

## Derivados de 1,4-di-N-óxido de quinoxalina y enfermedades olvidadas

Recibido el 15 de octubre de 2007

ESTHER VICENTE, RAQUEL VILLAR, BEATRIZ SOLANO, ASUNCIÓN BURGUETE, SAIOA ANCIZU, SILVIA PÉREZ-SILANES\*, IGNACIO ALDANA, ANTONIO MONGE  
*Unidad de Investigación y Desarrollo de Medicamentos, Centro de Investigación en Farmacobiología Aplicada (CIFA), Universidad de Navarra, C/ Irunlarrea s/n, 31080 Pamplona, Spain.*

### RESUMEN

Las enfermedades olvidadas son un grupo de enfermedades infecciosas médicamente diversas entre las que se encuentran tuberculosis, malaria, leishmaniasis y la enfermedad de Chagas, que afectan a millares de personas en todo el mundo pero, principalmente, a la gente pobre en países en vías de desarrollo. Son un reto para la Salud Pública Internacional ya que no existen vacunas para controlarlas y los medicamentos existentes para su tratamiento no son adecuados. La necesidad de buscar nuevas terapias económicamente accesibles para la población afectada es cada vez más urgente y palpable, lo que ha dado lugar a la puesta en marcha de nuevas iniciativas internacionales que buscan la erradicación de estas enfermedades. A lo largo de los años, nuestro grupo de investigación ha llevado a cabo el diseño y la síntesis, mediante métodos sintéticos sencillos y de bajo coste, de

\* **Contacto:**

Silvia Pérez-Silanes. Unidad de Investigación y Desarrollo de Medicamentos, Centro de Investigación en Farmacobiología Aplicada (CIFA), Universidad de Navarra, C/ Irunlarrea s/n, 31080 Pamplona, España. Tel.: +34 948 425653; Fax +34 948 425652.  
e-mail: sperez@unav.es

**Abreviaturas:** **TAACF**, Tuberculosis Antimicrobial Acquisition and Coordinating Facility; **CIM**, Concentración Inhibitoria Mínima (del 90% del crecimiento micobacteriano); **CI<sub>50</sub>**, Concentración Inhibitoria media; **IS**, Índice de Selectividad; **CE<sub>90</sub>**, Concentración mínima Eficaz para la reducción del 90% de micobacterias; **DI<sub>50</sub>**, Dosis Infecciosa media.

diversos derivados de 1,4-di-*N*-óxido de quinoxalina con el objetivo de encontrar nuevos líderes para el tratamiento de algunas enfermedades olvidadas. Como resultado de varios proyectos de investigación, se han desarrollado nuevas estructuras activas como agentes antituberculosos, antimaláricos, antichagas y, más recientemente, como agentes antileishmania. Este resumen presenta los resultados más importantes obtenidos en este campo, de los que se puede concluir que el núcleo de 1,4-di-*N*-óxido de quinoxalina representa un posible avance en la búsqueda de nuevos compuestos activos.

**Palabras clave:** tuberculosis, malaria, chagas, leishmaniasis, países en vías de desarrollo.

### ABSTRACT

#### Quinoxaline 1,4-di-*N*-oxide derivatives and Neglected Diseases

Neglected diseases are diseases that affect thousands of people around the world, but who do not have effective or suitable treatments. They are mainly infectious tropical diseases that fundamentally affect the poorest population; some examples are tuberculosis, leishmaniasis, malaria and Chagas, which generate a devastating impact on humanity. This fact highlights the necessity to search for new economically accessible therapies for the affected population. Throughout the years our research group has carried out the design and synthesis of several quinoxaline 1,4-di-*N*-oxide derivatives with the aim of finding new leaders for the treatment of these types of diseases by means of simple, low cost synthetic methods. This work has resulted in the development of new active structures such as antitubercular, antimalarial and antichagas agents, and more recently, antileishmania agents. This summary displays the most important results obtained in this field, and it may be concluded that the quinoxaline 1,4-di-*N*-oxide nucleus represents a possible advance in the search of new active compounds.

**Key words:** tuberculosis, malaria, chagas, leishmaniasis, developing countries.

## INTRODUCCIÓN

### Las enfermedades olvidadas

El término «enfermedad olvidada» se introdujo en el vocabulario de las reuniones de Salud Pública a principios del siglo XXI. No existe una definición estándar para este término, pero sí artículos científicos que identifican cuáles son las características comunes

que las distinguen (1, 2). Se puede decir que las enfermedades olvidadas son un grupo de enfermedades infecciosas médicamente diversas que afectan principalmente a gente pobre en países en vías de desarrollo para las cuales las intervenciones de Salud e I+D son inadecuadas a sus necesidades.

La mayoría de los autores consideran que las enfermedades olvidadas son, en términos de investigación y desarrollo de medicamentos, ciertas enfermedades infecciosas tropicales tales como malaria, leishmaniasis, filariasis linfática, enfermedad de Chagas y esquistosomiasis, además de tuberculosis (3). Casi todas ellas son enfermedades parasitarias transmitidas por un insecto. Por esta razón, las medidas de control y prevención están basadas en evitar el contacto con estos insectos o en eliminarlos utilizando insecticidas o repelentes, si bien el control total es muy complicado.

La cura de las enfermedades olvidadas es un reto de Salud Pública ya que causan 35.000 muertes diarias (4), no existen vacunas para controlarlas y los medicamentos existentes para su tratamiento no son adecuados debido a su toxicidad, larga duración, modo de administración o, cada vez más frecuente, desarrollo de resistencias. De entre las enfermedades olvidadas destacan la tuberculosis y la malaria por ser las enfermedades contagiosas que más vidas humanas se cobran en el mundo (véase Tabla 1), estando consideradas como prioritarias por la Organización Mundial de la Salud (5).

Para reducir el gran problema que suponen las enfermedades olvidadas es necesario incrementar la investigación y desarrollo de nuevos medicamentos, vacunas y métodos de diagnóstico. Son conocidas ciertas colaboraciones entre universidades, industrias farmacéuticas, fundaciones filantrópicas y gobiernos que abordan problemas como los que plantean la malaria y la tuberculosis, y que son la prueba de que se están realizando esfuerzos a nivel internacional para que estas enfermedades dejen de ser tan olvidadas. Entre las iniciativas puestas en marcha para la erradicación de estas enfermedades se encuentran el programa de la OMS «Research and Training in Tropical Diseases (TDR)», las sociedades público-privadas «Medicines for Malaria Venture (MMV)», «Global Alliance for Tuberculosis Drug Development (GATB)», «Institute for One World Health

(iOWH)» y «Drugs for Neglected Diseases Initiative (DNDi)», las fundaciones privadas que realizan importantes donaciones filantrópicas como Bill and Melinda Gates Foundation, Médecins Sans Frontières, Rockefeller Foundation y The Wellcome Trust, los nuevos Centros de Investigación desarrollados por compañías farmacéuticas como el Developing World Centre de Glaxo-Smith-Kline situado en Tres Cantos (Madrid) y el Novartis Institute for Tropical Diseases en Singapur, además de otras iniciativas del ámbito académico como Tuberculosis Antimicrobial Acquisition and Coordinating Facility.

TABLA 1. *Cuadro-resumen de las enfermedades olvidadas que se tratan en esta revisión.*

Enfermedades	Alcance	Agente causante	Transmisión
Enfermedad de Chagas	21.000 muertes al año	<i>Trypanosoma cruzi</i>	Contacto con heces del chinche Assasin (sub-familia <i>Triatominae</i> ).
Leishmaniasis	57.000 muertes al año	<i>Leishmania</i> spp.	Picadura de la hembra del mosquito chupador de sangre del género <i>Phlebotomus</i> .
Malaria	1,09 millones de muertes al año	<i>Plasmodium</i> spp.	Picadura de la hembra del mosquito del género <i>Anopheles</i> .
Tuberculosis	1,66 millones de muertes al año	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Inhalación de aire infectado

## Los 1,4-di-N-óxidos de quinoxalina

Los derivados de quinoxalina muestran numerosas propiedades biológicas, de ahí que el interés por estas estructuras en el campo de la Química Médica continúe en progreso. El anillo de quinoxalina está descrito como bioisómero de los de quinoleína, naftaleno, benzotiofeno y otros ciclos aromáticos como piridina y pirazina (6), algunos de los cuales son la base de conocidos agentes antimaláricos y antituberculosos de uso clínico (Figura 1).

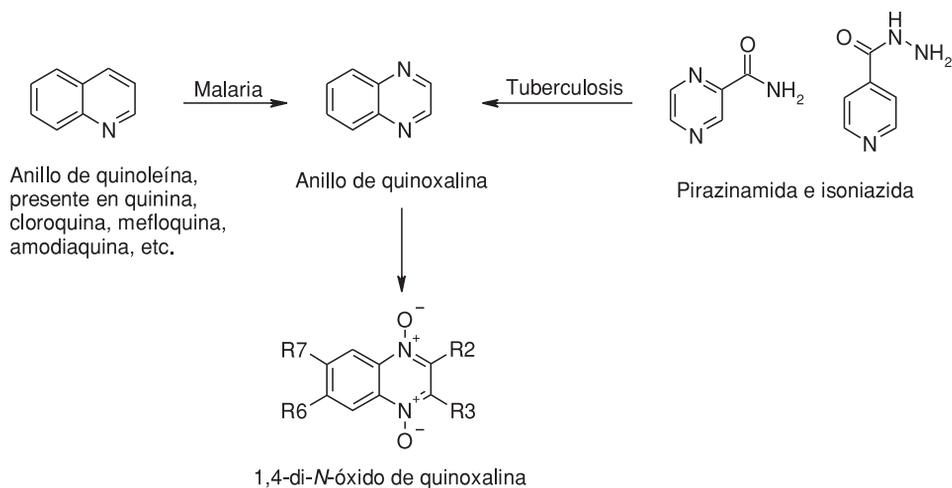


FIGURA 1. *Estructura del anillo de 1,4-di-N-óxido de quinoxalina y sus bioisómeros.*

Las quinoxalinas 1,4-di-*N*-óxido, obtenidas por oxidación de los átomos de nitrógeno del sistema heterocíclico, amplían las actividades biológicas de sus análogos reducidos. De hecho, los 1,4-di-*N*-óxidos de quinoxalina son conocidos como potentes agentes antibacterianos desde los años 40, y se han utilizado en concentraciones subterapéuticas como potenciadores del crecimiento animal en aditivos nutritivos (7, 8). Estas estructuras también han demostrado citotoxicidad selectiva frente a células hipóxicas presentes en tumores sólidos (9-11). Estudios recientes defienden que los 1,4-di-*N*-óxidos de quinoxalina también poseen propiedades mutagénicas (12-14) así como actividad frente a micobacterias, protozoos (15, 16) y candidas (17). En las dos últimas décadas se han publicado muchos trabajos en los que se describen derivados de mono- y di-*N*-óxidos de quinoxalina con interesantes actividades biológicas (18, 19). Cabe destacar el gran desarrollo en estudios preclínicos de los 1,4-di-*N*-óxidos de quinoxalina como agentes antituberculosos.

Como resultado de diversos proyectos de investigación, nuestro grupo ha sintetizado diferentes series de derivados de 1,4-di-*N*-óxido de quinoxalina, con una gran variedad de sustituyentes en las posiciones 2, 3, 6 y 7 (Figura 1).

Con respecto a la posición 2, en la cual se sitúa el grupo principal, nuestro equipo ha trabajado, principalmente, con derivados de amidas, cetonas y ésteres, además del grupo carbonitrilo. Los sustituyentes estudiados en posición 3 son, entre otros, metilo, trifluorometilo, piperazinilo, amina y fenilo. Por último, la sustitución de los hidrógenos de las posiciones R6 y/o R7 por los grupos flúor, cloro, metil, trifluorometil y metoxi ha permitido la obtención de una gran variedad de compuestos.

## DERIVADOS DE 1,4-DI-N-ÓXIDO DE QUINOXALINA Y TUBERCULOSIS

### **Tuberculosis Antimicrobial Acquisition and Coordinating Facility (TAACF)**

El programa Tuberculosis Antimicrobial Acquisition and Coordinating Facility (TAACF) se encarga de la evaluación biológica de nuevos candidatos a fármacos antituberculosos de forma gratuita para laboratorios de investigación interesados en el descubrimiento y desarrollo de este tipo de medicamentos. El primer nivel de evaluación consiste en el ensayo de los compuestos frente a la cepa H<sub>37</sub>Rv de *M. tuberculosis* a una concentración de 6,25 µg/mL; los derivados que demuestran un porcentaje de inhibición del crecimiento micobacteriano menor al 90% dejan de ser estudiados, ya que su Concentración Inhibitoria Mínima (CIM) será superior a 6,25 µg/mL. En el nivel 2 de evaluación, se determina el valor exacto de CIM así como su citotoxicidad en células VERO, lo que da lugar al cálculo del Índice de Selectividad (IS), que debe ser superior a 10 para continuar en el programa. Los compuestos seleccionados son evaluados en macrófagos de médula ósea de ratón para determinar la Concentración mínima Efectiva para la reducción del 90 (CE<sub>90</sub>) y 99% (CE<sub>99</sub>) de la infección. Los derivados que presentan un valor de CE<sub>90</sub>/CIM inferior a 16 pasan a niveles superiores de evaluación: ensayos frente a cepas mono- y multirresistentes, frente a tuberculosis latente (ensayo adaptado a bajos niveles de oxígeno), determinación de si el compuesto es bactericida o bacterioestático, y finalmente, ensayos *in vivo*.

## Primeras aproximaciones

Las primeras publicaciones que relacionan los derivados de quinoxalina con la actividad antimicobacteriana datan de finales de los noventa (20-23). Dentro de estas primeras investigaciones, nuestro grupo publicó resultados interesantes de algunos derivados de quinoxalina-2-carbonitrilo con actividad frente a *Mycobacterium tuberculosis*, además de determinar la influencia de los grupos *N*-óxido del anillo de quinoxalina sobre la actividad antimicobacteriana, confirmandose su importancia. Al mismo tiempo el equipo de Carta evaluó la actividad de derivados de quinoxalin-2-onas.

A comienzos del siglo XXI, se obtuvieron resultados de estudios más avanzados, a la vez que se continuaba la síntesis de nuevos derivados de 1,4-di-*N*-óxido de quinoxalina para su evaluación frente a *M. tuberculosis*. Debido a que los derivados de 2-quinoxalinacarbonitrilo presentaban cierta toxicidad (24, 25), se propuso reemplazar el grupo carbonitrilo por otros como carboxamidas (26), cetonas (27) o ésteres (28), Figura 2.

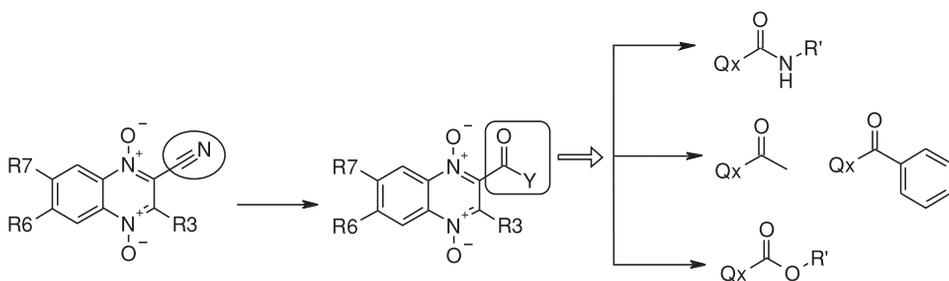


FIGURA 2. *Modificaciones estructurales propuestas.*

## Derivados de amidas

Se prepararon y evaluaron un grupo de treinta y un derivados de 3-metilquinoxalina-2-carboxamida 1,4-di-*N*-óxido, ocho de los cuales presentaban un valor de CIM inferior a 6,25  $\mu\text{g/mL}$ . No obstante, solo tres de estos ocho compuestos demostraron ser suficientemente selectivos y poseer buenos resultados en el ensayo de macrófagos (5) (nivel 3 de evaluación del TAACF), como se muestra en la Figura 3.

Estos datos justifican el desarrollo de estudios más avanzados para estas tres estructuras que presentan, por un lado, un átomo de cloro (**3**) o hidrógeno (**1** y **2**) en la posición R7 y, por otro, un fenilo o un *o*-metil fenilo como sustituyente del grupo amida.

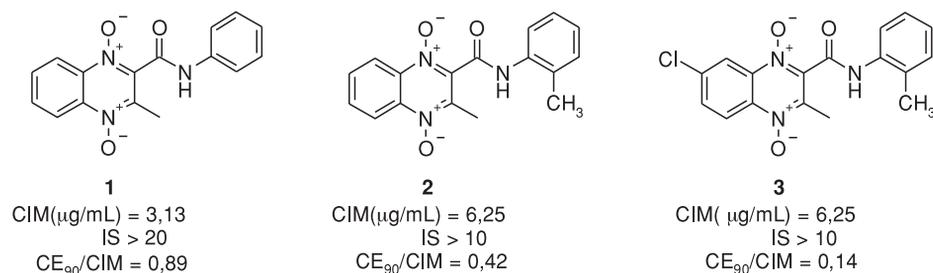


FIGURA 3. *Derivados de 1,4-di-N-óxido de quinoxalina-2-carboxamida activos frente a M. tuberculosis.*

### Derivados de cetonas

En 2003 fueron evaluados veintisiete 2-acetil y siete 2-benzoil derivados de 1,4-di-N-óxido de quinoxalina (27). De entre ellos, dieciocho demostraron valores de CIM iguales o menores que 6,25 μg/mL, valor máximo necesario para superar el primer corte establecido por el TAACF. Seis de estos derivados, además, presentaban

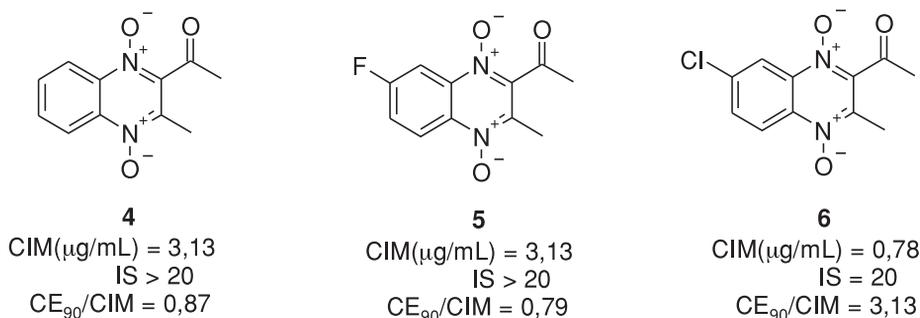


FIGURA 4. *Derivados de 1,4-di-N-óxido de quinoxalina 2-cetona más activos como agentes antituberculosos.*

buenos resultados en los ensayos de citotoxicidad (eran selectivos) y de macrófagos. De los resultados obtenidos se extrae que todos los derivados de 1,4-di-*N*-óxido de 2-acetil-3-metilquinoxalina son compuestos más potentes y selectivos que los derivados 2-benzoil; de entre los 2-acetil derivados destacan los compuestos **4-6** (Figura 4.) que presentan valores de  $CE_{90}/CIM$  de entre 0,79 y 3,13.

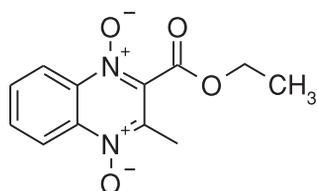
### Derivados de ésteres

La evaluación llevada a cabo sobre veintinueve derivados de ésteres 1,4-di-*N*-óxido de quinoxalina (28) mostró que veintidós de ellos alcanzaban o mejoraban el CIM establecido como valor de corte por el TAACF (6,25  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ). Además, quince de ellos demostraron ser selectivos tras el ensayo de citotoxicidad y también activos en el ensayo de macrófagos. Los resultados disponibles para los ensayos *in vitro* demuestran que, de entre las series evaluadas, los derivados de carboxilato de etilo y bencilo con un átomo de cloro en posición 7 del anillo de quinoxalina (**8** y **10**) y los mismos derivados no sustituidos en posiciones 6 y 7 (compuestos **9** y **11**) tienen los mejores datos de actividad antimicobacteriana, con unos valores de  $CE_{90}/CIM$  en el rango de 0,01 a 2,30 (Figura 5).

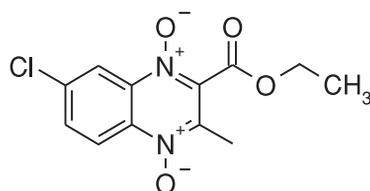
Así, estos nuevos derivados de 1,4-di-*N*-óxido de quinoxalina surgen como nuevos candidatos-líderes para el tratamiento de la tuberculosis debido a su potencia, selectividad y baja citotoxicidad.

### Otros grupos de investigación

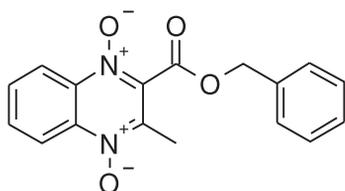
Mientras tanto, otros equipos continuaron sus trabajos con derivados de quinoxalinas reducidas como agentes antimicobacterianos (29-31). Seitz y colaboradores prepararon nueve derivados de carboxilato de quinoxalina, pero sólo dos de ellos consiguieron el valor de CIM de 6,25  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (31). El grupo de Guillon trabajó con derivados de hidrazida pirrolo[1,2-*a*]quinoxalina y, de nuevo, sólo dos compuestos alcanzaron el valor del primer corte (29).

**7**CIM( $\mu\text{g/mL}$ ) = 1,56

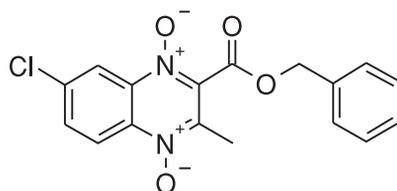
IS = 30

CE<sub>90</sub>/CIM = 0,56**8**CIM( $\mu\text{g/mL}$ ) = 0,20

IS &gt; 50

CE<sub>90</sub>/CIM = 2,30**9**CIM( $\mu\text{g/mL}$ ) = 0,10

IS = 470

CE<sub>90</sub>/CIM = 1,50**10**CIM( $\mu\text{g/mL}$ ) = 0,10

IS = 77

CE<sub>90</sub>/CIM = 0,01

FIGURA 5. *Derivados de 1,4-di-N-óxido de quinoxalina 2-carboxilato de etilo y bencilo más potentes como agentes antimicobacterianos.*

El equipo de Carta publicó una serie de derivados de 1,4-di-N-óxido de 3-metilquinoxalina con un átomo de azufre (reducido, mono- o dioxidado) directamente unido a la posición 2 del anillo de quinoxalina. Este trabajo se completó con otro estudio de derivados de 6,7-difluoroquinoxalinas, análogos a los compuestos anteriores, entre los que, además, se reemplazaba el átomo de azufre por el de nitrógeno (Figura 6). Los resultados publicados demuestran la importancia del átomo de cloro en la posición 7 del anillo de quinoxalina para la actividad antimicobacteriana, siendo la serie de los derivados de 1,4-di-N-óxido de 3-metil-2-tiofenilquinoxalina la que mejores datos de CIM presenta (17, 32).

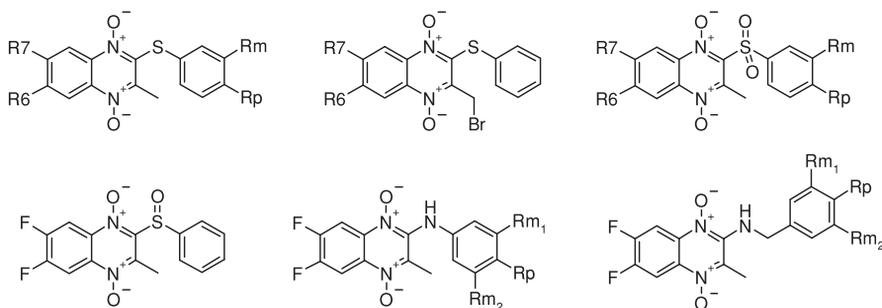


FIGURA 6. *Estructuras generales de los derivados de 1,4-di-N-óxido de quinoxalina* publicados por el grupo de Carta en 2002 y 2004.

### Datos más recientes

Desde la creación del programa TAACF en los años 90, se han aprobado y procesado para su evaluación más de 87.000 compuestos procedentes de todo el mundo. De todos estos, sólo el 0,9% consigue la relación actividad/toxicidad *in vitro* requerida para profundizar en su estudio como candidato antituberculoso. En el caso de los derivados de 1,4-di-N-óxido de quinoxalina este porcentaje es muy superior y por esta razón se han convertido en una de las cinco series líderes de antituberculosos investigadas por el TAACF (33).

De entre las estructuras preparadas por nuestro equipo, los derivados de ésteres han sido los que, en general, han mostrado los mejores resultados, debido a que es la serie con mayor proporción de compuestos en estudios de profundización.

Por otro lado, parece que el átomo de cloro en posición 7 del anillo de quinoxalina es importante para la actividad antituberculosa en este tipo de derivados ya que está presente en los compuestos más activos de cada serie.

Actualmente, los cabezas de serie presentados en este trabajo están siendo estudiados en ensayos de niveles más avanzados. Con los datos de que disponemos hasta la fecha se puede decir que hay dos compuestos que destacan extraordinariamente ya que ambos son bactericidas y activos frente a cepas multi-resistentes, en tuberculosis latente e *in vivo* (en un modelo de ratón infectado con tuberculosis).

## DERIVADOS DE 1,4-DI-N-ÓXIDO DE QUINOXALINA Y MALARIA

### Primeras aproximaciones

Debido a la semejanza entre quinoleína y quinoxalina, además de por la presencia de la estructura de quinoxalina en varios antibióticos de amplio espectro, se esperaba que los derivados de quinoxalina análogos a las quinoleínas antimaláricas pudieran presentar también dicha actividad.

Las primeras publicaciones que describen derivados de quinoxalina como agentes antiplasmódicos datan de principios de la década de los setenta (34-37). El equipo de Moreno y Schultz evaluó derivados de 2-metanolquinoxalina, 2-quinoxalinil cetoximas y derivados de 5,8-dimetoxiquinoxalina, frente a *Plasmodium berghei* en ratones. Desafortunadamente, todos los compuestos resultaron inactivos.

Entre 1976 (38) y 2001 (39), no existe ninguna referencia en la literatura que describa derivados de quinoxalina como agentes antimaláricos. Rangisetty y sus colaboradores evaluaron, en ratones, la actividad antimalárica de nuevos derivados de arilaminoquinoxalina frente a *Plasmodium yoelii* a dosis de 75 mg kg<sup>-1</sup>. Sólo tres de los compuestos descritos demostraron una actividad antimalárica moderada.

### Primeras quinoxalinas N-oxidadas

Parecía que la hipótesis inicial fallaba; sin embargo, todos estos trabajos habían sido realizados con derivados de quinoxalina reducidos. Basados en la idea de que los derivados de 1,4-di-N-óxido de quinoxalina mejoraban la actividad antimicobacteriana de sus análogos reducidos, nuestro grupo decidió llevar a cabo la evaluación *in vitro* frente a *Plasmodium falciparum* de algunos compuestos derivados de 1,4-di-N-óxido de quinoxalina que habían sido sintetizados previamente. Se empezó estudiando la actividad antiplasmódica de derivados de 1,4-di-N-óxido de 2-quinoxalinacarbonitrilo (40). Así, nuestro grupo presentó resultados interesantes para derivados de 7-

cloro-3-piperazinilquinoxalina-2-carbonitrilo (Figura 7) en la cepa F32-Tanzania, sensible a cloroquina. En ese tiempo, nuestro grupo también estudió la influencia de los grupos *N*-óxido en el anillo de quinoxalina sobre la actividad antiplasmódica, confirmándose su importancia (41). Además de los derivados de 1,4-di-*N*-óxido de 2-quinoxalinacarbonitrilo, también se estudió la actividad antiplasmódica de algunos derivados de 1,4-di-*N*-óxido de 3-trifluorometilquinoxalina-2-carbonilo (42, 43). En general, parece que la parte del carbonilo o el grupo trifluorometilo son esenciales para que un derivado de 1,4-di-*N*-óxido de quinoxalina demuestre actividad antiplasmódica (Figura 7).

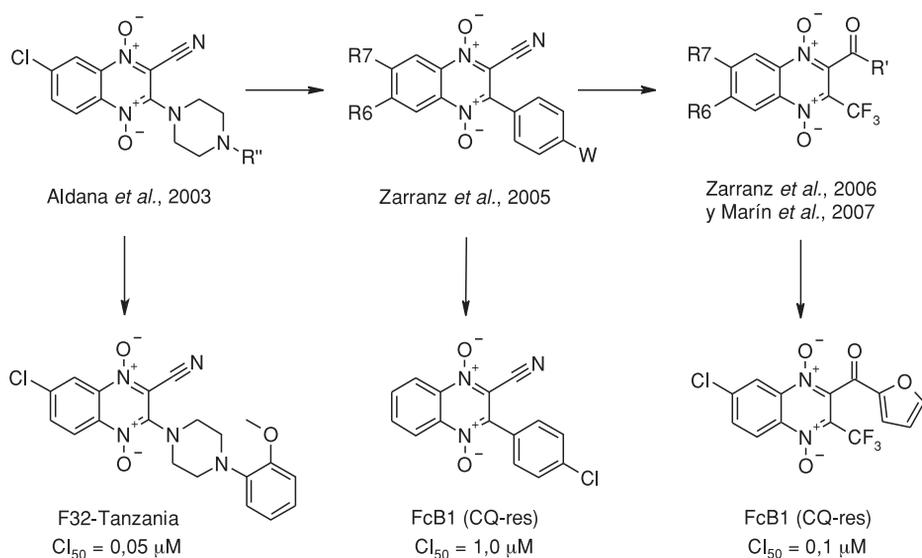


FIGURA 7. Estructura general de derivados de 1,4-di-*N*-óxido de quinoxalina como agentes antiplasmódicos publicados por nuestro grupo desde 2003.

## Otros grupos de investigación

En paralelo a los trabajos de nuestro equipo, otros grupos intentaban conseguir candidatos antimaláricos entre los derivados de quinoxalina reducida. El equipo de Guillon sintetizó dieciocho derivados de pirrol y bispirrol[1,2-*a*]quinoxalina, cuya actividad *in vitro*

fue evaluada frente a distintas cepas de *Plasmodium falciparum*: cepa Thain (sensible a cloroquina) y cepas FcB1 y K1 (resistentes a cloroquina). En general, los derivados de bispirrol demostraron una actividad antiplasmódica superior a la de sus análogos monopirrol. Además, se observó que la presencia de un grupo metoxi en el núcleo de pirrol[1,2-*a*]quinoxalina incrementaba la actividad. También se ensayó el efecto de estos compuestos sobre la formación de la  $\beta$ -hematina, demostrando inhibiciones similares o superiores a la de la cloroquina (44).

### Datos más recientes

Este proyecto de búsqueda de agentes antimaláricos es mucho más joven que el de antituberculosos, razón por la que se dispone de muchos menos datos biológicos. Se están realizando estudios de citotoxicidad para discriminar los compuestos potentes y selectivos de los meramente tóxicos. Este es uno de los pasos más críticos, como se desprende de lo explicado anteriormente para los candidatos antituberculosos.

Además, también se está avanzando en el estudio del mecanismo de acción de estos compuestos, aunque es necesaria la puesta a punto de algunos ensayos descritos en la literatura pero que son difícilmente reproducibles.

Los compuestos que demuestran potencia y selectividad antiplasmódica, pasarán a ser evaluados *in vivo*, generalmente en modelos de ratón. Uno de los inconvenientes que presenta la malaria a este respecto es que la especie de *Plasmodium* que infecta a humanos no infecta a ratones y viceversa, por lo que los datos no son del todo extrapolables.

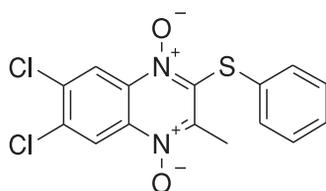
### DERIVADOS DE 1,4-DI-N-ÓXIDO DE QUINOXALINA, CHAGAS Y LEISHMANIASIS

En base a la actividad antiplasmódica que presentaban algunos derivados de 1,4-di-N-óxido de quinoxalina, algunos equipos de investigación ensayaron este tipo de compuestos frente a otros proto-

zoos: *Trypanosoma cruzi* y *Leishmania spp.* agentes causantes de la enfermedad de Chagas y la Leishmaniasis, respectivamente.

Estos trabajos son muy recientes. Las primeras publicaciones al respecto datan de 1999, para actividad antitripanosómica (45), y 2003, para actividad antileishmánica (46).

Nuestro grupo de investigación, en colaboración con el equipo de Cerecetto, trabaja en el descubrimiento y desarrollo de derivados de 1,4-di-N-óxido de quinoxalina frente a la enfermedad de Chagas (15, 16) (Figura 8).



*T. cruzi*; strains:  
Tulahuen,  $DI_{50} = 6,5 \mu\text{M}$   
Brener,  $DI_{50} = 4,5 \mu\text{M}$

FIGURA 8.- Estructura del cabeza de serie de los derivados de 1,4-di-N-óxido de quinoxalina publicados como agentes antitripanosoma por el grupo de Cerecetto.

Actualmente estamos iniciando un proyecto de investigación referente a la Leishmaniasis, en colaboración con el equipo de Deharo (Institut de Recherche pour le Développement, IRD), pero aún no se dispone de resultados suficientes.

Hay otros grupos que han publicado recientemente resultados de derivados de quinoxalina reducida con actividad antitripanosómica (47) y/o antileishmánica (29, 47), pero también son datos muy recientes y preliminares.

## NUEVAS METAS

Uno de los grandes retos que se nos presenta es descubrir el mecanismo de acción de los compuestos presentados en cada una de las enfermedades discutidas. El mayor problema al que nos enfrentamos es que se sabe muy poco de las dianas moleculares contra las que deberían ir los fármacos diseñados para sanar estas enfermeda-

des olvidadas. Esto quiere decir que aún queda mucho por estudiar e investigar sobre estas enfermedades para poder entenderlas un poco más y, de esta forma, intentar contribuir a su erradicación.

## AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido desarrollado gracias a la ayuda del programa de Formación de Profesorado Universitario (FPU) del Ministerio de Educación y Ciencia otorgada a E. Vicente (AP2003-2175) y a la financiación de la Universidad de Navarra a través del proyecto PiUNA. Los datos de actividad antimicobacteriana han sido proporcionados por Tuberculosis Antimicrobial Acquisition and Coordinating Facility (TAACF) a través de un contrato de investigación y desarrollo con el National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID).

## BIBLIOGRAFÍA

- (1) CAINES, K. (2004) GHP study paper 4: Global health partnerships and neglected diseases. DFID Health Resource. London.
- (2) FEHR, A.; THURMANN, P. Y RAZUM, O. (2006) Editorial: Drug development for neglected diseases: a public health challenge. *Trop. Med. Int. Health.* 11: 1335-1338.
- (3) TROUILLER, P.; OLLIARO, P.; TORREELE, E.; ORBINSKI, J.; LAING, R. Y FORD, N. (2002) Drug development for neglected diseases: a deficient market and a public-health policy failure. *Lancet.* 359: 2188-2194.
- (4) DNDI (2005) *Newsletter (11)* Drugs for Neglected Diseases Initiative (DNDi), Geneva.
- (5) WORLD HEALTH ORGANIZATION. <http://www.who.int/tdr>.
- (6) LIMA, L. M. A. Y BARREIRO, E. J. (2005) Bioisosterism: A useful strategy for molecular modification and drug design. *Curr. Med. Chem.* 12: 23-49.
- (7) CIHAK, R. Y VONTORKOVA, M. (1985) Cytogenetic Effects of Quinoxaline-1,4-Dioxide-Type Growth-Promoting Agents. 3. Trans-Placental Micronucleus Test in Mice. *Mutat. Res.* 144: 81-84.
- (8) CIHAK, R. Y VONTORKOVA, M. (1985) Cytogenetic Effects of Quinoxaline-1,4-Dioxide-Type Growth-Promoting Agents Evaluated by the Trans-Placental Micronucleus Test. *Mutat. Res.* 147: 289-289.
- (9) GALI-MUHTASIB, H. U.; HADDADIN, M. J.; RAHHAL, D. N. Y YOUNES, I. H. (2001) Quinoxaline 1,4-dioxides as anticancer and hypoxia-selective drugs. *Oncol. Rep.* 8: 679-684.
- (10) MONGE, A.; PALOP, J. A.; DECERAIN, A. L.; SENADOR, V.; MARTINEZCRESPON, F. J.; SAINZ, Y.; NARRO, S.; GARCIA, E.; DEMIGUEL, C.; GONZALEZ, M.; HAMILTON, E.; BAR-

- KER, A. J.; CLARKE, E. D. Y GREENHOW, D. T. (1995) Hypoxia-Selective Agents Derived from Quinoxaline 1,4-Di-N-Oxides. *J. Med. Chem.* 38: 1786-1792.
- (11) AZQUETA, A.; PACHON, G.; CASCANTE, M.; CREPPY, E. E.; MONGE, A. Y DE CERAIN, A. L. (2005) Selective toxicity of a quinoxaline 1,4-di-N-oxide derivative in human tumour cell lines. *Arzneim.-Forsch.* 55: 177-182.
- (12) AZQUETA, A.; PACHON, G.; CASCANTE, M.; CREPPY, E. E. Y DE CERAIN, A. L. (2005) DNA damage induced by a quinoxaline 1,4-di-N-oxide derivative (hypoxic selective agent) in Caco-2 cells evaluated by the comet assay. *Mutagenesis.* 20: 165-171.
- (13) CHOWDHURY, G.; KOTANDENIYA, D.; DANIELS, J. S.; BARNES, C. L. Y GATES, K. S. (2004) Enzyme-activated, hypoxia-selective DNA damage by 3-amino-2-quinoxalinecarbonitrile 1,4-di-N-oxide. *Chem. Res. Toxicol.* 17: 1399-1405.
- (14) GANLEY, B.; CHOWDHURY, G.; BHANSALI, J.; DANIELS, J. S. Y GATES, K. S. (2001) Redox-activated, hypoxia-selective DNA cleavage by quinoxaline 1,4-di-N-oxide. *Bioorg. Med. Chem.* 9: 2395-2401.
- (15) AGUIRRE, G.; CERECETTO, H.; DI MAIO, R.; GONZALEZ, M.; ALFARO, M. E. M.; JASO, A.; ZARRANZ, B.; ORTEGA, M. A.; ALDANA, I. Y MONGE-VEGA, A. (2004) Quinoxaline NN'-dioxide derivatives and related compounds as growth inhibitors of *Trypanosoma cruzi*. Structure-activity YP relationships. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 14: 3835-3839.
- (16) URQUIOLA, C.; VIEITES, M.; AGUIRRE, G.; MARIN, A.; SOLANO, B.; ARRAMBIDE, G.; NOBLIA, P.; LAVAGGI, M. L.; TORRE, M. H.; GONZALEZ, M.; MONGE, A.; GAMBINO, D. Y CERECETTO, H. (2006) Improving anti-trypanosomal activity of 3-aminoquinoxaline-2-carbonitrile N-1,N-4-dioxide derivatives by complexation with vanadium. *Bioorg. Med. Chem.* 14: 5503-5509.
- (17) CARTA, A.; LORIGA, M.; PAGLIETTI, G.; MATTANA, A.; FIORI, P. L.; MOLLICOTTI, P.; SECHI, L. Y ZANETTI, S. (2004) Synthesis, anti-mycobacterial, anti-trichomonas and anti-candida *in vitro* activities of 2-substituted-6,7-difluoro-3-methylquinoxaline 1,4-dioxides. *Eur. J. Med. Chem.* 39: 195-203.
- (18) BROWN, D. J. (2004) Quinoxalines. Supplement II. Wiley & Sons. New York.
- (19) CARTA, A.; CORONA, P. Y LORIGA, M. (2005) Quinoxaline 1,4-dioxide: A versatile scaffold endowed with manifold activities. *Curr. Med. Chem.* 12: 2259-2272.
- (20) MONTOYA, M. E.; SAINZ, Y.; ORTEGA, M. A.; DE CERAIN, A. L. Y MONGE, A. (1998) Synthesis and antituberculosis activity of some new 2-quinoxalinecarbonitriles. *Farmaco.* 53: 570-573.
- (21) ORTEGA, M. A.; SAINZ, Y.; MONTOYA, M. E.; DE CERAIN, A. L. Y MONGE, A. (1999) Synthesis and antituberculosis activity of new 2-quinoxalinecarbonitrile 1,4-di-N-oxides. *Pharmazie.* 54: 24-25.
- (22) SAINZ, Y.; MONTOYA, M. E.; MARTINEZ-CRESPO, F. J.; ORTEGA, M. A.; DE CERAIN, A. L. Y MONGE, A. (1999) New quinoxaline 1,4-di-N-oxides for treatment of tuberculosis. *Arzneim.-Forsch.* 49: 55-59.
- (23) SANNA, P.; CARTA, A.; LORIGA, M.; ZANETTI, S. Y SECHI, L. (1999) Preparation and biological evaluation of 6/7-trifluoromethyl(nitro)-, 6,7-difluoro-3-alkyl (aryl)-substituted-quinoxalin-2-ones. Part 3. *Farmaco.* 54: 169-177.

- (24) ORTEGA, M. A.; MONTOYA, M. E.; JASO, A.; ZARRANZ, B.; TIRAPU, I.; ALDANA, I. Y MONGE, A. (2001) Antimycobacterial activity of new quinoxaline-2-carbonitrile and quinoxaline-2-carbonitrile 1,4-di-*N*-oxide derivatives. *Pharmazie*. 56: 205-207.
- (25) ORTEGA, M. A.; SAINZ, Y.; MONTOYA, M. E.; JASO, A.; ZARRANZ, B.; ALDANA, I. Y MONGE, A. (2002) Anti-*Mycobacterium tuberculosis* agents derived from quinoxaline-2-carbonitrile and quinoxaline-2-carbonitrile 1,4-di-*N*-oxide. *Arzneim.-Forsch.* 52: 113-119.
- (26) ZARRANZ, B.; JASO, A.; ALDANA, I. Y MONGE, A. (2003) Synthesis and antimycobacterial activity of new quinoxaline-2-carboxamide 1,4-di-*N*-oxide derivatives. *Bioorg. Med. Chem.* 11: 2149-2156.
- (27) JASO, A.; ZARRANZ, B.; ALDANA, I. Y MONGE, A. (2003) Synthesis of new 2-acetyl and 2-benzoyl quinoxaline 1,4-di-*N*-oxide derivatives as anti-*Mycobacterium tuberculosis* agents. *Eur. J. Med. Chem.* 38: 791-800.
- (28) JASO, A.; ZARRANZ, B.; ALDANA, I. Y MONGE, A. (2005) Synthesis of new quinoxaline-2-carboxylate 1,4-dioxide derivatives as anti-*Mycobacterium tuberculosis* agents. *J. Med. Chem.* 48: 2019-2025.
- (29) GUILLON, J.; REYNOLDS, R. C.; LEGER, J. M.; GUIE, M. A.; MASSIP, S.; DALLEMAGNE, P. Y JARRY, C. (2004) Synthesis and preliminary *in vitro* evaluation of antimycobacterial activity of new pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline-carboxylic acid hydrazide derivatives. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* 19: 489-495.
- (30) KUNES, J.; SPULAK, M.; WAISSER, K.; SLOSAREK, M. Y JANOTA, J. (2000) Quinoxaline derivatives as potential antituberculous agents. *Pharmazie*. 55: 858-859.
- (31) SEITZ, L. E.; SULING, W. J. Y REYNOLDS, R. C. (2002) Synthesis and antimycobacterial activity of pyrazine and quinoxaline derivatives. *J. Med. Chem.* 45: 5604-5606.
- (32) CARTA, A.; PAGLIETTI, G.; RAHBAR NIKOOKAR, M. E.; SANNA, P.; SECHI, L. Y ZANETTI, S. (2002) Novel substituted quinoxaline 1,4-dioxides with *in vitro* antimycobacterial and anticandida activity. *Eur. J. Med. Chem.* 37: 355-366.
- (33) GOLDMAN, R. C.; LAUGHON, B. E.; REYNOLDS, R. C.; SECRIST, J. A.; MADDRY, J. A.; GUIE, M. A.; POFFENBERGER, A. C.; KWONG, C. A. Y ANANTHAN, S. (2007) Programs to Facilitate Tuberculosis Drug Discovery: The Tuberculosis Antimicrobial Acquisition and Coordinating Facility. *Infectious Disorders - Drug Targets (Formerly Current Drug Targets - Infectious)*. 7: 92-104.
- (34) FISHER, G. H.; MORENO, H. R.; OATIS, J. E. Y SCHULTZ, H. P. (1975) Quinoxaline Studies. 23. Potential Antimalarials - Substituted 5,8-dimethoxyquinoxalines. *J. Med. Chem.* 18: 746-752.
- (35) MORENO, H. R. Y SCHULTZ, H. P. (1970) Quinoxaline Studies. 15. Potential Antimalarials. Some (RS)-Alpha(Dialkylaminomethyl)-2-Quinoxalinemethanols. *J. Med. Chem.* 13: 119-121.
- (36) MORENO, H. R. Y SCHULTZ, H. P. (1970) Quinoxaline Studies. 17. Potential Antimalarials. 17. Some (RS)-Alpha-(Dialkylaminomethyl)-6-Chloro-2-Quinoxalinemethanols. *J. Med. Chem.* 13: 1005-1008.
- (37) MORENO, H. R.; SCHULTZ, H. P. Y OATIS, J. E. (1972) Quinoxaline Studies. 20. Potential Antimalarials - Synthesis of Anti-*N,N*-Dialkylaminomethyl and Syn-*N,N*-Dialkylaminomethyl 2-Quinoxaliny Ketoximes. *J. Med. Chem.* 15: 433-434.

- (38) DJUDOVIC, P.; MAIER, W.; PIEKARSKI, G.; SCHORNSTEIN, U. Y ZYMALKOWSKI, F. (1976) Synthesis of Quinoline-3-Derivatives and Quinoxaline-2-Derivatives and Their Actions against Various Malarial Parasites. *Pharmazie* 31: 845-849.
- (39) RANGISETTY, J. B.; GUPTA, C.; PRASAD, A. L.; SRINIVAS, P.; SRIDHAR, N.; PARIMOO, P. Y VEERANJANEYULU, A. (2001) Synthesis of new arylaminoquinoxalines and their antimalarial activity in mice. *J. Pharm. Pharmacol.* 53: 1409-1413.
- (40) ALDANA, I.; ORTEGA, M. A.; JASO, A.; ZARRANZ, B.; OPORTO, P.; GIMENEZ, A.; MONGE, A. Y DEHARO, E. (2003) Anti-malarial activity of some 7-chloro-2-quinoxalinecarbonitrile-1,4-di-*N*-oxide derivatives. *Pharmazie*. 58: 68-69.
- (41) ZARRANZ, B.; JASO, A.; ALDANA, I.; MONGE, A.; MAUREL, S.; DEHARO, E.; JULIAN, V. Y SAUVAIN, M. (2005) Synthesis and antimalarial activity of new 3-arylquinoxaline-2-carbonitrile derivatives. *Arzneim.-Forsch.* 55: 754-761.
- (42) MARIN, A.; LIMA, L. M.; SOLANO, B.; VICENTE, E.; SILANES, S. P.; MAUREL, S.; SAUVAIN, M.; ALDANA, I.; MONGE, A. Y DEHARO, E. (2008) Antiplasmodial Structure-activity relationship of 3-trifluoromethyl-2-arylcarbonylquinoxaline 1,4-di-*N*-oxide derivatives. *Exp. Parasitol.* 118: 25-31.
- (43) ZARRANZ, B.; JASO, A.; LIMA, L. M.; ALDANA, I.; MONGE, A.; MAUREL, S. Y SAUVAIN, M. (2006) Antiplasmodial activity of 3-trifluoromethyl-2-carbonylquinoxaline di-*N*-oxide derivatives. *Braz. J. Pharm. Sci.* 42: 357-361.
- (44) GUILLON, J.; GRELLIER, P.; LABAIED, M.; SONNET, P.; LEGER, J. M.; DEPREZ-POULAIN, R.; FORFAR-BARES, I.; DALLEMAGNE, P.; LEMAITRE, N.; PEHOURCQ, F.; ROCHETTE, J.; SERGHERAERT, C. Y JARRY, C. (2004) Synthesis, antimalarial activity, and molecular modeling of new pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines, bispyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines, bispyrido[3,2-*e*]pyrrolo[1,2-*a*]pyrazines, and bispyrrolo[1,2-*a*]thieno[3,2-*e*]pyrazines. *J. Med. Chem.* 47: 1997-2009.
- (45) CERECETTO, H.; DI MAIO, R.; GONZALEZ, M.; RISSO, M.; SAENZ, P.; SEOANE, G.; DENICOLA, A.; PELUFFO, G.; QUIJANO, C. Y OLEA-AZAR, C. (1999) 1,2,5-oxadiazole *N*-oxide derivatives and related compounds as potential antitrypanosomal drugs: Structure-activity relationships. *J. Med. Chem.* 42: 1941-1950.
- (46) LORIGA, M.; PIRAS, S.; PAGLIETTI, G.; COSTI, M. P. Y VENTURELLI, A. (2003) Quinoxaline chemistry. Part 15. 4-[2-Quinoxalylmethylenimino]-benzoylglutamates and -benzoates, 4-[2-quinoxalylmethyl-*N*-methylamino]-benzoylglutamates as analogues of classical antifolate agents. Synthesis, elucidation of structures and *in vitro* evaluation of antifolate and anticancer activities. *Il Farmaco*. 58: 51-61.
- (47) HUI, X.; DESRIVOT, J.; BORIES, C.; LOISEAU, P. M.; FRANCK, X.; HOCQUEMILLER, R. Y FIGADERE, B. (2006) Synthesis and antiprotozoal activity of some new synthetic substituted quinoxalines. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 16: 815-820.