



DISEÑO Y SÍNTESIS DE HETEROCICLOS DERIVADOS DE FÁRMACOS Z CON POSIBLE ACTIVIDAD ANSIOLÍTICA

Alejandra Vilches-Cruz,^a Claudia R. García-Palma,^a Luis A. Pérez-González,^b Selene Lagunas-Rivera,^b
Jorge Mendoza-Perez,^c Yolanda Alcaraz-Contreras,^a Miguel Á. Vázquez.^{b*}

^aDepartamento de Farmacia, División de Ciencias Naturales y Exactas, Universidad de Guanajuato, Noria
Alta S/N, 36050, Guanajuato, Gto. a.vilchescruz@ugto.mx; cr.garciapalma@ugto.mx;
yolaalca@ugto.mx.

^bDepartamento de Química, División de Ciencias Naturales y Exactas, Universidad de Guanajuato, Noria
Alta S/N, 36050, Guanajuato, Gto. la.perezgonzalez@ugto.mx; s.lagunas@ugto.mx; mvazquez@ugto.mx

^cDepartamento Ingeniería en Sistemas Ambientales, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto
Politécnico Nacional, Wilfrido Massieu s/n, Gustavo A. Madero, C.P. 07738, Ciudad de México, Mexico.
jorgemendozaperez@yahoo.com

Resumen

Según la Organización Mundial de la Salud, durante la pandemia de COVID-19, los trastornos de ansiedad se incrementaron en un 25% en todo el mundo, en México esto ascendió un 15.4%. Los fármacos ansiolíticos son ampliamente utilizados para el manejo de este padecimiento. La primera línea de tratamiento de la ansiedad es el grupo de las benzodiazepinas. Sin embargo, tienen efectos secundarios que pueden limitar su uso. Los fármacos no benzodiazepínicos o fármacos Z son otra alternativa por generar menos efectos secundarios, por lo que, la investigación de nuevos derivados de este grupo continua en desarrollo. En este proyecto de investigación se abordó el diseño de nuevas estructuras análogas a los fármacos Z, donde el núcleo base incluyó derivados de imidazo/azaheterociclo. Se diseñaron y analizaron los posibles compuestos en el software PASS-Online. Se optimizaron las condiciones de reacción para obtener los sistemas imidazol[1,2-*a*]heterociclo. Los poliheterociclos obtenidos fueron formulados y una posterior transformación generó los ciano derivados. Los resultados obtenidos por PASS-Online indican que estos últimos compuestos derivados de tiazol presentaron actividad ansiolítica (>81 %). Se logró la síntesis de derivados imidazol[1,2-*a*]heterociclo, su formulación y se encuentra en proceso el estudio del alcance en la formación de los ciano-derivados.

Palabras clave: Ansiedad; Ansiolíticos; Fármacos Z; imidazol[1,2-*a*]heterociclo.



DESIGN AND SYNTHESIS OF Z-DRUG-DERIVED HETEROCYCLES WITH POSSIBLE ANXIOLYTIC ACTIVITY

Abstract

According to the WHO, during the COVID pandemic, anxiety increased by 25% worldwide. In Mexico, this amounted to 15.4%. An anxiety disorder contemplates different mental illnesses, in addition to manifesting behavioral changes. The first line of treatment is with anxiolytics, among them benzodiazepines and barbiturate derivatives. However, they have as side effects: mood alteration, hypnosis, dependence, and deep coma. Also, an overdose can lead to death. Z-drugs are another alternative, with fewer side effects, so research into new derivatives to minimize the effects continues to develop. This research project addressed the design of new structures analogous to Z-drugs, where the base nucleus is imidazo/azaheterocycle derivatives. The potential compounds were designed and screened in PASS-Online software. The reaction conditions were optimized to obtain imidazo[1,2-*a*]heterocycle systems. To this polyheterocycle its formylation and a transformation were carried out to generate the derived nitriles. The results obtained by PASS-Online (<http://www.way2drug.com/passonline/>) indicate that the latter compounds showed anxiolytic activity (>81 %). The synthesis of imidazol[1,2-*a*]heterocycle derivatives, their formylation and the formation of the cyano-derivatives is in progress.

Keywords: Anxiety; Anxiolytics; Z-drugs; imidazole[1,2-*a*]heterocycle.

1. Introducción

Según la Organización Mundial de la Salud durante el primer año de la pandemia de COVID-19 hubo un aumento en la prevalencia de ansiedad y depresión en un 25% en todo el mundo (World Health Organization: WHO, 2022). En México según la Encuesta Nacional de Bienestar Autorreportado (ENBIARE) los síntomas de depresión de la población adulta ascendieron a un 15.4% y captó síntomas de ansiedad severa en un

19.3% y síntomas de ansiedad leve en un 31.3% (INEGI, 2021). Durante el transcurso de la pandemia, se intensificaron los problemas de salud mental de los cuales destaca la ansiedad; este padecimiento se ha definido como un sentimiento de miedo, temor e inquietud a una respuesta anticipada de una futura amenaza (National Library of Medicine, s. f.). Las manifestaciones típicas del estado de ansiedad son principalmente: inquietud, tensión, taquicardia y temblores. Un



trastorno de ansiedad contempla diferentes enfermedades mentales (trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de ansiedad social, trastorno de ansiedad por separación, agorafobia, trastorno de pánico, mutismo selectivo y fobias) (Simpson y col., 2010). Además, de las manifestaciones descritas para la ansiedad se incorporan cambios conductuales (Kessler y col., 2005). Los ansiolíticos son medicamentos que actúan sobre el sistema nervioso central reduciendo los efectos provocados por la ansiedad. Las benzodiazepinas son un grupo de fármacos indicados para este padecimiento; su efecto ansiolítico se debe a la unión con el receptor del ácido gamma aminobutírico (GABA), que es un neurotransmisor inhibitor. Otro grupo de fármacos depresores del sistema nervioso central son los derivados de barbitúrico (Figura 1). A dosis bajas alivian la ansiedad de leve a moderada, sin embargo, deben ser usados como medicamentos de corta duración ya que pueden producir dependencia (Ms, 2021). Este tipo de estructuras actúan uniéndose a los receptores del GABA y deprimiendo la corteza sensorial. Sin embargo, tienen como efectos adversos alteraciones del humor, sedación, hipnosis y a dosis altas pueden producir coma profundo de tal manera que la sobredosis puede producir la muerte (Fnp, 2018). Otra alternativa para el tratamiento de

la ansiedad son los fármacos no benzodiazepínicos o fármacos Z, (Figura 2), los cuales también tienen como mecanismo de acción la unión con el receptor GABA. Los receptores GABA contienen cinco subunidades que forman un canal que permite el paso del ion cloro (Figura 3). Cuando los fármacos se unen a estas subunidades ocasionan la apertura del canal permitiendo que el ion cloruro pase a las células del cerebro, esto provoca un aumento de cargas negativas generando una alteración en el voltaje neuronal. Esto cambios de voltaje hacen a las neuronas resistentes a los impulsos nerviosos ocasionando un estado de inhibición neuronal. En este sentido, un análisis entre las benzodiazepinas y los fármacos Z sobre su efecto ha sido reportado (Hoffmann, 2013).

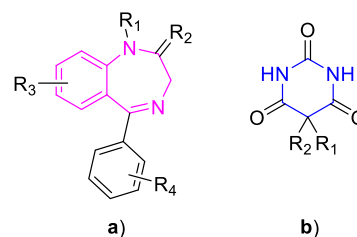


Figura 1. Núcleo de: a) benzodiazepinas y b) barbitúricos con actividad ansiolítica.

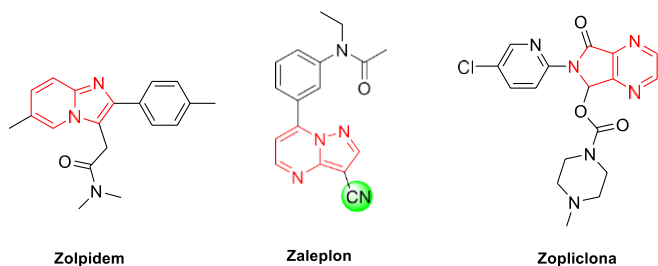


Figura 2. Fármacos no benzodiazepínicos o fármacos Z con actividad ansiolítica.

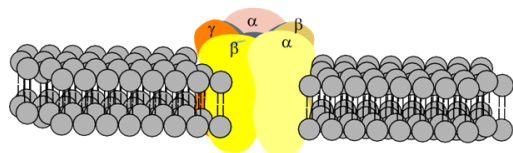


Figura 3. Representación del receptor GABA.

Las benzodiazepinas se pueden agrupar con base a su vida media plasmática, si es menor a 3 h, se conocen como el grupo de acción corta, entre 8-24 h son de acción intermedia y por arriba de 24 h tienen una duración prolongada. El efecto sobre $\omega 1$ (receptor relacionado con acción sedante) y $\omega 2$ (efecto sobre memoria y función cognitiva) puede considerarse dependiendo de la dosis aplicada. La variación entre las diferentes vidas medias muestra efectos secundarios (Agrava, 2018). Por ejemplo, con una vida media plasmática corta este tipo de fármacos tienden a ser más seguros y producen menos problemas residuales y efectos adversos en la mayoría de los pacientes, pero presentan un mayor riesgo de abstinencia, por lo que sólo deberían utilizarse a corto plazo. Las

benzodiazepinas siguen teniendo el mayor riesgo de tolerancia y potencial abuso cuando se comparan con los fármacos Z. Es muy importante tener en cuenta las características de los pacientes y las diferencias farmacocinéticas entre los fármacos antes de ofrecer un ansiolítico. Todos estos fármacos deben utilizarse a corto plazo o de forma intermitente y revisarse regularmente.

En este proyecto de investigación se abordó este padecimiento desde un enfoque químico, se estudió el mecanismo de acción de los fármacos más comunes, sus efectos adversos y su composición química. Esto permitió diseñar las moléculas que aquí se reportan, las cuales son estructuras base 2-aril (heteroaril)-imidazo/azaheterociclo (piridina, pirimidina, tiazol), que fueron diseñadas tomando el modelo estructural de los fármacos Z. Se visualizó el incorporar al grupo nitrilo (-CN) como un grupo que pueda interactuar de forma más eficiente con la diana terapéutica.

2. Resultados y Discusión

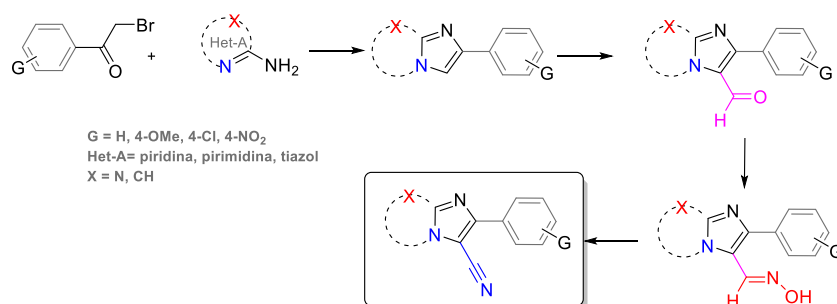
2.1. Química

Para generar los productos propuestos se siguieron 3 etapas de reacción como se muestra en el Esquema 1. Para la formación del heterociclo imidazo se siguió la metodología de la reacción de Tschitschibabin (Pericherla y col., 2015), se



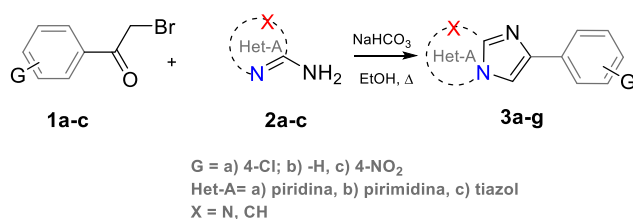
empleó 1.0 equivalente de 2-aminoheterociclo (2-aminopiridina, 2-aminotiazol, 2-aminopirimidina), 1.1 equivalentes de sistema α -bromoacetofenona, 1.8 equivalentes de bicarbonato de sodio, EtOH, reflujo (Esquema 2). En la Tabla 1 se muestran los compuestos generados. Los productos **1e** y **1g** se obtuvieron en rendimientos de 35.7 y 55.2% respectivamente, la purificación se realizó por recristalización en EtOH/H₂O, sin embargo, se está trabajando para mejorar este proceso. Como estrategia se planteó

el análisis de cada intermediario por el programa PASS-Online para evaluar su posible actividad biológica, los resultados emitidos por el software indican que los productos **1b** y **1d** tiene un Pa = 0.720 y Pa = 0.769 (Tabla 3) de actividad en problemas de desórdenes fóbicos (Pa= probable actividad, se toma como 1 el 100% de probabilidad), por lo que pueden ser evaluados para determinar su actividad biológica y mecanismos de acción.



Esquema 1. Esquema general para la síntesis de los derivados de imidazol[1,2-*a*] azaheterociclo.

Para la caracterización del producto se tomó como referencia el compuesto **1b**. Analizando el espectro de RMN ¹H se localizan entre 6.50-8.0 ppm los hidrógenos del sistema aromático, en esta misma zona (7.69 ppm), se localizó una señal simple que nos permitió confirmar que el producto se obtuvo (posición H3 del heterociclo).

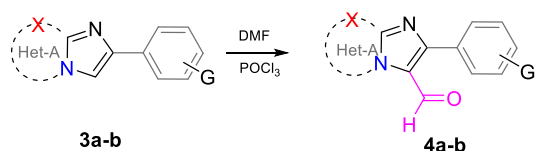


Esquema 2. Síntesis de los derivados de imidazol[1,2-*a*] azaheterociclo.

Para la segunda etapa, se llevó a cabo la formilación de los derivados de imidazol[1,2-*a*]azaheterociclo en la posición 3 por la reacción de Vilsmeier-Haack (Esquema 3). Para ello, se



empleó 1.0 equivalente de derivados **1a-b**, 1.1 equivalentes de DMF y 1.1 equivalentes de oxiclórico de fosforo, DMF, 70 °C. La reacción fue monitoreada por cromatografía en capa fina y el proceso de purificación por recristalización. Cada producto (**4a-b**) (Tabla 2) fue analizado por RMN ¹H confirmando su presencia por la aparición de la señal típica del aldehído localizado en 9.89 ppm.



Esquema 3. Formilación de los derivados de imidazol[1,2-*a*]azaheterociclo.

Tabla 1. Derivados imidazol[1,2-*a*]azaheterociclo sintetizados.

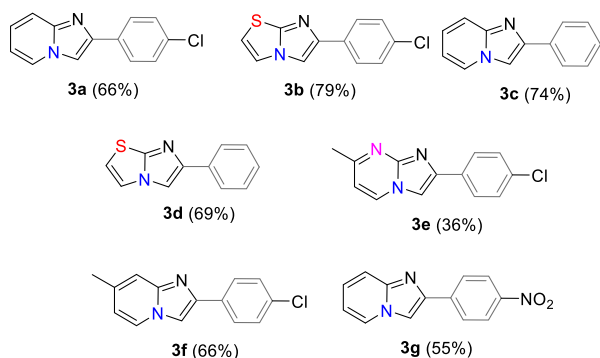
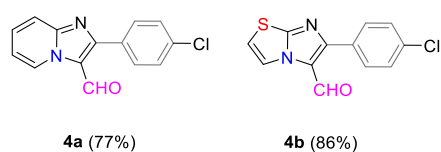
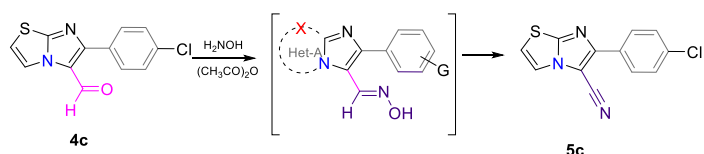


Tabla 2. Derivados formilados del imidazol[1,2-*a*]azaheterociclo obtenidos.



Finalmente, los aldehídos generados fueron tratados con clorhidrato de hidroxilamina y anhídrido acético para obtener un grupo ciano (Esquema 4) (Lee y col., 2007). Se empleó 1.0 equivalente del aldehído, 2.0 equivalentes de hidroxilamina y 10.0 equivalentes de anhídrido acético, 55 °C. El producto fue caracterizado por RMN ¹H donde la señal del formilo desapareció, sin embargo, la espectrofotometría de infrarrojo fue la que nos confirmó la presencia del grupo ciano aproximadamente en 2500 cm⁻¹. Actualmente se continúa con el proceso de síntesis del resto de derivados.



Esquema 4. Síntesis de nitrilos a partir de los aldehídos **4c**.

2.2. Estudio *in silico* de propiedades biológicas de los derivados imidazol[1,2-*a*]azaheterociclo

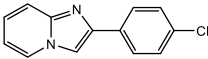
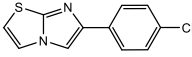
PASS-Online es un software que se utiliza como herramienta para evaluar el potencial biológico de una molécula orgánica similar a un fármaco y proporciona predicciones simultáneas de más de 3500 tipos de actividad biológica basadas en la estructura de los compuestos orgánicos incluidos efectos farmacológicos, mecanismos de acción, efectos tóxicos y adversos, interacción con



enzimas metabólicas y transportadores, influencia en la expresión génica, etc. Todos los derivados propuestos y sintetizados hasta el momento fueron estudiados por este software. A pesar de que muchos de ellos indican diferentes propiedades, el objetivo sigue siendo buscar los mejores con actividad ansiolítica. A continuación, se describe la potencial actividad

de algunos compuestos. Las columnas muestran el acrónimo Pa, significa la probabilidad de mostrar actividad, donde, el valor máximo es de 1. Por otro lado, Pi se ha definido como la probabilidad de inactividad. En la última columna se describe la posible actividad biológica (Tabla 3).

Tabla 3. Datos emitidos por PASS Online del compuesto **3a** y **3b**.

Estructura	Predicción		
	Pa	Pi	Activity
	0,849	0,003	CYP2A8 substrate
	0,851	0,006	Glycosylphosphatidylinositol phospholipase D inhibitor
	0,812	0,009	Nicotinic alpha6beta3beta4alpha5 receptor antagonist
	0,795	0,036	Phobic disorders treatment
	0,758	0,008	Phthalate 4,5-dioxygenase inhibitor
	0,761	0,016	Nicotinic alpha2beta2 receptor antagonist
	0,735	0,016	5-O-(4-coumaroyl)-D-quininate 3'-monoxygenase inhibitor
	0,709	0,006	General pump inhibitor
	0,696	0,019	Complement factor D inhibitor
	Pa	Pi	Activity
	0,899	0,001	Phosphatase inhibitor
	0,806	0,012	Glycosylphosphatidylinositol phospholipase D inhibitor
	0,762	0,004	CYP2A8 substrate
	0,747	0,012	Complement factor D inhibitor
	0,708	0,021	5-O-(4-coumaroyl)-D-quininate 3'-monoxygenase inhibitor
	0,742	0,057	Phobic disorders treatment
	0,715	0,030	Nicotinic alpha6beta3beta4alpha5 receptor antagonist
	0,694	0,017	Antiinflammatory
	0,685	0,012	Chloride peroxidase inhibitor

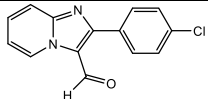
En la Tabla 3 se presentan las posibles actividades de los compuestos **3a** y **3b**. Se puede

observar que ambos pueden tener actividad ansiolítica (phobic disorders treatment).

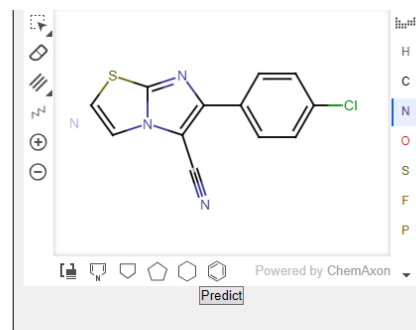


En la Tabla 4 se observa la pérdida total de la actividad ansiolítica en el derivado **4a** cuando se incorpora el grupo formil.

Tabla 4. Predicción del derivado **4a**.

Estructura	Predicción		
	Pa	Pi	Activity
	0,837	0,008	Glycosylphosphatidylinositol phospholipase D inhibitor
	0,807	0,017	Mucomembranous protector
	0,731	0,010	Phthalate 4,5-dioxygenase inhibitor
	0,707	0,007	CYP2A8 substrate
	0,743	0,043	CDP-glycerol glycerophosphotransferase inhibitor
	0,686	0,009	Centromere associated protein inhibitor
	0,625	0,015	Fructose 5-dehydrogenase inhibitor
	0,573	0,005	5 Hydroxytryptamine 2A antagonist
	0,582	0,032	2-Hydroxyquinoline 8-monooxygenase inhibitor
	0,587	0,054	Phosphatase inhibitor

En la Figura 5, se observa que el compuesto **5c** muestra un alto porcentaje de actividad ansiolítica, por lo que puede ser un candidato para evaluar actividad biológica.



All Pa>Pi Pa>0,3 Pa>0,7

Pa	Pi	Activity
0,774	0,005	Anxiolytic
0,766	0,020	Glycosylphosphatidylinositol phospholipase D inhibitor
0,729	0,004	Antineoplastic (solid tumors)
0,647	0,004	Sleep disorders treatment
0,611	0,034	Phthalate 4,5-dioxygenase inhibitor
0,544	0,011	Muscular dystrophy treatment
0,570	0,063	Phosphatase inhibitor
0,504	0,006	Serum-glucocorticoid regulated kinase 1 inhibitor



Figura 5. Predicción de los derivados imidazol[2,1-b]tiazol con grupo nitrilo.

7. Conclusiones

Se sintetizó y caracterizó las materias primas y productos de los derivados imidazol[1,2-a]azaheterociclo. A través del análisis de los resultados proporcionados por el software predictivo PASS-Online, se observa que los derivados de tiazol exhibieron la mayor actividad ansiolítica.

Referencias

Agrava (2018). A Progress in Neurology and Psychiatry I, 22, 26-29.

Fnp, K. D. (2018, 25 junio). *Everything you need to know about Barbiturates*. <https://www.medicalnewstoday.com/articles/310066#what-are-barbiturates>

Hoffmann F (2013). Benefits and risks of benzodiazepines and Z-drugs: comparison of perceptions of GPs and community pharmacists in Germany. *Ger Med Sci*. 11, 1-7.

INEGI (2021). *Presenta INEGI Resultados De La Primera Encuesta Nacional De Bienestar Autorreportado (ENBIARE) 2021*. INEGI. Recuperado 10 de agosto de 2023, de <https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladepren>

[sa/boletines/2021/EstSociodemo/ENBIARE_2021.pdf](https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladepren/sa/boletines/2021/EstSociodemo/ENBIARE_2021.pdf)

Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE (2005). Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch. Gen. Psychiatry*. 62, 6, 593-602.

Lee, J.C., Yoon, J.M., Baek, J.W. A novel and efficient synthesis of nitriles from aldehydes under solvent-free microwave irradiation conditions. *Bull Korean Chem Soc*. 2007, 28, 29-30.

Ms, M. G. R. (2021, 30 noviembre). *What you need to know about barbiturates*. Healthline. <https://www.healthline.com/health/barbiturates#examples>

National Library of Medicine. (s. f.). *Ansiedad*. Recuperado el 11 de agosto de 2023, de <https://medlineplus.gov/spanish/anxiety.html>

Pericherla, K., Kaswan, P., Pandey, K., & Kumar, A. (2015). Recent developments in the synthesis of imidazo[1,2-a]pyridines. *Synthesis*, 47, 07, 887-912.

Simpson, H. B., Neria, Y., Lewis-Fernández, R., & Schneier, F. (2010). *Anxiety disorders: theory, research, and clinical perspectives*. Cambridge,



RU: Cambridge University Press. 7, ISBN 978-0-521-51557-3.

World Health Organization: WHO. (2022, 2 marzo). *La pandemia de COVID-19 aumenta en un 25% la prevalencia de la ansiedad y la depresión en todo el mundo*. WHO. Recuperado 9 de agosto de 2023, <https://www.who.int/es/news/item/02-03-2022-covid-19-pandemic-triggers-25-increase-in-prevalence-of-anxiety-and-depression-worldwid>.