

DISEÑO DE BASE DE SCHIFF DE QUINOLINA Y TRIPTÓFANO, NUEVO COMPUESTO ANTICANCERÍGENO: EVALUACIÓN BIOLÓGICA IN SILICO CON PASS

Sánchez-Chan G.A., Ramírez F. de M., Hernández Núñez E., Romero García A.S., Garza-Ortiz A.*

**Facultad de Ciencias Químico-Biológicas, Universidad Autónoma de Campeche. Avenida Ing. Humberto Lanz Cárdenas S/N, Colonia Ex Hacienda Kalá, C.P. 24085, Campeche, México*

Fecha de recepción: 6 de noviembre de 2020 - Fecha de aceptación: 12 de marzo de 2021

Resumen

El cáncer es un importante problema de salud pública, siendo la segunda causa de muerte a nivel mundial; complicándose la situación por el impacto socioeconómico. Las opciones farmacológicas de tratamiento son limitadas, por lo tanto, es necesario el desarrollo de nuevos fármacos eficaces. Los derivados de quinolina y las bases de Schiff han demostrado poseer una potente actividad anticancerosa dirigida a diferentes blancos diana, entre los que se puede mencionar: topoisomerasa I y II, telomerasa, quinasa CSF-1R e histona acetiltransferasa. El presente trabajo presenta los avances en el diseño, síntesis y caracterización de nuevas moléculas con núcleo de quinolina, bases de Schiff y el aminoácido triptófano, para posteriormente evaluar de manera teórica la actividad anticancerígena empleando el software PASS, que permite la evaluación de la probabilidad de acción biológica general mediante la comparación de moléculas de estructura análogas de conocida actividad biológica. La propuesta sintética implica una reacción de condensación entre la 8-metoxiquinolina-2-carbaldehído y el aminoácido triptófano en metanol. La caracterización abarca el empleo de distintas herramientas y metodologías como análisis elemental, espectroscopía infrarroja, espectrometría de masas ESI-EM, conductividad y solubilidad. Los resultados indican que L1 tiene un prometedor efecto citotóxico que potencialmente podría emplearse en el tratamiento del cáncer.

Palabras clave

Síntesis, quinolina, bases de Schiff, heterociclos, anticancerígenos, PASS

DESIGN OF SCHIFF BASES FROM QUINOLINE AND TRYPTOPHAN, NEW ANTICANCER COMPOUND: BIOLOGICAL *IN SILICO* EVALUATION WITH PASS

Abstract

Cancer is an important health problem for our society as it constitutes the second cause of death in addition to all the socio-economic impact involved. The drugs available for treatment are limited

*arigarza@uacam.mx

and therefore the development of new chemical compounds with effective anticancer activity and reduced side effects is needed. Quinoline derivatives and Schiff bases present in chemical structures have proved to possess an anticancer activity, specially directed to targets like topoisomerase I and II, CSF-1R kinase, histone acetyltransferase among others. This contribution comprises the design, synthesis, and chemical characterization of a new derivative of quinoline, Schiff base, and tryptophan moieties. Then, the biological activity is computationally evaluated using PASS, which allows the evaluation of general biological potential in a molecule under study by comparing the structure-activity relationships described in chemical compounds. L1 was synthesized by a Schiff-base condensation between 8-methoxyquinoline-2-carbaldehyde and L-tryptophan on methanol. Several characterization techniques are used: elemental analysis, infrared spectroscopy, ESI-MS, conductance measurements, and solubility determination. Our results show that L1 should be a promising cytotoxic compound and starting lead for cancer treatment.

Keywords

Synthesis, quinoline, Schiff bases, heterocycles, anticancer activity, PASS

Introducción

Actualmente, el cáncer es uno de los mayores problemas de salud pública, siendo la segunda causa de muerte en el mundo. En el 2015, se reportó que el cáncer ocasionó la defunción de 8.8 millones de personas. Si esto no fuera suficiente, las proyecciones para el año 2040 ponen de manifiesto el creciente problema con una aproximación de 16.5 millones de muertes (OMS 2018). Esto implica un gran desafío para los sectores sociales, de salud y económicos. Aunque en la actualidad se cuenta con cuatro tipos de tratamiento para esta afectación: cirugías, quimioterapia, radioterapia e inmunoterapia (de la Garza y Juárez, 2014); de manera general, cada uno de ellos se fortalece con una terapia farmacológica de refuerzo e incluso en casos especiales se emplea una combinación de tratamientos y terapias farmacológicas en donde se emplea más de un fármaco anticancerígeno. A pesar de los grandes avances en farmacología, los tratamientos son insuficientes, sin mencionar los altos costos de los medicamentos disponibles. Los derivados de quinolina, por su constitución, representan una opción prometedora como anticancerígenos (Kumar et al. 2009; Kurdekar et al. 2011; Garza-Ortiz et al. 2018). Este heterociclo ha demostrado una potente actividad anticancerosa dirigida a

diferentes blancos terapéuticos. Se ha propuesto que la actividad citotóxica puede obedecer al que el compuesto se intercala en el ADN, dificultando la acción de enzimas importantes como topoisomerasa I, telomerasa, farnesil transferasa, Src tirosina quinasa y proteína quinasa CK-II, fundamentalmente en los procesos de síntesis del material genético (Kumar et al. 2009). Los derivados de quinolina han sido intensamente estudiados por su utilidad como sondas de replicación celular y de regulación transcripcional, así como por su potencial como productos farmacéuticos (Karekal, M. et al. 2013). Además, las bases de Schiff, caracterizadas por la presencia del enlace C=N, son sistemas químicos altamente reactivos y una de las funciones orgánicas con más estrategias de síntesis y de reactividad variable. La actividad biológica de sus derivados ha mostrado una amplia diversidad, por ejemplo, actividad anticancerígena y antiproliferativa (da Silva, C. 2011; Rani et al. 2015).

El diseño de medicamentos es un área de la ciencia que ha evolucionado gracias a los conocimientos desarrollados por varios campos como son la química, la biología, la farmacología, la toxicología, entre muchos más. El objetivo en el diseño o desarrollo de fármacos es la propuesta de sustancias con

actividad terapéutica que sean más seguros, eficientes, específicos y que desarrollen menos efectos secundarios. Se requiere por lo tanto de un esfuerzo de colaboración de varios profesionales a fin de obtener las tan importantes y elusivas relaciones estructura actividad biológica. Este trabajo debe realizarse de manera coordinada ya que para diseñar un medicamento es fundamental el reconocimiento de la base biológica de la patología, lo cual implica un reconocimiento a nivel molecular de las estructuras implicadas de tal manera que se haga posible el diseño de moléculas terapéuticas que interactúen químicamente con las moléculas implicadas en el padecimiento y modifiquen como consecuencia el proceso patológico. Así se requiere de un conocimiento preciso a nivel de la estructura tridimensional de las moléculas diana, responsables o mediadoras del proceso patológico, que, por su reducida concentración y labilidad, son muy difíciles de aislar, identificar y caracterizar. No está de más mencionar que dichos procesos son extremadamente costosos en tiempo y en recursos económicos. Una alternativa optimizada para el diseño de fármacos consiste en la introducción de herramientas computacionales. Algunas de esas herramientas emplean el espectro de actividad biológica (Biological Activity Spectra, BAS), una propiedad intrínseca de un compuesto que es representativo de diferentes efectos farmacológicos, mecanismos de acción fisiológicos y bioquímicos y toxicidad específica (mutagenicidad, carcinogenicidad, teratogenicidad y embriotoxicidad), derivada en gran medida de la naturaleza estructural de un compuesto. La herramienta de predicción de espectros de actividad para sustancias químicas, conocida como PASS, es desarrollada por el Instituto de Química Biomédica V. N. Orechovich, en convenio con la Fundación Rusa de Investigación Básica. Esta herramienta predice el espectro de actividad biológica de un compuesto en función de su estructura. Funciona según el

principio de que la actividad biológica de un compuesto equivale a su estructura. Su base de datos contiene más de 180 000 compuestos biológicamente relevantes y se actualiza constantemente. Así, PASS tiene la capacidad de predecir 3750 efectos farmacológicos, mecanismos y toxicidades especiales de la molécula, incluyendo mutagenicidad, carcinogenicidad, teratogenicidad y embriotoxicidad. El espectro de actividad predicho incluye 65 de 374 efectos farmacológicos, 176 de 2755 mecanismos moleculares, 7 de 50 efectos tóxicos, 11 de 121 términos de metabolismo en los puntos de corte predeterminados $P_a > P_i$, en donde P_a es la probabilidad de actividad y P_i es la probabilidad de inactividad.

En este orden de ideas, el objetivo de esta investigación es el diseño, síntesis, caracterización y evaluación de nuevos compuestos derivados de quinolina, triptófano y bases de Schiff con potencial actividad anticancerígena, la descripción de uno de ellos, L1 y el análisis de la actividad biológica *in silico* de los derivados obtenidos.

Metodología

Diseño, síntesis y caracterización química.

En el diseño de L1 (Figura 1) se seleccionó la base de quinolina, en función de resultados prometedores en el desarrollo de compuestos, similares estructuralmente, con actividad anticancerígena (Garza-Ortiz et al. 2013a). En dichos estudios quedó de manifiesto que un anillo de piridina, con buena actividad como nucleófilo, podría mejorar la actividad citotóxica. Además de estudios de citotoxicidad con derivados de aminoácidos se determinó, que la presencia de dichos aminoácidos podría tener un efecto potenciador de la actividad biológica, primariamente al asegurar un buen reconocimiento celular y por la posibilidad de aprovechar los mecanismos de transporte de los aminoácidos (Garza-Ortiz et al. 2016; Garza-Ortiz et al. 2013b). El ácido 3-

(1H-indol-2-il)-2-(((8-metoxiquinolín-2-il)metileno)amino)propanoico, L1, se sintetizó mediante una reacción de condensación entre el 8-metoxiquinolín-2-carbaldehído y el aminoácido L-triptófano, que resulta en la conjugación del nuevo derivado de quinolina

mediante la formación de la base de Schiff. Ambos reactivos fueron adicionados en cantidades equimolares para después de un reflujo en metanol de 21 h, después el sólido obtenido se filtró, lavo y finalmente se recrystalizó con metanol.

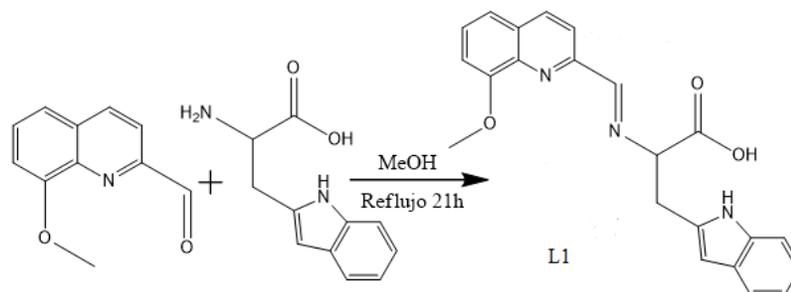


Figura 1. Descripción del procedimiento de síntesis y fórmula estructural de L1.

Para la caracterización de L1 se determinó el análisis elemental, espectroscopía de infrarrojo, espectrometría de masas ESI-MS, conductividad y solubilidad. El análisis elemental se realizó en el analizador Eager 300. Los espectros de FT IR se midieron en el espectrofotómetro Perkin Elmer Spectrum 400 (modo de reflectancia total atenuada) con cristal de diamante y en el intervalo de 400–4000 cm^{-1} , con una resolución de 4.0 cm^{-1} y 32 barridos. La determinación del ión molecular se obtuvo en el cromatógrafo Agilent 1290 Infinity con detector de UV acoplado a un espectrómetro de masas con ionización por electrospray y analizador de masas de cuadrupolo y tiempo de vuelo, modelo 6530 Accurate-Mass Q-TOF. Para realizar esta ionización por ESI, se preparó una dilución de 1000 ppm a partir de 1 mg de L1 disuelto en acetonitrilo HPLC : agua MiliQ (20:80). De esta disolución se preparó una dilución a 10 ppm por volumen. Se inyectó esta a fin de realizar una primera medición en modo ESI de L1. Se empleó como eluyente 1, H₂O; 0.1% de ácido fórmico; eluyente 2, acetonitrilo; con un volumen de inyección de 20 μL , una

temperatura de columna de 40°C, una energía de colisión de 40.0 V y flujo de 0.3 mL/min.

Evaluación *in silico* de la actividad.

Se evaluó la actividad de L1 con el software PASS (disponible de forma gratuita en el sitio web del desarrollador: <http://www.way2drug.com/PassOnline/index.php>) con lo cual se obtuvo un listado de las potenciales acciones biológicas, determinadas a partir del parámetro Pa (probabilidad de actividad) y limitando con el criterio Pa>Pi, donde Pa es conocida como la probabilidad de actividad y Pi la probabilidad de inactividad, ambos valores calculados por esta herramienta. El algoritmo de PASS se basa en el concepto de “espectro de actividad biológica” como una propiedad intrínseca de un compuesto. Esta herramienta es capaz de predecir 3750 tipos de actividades biológicas con una precisión promedio del 95%. El objetivo es la estimación de las diferentes actividades biológicas que un compuesto puede desempeñar, en función de sus características estructurales. Los espectros de actividad biológica se determinan partir de relaciones estructura actividad descritos en la

literatura especializada. Los resultados se expresan como probabilidades de actividad o inactividad de un compuesto en función de estimaciones Bayesianas. Por esta característica Pa refleja la similitud de la estructura en estudio con estructuras de reconocida actividad en la base de datos del programa. Por lo cual no necesariamente habrá una correlación directa entre Pa y la evaluación cuantitativa de actividad. Además de la evaluación del espectro de actividad biológica de L1, se determinaron los espectros de actividad de moléculas con estructuras similares o con actividades anticancerosas plenamente identificadas mediante experimentos *in vivo* e *in vitro* mediante PASS. Con los datos obtenidos se analizaron los espectros de actividad y se compararon con los resultados de actividad de moléculas de estructura análoga y conocida actividad biológica, a fin de identificar, si L1, es una línea de desarrollo de anticancerígenos prometedora.

Resultados y discusión

El procedimiento de síntesis permitió la obtención de un sólido cristalino café intenso de forma reproducible (L1). El cambio de coloración de las materias primas se detecta a las 6 horas de iniciado el reflujo. De las condiciones de reacción se identificó que, el factor temperatura y la velocidad de adición de los reactivos, son determinantes en el rendimiento de producto. Esto en función de los rendimientos obtenidos en varios ensayos sintéticos, la apariencia homogénea de los sólidos y la calidad de los espectros de IR. A partir de estos resultados experimentales se identificó que una temperatura de 85 °C y una velocidad de adición de 20 gotas por minuto de la disolución de L-triptófano a la disolución de la 8-metoxiquinolina-2-carbaldehído, mejora substancialmente el rendimiento. Se obtuvo un rendimiento promedio del 57%. Una vez con un sólido homogéneo (L1) se evaluó su solubilidad en distintos solventes, resultando

soluble en solventes polares, lo cual es deseable para facilitar su administración y distribución en el organismo.

El análisis elemental teórico es %C 70.76, %N 11.25 y H% 5.13 y el análisis elemental experimental fue %C 70.53, %N 11.58 y %H 5.08, compatible con la estructura propuesta (L1). El espectro de IR (Figura 2) muestra las bandas típicas asignadas a las vibraciones características de la base de Schiff, el anillo quinolínico y triptófano: vibraciones de elongación de enlaces C=C, C=N, vibraciones de deformación H-C=C, y vibraciones del enlace O-H, observándose un desplazamiento a mayor energía, compatible con la condensación e incremento de complejidad en la molécula (Garza-Ortiz et al 2016; Garza-Ortiz et al. 2013a; Garza-Ortiz et al. 2013b). Los estudios mediante ESI-EM permitieron la identificación del ión molecular esperado: m/Z teórico= 374.22, $[C_{22}H_{20}N_3O_3]^+$, m/Z experimental=373.14. Adicionalmente, es posible identificar la fragmentación de L1 e identificar los iones de L-triptófano (m/Z teórico= 205.09, $[C_{11}H_{13}N_2O_2]^+$, m/z experimental=203.74) y el derivado quinolínico (m/z teórico= 187.06, $[C_{11}H_{10}NO_2]^+$, m/z experimental=186.52) (figura 3). De estos resultados se sospecha que existe una pequeña descomposición de L1.

Debido a que la estructura de L1 cuenta con un grupo funcional carboxílico, es de esperar su ionización en medio acuoso y por ello la medición de la conductividad eléctrica fue un parámetro adicional para sustentar la estructura propuesta. L1 en disolución manifiesta una conductividad eléctrica compatible con un electrolito 1:1, como se espera, por la presencia de dicho grupo carboxílico ionizable.

Con base en los resultados anteriores es posible sugerir que la síntesis de L1 fue exitosa, dado que la evidencia de IR, análisis elemental, ESI-EM y medidas de conductividad son compatibles con las características estructurales de L1. Sin embargo, estudios de resonancia magnética nuclear, estudios de

estabilidad en disolución y difracción de rayos X de monocristal están pendientes a fin de completar la caracterización, particularmente para poder iniciar los estudios *in vitro*

correspondientes para determinar la actividad citotóxica de L1 y comparar su actividad con estructuras análogas para así establecer relaciones estructura actividad cuantificables.

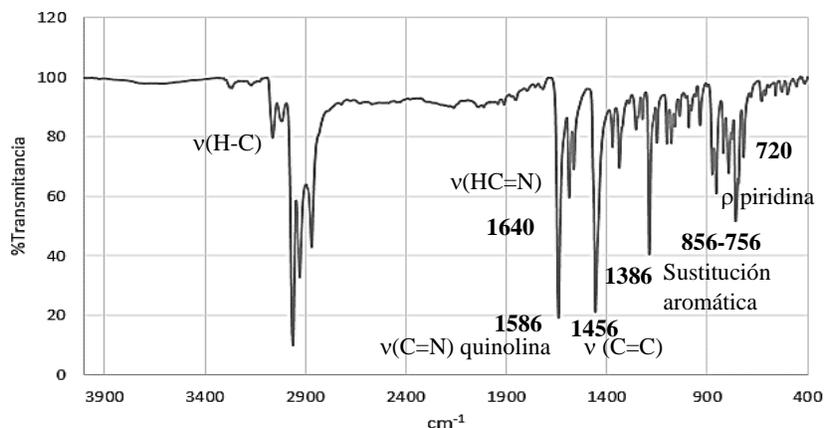


Figura 2. Espectro de infrarrojo de L1.

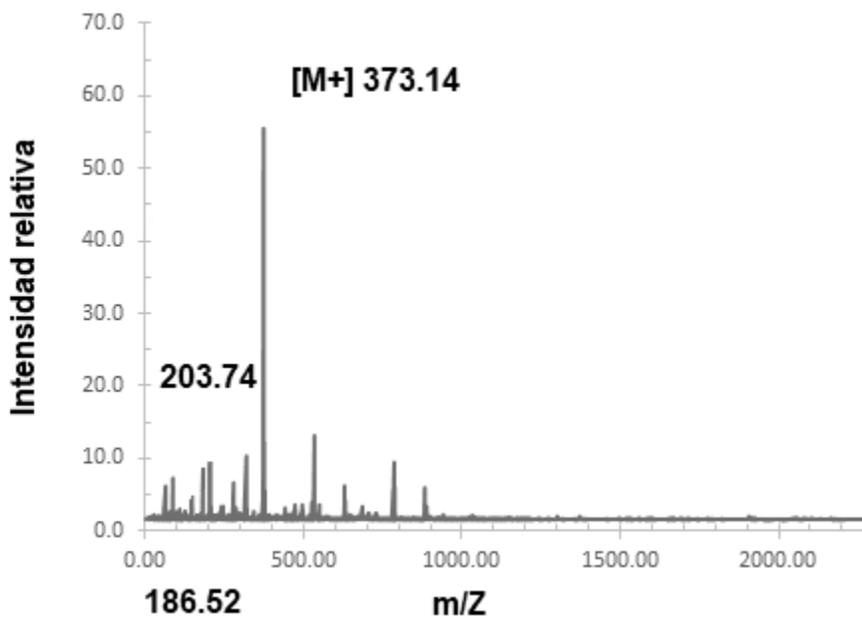


Figura 3. Espectro ESI-EM de L1.

El estudio de la potencial actividad biológica de L1 fue realizado con el programa PASS (Lagunin et al. 2010). PASS es un programa que evalúa el potencial biológico del fármaco proporcionando predicciones sobre su actividad biológica en base a los perfiles virtuales de las moléculas y los ensayos biológicos. Para poder hacer estos análisis es necesario ingresar la información estructural de las moléculas mediante un archivo de extensión mol. PASS arroja datos de probabilidad de actividad (P_a) e inactividad (P_i). Se espera que P_a tenga valores cercanos 1.0 y P_i , valores cercanos a cero, con lo que se asegura una probabilidad del 95% de que se presente la actividad biológica (Lagunin et al. 2010). Además de alimentar a PASS, los datos estructurales de L1, se alimentaron datos estructurales de moléculas con reconocida actividad anticancerígena (Figura 4), L2-L7 (Garza-Ortiz et al. 2018; Kumar et al. 2009) y amsacrina (Baguley & Le Bret. 1984), evaluadas *in vitro*, *in vivo* o empleadas directamente en la terapéutica del cáncer. La amsacrina, un fármaco derivado de acridina (heterociclo estructuralmente similar a la quinolina), es empleado como antineoplásico en el tratamiento de leucemia aguda linfoblástica en niños y adultos y en el tratamiento del linfoma de Hodgkin y no Hodgkin (Ketrón et al. 2012). Se ha identificado como un agente intercalador en el ADN de las células tumorales, inhibiendo así los procesos de replicación y transcripción del material genético. También se reconoce como inhibidor de topoisomerasa I y II. Los compuestos L1-L7 fueron seleccionados de la literatura por su poderosa acción citotóxica (IC_{50} entre 0.005 a 5.3 μM), en diversos modelos biológicos como inhibidores de dianas moleculares como inhibidores de la topoisomerasa I, topoisomerasa II telomerasa, farnesil transferasa, tirosina quinasa, proteína quinasas, etc. Su actividad *in vitro* fue evaluada en diferentes líneas celulares de cáncer de seno, cáncer de colon, cáncer hepático y cáncer de

cerebro. Sin embargo, ninguna de estas moléculas a la fecha, se le reconoce aplicación en la clínica.

El alto potencial de actividad de L1 se identifica a partir de los resultados calculados por PASS (Cuadro 1) y la comparación con sustancias de conocida actividad biológica. Considerando P_a como la probabilidad de que dicha molécula presente actividad como antineoplásico, se observa una P_a de 0.557 contra una P_i de 0.055. Comparando este valor de P_a con aquellos de los derivados seleccionados, se observa una probabilidad comparable con amsacrina, L3 y L7. En los tres casos, como para L1, es posible identificar similitudes estructurales, pues en ellos se observa la presencia de un puente amina entre los anillos aromáticos y el heterociclo quinolínico. De tal forma, a partir de la información estructural, es posible presumir que L1 mostrará actividad anticancerígena, ya que muestra valores comparables con amsacrina, el compuesto de probada actividad biológica. Es importante recalcar, que estos datos no necesariamente implican que habrá una correlación directa entre P_a y la evaluación cuantitativa de actividad. Analizando un poco más las características estructurales, L1, al contener grupos funcionales polares, se presume tenga una alta permeabilidad a nivel de membranas y por ello se calculó el coeficiente de partición de L1 ($\log P= 3.47$) y de amsacrina ($\log P= 3.1$). Se entiende que a mayores valores de $\log P$, se espera una mayor permeabilidad. La actividad biológica es dependiente de muchos factores como la estabilidad, la permeabilidad a nivel de membranas, el mecanismo de acción, el sitio de acción, el tipo de cáncer, el estado del paciente, entre otros factores. Por ello, puede justificarse que a pesar de que la amsacrina, que es empleada en el tratamiento de la leucemia, presenta un valor de P_a relativamente bajo ($P_a=0.305$), ésta sólo es sugerida desde el punto de vista estructural.

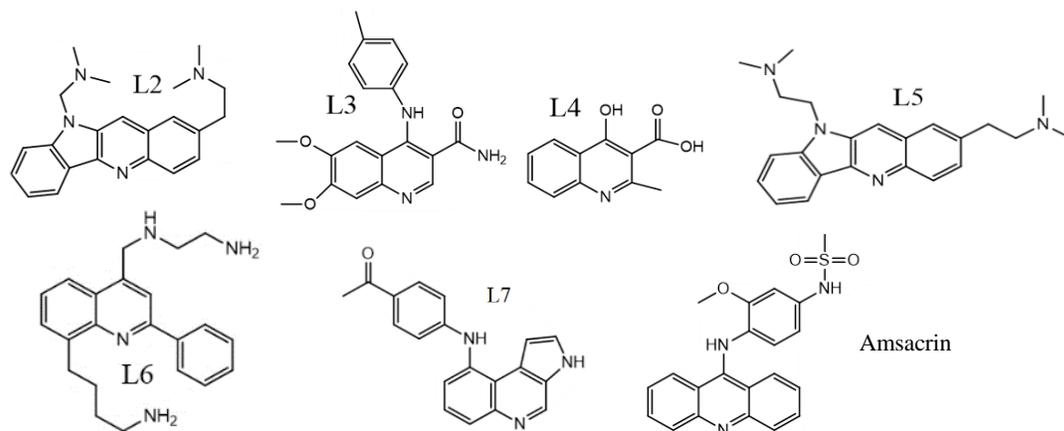


Figura 4. Fórmulas estructurales de derivados de quinolina con actividad anticancerígena.

En este orden de ideas, sólo tiene sentido hacer una comparación estructural sobre la actividad biológica, por lo cual, para L1 con $P_a = 0.192$, es sugerido que la efectividad contra leucemia no será sobresaliente. Entonces puede seleccionarse un modelo de cáncer con mejores resultados ($P_a > 0.35$), como primeros estudios *in vitro*. En padecimientos como el cáncer de cerebro, hígado y renal, L1 aparece como una de las moléculas con valores más altos de P_a , e incluso de los datos calculados por PASS, L1 aparece como el único compuesto que, desde el punto de vista estructural, tiene una probabilidad de actividad contra el cáncer renal. También se identifica una probabilidad de actividad en cáncer cerebral, sólo comparable a L4. Esta probabilidad de actividad, calculada desde el punto de vista estructural por PASS, es respaldada por los valores de permeabilidad antes discutidos, que sugieren que L1 es una molécula con alta permeabilidad a nivel de membranas y para acceder al cerebro, L1 deberá atravesar membranas, como la barrera hematoencefálica. De los resultados obtenidos para las moléculas seleccionadas, parece que, desde el punto de vista estructural la función ácido y la quinolina

son comunes y podrían estar asociadas a la actividad biológica. Finalmente es posible resaltar que, por los valores calculados con PASS, se presume que L1 tiene una reducida probabilidad de efectos secundarios, con hemorragias gástricas con la mayor probabilidad de presentarse en L7, por ejemplo.

Por lo anterior, a partir de este análisis de los datos de PASS se sugieren que L1 podría tener una actividad anticancerosa significativa, con lo que se sustenta el desarrollo de derivados estructurales de L1 que permitan la integración de relaciones estructura actividad cuantificables y que permitan el diseño optimizado de fármacos útiles en el tratamiento del cáncer. Por ejemplo, parece que un incremento en el anillo de quinolina, se asocia a mayores efectos tóxicos, como puede verse en el caso de L2, L5 y L7, por lo cual los primeros esfuerzos buscarán mantener el anillo quinolínico y en todo caso mejorar la permeabilidad mediante la incorporación de grupos hidroxilo.

	L1 Pa/Pi	L2 Pa/Pi	L3 Pa/Pi	L4 Pa/Pi	L5 Pa/Pi	L6 Pa/Pi	L7 Pa/Pi	Amsacrina
Antineoplásico	0.557/0.055	0.397/0.016	0.719/0.023	0.182/0.120	0.387/0.109	0.282/0.164	0.626/0.040	0.624/0.040
Leucemia	0.192/0.040	0.191/0.041	0.266/0.054		-	0.350/0.012	0.270/0.250	0.305/0.043
Cáncer cervical	0.116/0.083		0.189/0.045		0.305/0.018	-	0.260/0.025	-
Cáncer cerebral	0.326/0.019			0.274/0.039	0.195/0.140	0.190/0.149	-	-
Cáncer de hígado	0.210/0.074				0.233/0.053	0.187/0.102	-	-
Cáncer renal	0.174/0.067				-	-	-	-
Cáncer pulmonar	0.191/0.091	0.154/0.151	0.220/0.058		0.439/0.018	0.210/0.066	0.240/0.044	0.185/0.077
Inhibidor de topoisomerasa II	-			0.185/0.023	0.171/0.027	-	0.132/0.041	0.137/0.039
Inhibidor de topoisomerasa I	-	0.275/0.017	0.129/0.070	0.129/0.070	0.324/0.012	0.193/0.036	0.143/0.061	-
Efectos Tóxicos								
Tóxico respiratorio	-	0.284/0.022	0.342/0.182		0.468/0.008	0.285/0.229	0.591/0.065	-
Hemorragia gástrica	0.334/0.197		0.376/0.166			-	0.414/0.142	-
Fallo multiorgánico	-	0.633/0.049			0.633/0.049	0.353/0.185	0.347/0.189	-

Cuadro 1. Probabilidades de actividad biológica calculadas con software PASS.

Es importante recordar en este punto que las herramientas computacionales son una ayuda importante en el diseño y desarrollo de nuevas moléculas con actividad biológica terapéutica. Estos cálculos pueden desarrollarse en muy poco tiempo, a diferencia de los meses o años que toma la síntesis, selección y optimización de las moléculas, de tal forma que estas herramientas aceleran el proceso de desarrollo y reducen los costos. Además, permiten hacer un análisis de series de compuestos y predecir todos los efectos biológicos de una determinada estructura. Sin embargo, estos resultados deben manejarse con cuidado pues de ninguna forma sustituyen los estudios

biológicos experimentales. Por ejemplo, estas predicciones no toman en cuenta los niveles energéticos de las moléculas, la estabilidad y las probabilidades de interacción con moléculas diana e incluso la actividad biológica sugerida puede no manifestarse durante los estudios de evaluación preclínica. Así que en el caso del derivado L1, se requiere una serie de estudios *in vitro* con los cuales confirmaremos la predicción de actividad sugerida por PASS con la ventaja de trabajar en modelos biológicos sugeridos del análisis de PASS.

Conclusiones

Se obtuvo un derivado de quinolina y triptófano con una función base de Schiff estable y su caracterización, empleando análisis elemental, FT-IR, ESI-EM y conductividad es compatible con la estructura descrita. El estudio *in silico* de la probabilidad de actividad biológica indican que L1 puede presentar actividad anticancerosa prometedora, comparable con moléculas de reconocida actividad. Estos resultados, a reserva de su comprobación experimental,

permiten tomar decisiones sobre el diseño y modificación de los compuestos, que finalmente aceleran el proceso de desarrollo de fármacos y reduce las inversiones en tiempo y recursos.

Reconocimientos

Los autores agradecen al PROMEP-SEP por el valioso apoyo financiero para el desarrollo de este trabajo. SCGA agradece a Confiq8 por la beca para su participación.

Referencias

- Baguley, B C., Le Bret, M. (1984) Quenching of DNA-ethidium fluorescence by amsacrine and other antitumor agents: a possible electron-transfer effect. "Biochemistry". 23(5):937-943.USA.
- Da Silva, C M., Da Silva, D L., Modolo, L V., Alves, R B., De Resende, M A., Martins, C V B., De Fátima, A. (2011). Schiff bases: A short review of their antimicrobial activities. "Journal of Advanced Research". 2(1):1-8. Cairo, Brasil.
- De la Garza, J., Juárez, P. (2014). El tratamiento del cáncer, Capítulo VIII. En "El cáncer". 97-113. Universidad Autónoma de Monterrey. Monterrey, México.
- Garza-Ortiz, A., Ramírez de la Cruz, F de M., López Gutierrez, T J., Mex Álvarez, R M. (2018) The versatile biological and chemical reactivity of quinoline derivatives, a source of innovation for the chemist" "ECORFAN-Bolivia Journal". 5(8) 33-42. Bolivia.
- Garza-Ortiz, A., Camacho-Camacho, C., Rojas-Oviedo, I., Toscano, R A. Sánchez-Sánchez, L., Cardenas, J., López-Muñoz, H. (2016) Tributyltin(IV) Schiff Base Complexes with Amino Acid Derivatives: Synthesis, Characterization and Biological Activity. "Applied Organometal. Chem." 2016. 30: 199-207. The Netherlands.
- Garza-Ortiz, A., Maheswary, P U., Siegler, M., Spek, A L., Reedijk, J. (2013a) A New family of Ru(II) complexes with a tridentate pyridine Schiff-base ligand and bidentate co-ligands. Synthesis, characterization, structure and in vitro cytotoxicity studies. "New Journal of Chemistry". 37:3450-3460. The Netherlands.
- Garza-Ortiz, A., Camacho-Camacho, C., Rojas-Oviedo, I., Sainz-Espuñes, T., Gutiérrez-Lucas, L R., Gutierrez Carrillo, A., Vera Ramirez, M A. (2013b) Novel Organotin(IV) Schiff Base Complexes with Histidine derivatives: Synthesis, Characterization and Biological Activity. "Bioinorganic Chemistry and Applications" Article ID 502713, 12 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/502713>.
- Karekal, M R., Biradar, V., Mruthyunjayaswamy B H M. (2013). Synthesis, characterization, antimicrobial, DNA cleavage, and antioxidant studies of some metal complexes derived from

Schiff base containing indole and quinoline moieties. "Bioinorganic Chemistry and Application". Hindawi Publishing Corporation. 1-3. India. <https://doi.org/10.1155/2013/315972>.

Ketron, A C., Denny, W A., Graves, D E., Osheroff, N. (2012) Amsacrine as a topoisomerase II poison: importance of drug-DNA interactions. "Biochemistry".51(8):1730-1739.

Kumar, S., Bawa, S., Gupta, H. (2009). Biological activities of quinoline derivatives. "Mini-Reviews in Medicinal Chemistry". (9). 1648-1654. India.

Kurdekar, G S., Mudigoudar Puttanagouda, S., Kulkarni, N V., Budagumpi, S., Revankar, V K. (2011). Synthesis, characterization, antibiogram and DNA binding studies of novel Co(II), Ni(II), Cu(II), and Zn(II) complexes of Schiff base ligands with quinoline core. "Medicinal Chemistry Research". (20): 421-429. Springer Nature. Switzerland.

Lagunin A., Filimonov D., Poroikov V. (2010) Multi-targeted natural products evaluation based on biological activity prediction with PASS. "Curr Pharm Des." 16(15):1703-1717.

Organización Mundial de la Salud. (2018). Cáncer, datos y cifras. Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer. Consultado: 02/11/2020 <https://www.who.int/cancer/about/facts/es/>

Rani, A. et al. (2015). Schiff bases as an antimicrobial agent: A review. "Journal of Biological and Chemical Sciences". (JBSCS). (2): 62-64.