

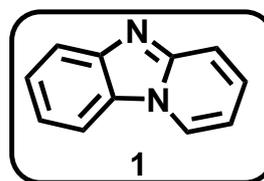
SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN FÍSICOQUÍMICA DE PIRIDO[1,2-*a*]BENZIMIDAZOL. ESTUDIOS EN MEDIOS MICROHETEROGÉNEOS CON CICLODEXTRINA.

Walter Guerra, Raquel Vico, Silvia Barolo, Elba Buján.

Instituto de Investigaciones en Físicoquímica de Córdoba (INFIQC), CONICET, Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, Medina Allende y Haya de la Torre, Ciudad Universitaria, X500HUA, Córdoba, Argentina.
e-mail: waltersma_88@hotmail.com.ar

Introducción

Existen numerosos compuestos heterocíclicos derivados del núcleo pirido[1,2-*a*]benzimidazol (**1**) con potencial actividad biológica, lo cual los convierte de interés en el área de la química medicinal. Estudios realizados recientemente muestran que derivados de **1** poseen alta afinidad por el receptor GABA-A y una buena respuesta terapéutica en humanos, resultando en potenciales ansiolíticos.¹ A su vez, se ha demostrado que otros compuestos con este núcleo poseen tanto actividad antitumoral,² como interesantes aplicaciones en el área de la fotofísica y la fluorescencia.³



Un desafío importante para la industria farmacéutica es la necesidad creciente de lograr una liberación óptima de compuestos bioactivos en su diana terapéutica. La gran mayoría de los principios activos son moléculas orgánicas de baja solubilidad en agua. Esto es un inconveniente para la obtención de una formulación estable. En años recientes hubo un aumento en los niveles de aprobación del uso de ciclodextrinas (CDs) en formas farmacéuticas, lo cual correlacionado con la disminución en sus costos, ha incrementado el interés en utilizar estos macrociclos para resolver problemas asociados con la administración de principios activos.⁴

Las CDs son oligómeros cíclicos de α -D-glucopiranosos unidos por enlaces α -1,4 que poseen una cavidad interna lipofílica (apolar) y una periferia externa hidrofílica. Las CDs más empleadas son la α , β y γ que contienen 6, 7 y 8 unidades de glucosa, respectivamente. La cavidad de estos macrociclos es capaz de alojar un huésped y formar complejos de inclusión con distintas especies.⁵ Las CDs son solubles en agua, y por ende capaces de formar complejos de inclusión en solución acuosa con fármacos. La industria farmacéutica emplea CDs como excipientes para incrementar la solubilidad en agua de fármacos lipofílicos, aumentar su velocidad de disolución, incrementar su biodisponibilidad, estabilidad y seguridad.⁶

Existen trabajos que describen propiedades espectroscópicas del núcleo **1**,³ sin embargo dichos estudios sólo se llevaron a cabo empleando solventes orgánicos puros. A su vez tampoco hay descritos estudios de formación de complejos de familias que contengan a **1**. Por ello es de nuestro interés llevar a cabo estudios de **1** en soluciones acuosas e investigar la capacidad de formación de complejos de inclusión con CDs nativas.

Resultados

En este trabajo se presenta el núcleo **1** que se sintetizó mediante un novedoso cierre de anillo intramolecular C-N empleando reacciones por transferencia de electrones a partir de *N*-(2-clorofenil)piridin-2-amina en amoníaco líquido como solvente y en condiciones de fotoestimulación. Mediante esta técnica se obtuvo el

núcleo **1** con excelentes rendimientos aislados del 93%. Este producto fue identificado estructuralmente por espectroscopía de RMN (^1H , ^{13}C , ^1H - ^{13}C HSQC, ^1H - ^1H COSY y ^1H - ^{13}C HMBC) y mediante cromatografía gaseosa acoplada a espectrometría de masas (CG - MS).

Se realizó un estudio fisicoquímico que incluyó el análisis de la estabilidad de **1** en acetonitrilo (ACN) y en soluciones acuosas con porcentajes variables de ACN (2 y 5 %). Los estudios de estabilidad desarrollados mediante espectrofotometría UV-Vis arrojaron que **1** era estable tanto en ACN como en agua-2 o 5 % ACN. Se estudió el comportamiento ácido-base del compuesto y se determinó por titulación espectrofotométrica un pKa de $5,88 \pm 0,06$, en agua-2% ACN y fuerza iónica 0,6 M. Por otro lado, por fluorescencia pudo detectarse **1** en medios acuosos en concentraciones del orden nanomolar ($4,5 \times 10^{-9}$ M).

Se estudió la posibilidad de formación de complejos de **1** con CDs en solución empleando diferentes técnicas tales como espectrofotometría UV-Vis, Dicroísmo Circular (DC), Espectroscopía de Fluorescencia (EF) y Titulación Isotérmica Calorimétrica (ITC).

Se observó formación de complejo entre **1** y β CD por DC y EF. Sin embargo sólo mediante ITC se logró determinar la constante de asociación involucrada (K_{as}) obteniendo un valor de $32 \pm 2 \text{ M}^{-1}$. A su vez se estudió el complejo **1** y γ CD por ITC encontrando un valor de constante similar de $23,2 \pm 0,8 \text{ M}^{-1}$. Los experimentos de ITC se realizaron en agua-2% ACN a pH = 7 y 25°C.

Conclusiones

Se sintetizó con excelentes rendimientos por un novedoso método un núcleo con potenciales aplicaciones farmacéuticas. Se encontró que **1** era estable en ACN puro, y en mezclas agua-ACN 2 y 5% y se determinó su pKa de $5,88 \pm 0,06$.

Los estudios en medios microheterogéneos mostraron que se forman complejos de inclusión con β y γ CD. Si bien mediante ITC se pudieron obtener constantes de asociación para **1** tanto con β CD como con γ CD, en ambos casos se trató de procesos donde la constante de asociación es muy pequeña. Para γ CD la K_{as} es menor, probablemente debido a que al poseer una cavidad más grande (8 unidades de glucopiranosas, contra 7 de la β CD) el ajuste huésped-receptor es aún menos favorable.

Bibliografía

- ¹ Jordan, A.; Vaidya, A.; Rosenthal, D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 2381.
- ² Badawey, E.; Kappe, T. *Eur. J. Med. Chem.* **1999**, *34*, 663.
- ³ Qing Ge, Y.; Jia, J.; Yang, H.; Tao, T. X.; Wang, J. W. *Dyes and Pigments.* **2011**, *88*, 344.
- ⁴ Brewster, M.E.; Loftsson, T. *Adv. Drug Delivery Rev.* **2007**, *59*, 645.
- ⁵ Hedges, A. R. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 2035.
- ⁶ Rasheed, A.; Kumar, A. *Sci. Pharm.* **2008**, *76*, 567.