100,101}

11.2.1. Síntesis de 6-azido-7-nitroquinolona 107.

La fluoroquinolona **83** junto con [REDACTED] se calentó y el avance de la reacción fue monitoreado por CCF.^{23,97} El producto **107** fue caracterizado por espectroscopía FTIR y RMN.

11.2.2. Síntesis de híbrido de benzofuroxano 78.

Se calentó la quinolona **107** y finalizado el tiempo de reacción se enfrió y se adicionó agua fría, el precipitado se filtró a vacío y purificó por CC.^{100,101} El producto **78** fue caracterizado por espectroscopía FTIR y RMN.

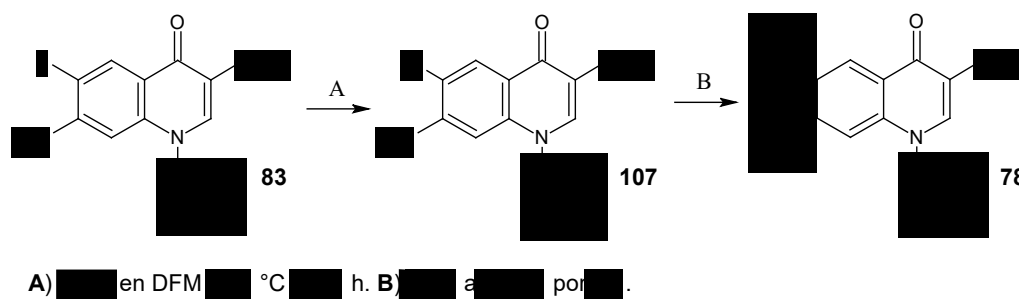
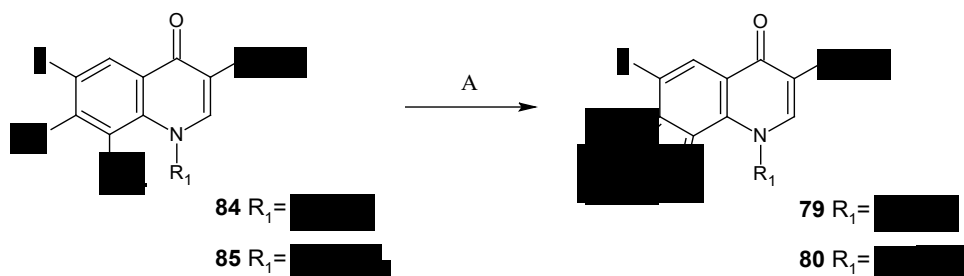


Figura 29. Metodología empleada en la síntesis del híbrido de benzofuroxano **78**.

11.2.3. Síntesis de híbridos de benzofuroxano **79** y **80**.

En mezcla de [redacted] y [redacted], se disolvió la correspondiente quinolona (**84/85**) y se adiciono [redacted].¹⁰¹



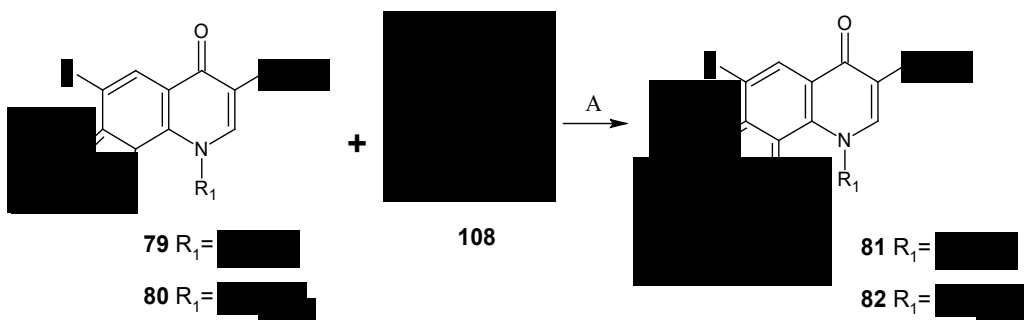
A) [redacted] en [redacted] (1/[redacted]) a [redacted] °C por [redacted].

Figura 30. Metodología empleada en la síntesis de los híbridos de benzofuroxano **79** y **80**.

Finalizado el tiempo de reacción, se eliminó el solvente utilizando evaporación rotativa y el precipitado fue disuelto en metanol. Los productos **79** y **80** fueron purificados por CC. Los productos **79** y **80** fueron caracterizados por espectroscopía FTIR y RMN.

11.3. Síntesis de híbridos de 1,4-di-*N*-óxidos de quinoxalina **81** y **82**.

El correspondiente benzofuroxano (**79/80**) fue disuelto en [redacted] y se adiciono [redacted] **108** y se agito.^{75,102} Finalmente el solvente se eliminó por evaporación rotativa y los productos fueron purificados por CC. Los productos **81** y **82**, fueron caracterizados por espectroscopía FTIR y RMN.



A) [blacked out] h, despues [blacked out] h.

Figura 31. Metodología empleada en la síntesis de los híbridos de 1,4-di-*N*-óxidos de quinoxalina **82** y **83**.

12. Discusión de resultados

13.1. Síntesis de moléculas base.

13.1.1. Síntesis de fluoroquinolonas por vía Gould-Jacobs.

Empleando la metodología de Gould-Jacobs se lograron construir 3 fluoroquinolonas sustituidas en C7, bajo una secuencia de reacción; [REDACTED], [REDACTED], partiendo de sus respectivas fluoroanilinas con rendimientos que variaron de moderados a buenos.

13.1.2. Síntesis de aminonitrofluoroquinolonas.

La fluoroquinolona **97**, **95** y **96**, fueron empleadas para sintetizar sus respectivos ésteres de borato utilizando la metodología fue la reportada por Leyva S. y colaboradores.^{2,7}

Siguiendo con la ruta de síntesis, se realizó la [REDACTED] de **98**, **99** y **100**, empleando dos moléculas distintas. Todas las reacciones mostraron buenos rendimientos, sin embargo, la reacción con **98** mostró los mejores rendimientos.


Con la finalidad de obtener el [REDACTED], se realizó la desprotección de **101** y **102** con buenos rendimientos. Esta reacción describe la [REDACTED] a temperatura ambiente, la cual promueve la desprotección mediante el movimiento de electrones iniciado por el grupo metóxido.

Otra ruta de síntesis que se empleó para la obtención de **105** y **106**, fue mediante la reducción de C7 de los ésteres de borato **103** y **104**, esto se logró mediante el uso de la reacción de [REDACTED].


Siguiendo con la ruta de síntesis, se introdujo el grupo [REDACTED] en [REDACTED] empleando la [REDACTED] con rendimientos muy variados, buenos para **84** y bajo para **85**.

13.2. Síntesis de híbrido de benzofuroxano **78**.

El compuesto híbrido **78** fue sintetizado a partir de **83** bajo una secuencia de reacción; [REDACTED]. Finalmente se realizó con buenos rendimientos la

termociclación de **107**, mediante el ataque  generando un heterociclo de cinco miembros, el cual mediante la salida de nitrógeno gas genera un sistema aromático tipo benzofuroxano.

13.3. Síntesis de híbridos de benzofuroxano 79 y 80.

Los híbridos **79** y **78** fueron sintetizados a partir de la  de **84** y **85** respectivamente teniendo rendimientos moderados. Esta reacción describe la sustracción del protón ácido en C7 generando un intermediario, el cual realiza un ataque electrofílico al oxígeno, se realiza un reacomodo y finalmente se forma un ciclo aromático de tipo benzofuroxano **79** y **80**.^{103,104}

13.4. Síntesis de híbridos de 1,4-di-*N*-óxidos de quinoxalina 81 y 82.

Esta reacción se realizó empleando la metodología de Beirut, posteriormente se cicla la molécula generando un ciclo de seis miembros el cual sufre un reordenamiento liberando una molécula de etanol. Finalmente, el anillo recién formado promueve su aromaticidad y es protonado para generar los 1,4-di-*N*-óxidos de quinoxalina **81** y **82** con bajos rendimientos.

13. Conclusiones

Se consiguió funcionalizar dos boroésteres de fluoroquinolonas tipo norfloxacin y ciprofloxacina en posiciones C7 y C8 mediante una secuencia de reacción: S_NAr , desprotección y S_EAr con rendimientos de moderados a bajos. Así mismo se realizó la funcionalización de una quinolona en posiciones C6 y C7, presentando un rendimiento excelente (**107**).

Después, partiendo de las quinolonas funcionalizadas **84**, **85** y **107**, estos se ciclaron para generar moléculas híbridas derivadas de furoxanos, **79**, **80** y **78** mediante una secuencia de S_NAr y ciclación térmica, teniendo rendimientos moderados. Finalmente, empleando la reacción de Beirut, se sintetizaron dos compuestos tricíclicos híbridos de tipo 1,4-di-*N*-óxidos de quinoxalina con rendimientos bajos para **81** y **82**.

Se concluye que es posible generar compuestos híbridos de 1,4-di-*N*-óxidos de quinoxalina y benzofuroxanos mediante la funcionalización de las posiciones C6, C7 y/o C8 en quinolonas y fluoroquinolonas.

Los alcances de este trabajo se enfocaron al diseño de las rutas de síntesis empleadas y la caracterización espectroscópica de las moléculas, sin embargo, es posible generar un trabajo más robusto al incluir otras técnicas de caracterización, realizar estudios computacionales y pruebas biológicas. Así mismo la derivatización de moléculas funcionalizadas de fluoroquinolonas, puede crecer de forma tanto vertical como horizontal, pudiendo ser empleadas para la generación de híbridos, ya sea construidos sobre las quinolonas o como una molécula funcional unida a otra molécula con actividad ya definida.

14. Bibliografía

- [1] Mitscher LA. Bacterial Topoisomerase Inhibitors: Quinolone and pyridone antibacterial agents. Chem Rev. 2005;105(2):559–92. <https://doi.org/10.1021/cr030101q>
- [2] Leyva S, Hernandez H. Synthesis of norfloxacin analogues catalyzed by Lewis and Brønsted acids: An alternative pathway. J. Fluor. Chem. 2010;131(10):982–8. <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2010.07.002>
- [3] Leyva S. and Leyva E. Fluoroquinolonas. Mecanismos de acción y resistencia, estructura, síntesis y reacciones fisicoquímicas importantes para propiedades medicinales. Bol. Soc. Quím. Méx. 2008;2(1):1-13. <http://bsqm.org.mx/pdf-boletines/V2/N1/1.%20SocorroLeyva%5B1%5DREV.pdf>
- [4] Guo Y, Xu T, Bao C, Liu Z, Fan J, Yang R, et al. Design and synthesis of new norfloxacin-1,3,4-oxadiazole hybrids as antibacterial agents against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). Eur. J. Pharm. Sci. 2019;136:104966. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2019.104966>
- [5] Hernández H, Leyva S. Empleo de la radiación de microondas en las reacciones de ciclación intramolecular y S_NA de la ruta sintética propuesta para la obtención de derivados de norfloxacin. Rev. Mex. Cienc. Farm. 2011;42(3):27–34.
- [6] Mella S, Acuña G, Muñoz M, Perez C, Labarca J, Gonzalez G, et al. Quinolonas: Aspectos generales sobre su estructura y clasificación. Rev. Chil. Infect. 2000;17(1):53–66. <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182000000100008>
- [7] Hernández-López, H, Sánchez-Miranda G, Araujo-Huitraco JG, Granados-López AJ, López JA, Leyva-Ramos S, et al. Synthesis of hybrid fluoroquinolone-boron complexes and their evaluation in cervical cancer cell lines. J. Chem. 2019;2019:1–6. <https://doi.org/10.1155/2019/5608652>
- [8] Boteva AA, Krasnykh OP. The methods of synthesis, modification, and biological activity of 4-quinolones (review). Chem. Heterocycl. Compd. 2009;45(7):757–85. <https://doi.org/10.1007/s10593-009-0360-1>
- [9] Sales EM, Figueroa-Villar JD. Recent studies about synthesis and biological activity of quinolones and derivatives: a Review. World J. Pharm. Pharm. Sci. 2016;5(8):253–68. <https://doi.org/10.20959/wjpps20168-7411>
- [10] Kuramoto Y, Ohshita Y, Yoshida J, Yazaki A, Shiro M, Koike T. A novel antibacterial 8-chloroquinolone with a distorted orientation of the N1-(5-amino-2,4-difluorophenyl) group. J. Med. Chem. 2003;46(10):1905–17. <https://doi.org/10.1021/jm0205090>

- [11] Sanchez JP, Domagala JM, Hagen SE, Heifetz CL, Hutt MP, Nichols JB, Trehan AK. Quinolone antibacterial agents. Synthesis and structure-activity relationships of 8-substituted quinoline-3-carboxylic acids and 1,8-naphthyridine-3-carboxylic acids. *J. Med. Chem.* 1988;31(5):983–91. <https://doi.org/10.1021/jm00400a016>
- [12] Lippur K, Tiirik T, Kudrjashova M, Järving I, Lopp M, Kanger T. Amination of quinolones with morpholine derivatives. *Tetrahedron.* 2012;68(47):9550–5. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2012.09.082>
- [13] Hong J, Zhang Z, Lei H, Cheng H, Hu Y, Yang W, et al. A novel approach to finafloxacin hydrochloride (BAY35-3377). *Tetrahedron Lett.* 2009;50(21):2525–8. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2009.03.051>
- [14] Sriram D, Senthilkumar P, Dinakaran M, Yogeewari P, China A, Nagaraja V. Antimycobacterial activities of novel 1-(cyclopropyl/tert-butyl/4-fluorophenyl)-1,4-dihydro-6-nitro-4-oxo-7-(substituted secondary amino)-1,8-naphthyridine-3-carboxylic acid. *J. Med. Chem.* 2007;50(24):6232–9. <https://doi.org/10.1021/jm700999n>
- [15] Zhang X, Mu F, Robinson B, Wang P. Concise route to the key intermediate for divergent synthesis of C7-substituted fluoroquinolone derivatives. *Tetrahedron Lett.* 2010;51(4):600–1. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2009.11.077>
- [16] Renau TE, Sanchez JP, Shapiro MA, Dever JA, Gracheck SJ, Domagala JM. Effect of lipophilicity at N-1 on activity of fluoroquinolones against *mycobacteria*. *J Med Chem.* 1995;38(15):2974–7. <https://doi.org/10.1021/jm00015a021>
- [17] Bouzard D, Di Cesare P, Essiz M, Jacquet JP, Ledoussal B, Remuzon P, Kessler RE, Fung-Tomc J. Fluoronaphthyridines as antibacterial agents. 4. Synthesis and structure-activity relationships of 5-substituted-6-fluoro-7-(cycloalkylamino)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridine-3-carboxylic acids. *J. Med. Chem.* 1992;35(3):518–25. <https://doi.org/10.1021/jm00081a013>
- [18] Hong CY, Kim SH, Kim YK. Novel 5-amino-6-methylquinolone antibacterials: A new class of non-6-fluoroquinolones. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1997;7(14):1875–8. [https://doi.org/10.1016/S0960-894X\(97\)00324-7](https://doi.org/10.1016/S0960-894X(97)00324-7)
- [19] Dinakaran M, Senthilkumar P, Yogeewari P, China A, Nagaraja V, Sriram D. Novel ofloxacin derivatives: Synthesis, antimycobacterial and toxicological evaluation. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2008;18(3):1229–36. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2007.11.110>
- [20] Asahina Y, Iwase K, Iinuma F, Hosaka M, Ishizaki T. Synthesis and antibacterial activity of 1-(2-fluorovinyl)-7-substituted-4-quinolone-3-carboxylic acid derivatives,

conformationally restricted analogues of fleroxacin. *J. Med. Chem.* 2005;48(9):3194–202. <https://doi.org/10.1021/jm0402061>

[21] Al-Hiari YM, Al-Mazari IS, Shakya AK, Darwish RM, Abu-Dahab R. Synthesis and antibacterial properties of new 8-nitrofluoroquinolone derivatives. *Molecules.* 2007;12(6):1240–58. <https://doi.org/10.3390/12061240>

[22] Dhiman P, Arora N, Thanikachalam PV, Monga V. Recent advances in the synthetic and medicinal perspective of quinolones: A review. *Bioorg. Chem.* 2019;92:103291. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.103291>

[23] Leyva S, Leyva E. Thermochemical reaction of 7-azido-1-ethyl-6,8-difluoroquinolone-3-carboxylate with heterocyclic amines. An expeditious synthesis of novel fluoroquinolone derivatives. *Tetrahedron.* 2007;63(9):2093–7. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2006.11.079>

[24] Ohta M, Koga H. Three-dimensional structure-activity relationships and receptor mapping of *N*1-substituents of quinolone antibacterials. *J. Med. Chem.* 1991;34(1):131–9. <https://doi.org/10.1021/jm00105a020>

[25] Beney C, Hadjeri M, Mariotte AM, Boumendjel A. A convenient method for the synthesis of 3, 5, 7-trimethoxy-2-phenyl-4-quinolones. *Tetrahedron Lett.* 2000;41(36):7037–9. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)01226-0](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)01226-0)

[26] Abuo-Rahma GEDA, Sarhan HA, Gad GF. Design, synthesis, antibacterial activity and physicochemical parameters of novel *N*-4-piperazinyl derivatives of norfloxacin. *Bioorg. Med. Chem.* 2009;17(11):3879–86. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2009.04.027>

[27] Piddock LJ, Ricci V, Pumbwe L, Everett MJ, Griggs DJ. Fluoroquinolone resistance in *Campylobacter* species from man and animals: Detection of mutations in topoisomerase genes. *J. Antimicrob. Chemother.* 2003;51(1):19–26. <https://doi.org/10.1093/jac/dkg033>

[28] Mokrushina GA, Kotovskaya SK, Baskakova ZM, Petrova GM, Kolmakova TV, Charushin VN, et al. Improved method for the synthesis of norfloxacin. *J. Pharm. Chem.* 1996;30(8):540–2. <https://doi.org/10.1007/BF02334643>

[29] Amarante GW, Benassi M, Pascoal RN, Eberlin MN, Coelho F. Mechanism and synthesis of pharmacologically active quinolones from Morita–Baylis–Hillman adducts. *Tetrahedron.* 2010;66(24):4370–6. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2010.04.018>

[30] Atechian S, Nock N, Norcross RD, Ratni H, Thomas AW, Verron J, et al. New vistas in quinoline synthesis. *Tetrahedron.* 2007;63(13):2811–23. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2007.01.050>

- [31] Alos JI. Quinolonas. J. Enferm. Infecc. Microbiol. Clin. 2009;27(5):290–7. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2009.03.001>
- [32] Cordi AA, Desos P, Randle JC, Lepagnol J. Structure-activity relationships in a series of 3-sulfonylamino-2-(1 *H*)-quinolones, as new AMPA/Kainate and glycine antagonists. Bioorg. Med. Chem. 1995; 3(2), 129–41. [https://doi.org/10.1016/0968-0896\(95\)00007-4](https://doi.org/10.1016/0968-0896(95)00007-4)
- [33] Koga H, Itoh A, Murayama S, Suzue S, Irikura T. Structure-activity relationships of antibacterial 6,7- and 7,8-disubstituted 1-alkyl-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxylic acids. J. Med. Chem. 1980;23(12):1358–63. <https://doi.org/10.1021/jm00186a014>
- [34] Lee S, Park, T, Lee Y. Structure-activity relationship of fluoroquinolone in *Escherichia coli*. Arch. Pharm. Res. 1998;21(2):106–12. <https://doi.org/10.1007/BF02974013>
- [35] Renau TE, Sanchez JP, Gage JW, Dever JA, Shapiro MA, Gracheck SJ, et al. Structure–activity relationships of the quinolone antibacterials against Mycobacteria: Effect of structural changes at *N*-1 and *C*-7. J. Med. Chem. 1996;39(3):729–35. <https://doi.org/10.1021/jm9507082>
- [36] Pintilie L., Negut C, Oniscu C, Caproiu MT, Nechifor M, Iancu L, et al. Synthesis and antibacterial activity of some novel quinolones. Rom. Biotechnol. Lett. 2009;14(5):4756–67. <https://e-repository.org/rbl/vol.14/iss.5/18.pdf>
- [37] Asahina Y, Araya I, Iwase K, Iinuma F, Hosaka M, Ishizaki T. Synthesis and antibacterial activity of the 4-quinolone-3-carboxylic acid derivatives having a trifluoromethyl group as a novel *N*-1 substituent. J. Med. Chem. 2005;48(9):3443–6. <https://doi.org/10.1021/jm040204g>
- [38] Leyva E, Monreal E, Hernández A, Leyva S. Las fluoroquinolonas. Síntesis y actividad antimicrobiana. J Mex Chem Soc. 1999;43(2):63–8. <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=47543105>
- [39] Senthilkumar P, Dinakaran M, Yogeewari P, Sriram D, China A, Nagaraja V. Synthesis and antimycobacterial activities of novel 6-nitroquinolone-3-carboxylic acids. Eur. J. Med. Chem. 2009;44(1):345–8. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2008.02.031>
- [40] Al-Trawneh SA, Zahra JA, Kamal MR, El-Abadelah MM, Zani F, Incerti M, et al. Synthesis and biological evaluation of tetracyclic fluoroquinolones as antibacterial and anticancer agents. Bioorg. Med. Chem. 2010;18(16):5873–84. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2010.06.098>

- [41] Guo Q, Feng LS, Liu ML, Zhang YB, Chai Y, Lv K, et al. Synthesis and in vitro antibacterial activity of fluoroquinolone derivatives containing 3-(*N'*-alkoxycarbamimidoyl)-4-(alkoxyimino) pyrrolidines. *Eur. J. Med. Chem.* 2010;45(11):5498–506, 2010. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.08.050>
- [42] Hiltensperger G, Jones NG, Niedermeier S, Stich A, Kaiser M, Jung J, et al. Synthesis and structure-activity relationships of new quinolone-type molecules against *Trypanosoma brucei*. *J. Med. Chem.* 2012;55(6):2538–48. <https://doi.org/10.1021/jm101439s>
- [43] Kumar R, Kumar A, Jain S, Kaushik D. Synthesis, antibacterial evaluation and QSAR studies of 7-[4-(5-aryl-1,3,4-oxadiazole-2-yl)piperazinyl] quinolone derivatives. *Eur. J. Med. Chem.* 2011;46(9):3543–50. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2011.04.035>
- [44] Fang KC, Chen YL, Sheu JY, Wang TC, Tzeng CC. Synthesis, antibacterial, and cytotoxic evaluation of certain 7-substituted norfloxacin derivatives. *J. Med. Chem.* 2000;43(20):3809–12. <https://doi.org/10.1021/jm000153x>
- [45] Sultana N, Naz A, Khan B, Arayne MS, Mesaik MA. Synthesis, characterization, antibacterial, antifungal, and immunomodulating activities of gatifloxacin derivatives. *Med. Chem. Res.* 2010;19(9):1210–21. <https://doi.org/10.1007/s00044-009-9264-y>
- [46] Cerecetto H, González M. Benzofuroxan and Furoxan. *Chemistry and Biology*. In: Khan MTH, editor. *Bioactive Heterocycles IV. Topics in Heterocyclic Chemistry*. Springer, Berlin, Heidelberg. 2007;10(6):265–308. https://doi.org/10.1007/7081_2007_064
- [47] Benitez D, Cabrera M, Hernández P, Boiani L, Lavaggi ML, Di Maio R, et al. 3-Trifluoromethylquinoxaline *N,N'*-dioxides as anti-trypanosomatid agents. Identification of optimal *anti-T. cruzi* agents and mechanism of action studies. *J. Med. Chem.* 2011;54(10):3624–36. <https://doi.org/10.1021/jm2002469>
- [48] Remennikov GY, Kempf B, Ofial AR, Polborn K, Mayr H. 5-Methoxyfuroxano [3,4-d] pyrimidine: A highly reactive neutral electrophile. *J. Phys. Org. Chem.* 2003;16(8):431–7. <https://doi.org/10.1002/poc.606>
- [49] Porcal W, Merlino A, Boiani M, Gerpe A, González M, Cerecetto H. Arylethenylbenzofuroxan derivatives as drugs for Chagas disease: Multigram batch synthesis using a Wittig–Boden process. *Org. Process Res. Dev.* 2008;12(2):156–62. <https://doi.org/10.1021/op7001722>
- [50] Cerecetto H, Di Maio R, González M, Risso M, Saenz P, Seoane G, et al. 1,2,5-Oxadiazole *N*-oxide derivatives and related compounds as potential *antitrypanosomal*

drugs: Structure-activity relationships. *J. Med. Chem.* 1999;42(11):1941–50. <https://doi.org/10.1021/jm9805790>

[51] Montoya ME, Sainz Y, Ortega MA, López de Cerain A, Monge A. Derivados de 3-[4-(4-nitrofenil-piperazin-1-il)-2-quinoxalina carbonitrilo como posibles agentes antileucémicos. *Acta Farm. Bonaerense.* 1998;17(4):275–82. http://www.latamjpharm.org/resumenes/17/4/LAJOP_17_4_1_4.pdf

[52] Jorge SD, Masunari A, Rangel-Yagui CO, Pasqualoto KF, Tavares LC. Design, synthesis, antimicrobial activity and molecular modeling studies of novel benzofuroxan derivatives against *Staphylococcus aureus*. *Bioorg. Med. Chem.* 2009;17(8):3028–36. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2009.03.011>

[53] Chugunova EA, Gazizov AS, Burilov AR, Yusupova LM, Pudovik MA, Sinyashina OG. Benzofuroxans: Their synthesis, properties, and biological activity. *Russ. Chem. Bull.* 2019;68(5):887–910 <https://doi.org/10.6666/19/6805-0887>

[54] Chugunova EA, Samsonov V, Gerasimova T, Rybalova T, Bagryanskaya I. Synthesis and some properties of 2*H*-benzimidazole 1, 3-dioxides. *Tetrahedron*, 2015;71(39):7233–44. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2015.03.096>

[55] Katritzky AR, Gordeev MF. Heterocyclic rearrangements of benzofuroxans and related compounds. *Heterocycles.* 1993;35(1):483–518. <https://doi.org/10.3987/REV-92-SR2>

[56] Green AG, Rowe FM. CCLVI.-The existence of quinonoid salts of o-nitro-amines and their conversion into oxadiazole oxides. *J. Chem. Soc., Trans.* 1912;101:2452–9. <https://doi.org/10.1039/CT9120102452>

[57] Monge A, Martínez-Crespo FJ, López de Cerain A, Palop JA, Narro S, Senador V, et al. Hypoxia-selective agents derived from 2-quinoxalinecarbonitrile 1,4-di-*N*-oxides. 2. *J. Med. Chem.* 1995;38(22):4488–94. <https://doi.org/10.1021/jm00022a014>

[58] Türker L. Isomerization of DADNBF – A DFT Treatment. *Z. Anorg. Allg. Chem.* 2014;640(8-9):1705–10. <https://doi.org/10.1002/zaac.201400055>

[59] Jorge SD, Palace-Berl F, Mesquita Pasqualoto KF, Ishii M, Ferreira AK, Berra CM, et al. Ligand-based design, synthesis, and experimental evaluation of novel benzofuroxan derivatives as *anti-Trypanosoma cruzi* agents. *Eur. J. Med. Chem.* 2013;64:200–14. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.03.053>

[60] Nishiwaki N, Sakashita M, Azuma M, Tanaka C, Tamura M, Asaka N, et al. Novel functionalization of 1-methyl-2-quinolone; dimerization and denitration of

trinitroquinolone. *Tetrahedron*. 2002;58(3):473–8. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)01169-3](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)01169-3)

[61] Medana C, Visentin S, Grosa G, Fruttero R, Gasco A. Nitroanilines are the reduction products of benzofuroxan system by oxyhemoglobin (HbO₂⁺). *Il Farmaco*. 2001;56(10):799–802. [https://doi.org/10.1016/S0014-827X\(01\)01139-9](https://doi.org/10.1016/S0014-827X(01)01139-9)

[62] Ponder M, Fowler JE, Schaefer III HF. Proposed intermediates in the tautomerization of benzofurazan 1-oxide. *J. Org. Chem.* 1994;59(21):6431–6. <https://doi.org/10.1021/jo00100a054>

[63] Subramanian G, Boyer JH, Buzatu, D, Stevens ED, Trudell ML. Reactions of benzotriazolo [2,1-a] benzotriazole derivatives. 1. Synthesis of new insensitive high-density energetic compounds. *J. Org. Chem.* 1995;60(19):6110–3. <https://doi.org/10.1021/jo00124a024>

[64] Preston PN, Tennant G. Synthetic methods involving neighboring group interaction in o-substituted nitrobenzene derivatives. *Chem. Rev.* 1972;72(6):627–77. <https://doi.org/10.1021/cr60280a002>

[65] Imanishi M, Sonoda M, Miyazato H, Sugimoto K, Akagawa M, Tanimori S. Sequential synthesis, olfactory properties, and biological activity of quinoxaline derivatives. *ACS Omega*. 2017;2(5):1875–85. <https://doi.org/10.1021/acsomega.7b00124>

[66] Patidar AK, Jeyakandan M, Mobyia AK, Selvam G. Exploring potential of quinoxaline moiety. *Int. J. Pharmtech. Res.* 2011;3(1):386–92. [https://www.sphinxesai.com/Vol.3No.1/pharm_jan-mar11/pdf/JM11\(PT=66\)%20pp%20386-392.pdf](https://www.sphinxesai.com/Vol.3No.1/pharm_jan-mar11/pdf/JM11(PT=66)%20pp%20386-392.pdf)

[67] Saifina DF, Mamedov VA. New and modified classical methods for the synthesis of quinoxalines. *Russ. Chem. Rev.* 2010;79(5):351–70. <https://doi.org/10.1070/RC2010v079n05ABEH004089>

[68] Junnotula V, Rajapakse A, Arbillaga L, de Cerain AL, Solano B, Villar R, et al. DNA strand cleaving properties and hypoxia-selective cytotoxicity of 7-chloro-2-thienylcarbonyl-3-trifluoromethylquinoxaline 1,4-dioxide. *Bioorg. Med. Chem.* 2010;18(9):3125–32. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2010.03.042>

[69] Chowdhury G, Kotandeniya D, Daniels JS, Barnes CL, Gates KS. Enzyme-activated, hypoxia-selective DNA damage by 3-amino-2-quinoxalinecarbonitrile 1,4-di-N-oxide. *Chem. Res. Toxicol.* 2004;17(11):1399–405. <https://doi.org/10.1021/tx049836w>

- [70] Suter W, Rosselet A, Knüsel F. Mode of action of quinoxin and substituted quinoxaline-di-*N*-oxides on *Escherichia coli*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1978;13(5):770–83. <https://doi.org/10.1128/AAC.13.5.770>
- [71] Shi DQ, Dou GL, Ni SN, Shi JW, Li XY. An efficient synthesis of quinoxaline derivatives mediated by stannous chloride. *J. Heterocyclic Chem.* 2009;40(15):1797–801. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570450637>
- [72] Vicente E, Villar R, Solano B, Burguete A, Ancizu S, Pérez-Silanes S. et al. Derivados de 1,4-di-*N*-óxido de quinoxalina y enfermedades olvidadas. *An. R. Acad. Nac. Farm.* 2007;73(4):927–45. https://analesranf.com/wp-content/uploads/2007/73_04/7304_05.pdf
- [73] Amin KM, Ismail MM, Noaman E, Soliman DH, Ammar YA. New quinoxaline 1,4-di-*N*-oxides. Part 1: Hypoxia-selective cytotoxins and anticancer agents derived from quinoxaline 1,4-di-*N*-oxides. *Bioorg. Med. Chem.* 2006;14(20):6917–23. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2006.06.038>.
- [74] González M, Cerecetto H, Monge, A. Quinoxaline 1,4-dioxide and phenazine 5,10-dioxide. *Chemistry and biology*. In: Khan MTH, editor. *Bioactive Heterocycles V. Topics in Heterocyclic Chemistry*. Springer, Berlin, Heidelberg. 2007;11:179–211. https://doi.org/10.1007/7081_2007_066
- [75] Lima LM and Amaral DN. Beirut reaction and its application in the synthesis of quinoxaline-*N,N'*-dioxides bioactive compounds. *Rev. Virtual Quim.* 2013;5(6):1075–100. <https://doi.org/10.5935/1984-6835.20130079>
- [76] Vicente E, Pérez-Silanes S, Lima LM, Ancizu S, Burguete A, Solano B, et al. Selective activity against *Mycobacterium tuberculosis* of new quinoxaline 1,4-di-*N*-oxides. *Bioorg. Med. Chem.* 2009;17(1):385–9. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2008.10.086>
- [77] Ortega MA, Morancho MJ, Martínez-Crespo FJ, Sainz Y, Montoya ME, López de Ceráin A, et al. New quinoxalinecarbonitrile 1,4-di-*N*-oxide derivatives as hypoxic-cytotoxic agents. *Eur. J. Med. Chem.* 2000;35(1):21–30. [https://doi.org/10.1016/s0223-5234\(00\)00112-4](https://doi.org/10.1016/s0223-5234(00)00112-4)
- [78] Torres E, Moreno-Viguri E, Galiano S, Devarapally G, Crawford PW, Azqueta A. Novel quinoxaline 1,4-di-*N*-oxide derivatives as new potential antichagasic agents. *Eur. J. Med. Chem.* 2013;66:324–34. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.04.065>
- [79] Carta A, Paglietti G, Rahbar Nikookar ME, Sanna P, Sechi L, Zanetti S. Novel substituted quinoxaline 1,4-dioxides with in vitro antimycobacterial and anticandida

activity. Eur. J. Med. Chem. 2002;37(5):355–66. [https://doi.org/10.1016/s0223-5234\(02\)01346-6](https://doi.org/10.1016/s0223-5234(02)01346-6)

[80] Azqueta A, Arbillaga L, Pachón G, Cascante M, Creppy EE, López de Cerain A. A quinoxaline 1,4-di-*N*-oxide derivative induces DNA oxidative damage not attenuated by vitamin C and E treatment. Chem. Biol. Interact. 2007;168(2):95–105. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2007.02.013>

[81] Haddadin MJ and Issidorides CH. Enamines with isobenzofuroxan: A novel synthesis of quinoxaline-di-*N*-oxides. Tetrahedron Lett. 1965;6(36):3253–6. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)89222-4](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)89222-4)

[82] Ganley B, Chowdhury G, Bhansali J, Daniels JS, Gates KS. Redox-activated, hypoxia-selective DNA cleavage by quinoxaline 1,4-di-*N*-oxide. Bioorg. Med. Chem. 2001;9(9):2395–401. [https://doi.org/10.1016/s0968-0896\(01\)00163-8](https://doi.org/10.1016/s0968-0896(01)00163-8)

[83] Smirnov OY, Tyurin AY, Churakov AM, Strelenko YA, Tartakovsky VA. Annulated benztetrazine 1,3-dioxides 1. [1,2,5] Oxadiazolo [3,4-*f*][1,2,3,4] benztetrazine 2,4,7- and 2,4,9-trioxides. Russ. Chem. Bull. 2006;55(1):137–40. <https://doi.org/10.1007/s11172-006-0226-y>

[84] Zarranz B, Jaso A, Aldana I, Monge A. Synthesis and anticancer activity evaluation of new 2-alkylcarbonyl and 2-benzoyl-3-trifluoromethyl-quinoxaline 1,4-di-*N*-oxide derivatives. Bioorg. Med. Chem. 2004;12(13):3711–21. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2004.04.013>

[85] Burguete, A., Pontiki, E., Hadjipavlou-Litina, D., Villar, R., Vicente, E., Solano, B, et al. Synthesis and anti-inflammatory/antioxidant activities of some new ring substituted 3-phenyl-1-(1, 4-di-*N*-oxide quinoxalin-2-yl)-2-propen-1-one derivatives and of their 4, 5-dihydro-(1*H*)-pyrazole analogues. Med. Chem. Lett. 2007;17(23): 6439–43. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2007.10.002>

[86] Abushanab E. Quinoxaline 1,4-dioxides. Nucleophilic displacement of sulfinyl and sulfonyl groups in acid media. Novel method for the preparation of 2-haloquinoxaline 1,4-dioxides. J. Org. Chem. 1973;38(18):3105–7. <https://doi.org/10.1021/jo00958a008>

[87] Zarranz B, Jaso A, Aldana I, Monge A. Synthesis and antimycobacterial activity of new quinoxaline-2-carboxamide 1,4-di-*N*-oxide derivatives. Bioorg. Med. Chem. 2003;11(10):2149–56. [https://doi.org/10.1016/s0968-0896\(03\)00119-6](https://doi.org/10.1016/s0968-0896(03)00119-6)

[88] Moreno E, Ancizu S, Pérez-Silanes S, Torres E, Aldana I, Monge, A. Synthesis and antimycobacterial activity of new quinoxaline-2-carboxamide 1, 4-di-*N*-oxide

derivatives. Eur. J. Med. Chem. 2010;45(10):4418–26. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.06.036>

[89] Solano B, Junnotula V, Marín A, Villar R, Burguete A, Vicente E, et al. Synthesis and biological evaluation of new 2-arylcarbonyl-3-trifluoromethylquinoxaline 1,4-di-*N*-oxide derivatives and their reduced analogues. J. Med. Chem. 2007;50(22):5485–92. <https://doi.org/10.1021/jm0703993>

[90] Vicente E, Lima LM, Bongard E, Charnaud S, Villar R, Solano B, et al. Synthesis and structure-activity relationship of 3-phenylquinoxaline 1,4-di-*N*-oxide derivatives as antimalarial agents. Eur. J. Med. Chem. 2008;43(9):1903–10. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2007.11.024>

[91] Jaso A, Zarranz B, Aldana I, Monge A. Synthesis of new 2-acetyl and 2-benzoyl quinoxaline 1,4-di-*N*-oxide derivatives as anti-*Mycobacterium tuberculosis* agents. Eur. J. Med. Chem. 2003;38(9):791–800. [https://doi.org/10.1016/s0223-5234\(03\)00137-5](https://doi.org/10.1016/s0223-5234(03)00137-5)

[92] Jaso A, Zarranz B, Aldana I, Monge A. Synthesis of new quinoxaline-2-carboxylate 1, 4-dioxide derivatives as anti-*mycobacterium tuberculosis* agents. J. Med. Chem. 2005;48(6):2019–25. <https://doi.org/10.1021/jm049952w>

[93] Xu Y, Wu F, Yao Z, Zhang M, Jiang S. Synthesis of quinoxaline 1,4-di-*N*-oxide analogues and crystal structure of 2-carbomethoxy-3-hydroxyquinoxaline-di-*N*-oxide. Molecules. 2011;16(8):6894–901. <https://doi.org/10.3390/molecules16086894>

[94] Gómez-Caro LC, Sánchez-Sánchez M, Bocanegra-García V, Rivera G, Monge A. Synthesis of quinoxaline 1,4-di-*N*-oxide derivatives on solid support using room temperature and microwave-assisted solvent-free procedures. Quím. Nova. 2011;34(7):1147–51. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422011000700008>

[95] Moreno, E., Pérez-Silanes, S., Gouravaram, S., Macharam, A., Ancizu, S., Torres, E, et al. 1, 4-Di-*N*-oxide quinoxaline-2-carboxamide: Cyclic voltammetry and relationship between electrochemical behavior, structure and anti-tuberculosis activity. Electrochim. Acta 2011;56(9):3270–5. <https://doi.org/10.1016/j.electacta.2011.01.030>

[96] German N, Wei P, Kaatz GW, Kerns RJ. Synthesis and evaluation of fluoroquinolone derivatives as substrate-based inhibitors of bacterial efflux pumps. Eur. J. Med. Chem. 2008;43(11):2453–63. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2008.01.042>

[97] Leyva-Ramos S, Hernández-López H, Jiménez-Cataño R, Chacón-García L, Vega-Rodríguez S. An efficient reduction of azide to amine: A new methodology to synthesize ethyl 7-amino-1-ethyl-6,8-difluoroquinolone-3-carboxylate and its

spectroscopic characterization. Chem. Pap. 2017;71(5):939–47. <https://doi.org/10.1007/s11696-016-0016-4>

[98] Pal B, Jaisankar P, Giri, VS. Versatile reagent for reduction of azides to amines. Synth. Commun. 2004;34(7):1317–23. <https://doi.org/10.1081/SCC-120030322>

[99] Reddy GV, Kanth SR, Maitraie D, Narsaiah B, Rao PS, Kishore KH, et al. Design, synthesis, structure–activity relationship and antibacterial activity series of novel imidazo fused quinolone carboxamides. Eur. J. Med. Chem. 2009;44(4):1570–8. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2008.07.024>

[100] Leyva E, Leyva-Ramos S, Jiménez-Cataño R, de Luna-Méndez TA, Cárdenas-Chaparro A. One-pot methodology for conversion of *o*-halogen nitrobenzenes to benzofuroxans. Synth. Commun. 2017;47(6):604–8. <https://doi.org/10.1080/00397911.2016.1276932>

[101] Leyva S, Castanedo V, Leyva E. Synthesis of novel fluorobenzofuroxans by oxidation of anilines and thermal cyclization of arylazides. J. Fluor. Chem. 2003;121(2):171–5. [https://doi.org/10.1016/S0022-1139\(03\)00011-3](https://doi.org/10.1016/S0022-1139(03)00011-3)

[102] Issidorides CH and Haddadin MJ. Benzofurazan oxide. II. Reactions with enolate anions. J. Org. Chem. 1966;31(12):4067–8. <https://doi.org/10.1021/jo01350a043>

[103] Chapman KJ and Dyllal LK. Oxidative cyclizations. VI. Mechanism of cyclization of *N*-chloro-2-nitroanilines to benzofuroxans under alkaline conditions. Aust. J. Chem. 1984; 37(2):341–54. <https://doi.org/10.1071/CH9840341>

[104] Hou C, Chen X, Liu J, Lai W, Wang B. DFT Study of benzofuroxan synthesis mechanism from 2-nitroaniline via sodium hypochlorite. Chin. J. Chem. Phys. 2010;23(4):387–92. <https://doi.org/10.1088/1674-0068/23/04/387-392>

15. Artículos.



Quinoxaline 1,4-di-*N*-oxides: a review of the importance of their structure in the development of drugs against infectious diseases and cancer

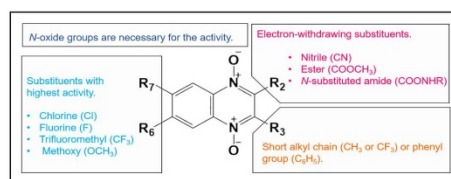
Socorro Leyva-Ramos¹ · Alberto Pedraza-Alvarez¹

Received: 22 January 2021 / Accepted: 18 April 2021 / Published online: 5 May 2021
© The Author(s), under exclusive licence to Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2021

Abstract

Quinoxaline 1,4-di-*N*-oxides (QdNO's) are potent drugs used since the middle of the last century as food additives to improve animal growth; however, their use as antibacterial agents led to an interest in investigating their mechanism of action, discovering that this heterocycle can cause DNA damage. Consequently, many molecules with different applications have been developed, with most of the research focused on studying their action as antibiotics, antifungals, antiparasitics, antituberculous, and anticancer agents. This review aims to present a condensate of the leading QdNO's derivatives, as well as a description of the biological activities finding the importance of the nature and type of substituents present in positions R₂, R₃, R₆, and R₇ when they are biologically evaluated.

Graphical Abstract



Keywords Quinoxaline 1,4-di-*N*-oxides · Biological activity · Infectious disease · Cancer · Structure–activity relationship

Abbreviations

3D-QSAR	Three-Dimensional Quantitative Structure–Activity Relationships
CQ	Chloroquine
HAPs	Hypoxia-Activated Prodrugs
INH	Isonicotinic Acid Hydrazide
MIC	Minimum Inhibitory Concentration
MDR-TB	Multidrug-Resistant Tuberculosis
PQ	Primaquine
QdNO's	Quinoxaline 1,4-di- <i>N</i> -oxides
QSAR	Quantitative Structure–Activity Relationship
ROS	Reactive Oxygen Species
SAR	Structure–Activity Relationship
TC	anti- <i>Trypanosoma cruzi</i>
TPZ	Tirapazamine
ZOI	Zone of Inhibition

These authors contributed equally: Socorro Leyva-Ramos, Alberto Pedraza-Alvarez

- ✉ Socorro Leyva-Ramos
sleyva@uaslp.mx
- ✉ Alberto Pedraza-Alvarez
apedrazaalvarez@gmail.com

¹ Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de San Luis Potosí, Av. Manuel Nava 6, Zona Universitaria, CP 78210 San Luis Potosí, SLP, México

Synthesis of 1,4-Biphenyl-triazole Derivatives as Possible 17 β -HSD1 Inhibitors: An *in Silico* Study

Hiram Hernández-López, Socorro Leyva-Ramos,* Cesar Fernando Azael Gómez-Durán, Alberto Pedraza-Alvarez, Irving Rubén Rodríguez-Gutiérrez, Mario Alberto Leyva-Peralta, and Rodrigo Said Razo-Hernández

Cite This: *ACS Omega* 2020, 5, 14061–14068

Read Online

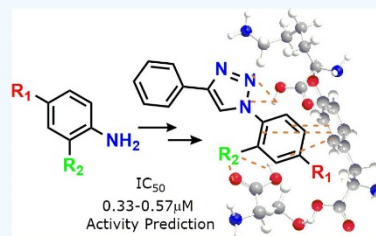
ACCESS |

Metrics & More

Article Recommendations

Supporting Information

ABSTRACT: Triazoles occupy an important position in medicinal chemistry because of their various biological activities. The structural features of 1,2,3-triazoles enable them to act as a bioisostere of different functional groups such as amide, ester, carboxylic acid, and heterocycle, being capable of forming hydrogen bonds and π - π interactions or coordinate metal ions with biological targets. In this work, the synthesis of 1,2,3-triazole derivatives via copper(I)-catalyzed azide-alkyne cycloaddition (CuAAC) is reported. Overexpression of 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 (17 β -HSD1) is often found in breast cancer cells. Molecular similarity and docking analysis were used to evaluate the potential inhibitory activity of 1,2,3-triazoles synthesized over 17 β -HSD1 for the treatment of mammary tumors. Our *in silico* analysis shows that compounds 4c, 4d, 4f, 4g, and 4j are good molecular scaffold candidates as 17 β -HSD1 inhibitors.



INTRODUCTION

In search of new breast cancer treatment strategies, a few endocrine therapies have been developed. Hormone therapy is based on selective estrogen receptor modulators or anti-estrogens that cause several undesired effects.^{1,2} The activation of 17 β -estradiol (E2) responsible for the growth of estrogen-dependent breast cancer is regulated by the enzyme 17 β -HSD1. The inhibition of this enzyme that is expressed in different organs but mainly in many breast cancer tissues³ is a better therapy with probably fewer side effects.

For this reason, several steroidal and nonsteroidal inhibitors of 17 β -HSD1 have been developed. However, recently, nonsteroidal derivatives that act as inhibitors of 17 β -HSD1 enzyme, having derivatives of thienopyrimidinones, biphenyl ethanones, 6-(hydroxyphenyl)naphthols, and bis-(hydroxyphenyl)azoles, have been researched intensively, with the last one being the most promising compound.⁴ Biphenyltriazoles, as a bioisostere of azoles, open possibilities for evaluating several candidates as new inhibitors of the enzyme, having a platform with a straightforward methodology of synthesis that generates a library of compounds via CuAAC reaction. Besides, in conjunction with the computational study, it will be possible to evaluate better candidates for enzyme inhibition with extensive molecular screening.

Many triazole-based derivatives are available as medicines;⁵ however, they also have a wide range of important applications in the agrochemical,⁶ dendrimer,⁷ supramolecular,⁸ electrochemical,⁹ corrosion retardant,¹⁰ optical brightener,¹¹ metal

chelator,¹² and material fields.¹³ Their important biological activities include anticancer,¹⁴ antitumor,¹⁵ anti-HSV-1,¹⁶ antimalarial,¹⁷ antitubercular,¹⁸ antileishmanial,¹⁹ antifungal,²⁰ antibacterial,²¹ antimicrobial,²² antidiabetic,²³ antihypertensive,²⁴ anti-inflammatory,²⁵ anti-Alzheimer,²⁶ antiepileptic,²⁷ and anticonvulsant.²⁸

Their importance in the field of medicinal chemistry is due to high dipole moment, rigidity, and capability to bind with various kinds of enzymes and receptors via weak interactions such as hydrogen bonds, coordination bonds, ion-dipole, dipole-dipole, and cation- π and π stacking interactions when they bind with the biological target.²⁹ Thus, 1,2,3-triazole scaffolds are of interest for drug development because these systems act as a bioisostere of different functional groups such as amide, ester, carboxylic acid, and heterocycle,³⁰ and they also are highly stable under basic, acidic, reductive, oxidative, and enzymatic conditions due to high aromatization.^{31,32}

The 1,2,3-triazole ring system can be easily built via Huisgen's 1,3-dipolar cycloaddition of azides and alkynes by copper-catalyzed click reaction (CuAAC), allowing the production of a large number of 1,4-disubstituted-1,2,3-

Received: April 3, 2020

Accepted: May 15, 2020

Published: June 1, 2020

