

SÍNTESIS DE PIRROL COMPUESTOS ANÁLOGOS AL BM212 CON POSIBLE ACTIVIDAD CONTRA TUBERCULOSIS

Mayte Guadalupe Cortes-Mendiola¹, Victor Alonso Lucas-Rosales², Victoria Lomeli-Sánchez³, Luis Angel Pérez-González⁴, Miguel Angel Vazquez-Guevara⁵.

Departamento de Química, División de Ciencias Naturales y Exactas, Universidad de Guanajuato, Noria Alta S/N, 36050, Guanajuato, Gto.
mg.cortesmendiola@ugto.mx¹
va.lucasrosales@ugto.mx²
v.lomelisanchez@ugto.mx³
la.perezgonzales@ugto.mx⁴
mvazquez@ugto.mx⁵

Resumen

La tuberculosis (TB) es considerada una de las 10 principales causas de muerte en el mundo. La enfermedad es originada por el bacilo *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb). En 2016, 10.4 millones de personas enfermaron de tuberculosis y 1.7 millones murieron a causa de ella. El régimen de tratamiento establecido para tratar la TB es largo y consta de una serie de fármacos antituberculosos. Si estos fármacos no se administran adecuadamente, puede presentarse la tuberculosis resistente a múltiples fármacos (TB-MFR) y en casos más agravados tuberculosis extremadamente resistente (TB-XFR). Por lo anterior, los fármacos empleados tradicionalmente para tratar la tuberculosis como la isoniazida o la rifampicina, los agentes de primera línea más potentes disponibles, han traído consigo que la bacteria haya creado resistencia. Esta situación hace necesaria la búsqueda de nuevos compuestos antituberculosos activos frente a las cepas resistentes a los agentes convencionales y que actúen mediante un mecanismo de acción novedoso. Como resultado del esfuerzo por el desarrollo de nuevos fármacos, han surgido compuestos de estructuras novedosas con actividad antituberculosa que se encuentran en distintas etapas de investigación. Entre ellos destaca una serie de derivados del núcleo de pirrol que han mostrado actividad antituberculosa en diferentes estudios. En concreto, el compuesto BM-212 ha sido identificado como cabeza de serie por presentar unos valores de actividad muy prometedores; su diana terapéutica es una proteína de transporte específica de la membrana micobacteriana, la proteína MmpL3. Así, este proyecto de investigación presenta diferentes compuestos análogos al BM-212 que fueron exitosamente sintetizados.

Palabras clave: *Mycobacterium tuberculosis*, tuberculosis multifarmacorresistente (TB-MFR), BM-212, proteína MmpL3, pirrol polisustituido.

Introducción

En 1882, Robert Koch identificó a *Mycobacterium tuberculosis* como el agente responsable de la tuberculosis.^{1,2} La tuberculosis es una enfermedad infecciosa causada a nivel mundial por *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium africanum* y *Mycobacterium tuberculosis*.^{1,2} Su forma más característica es pulmonar, pero también puede presentarse en forma extrapulmonar, afectando a cualquier órgano o tejido del cuerpo humano. La enfermedad se transmite por el aire cuando pacientes enfermos de tuberculosis expulsan los bacilos en secreciones procedentes del tracto respiratorio como, por ejemplo, al toser.^{1,2} Cuatro fármacos se consideran los agentes de primera línea para el tratamiento de la TB: isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol.^{1,3} La isoniazida y rifampicina se recomiendan por su actividad bactericida y esterilizadora. Además,

¹ Jameson, J., Fauci, A., Kasper, D., Hauser, S., Longo, D., & Loscalzo, J. (2018). Harrison. Principios de Medicina Interna. México: McGraw Hill.

² Daniel, T. M. (2006). The history of tuberculosis. *Respiratory Medicine*, 100(11), 1862-1870. doi:10.1016/j.rmed.2006.08.006.

³ Horsburgh, C. R., Barry, C. E., & Lange, C. (2015). Treatment of Tuberculosis. *New England Journal of Medicine*, 373(22), 2149-2160. doi:10.1056/nejmra1413919.

debido al menor grado de efectividad y tolerabilidad, varias clases de fármacos de segunda línea se usan sólo para el tratamiento de pacientes con TB resistente a fármacos.^{1,3,4}

Como resultado del esfuerzo por el desarrollo de nuevos fármacos, han surgido compuestos de estructuras novedosas con actividad antituberculosa que se encuentran en distintas etapas de investigación. Entre ellos destaca una serie de derivados del núcleo de pirrol que han mostrado actividad antituberculosa en diferentes estudios. En concreto, el compuesto BM-212 (Figura 1) ha sido identificado como cabeza de serie por presentar propiedades potentes y selectivas que pueden caracterizar actividades muy prometedoras contra las micobacterias intramacrófagas.^{5,6} Su diana terapéutica es una proteína de transporte específica de la membrana micobacteriana, la proteína MmpL3 (Figura 2).^{7,8} Esta proteína es un transportador perteneciente a la superfamilia de resistencia-nodulación-división (RND) que ayuda a la formación del exterior de la membrana de *M. tuberculosis*, específicamente exportando ácidos micólicos en forma de monomicolatos trehalosos (TMM) al espacio periplásmico (membrana externa).^{7,8} Estas proteínas se basan en la fuerza motriz de protones (PMF) como fuente de energía para impulsar el transporte del sustrato. De las 13 proteínas MmpL, sólo la proteína MmpL3 es esencial en *M. tuberculosis* y se está considerando como un nuevo objetivo emergente para el descubrimiento de fármacos contra la tuberculosis.^{7,8}

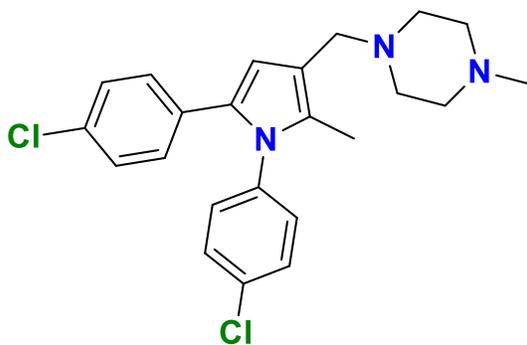


Figura 1. Estructura molecular del compuesto BM-212.

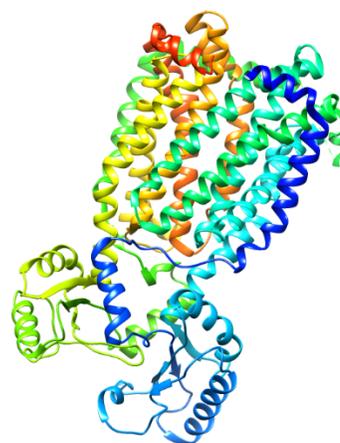


Figura 2. Estructura cristalina de la proteína MmpL3 en *Mycobacterium smegmatis* (PDB).

Por su parte, los pirroles (Figura 3) representan un objetivo atractivo para los químicos porque son andamios heterocíclicos importantes presentes en muchos productos naturales biológicamente activos y, además, muchos compuestos que contienen un anillo de pirrol muestran una amplia gama de aplicaciones farmacológicas.^{9,10} En la actualidad no hay ningún fármaco aprobado por la FDA que se comercialice para el

⁴ Ginsburg, A. S., Grosset, J. H., & Bishai, W. R. (2003). Fluoroquinolones, tuberculosis, and resistance. *The Lancet Infectious Diseases*, 3(7), 432–442. doi:10.1016/s1473-3099(03)00671-6.

⁵ Biava, M., Porretta, G. C., Poce, G., Supino, S., Deidda, D., Pompei, R., & Botta, M. (2006). Antimycobacterial Agents. Novel Diarylpyrrole Derivatives of BM212 Endowed with High Activity toward *Mycobacterium tuberculosis* and Low Cytotoxicity. *Journal of Medicinal Chemistry*, 49(16), 4946–4952. doi:10.1021/jm0602662.

⁶ Poce, G., Consalvi, S., Venditti, G., Scarpecci, C., & Biava, M. (2019). Development of MmpL3 inhibitors for tuberculosis treatment. *Annual Reports in Medicinal Chemistry*. doi:10.1016/bs.armac.2019.05.006.

⁷ Li, W., Upadhyay, A., Fontes, F. L., North, E. J., Wang, Y., Crans, D. C., & Jackson, M. (2014). Novel Insights into the Mechanism of Inhibition of MmpL3, a Target of Multiple Pharmacophores in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 58(11), 6413–6423. doi:10.1128/aac.03229-14.

⁸ Li, W., Obregón-Henao, A., Wallach, J. B., North, E. J., Lee, R. E., Gonzalez-Juarrero, M., & Jackson, M. (2016). Therapeutic Potential of the *Mycobacterium tuberculosis* Mycolic Acid Transporter, MmpL3. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 60(9), 5198–5207. doi:10.1128/aac.00826-16.

⁹ Bhardwaj, V., Gumber, D., Abbot, V., Dhiman, S., & Sharma, P. (2015). Pyrrole: a resourceful small molecule in key medicinal hetero-aromatics. *RSC Advances*, 5(20), 15233–15266. doi:10.1039/c4ra15710a.

¹⁰ Gholap, S. S. (2016). Pyrrole: An emerging scaffold for construction of valuable therapeutic agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 110, 13–31. doi:10.1016/j.ejmech.2015.12.017.

tratamiento de la tuberculosis que actúe sobre el receptor MmpL3. Se ha informado de que varias clases más nuevas de compuestos como las indol-2-carboxamidas, los pirroles, los pirazoles, los benzimidazoles, los espirociclos, el piperidinol, las amidas de benzotiazol y la adamantil urea como posibles inhibidores de la MmpL3.



Figura 3. Estructura molecular del pirrol.

Como consecuencia de estos antecedentes y con el objetivo de proponer nuevas estructuras con potencial actividad antituberculosa, en este trabajo se plantea diseñar y sintetizar el núcleo de pirrol estratégicamente funcionalizado que fungirá como plataforma para generar nuevos derivados. Se toma como referencia este heterociclo por su aparición en muchos productos farmacéuticos.^{9,10} En concreto, el compuesto reportado BM-212 (Figura 1) muestra dicho heterociclo sustituido con diferentes grupos funcionales, y ha sido reportado con actividad como antituberculoso.¹¹ Sin embargo, algunos problemas que ha mostrado son su toxicidad y no ser una molécula selectiva, lo que ha generado diferentes trabajos de investigación para su funcionalización con diferentes grupos en las posiciones C5, C3 y N.¹² Con estos datos, se postula la adición de grupos funcionales como el trifluorometil (-CF₃) en la posición C2 que ha demostrado ser un grupo muy versátiles en compuestos farmacéuticos.^{13,14,15}

Materiales y metodología

La síntesis de pirroles se realizó en dos pasos. Primero, se hizo reaccionar un α -aminoácido junto con anhídrido trifluoroacético. Esta reacción forma una oxazolona (Figura 4, dipolo) la cual permite introducir los sustituyentes en las posiciones C2 y C4 del anillo de pirrol. Posteriormente, la oxazolona se hace reaccionar con un dienófilo (α -bromocinamaldehído o anhídrido α -bromomaleico) mediante una cicloadición (3+2) para formar un núcleo de pirrol tetra-sustituido (Figura 5). Finalmente, se intentó proteger el átomo de nitrógeno del heterociclo mediante una acilación en presencia de cloruro de 4-nitrobenzoilo. A continuación, se describe la metodología de cada paso en la ruta de síntesis.

¹¹ Biava, M., Porretta, G., & Manetti, F. (2007). New Derivatives of BM212: A Class of Antimycobacterial Compounds Based on the Pyrrole Ring as a Scaffold. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 7(1), 65-78. doi:10.2174/13895570779317786.

¹² Biava, M., Cesare Porretta, G., Deidda, D., Pompei, R., Tafi, A., & Manetti, F. (2003). Importance of the thiomorpholine introduction in new pyrrole derivatives as antimycobacterial agents analogues of BM 212. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 11(4), 515-520. doi:10.1016/s0968-0896(02)00455-8.

¹³ Liu, X., Xu, C., Wang, M., & Liu, Q. (2014). Trifluoromethyltrimethylsilane: Nucleophilic Trifluoromethylation and Beyond. *Chemical Reviews*, 115(2), 683-730. doi:10.1021/cr400473a.

¹⁴ Zhou, Y., Wang, J., Gu, Z., Wang, S., Zhu, W., Aceña, J. L., & Liu, H. (2016). Next Generation of Fluorine-Containing Pharmaceuticals, Compounds Currently in Phase II-III Clinical Trials of Major Pharmaceutical Companies: New Structural Trends and Therapeutic Areas. *Chemical Reviews*, 116(2), 422-518. doi:10.1021/acs.chemrev.5b00392.

¹⁵ Campbell, M. G., & Ritter, T. (2014). Late-Stage Fluorination: From Fundamentals to Application. *Organic Process Research & Development*, 18(4), 474-480. doi:10.1021/op400349g.

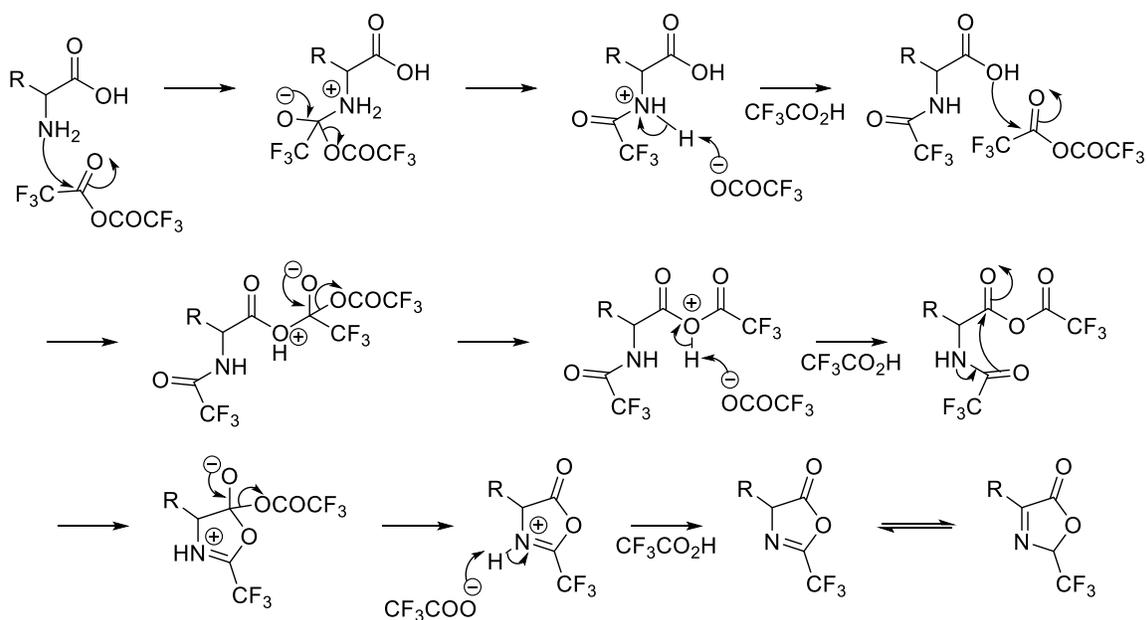


Figura 4. Propuesta de mecanismo para la formación de oxazolona.

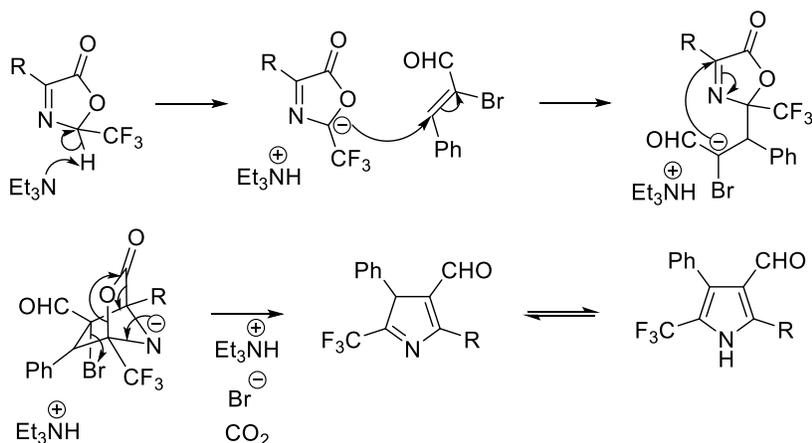


Figura 5. Propuesta de mecanismo para la formación del pirrol.

Síntesis de oxazolona

En un matraz de fondo redondo adicionar 1 equivalente de aminoácido, colocar en baño de hielo y mantener agitación constante. Después, agregar 3 equivalentes de anhídrido trifluoroacético lentamente, reacción exotérmica. Conservar la reacción en agitación durante 4 horas a temperatura ambiente. La solución torna a un color amarillo cristalino. Una vez transcurrido el tiempo de reacción, la solución se pasa a un vaso de precipitado enjuagando el matraz con acetato de etilo (AcOEt). Añadir solución saturada de bicarbonato de sodio (NaHCO₃) para neutralizar el medio de reacción. Promover la efervescencia con agitación hasta completar la neutralización. Al terminar, decantar la solución acuosa y pasar a un embudo de separación. Realizar lavados a la fase orgánica utilizando agua (3x20 ml). Finalmente, secar con sulfito de sodio anhidro (Na₂SO₃), filtrar y concentrar al vacío.

Síntesis de pirrol (α -bromocinamaldehído)

En un matraz de fondo redondo agregar 3 equivalentes de oxazolona y 1 equivalente de α -bromocinamaldehído. Posteriormente, adicionar 10 mL de acetonitrilo (MeCN) como disolvente y mantener en agitación y calentar hasta el reflujo. En reflujo, se añaden 1.5 equivalentes de trietilamina (Et₃N). Mantener la reacción durante 3.0 horas. Hacer seguimiento de la reacción por placa de TLC cada hora. Una vez completado el tiempo de reacción, agregar sílice (230-400) al matraz y concentrar al vacío. Finalmente, se purifica mediante cromatografía en columna utilizando sílice 230-400, empleando sistema de disolventes 9:1 (Hex:AcOEt).

Síntesis de pirrol (anhídrido α -bromomaleico)

En un matraz de fondo redondo adicionar 1.5 equivalentes de oxazolona y disolver en 3 mL de MeCN a temperatura ambiente utilizando agitación constante. Después, sellar el matraz utilizando una septum y cinta teflón, y acondicionar atmósfera de nitrógeno en el recipiente evitando fugas. A continuación, llevar el matraz a un baño de hielo y mantener bajo estas condiciones durante el tiempo de reacción. Posteriormente, se inyectan, a través de la septum, 2 equivalentes de anhídrido α -bromomaleico y, enseguida, 3 equivalentes de trietilamina (1 o 10% V/V Et₃N/MeCN). Mantener la reacción durante 6 horas. Al finalizar, desmontar el sistema, añadir sílice al crudo de reacción y concentrar en el rotavapor evitando usar calentamiento. Después, purificar mediante cromatografía en columna utilizando sílice 230-400 con hexano y concentrar las fracciones que tienen el mismo Rf.

Síntesis de derivados de pirrol (Acilación con cloruro de 4-nitrobenzoilo).

En un matraz de fondo redondo agregar 1.0 equivalente de pirrol(5a-c) y 1 equivalente de NaH, sellar y purgar con N₂. En otro matraz de fondo redondo, agregar 1.0 equivalente de cloruro de 4-nitrobenzoilo y purgar con N₂. Una vez purgados agregar el THF seco y poner en baño de hielo el matraz 1; dejar reaccionar por 15 minutos en agitación constante, al transcurrir el tiempo agregar THF al matraz 2 (Cloruro de 4-nitrobenzoilo) y agitar, cuando se disuelva en su totalidad agregar lentamente. Plaques durante el tiempo de reacción cada hora. Al finalizar el tiempo de reacción, trasvasar a un vaso de precipitado y agregar 10 mL de acetato de etilo (AcOEt). Enjuagar el matraz con agua y pasar a un embudo de separación y lavar con agua (3x20 mL). Finalmente secar con sulfato de sodio anhidro (Na₂SO₃), filtrar y concentrar al vacío. Purificar mediante cromatografía en columna utilizando sílice 230-400, empleando sistema de disolventes 9:1 (Hex:AcOEt).

Resultados y discusiones

Síntesis de oxazolona

Se realizaron tres experimentos (Figura 6, Tabla 1) utilizando tres diferentes aminoácidos: 2-fenilglicina, fenilalanina y 4-hidroxifenilglicina por lo que se obtuvieron tres diferentes oxazolonas (Tabla 2) que fueron utilizadas como material de partida posteriormente.

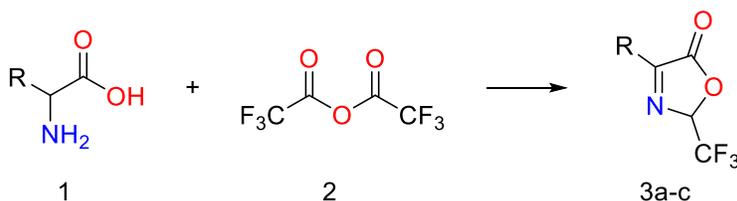


Figura 6. Reacción general para formación de oxazolona.

Tabla 1. Proyección de las condiciones de reacción para oxazolona.

Oxazolona	R	Temperatura	Tiempo	Rendimiento
3a	C ₆ H ₅	T. A	4 h	93.45 %
3b	C ₆ H ₅ CH ₂	Reflujo	6 h	94.77 %
3c	F ₃ CO ₂ C ₆ H ₄ CH ₂	Reflujo	6 h	86.08 %

*Condiciones: 1 equivalente de α -aminoácido, 3 equivalentes de anhídrido. Disolvente MeCN.

Optimización de la síntesis de pirrol utilizando anhídrido α -bromomaleico

Se optimizó la formación del pirrol en presencia de anhídrido α -bromomaleico (Figura 8) mediante dos experimentos utilizando condiciones distintas (Tabla 5). Se observa que la reacción se ve favorecida cuando se utiliza baño de hielo y atmósfera de nitrógeno.

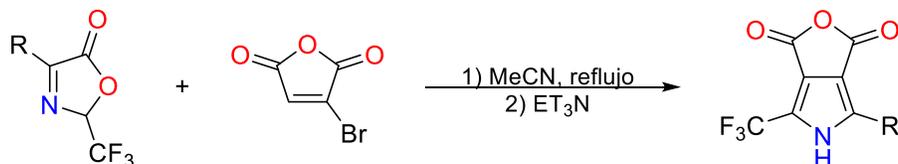


Figura 8. Reacción general para la formación de pirroles con anhídrido α -bromomaleico.

Tabla 5. Proyección de las condiciones de reacción para pirrol con anhídrido α -bromomaleico.

Entrada	R	Condiciones	Observaciones
1	C ₆ H ₅	1.5 equivalentes de oxazolona 2 equivalentes de anhídrido 3 equivalentes de trietilamina Baño de hielo Atmósfera de N ₂	La solución es amarilla y torna color rojo al adicionar la base (Et ₃ N). Se observa transformación de materia en placa TLC después de 4.5 horas de reacción. Se observan señales características del pirrol en RMN.
2	F ₃ CO ₂ C ₆ H ₄	1.5 equivalentes de oxazolona 2 equivalentes de anhídrido 3 equivalentes de trietilamina Temperatura ambiente	La solución torna color rojo al añadir la base (Et ₃ N). Se observa transformación en placa TLC después de 6 horas de reacción. Sin embargo, en espectro de RMN no se observan resultados favorables.

Optimización de la acilación del pirrol utilizando cloruro de 4-nitrobenzoilo

En la última etapa, se buscaron las condiciones para obtener la protección sobre el N del heterociclo de pirrol. De acuerdo con ello y parte de lo reportado en la literatura se optimizaron los derivados en presencia de cloruro de 4-nitrobenzoilo (Figura 9), mediante los productos obtenidos de pirrol de la segunda etapa (Tabla 4), bajo las mismas condiciones de reacción (Tabla 6), donde se ve que la reacción procede de forma lenta y con poca proporción al hacer seguimiento por placa de TLC.

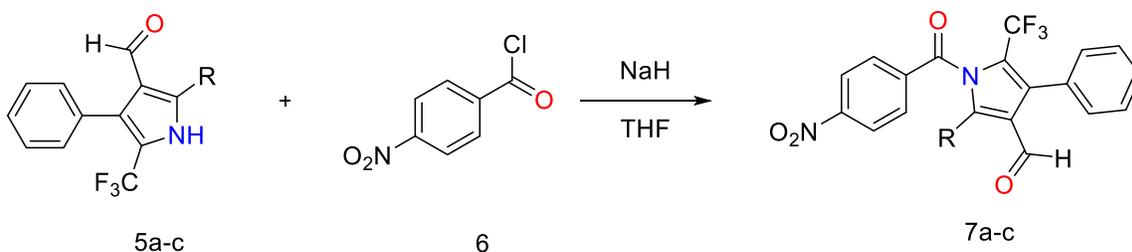


Figura 9. Reacción general para la formación de derivados de pirrol con cloruro de 4-nitrobenzoilo.

Tabla 6. Proyección de las condiciones de reacción para la acilación del pirrol con cloruro de 4-nitrobenzoilo.

Entrada	R	Condiciones	Observaciones
1	C ₆ H ₅	1 equivalente de pirrol (50 mg) 1 equivalente de cloruro de 4-nitrobenzoilo. 1 equivalente de NaH	Solución de color anaranjada-rojiza. La solución se plaqueo cada hora las primeras 4 horas, después a las 24, 36 y 72

		Atmósfera de N ₂	horas. La reacción no se ve favorecida por lo cual se mantiene la materia prima.
		Baño de hielo al adicionar el cloruro de 4-nitrobenzoilo, de forma lenta.	NO REACCIÓN.
2	C ₆ H ₅ CH ₂		Solución de color amarilla turbia. La solución se plaqueo cada hora las primeras 4 horas, después a las 24, 36 y 72 horas. Se ve poca proporción de un producto. Se lleva a tratamiento para analizar el producto.
3	F ₃ CO ₂ C ₆ H ₄		Solución amarilla La solución se plaqueo cada hora las primeras 4 horas, después a las 24, 36 y 72 horas. La reacción presenta un solo producto con poca proporción.

Análisis de resultados

Análisis de espectros de Resonancia Magnética Nuclear (RMN)

Se obtuvo un espectro de resonancia magnética nuclear de protón (¹H, 500 MHz, CDCl₃) para la oxazolona **3a** (Figuras 10-11). En este espectro se observa un conjunto de señales correspondientes al anillo aromático entre 6.2-8.4 ppm. Además, se observa un cuadruplete (6.185 ppm) característico del hidrógeno que forma parte del heterociclo, puesto que éste es capaz de acoplarse con los tres átomos de flúor vecinos a tres enlaces de distancia. Por lo que se demuestra que el producto obtenido corresponde a la oxazolona **3a**.

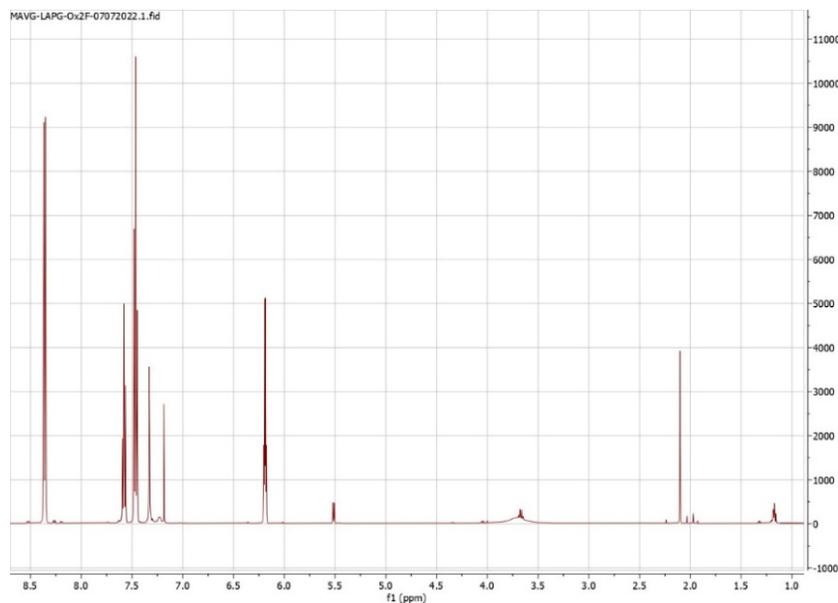


Figura 10. Espectro de RMN-1H (500 MHz, CDCl₃) de oxazolona **3a**.

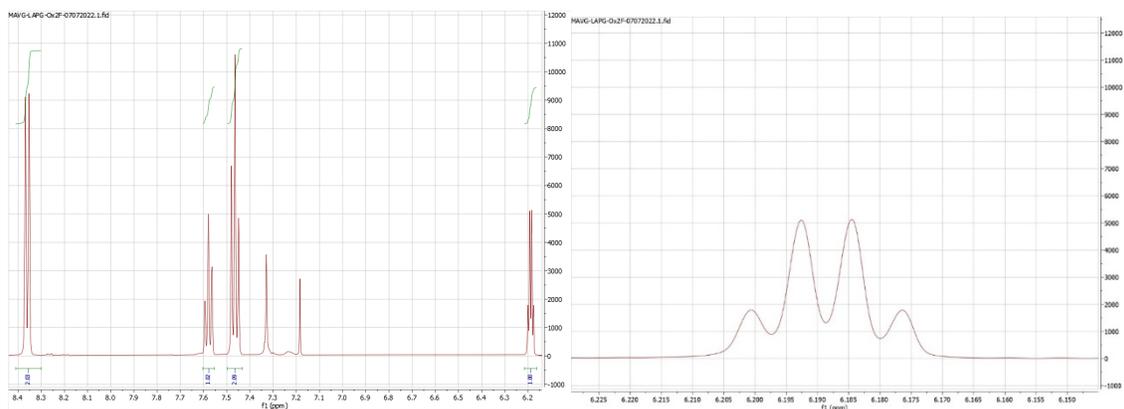


Figura 11. Espectro de RMN-1H (500 MHz, CDCl₃) de oxazolona **3a**. Rango de 6.2 a 8.4 ppm (imagen superior). Rango de 6.150 a 6.225 ppm (imagen inferior).

Por otro lado, el crudo de reacción, obtenido de la optimización para la síntesis de pirrol utilizando la oxazolona **3a** y anhídrido α -bromomaleico, se analizó, de igual forma, por resonancia magnética nuclear de protón (¹H, 500 MHz, CDCl₃) y se comparó respecto al espectro de la oxazolona **3a** (Figura 12). Se observa, cómo la señal del hidrógeno (H₄) de la oxazolona desaparece (6.2 ppm). Además, se observa la aparición de una señal característica de un hidrógeno del pirrol como una señal ancha (10.5 ppm). De igual forma, las señales del sistema aromático se mantienen, como se espera. De esta manera, se concluye que la oxazolona se ha consumido en la reacción y se ha formado exitosamente nuestro heterociclo pirrol.

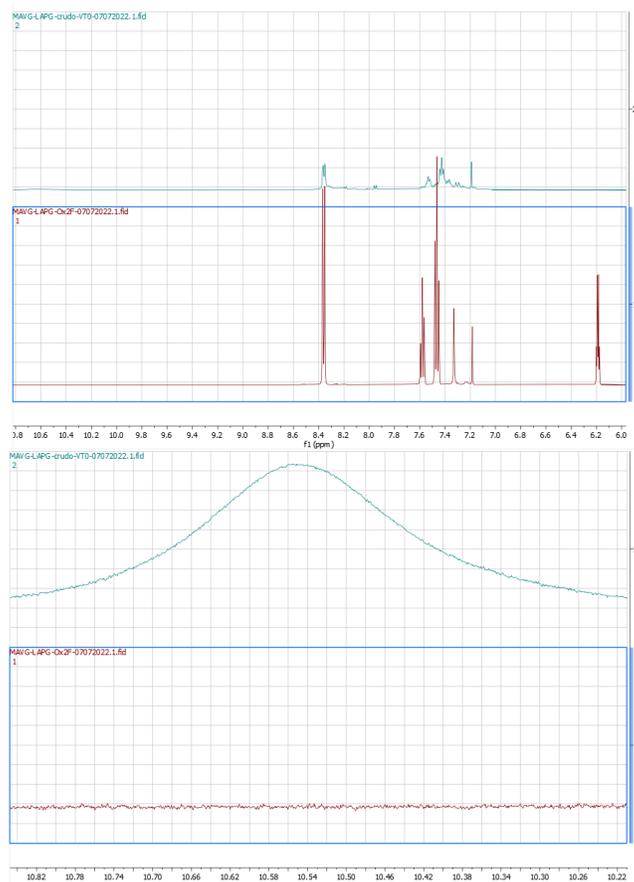


Figura 12. Comparación de los espectros RMN entre el crudo de reacción para la formación del pirrol (espectro superior) y la oxazolona **3a** (espectro inferior). Se observa el espectro de 6.0-10.6 ppm (imagen superior) y una ampliación de 10.22-10.82 ppm (imagen inferior).

Después del proceso de purificación por columna cromatográfica, se procedió a la caracterización completa. Por lo que, el espectro de resonancia magnético nuclear para el pirrol **5a** se realizó en CDCl_3 a 125 MHz para ^{13}C y ^1H a 500 MHz (Figura 13).

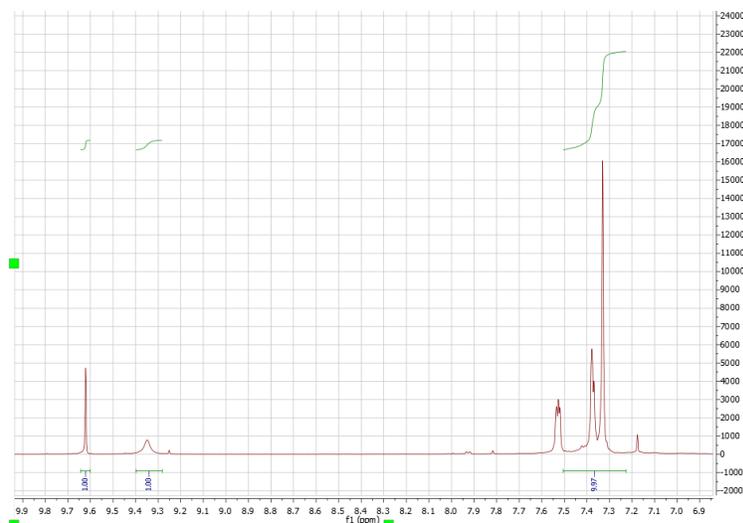


Figura 13. Espectro de ^1H , 500 MHz, en CDCl_3 .

De acuerdo con el espectro en una escala de aproximadamente 6.9-10 ppm, se encuentra la parte de los protones de la molécula **5a**. A campo alto encontramos por medio de las integrales el valor de 9.97 el cual corresponde a los protones aromáticos de los dos fenilos entre 7.2-7.5 ppm. A 9.35 ppm con un valor de 1, pertenece al protón del nitrógeno del pirrol, siendo una señal ancha y característica de aminas secundarias. A 9.62 ppm con un valor de integral 1, se localizó otro protón perteneciente al aldehído, característico por la zona localizada. La caracterización por RMN- ^{13}C fue más complicada, aunque las señales del compuesto coincidieron con las observadas. Experimentos como el HSQC (correlación heteronuclear a un enlace) y HMBC (correlación heteronuclear a múltiples enlaces) fueron adquiridos para comprobar la presencia de la molécula (Figuras 14-15).

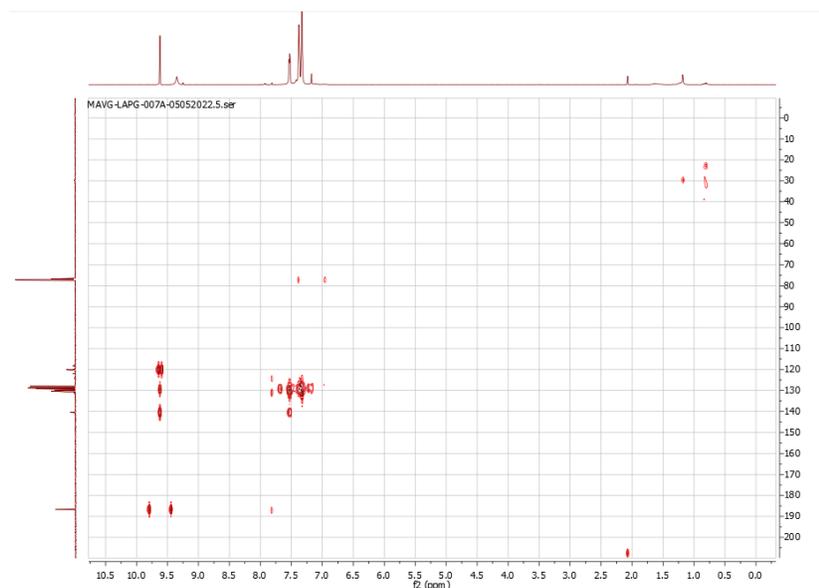


Figura 14. Espectro HMBC del compuesto **5a**.

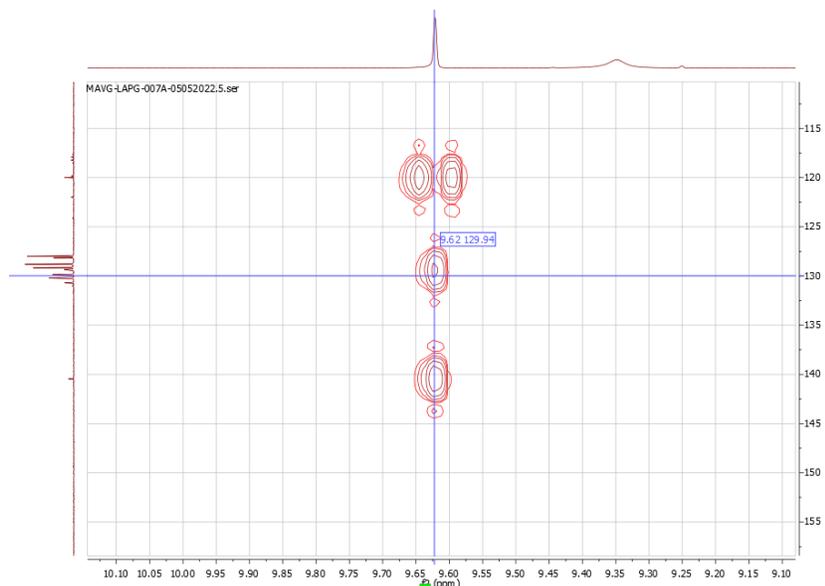


Figura 15. Ampliación de la figura 14.

Con este espectro pudimos hacer asignaciones de los carbonos unidos a 2 y 3 enlaces de distancia respecto a los protones. Como ejemplo de su aplicación, en la Figura 15, se muestran entre 118 ppm a 135 ppm los carbonos característicos unidos al átomo de hidrógeno del aldehído.

A su vez, la estructura del pirrol **5a** fue obtenida como un monocristal que permitió su caracterización por rayos X (Figura 16).

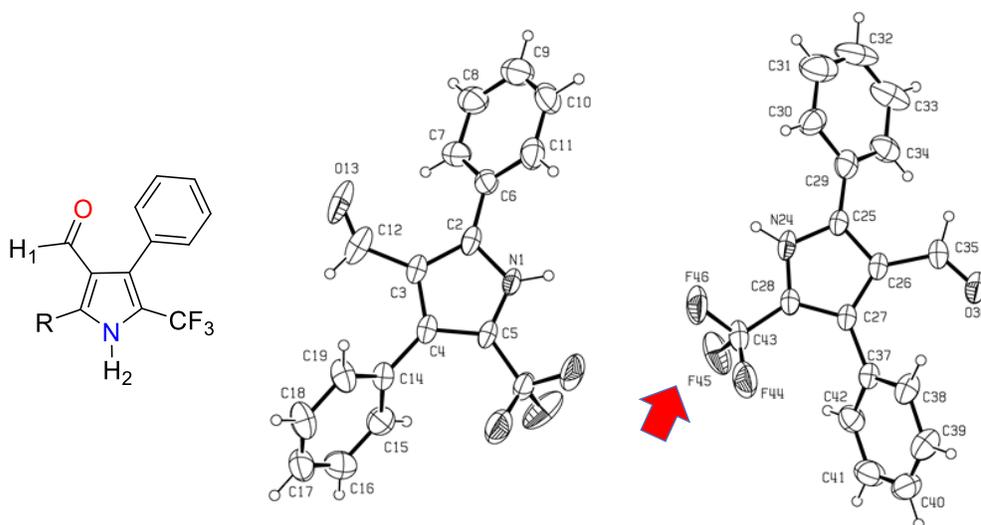


Figura 16. Rayos x del compuesto **5a**.

Finalmente, las optimizaciones fueron un paso importante para futuras modificaciones de las condiciones de reacción que se presentan, debido a que uno puede analizar la reactividad que mostraron en esta primera etapa de optimización para la formación de pirrol con anhídrido bromo maleico y por parte de la acilación del pirrol para obtener los derivados de pirrol.

Conclusiones

Se sintetizaron exitosamente una nueva serie de oxazolonas (**3a-c**) que fungen a su vez como material de partida para la síntesis de los pirroles **5a-c**. De igual forma, con el fin de generar nuevas modificaciones en el pirrol, se optimizó la cicloadición (3+2) en presencia de un nuevo dienófilo como lo es el anhídrido α -

bromomaleico cuya transformación química se confirmó mediante RMN-¹H. Además, utilizando la misma técnica espectrofotométrica se comprobaron las estructuras moleculares de los compuestos **3a** y **5a**. También, se presentó el estudio por difracción de rayos x para cristales de la estructura **5a**, el cual revela que la cicloadición es regioselectiva. Finalmente, se reporta un intento de optimización para la acilación del pirrol, cuya evidencia servirá para seguir mejorando dicha transformación. De esta manera, lo presentado alentará a la elaboración de nuevas moléculas y, con ello, la exploración a nivel laboratorio en pruebas microbiológicas con el fin de evaluar su potencial terapéutico y su mecanismo de acción, siendo un gran andamio de potencial farmacológico sin explorar.

Propuestas Futuras

- Continuar con la generación de análogos en etapas posteriores a lo obtenido en el Verano de la Ciencia.
- Generar heterociclos de pirrol con diferentes dienófilos ampliando la gama de moléculas.
- Caracterizar los productos obtenidos por diferentes pruebas analíticas.
- Evaluar su potencial terapéutico y su mecanismo de acción.

Reconocimiento

Al grupo de síntesis organometálica a compromiso del Dr. Miguel Ángel Vázquez Guevara y sus alumnos colaboradores por su valioso apoyo.

Referencias

- Jameson, J., Fauci, A., Kasper, D., Hauser, S., Longo, D., & Loscalzo, J. (2018). Harrison. Principios de Medicina Interna. México: McGraw Hill.
- Daniel, T. M. (2006). The history of tuberculosis. *Respiratory Medicine*, 100(11), 1862–1870. doi:10.1016/j.rmed.2006.08.006.
- Horsburgh, C. R., Barry, C. E., & Lange, C. (2015). Treatment of Tuberculosis. *New England Journal of Medicine*, 373(22), 2149–2160. doi:10.1056/nejmra1413919.
- Ginsburg, A. S., Grosset, J. H., & Bishai, W. R. (2003). Fluoroquinolones, tuberculosis, and resistance. *The Lancet Infectious Diseases*, 3(7), 432–442. doi:10.1016/s1473-3099(03)00671-6.
- Biava, M., Porretta, G. C., Poce, G., Supino, S., Deidda, D., Pompei, R., & Botta, M. (2006). Antimycobacterial Agents. Novel Diarylpyrrole Derivatives of BM212 Endowed with High Activity toward Mycobacterium tuberculosis and Low Cytotoxicity. *Journal of Medicinal Chemistry*, 49(16), 4946–4952. doi:10.1021/jm0602662
- Poce, G., Consalvi, S., Venditti, G., Scarpecci, C., & Biava, M. (2019). Development of MmpL3 inhibitors for tuberculosis treatment. *Annual Reports in Medicinal Chemistry*. doi:10.1016/bs.armc.2019.05.006
- Li, W., Upadhyay, A., Fontes, F. L., North, E. J., Wang, Y., Crans, D. C., & Jackson, M. (2014). Novel Insights into the Mechanism of Inhibition of MmpL3, a Target of Multiple Pharmacophores in Mycobacterium tuberculosis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 58(11), 6413–6423. doi:10.1128/aac.03229-14.
- Li, W., Obregón-Henao, A., Wallach, J. B., North, E. J., Lee, R. E., Gonzalez-Juarrero, M., & Jackson, M. (2016). Therapeutic Potential of the Mycobacterium tuberculosis Mycolic Acid Transporter, MmpL3. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 60(9), 5198–5207. doi:10.1128/aac.00826-16.
- Bhardwaj, V., Gumber, D., Abbot, V., Dhiman, S., & Sharma, P. (2015). Pyrrole: a resourceful small molecule in key medicinal hetero-aromatics. *RSC Advances*, 5(20), 15233–15266. doi:10.1039/c4ra15710a.
- Gholap, S. S. (2016). Pyrrole: An emerging scaffold for construction of valuable therapeutic agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 110, 13–31. doi:10.1016/j.ejmech.2015.12.017.
- Biava, M., Porretta, G., & Manetti, F. (2007). New Derivatives of BM212: A Class of Antimycobacterial Compounds Based on the Pyrrole Ring as a Scaffold. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 7(1), 65–78. doi:10.2174/138955707779317786.
- Biava, M., Cesare Porretta, G., Deidda, D., Pompei, R., Tafi, A., & Manetti, F. (2003). Importance of the thiomorpholine introduction in new pyrrole derivatives as antimycobacterial agents analogues of BM 212. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 11(4), 515–520. doi:10.1016/s0968-0896(02)00455-8.
- Liu, X., Xu, C., Wang, M., & Liu, Q. (2014). Trifluoromethyltrimethylsilane: Nucleophilic Trifluoromethylation and Beyond. *Chemical Reviews*, 115(2), 683–730. doi:10.1021/cr400473a.
- Zhou, Y., Wang, J., Gu, Z., Wang, S., Zhu, W., Aceña, J. L., & Liu, H. (2016). Next Generation of Fluorine-Containing Pharmaceuticals, Compounds Currently in Phase II–III Clinical Trials of Major Pharmaceutical Companies: New Structural Trends and Therapeutic Areas. *Chemical Reviews*, 116(2), 422–518. doi:10.1021/acs.chemrev.5b00392.
- Campbell, M. G., & Ritter, T. (2014). Late-Stage Fluorination: From Fundamentals to Application. *Organic Process Research & Development*, 18(4), 474–480. doi:10.1021/op400349g.