

ÍNDICE

I. CAPÍTULOS Y SECCIONES	Página
1. Resumen	1
2. Introducción	2
3. Revisión bibliográfica	4
3.1 Enfermedades neurodegenerativas	4
3.1.1 Enfermedad de Alzheimer	4
3.2 Heterociclos	9
3.2.1 Cumarinas	9
3.2.1.1 Actividad biológica de las cumarinas	11
3.2.1.2 Síntesis y construcción del anillo cumarínico	14
3.2.2 Quinolinas	15
3.2.2.1 Actividad biológica de las quinolinas	16
3.2.2.2 Síntesis y construcción del anillo quinolínico	20
3.3 Compuestos híbridos	21
4. Hipótesis de trabajo	22
5. Objetivos	23
5.1 Objetivo general	23
5.2 Objetivos específicos	23
6. Materiales y métodos	25
6.1 Síntesis de híbridos cumarino-quinolínicos	25
6.1.1 Proceso general de síntesis de 3-carboxicumarinas 3-4	25
6.1.2 Procedimiento general para la síntesis de los compuestos 3 _{a-d} -4 _{a-d}	25
6.2 Purificación	26
6.2.1 Técnicas cromatográficas	27
6.2.1.1 Cromatografía en placa fina	27
6.2.1.2 Cromatografía en columna	27
6.3 Elucidación estructural	28
6.3.1 Resonancia magnética nuclear	28
6.3.2 Espectrometría de masa	28
6.3.3 Puntos de fusión	28
6.4 Actividad biológica	29
6.4.1 Inhibición de las enzimas colinesterasas	29
6.5 Evaluación teórica de las propiedades ADME	31

7. Resultados	32
7.1 Caracterización y actividad biológica	32
7.2 Características fisicoquímicas de compuestos	34
7.3 Evaluación teórica de las propiedades ADME	40
8. Discusión	41
9. Conclusiones	44
10. Bibliografía	45
11. Anexos	53

ÍNDICE

II. FIGURAS	Página
<i>Figura 1. Características más comunes de la EA</i>	5
<i>Figura 2. Inhibidores comerciales de colinesterasas</i>	8
<i>Figura 3. 2h-cromen-2-ona (cumarina)</i>	10
<i>Figura 4. Métodos más comúnmente empleados en la síntesis de las cumarinas.</i>	15
<i>Figura 5. 1-aza-naftaleno (quinolina)</i>	16
<i>Figura 6. Métodos más comúnmente empleados en la síntesis de las quinolinas</i>	20
<i>Figura 7. Ruta de síntesis para obtener los compuestos 3-4_{a-d}.</i>	26
<i>Figura 8. Mecanismo colorimétrico de determinación de actividad anticolinesterásica.</i>	29

ÍNDICE

III. TABLAS	Página
Tabla 1. Protocolo del ensayo de microdilución para determinar actividad inhibitoria de la enzima AChE y BuChE	30
Tabla 2. Compuestos precursores y evaluación de actividad biológica	32
Tabla 3. Compuestos sintetizados y evaluación de actividad biológica	33
Tabla 4. Propiedades estructurales ADME de los híbridos 4a-4b	40

ÍNDICE

IV. ANEXOS	Página
11.1 Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear de protón y carbono 13 del compuesto 1: Etil 7-metilcumarina-3-carboxilato	53
11.2 Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear de protón y carbono 13 del compuesto 2: Etil 7-metoxicumarina-3-carboxilato	54
11.3 Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear de protón y carbono 13 del compuesto 3: 7-Metilcumarina-3-ácido carboxílico	55
11.4 Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear de protón y carbono 13 del compuesto 4: 7-Metoxicumarina-3-ácido carboxílico	56
11.5 Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear de protón y carbono 13 del compuesto 3a: 7-Metil- <i>N</i> -(quinolin-3-il)cumarin-3-carboxamida	57
11.6 Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear de protón y carbono 13 del compuesto 3b: 7-Metil- <i>N</i> -(quinolin-5-il)cumarin-3-carboxamida	58
11.7 Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear de protón y carbono 13 del compuesto 3c: 7-Metil- <i>N</i> -(quinolin-6-il)cumarin-3-carboxamida	58
11.8 Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear de protón y carbono 13 del compuesto 3d: 7-Metil- <i>N</i> -(quinolin-8-il)cumarin-3-carboxamida	59
11.9 Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear de protón y carbono 13 del compuesto 4a: 7-Metoxi- <i>N</i> -(quinolin-3-il)cumarin-3-carboxamida	60
11.10 Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear de protón y carbono 13 del compuesto 4b: 7-Metoxi- <i>N</i> -(quinolin-5-il)cumarin-3-carboxamida	61
11.11 Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear de protón y carbono 13 del compuesto 4c: 7-Metoxi- <i>N</i> -(quinolin-6-il)cumarin-3-carboxamida	62
11.12 Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear de protón y carbono 13 del compuesto 4d: 7-Metoxi- <i>N</i> -(quinolin-8-il)cumarin-3-carboxamida	63