



FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

Trabajo de fin de Carrera titulado:

Síntesis, caracterización química y modelado molecular de la 3-[(7 - cloroquinolin - 4 - il) amino] acetofenona

Realizado por:

Ing. Alexander Javier Acosta Gavilánez

Director del proyecto:

Dr. Jesús Antonio Romero Lugo

Como requisito para la obtención del título de:

MAGISTER EN BIOMEDICINA

QUITO, 02 de septiembre del 2025

DECLARACIÓN JURAMENTADA

Yo, ALEXANDER JAVIER ACOSTA GAVILÁNEZ, ecuatoriano, con Cédula de ciudadanía N° 1804327037, declaro bajo juramento que el trabajo aquí desarrollado es de mi autoría, que no ha sido presentado anteriormente para ningún grado o calificación profesional, y se basa en las referencias bibliográficas descritas en este documento.

A través de esta declaración, cedo los derechos de propiedad intelectual a la UNIVERSIDAD INTERNACIONAL SEK, según lo establecido en la Ley de Propiedad Intelectual, reglamento y normativa institucional vigente.

ALEXANDER JAVIER ACOSTA GAVILÁNEZ

C.I.: 1804327037

DECLARACIÓN DEL DIRECTOR DE TESIS

Declaro haber dirigido este trabajo a través de reuniones periódicas con el estudiante, orientando sus conocimientos y competencias para un eficiente desarrollo del tema escogido y dando cumplimiento a todas las disposiciones vigentes que regulan los Trabajos de Titulación.

JESÚS ANTONIO ROMERO LUGO

Master en Biomedicina

LOS PROFESORES INFORMANTES:

JORGE ESPINOZA

JOSÉ RUBÉN RAMÍREZ

Después de revisar el trabajo presentado lo han calificado como apto para su defensa
oral ante el tribunal examinador.

PhD. (c) Jorge Espinosa

PhD. José Rubén Ramírez

Quito, 02 de septiembre de 2025

DECLARACIÓN DE AUTORÍA DEL ESTUDIANTE

Declaro que este trabajo es original, de mi autoría, que se han citado las fuentes correspondientes y que en su ejecución se respetaron las disposiciones legales que protegen los derechos de autor vigentes.

ALEXANDER JAVIER ACOSTA GAVILÁNEZ

C.I.: 1804327037

Artículo de tesis

Síntesis, caracterización química y modelado molecular de la 3-[(7 - cloroquinolin - 4 - il) amino] acetofenona

Alexander Acosta-Gaviláñez¹ y Jesús A. Romero¹

¹ Maestría en Biomedicina, Fac Cs Salud, UISEK; alexander.acosta@uisek.edu.ec

¹ Maestría en Biomedicina, Fac Cs Salud, UISEK; jesus.romero@uisek.edu.ec

Abstract

Malaria is a disease that causes problems worldwide, caused by the Plasmodium parasite. Most deaths are associated with *P. falciparum*. One of the new therapeutic targets being evaluated for the treatment of malaria is the inhibition of hemozoin, since inhibiting the formation of hemozoin frees the heme groups produced during the parasite's life cycle, making them toxic to the parasite itself and causing its death. *P. falciparum* lactate dehydrogenase (pfLDH) plays a key role in this process. Several drugs are used to treat the disease; however, due to their indiscriminate use, they have caused resistance, reducing their potential and selectivity. The development of chloroquinoline derivatives attempts to combat this problem through pharmacomodulation of the properties of the quinoline nucleus. To obtain 3-[(7-chloroquinolin-4-yl)amino]acetophenone, a condensation reaction was carried out by aromatic nucleophilic substitution, yielding a pale yellow crystal with a melting point of 294°C and a reaction yield of 98%. Subsequently, chemical characterization was performed using spectroscopic techniques and single crystal X-ray diffraction, confirming the structure of the compound and the presence of impurities. In addition, a molecular modeling process was carried out to identify the molecular characteristics of the compound and compare them with Lipinski and Veber's rules, identifying that the compound can be considered as a leading compound for drug development. Finally, a prediction was made of the compound's binding sites with pfLDH, identifying the binding with three amino acid residues: Arginine 171, Tyrosine 247, and Valine 248. The binding with these residues predicts competitive inhibition of the pfLDH binding site with NAD⁺, which causes inhibition of hemozoin formation.

Keywords: Malaria, hemozoin, modeling, pfLDH.

Resumen

La malaria es una enfermedad que causa problemas a nivel mundial, causada por el parásito Plasmodium. La mayoría de las muertes se asocian a *P. falciparum*. Una de las nuevas dianas terapéuticas evaluadas para el tratamiento de la malaria, es la inhibición de la hemozoína, ya que, al inhibir la formación de la hemozoína, los grupos hemo producidos durante el ciclo de vida del parásito quedan libres y resultan tóxicos para sí mismo, provocando su muerte. La lactato deshidrogenasa de *P. falciparum* (pfLDH) juega un rol fundamental en este proceso. Para el tratamiento de la enfermedad se utilizan varios fármacos, sin embargo, debido a su uso indiscriminado, ha provocado resistencia, reduciendo su potencial y selectividad. El desarrollo de derivados de la cloroquinolina intenta combatir este problema mediante la farmacomodulación de las propiedades del núcleo de la quinolina. Para la obtención de la 3 - [(7 - cloroquinolin - 4 - il) amino] acetofenona se realizó una reacción de condensación mediante sustitución nucleofílica aromática y se obtuvo un cristal de color amarillo pálido con un punto de fusión de 294°C y un rendimiento de reacción del 98%. Posteriormente, se realizó una caracterización química mediante técnicas espectroscópicas y por difracción de rayos X de monocristales, en donde, se confirmó la estructura del compuesto y la presencia de impurezas. Adicionalmente, se realizó un proceso de modelado molecular para identificar las características moleculares del compuesto, y contrastar con las reglas de Lipinski y Veber, identificando que el compuesto, se puede considerar como un compuesto líder para el desarrollo de fármacos. Finalmente se realizó una predicción de los sitios de unión del compuesto con pfLDH, en donde se identificó la unión con 3 residuos de aminoácidos que son: Arginina 171, Tirosina 247 y Valina 248. La unión con estos residuos predice una inhibición competitiva del sitio de unión de pfLDH con el NAD⁺, lo cual provoca una inhibición de la formación de la hemozoína.

Palabras clave: Malaria, hemozoína, modelado, pfLDH.