****

**UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR**

**VICERRECTORADO DE INVESTIGACIÓN, DOCTORADOS E INNOVACIÓN**

**DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN**

**COMISIÓN DE INVESTIGACIÓN FORMATIVA**

**CONVOCATORIA A CONCURSO DE PROYECTO SEMILLA FASE 4.**

**FORMULARIO DE PRESENTACIÓN DE PROTOCOLO**

|  |
| --- |
| **1.- DATOS GENERALES** |

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 1.1.- Áreas de conocimiento | | | | | |
| Ciencias Sociales |  | Ciencias de la Vida y Salud |  | Ciencias Exactas | X |

|  |
| --- |
| 1.2.- Título del Proyecto |
| Diseño, síntesis y potencial bioactividad de compuestos basados en quinolinas. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 1.3.- Fuentes de Financiamiento | | |
| Financiamiento | Si | Ingrese el monto en caso de que la opción sea SI |
| Fondos Uce Concursable  Máximo $3000 | SI | Monto Total $: 3000 |
| Fondos Propios | Elija un elemento. | Monto Total $: |

|  |  |
| --- | --- |
| 1.4.- Duración del Proyecto | |
| Número de Meses estimados  Máximo 6 meses | 6 |

|  |
| --- |
| **2.- PARTICIPANTES EN LA EJECUCIÓN DEL PROYECTO** |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **INVESTIGADOR – DIRECTOR DEL PROYECTO (DOCENTE TITULAR TIEMPO COMPLETO)** | | | |
| Apellidos | Parra | Nombres | Yonathan de Jesús |
| Numero de cedula de identidad | 1757341969 | Dirección Domiciliaria | Calle José Arizaga con Jorge Drom, Edificio Zaldumbide, Nro 728, Sector Iñaquito. Quito,  Pichincha. Ecuador. |
| Titulo Tercer Nivel | Docente de Química | Titulo Cuarto Nivel | Doctor de Química |
| Categoría Docente | Elija un elemento. | Tiempo de Dedicación | Tiempo Completo |
| Facultad | FIGEMPA | Carrera | Ingeniería Ambiental |
| Teléfono Fijo | (02) 225 4186 | Teléfono Móvil | 098 493 8723 |
| Email Institucional | [ydparra@uce.edu.ec](mailto:ydparra@uce.edu.ec) | Email Personal | [yonathanparra15@gmail.com](mailto:yonathanparra15@gmail.com) |
| Resumen de experiencia previa en investigación | Más de 104 meses vinculado a proyectos de investigación (en condición de Co-director, investigador auxiliar y colaborador) aceptados, financiados y con aprobación de informe final por parte del Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico de la Universidad del Zulia, Venezuela. Autor y co-autor de más de 9 artículos arbitrados e indexados en el campo de Educación, Química y áreas afines (<https://scholar.google.com/citations?user=UY3JzmoAAAAJ&hl=es>). | | |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **INVESTIGADOR – ADJUNTO (DOCENTE TITULAR)**  *Máximo dos docentes adjuntos con distinto tiempo de dedicación* | | | |
| Apellidos | Andueza Leal | Nombres | Félix Daniel |
| Número de cedula de identidad | 1757134646 | Dirección Domiciliaria | Avenida Francisco de Orellana y 9 de octubre N4-27 |
| Titulo Tercer Nivel | Licenciado en Biología | Titulo Cuarto Nivel | Doctor en Microbiología y Parasitología |
| Categoría Docente | Elija un elemento. | Tiempo de Dedicación | Tiempo Completo |
| Facultad | FIGEMPA | Carrera | Ingeniería Ambiental |
| Teléfono Fijo |  | Teléfono Móvil | 0999264713 |
| Email Institucional | [fdandueza@uce.edu.ec](mailto:fdandueza@uce.edu.ec) | Email Personal | [anduezalealfelix@gmail.com](mailto:anduezalealfelix@gmail.com) |
| Resumen de experiencia previa en investigación | Autor y co-autor de más de 19 artículos arbitrados e indexados en el campo de la Biología y áreas afines (<https://scholar.google.com/citations?user=Be-g17IAAAAJ&hl=en>) | | |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **INVESTIGADOR – ADJUNTO (DOCENTE TITULAR)**  *Máximo dos docentes adjuntos con distinto tiempo de dedicación* | | | |
| Apellidos | Soto Vivas | Nombres | Ana Yoleida |
| Número de cedula de identidad | 063757031 | Dirección Domiciliaria |  |
| Titulo Tercer Nivel | Profesora en Ciencias Naturales, mención Biología | Titulo Cuarto Nivel | Doctora en Ciencias, mención Entomología |
| Categoría Docente | Elija un elemento. | Tiempo de Dedicación | Tiempo Completo |
| Facultad | Facultad de Ciencias Biológicas | Carrera | Ciencias Biológicas |
| Teléfono Fijo |  | Teléfono Móvil | 0982474515 |
| Email Institucional | [aysoto@uce.edu.ec](mailto:aysoto@uce.edu.ec) | Email Personal | [**anasoto.vivas@gmail.com**](mailto:anasoto.vivas@gmail.com) |
| Resumen de experiencia previa en investigación | Autora y co-autora de más de 10 artículos arbitrados e indexados en el campo de la Bioecología, control y taxonomía de insectos de importancia médica, con énfasis en la subfamila Triatominae, vectores de la enfermedad de Chagas. Entomologa, con Maestría y Doctorado graduada en la Universidad Central de Venezuela. Formada como experta en el área bioecología y de control de plagas con énfasis en insectos de importancia sanitaria y ambiental Con más de 19 años de experiencia en investigación básica y operativa enfocados en la prevención y control de plagas, experta en la formación y capacitación de personal en empresas con enfoque alimenticio, y servicios. Amplia experiencia en la formación de personal en tercer y cuarto nivel. Habilidades en el manejo de proyectos de investigación.  (<https://scholar.google.com/citations?user=fePI2OAAAAAJ&hl=es>) | | |

**(Solo participarán estudiantes voluntarios, no pasantes)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **ESTUDIANTES**  *Máximo tres estudiantes adjuntos con distinto tiempo de dedicación* | | | |
| Apellidos | Barros Berrones | Nombres | Jofre Stalin |
| Tipo de Identificación | Cédula | Número de cedula / pasaporte | 1722797824 |
| Nivel de Instrucción | Pregrado | Facultad | Ciencias Químicas |
| Programa de Posgrado |  | Carrera | Química Farmacéutica |
| Semestre / Nivel | Noveno |  |  |
| Teléfono Fijo | 02-3070026 | Teléfono Móvil | 0987733902 |
| Email Institucional | [jsbarros@uce.edu.ec](mailto:jsbarros@uce.edu.ec) | Email Personal | [jbslp\_mh@hotmail.com](mailto:jbslp_mh@hotmail.com) |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **ESTUDIANTES**  *Máximo tres estudiantes adjuntos con distinto tiempo de dedicación* | | | |
| Apellidos | Torres Estupiñan | Nombres | Christian Alexey |
| Tipo de Identificación | Cédula | Número de cedula / pasaporte | 1715980544 |
| Nivel de Instrucción | Pregrado | Facultad | FIGEMPA |
| Programa de Posgrado |  | Carrera | Ingeniería Ambiental |
| Semestre / Nivel | QUINTO |  |  |
| Teléfono Fijo | 3093079 | Teléfono Móvil | 0960539818 |
| Email Institucional | [catorrese@uce.edu.ec](mailto:catorrese@uce.edu.ec) | Email Personal | [**cat\_quito@hotmail.com**](mailto:cat_quito@hotmail.com) |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **ESTUDIANTES**  *Máximo tres estudiantes adjuntos con distinto tiempo de dedicación* | | | |
| Apellidos | Por definir | Nombres | Por definir |
| Tipo de Identificación | Elija un elemento. | Número de cedula / pasaporte |  |
| Nivel de Instrucción | Elija un elemento. | Facultad | Ciencias Biológicas |
| Programa de Posgrado |  | Carrera |  |
| Semestre / Nivel |  |  |  |
| Teléfono Fijo |  | Teléfono Móvil |  |
| Email Institucional |  | Email Personal |  |

|  |
| --- |
| **3.- RESUMEN EJECUTIVO (Máximo 250 palabras)**  *Realizar una síntesis clara y concisa sobre el proyecto que incluya: Antecedentes, Objetivo general, metodología y resultados esperados (Hasta tres).* |
| Desde sus orígenes el hombre ha estado expuesto a una variedad de gérmenes patógenos (virus, bacterias, hongos o parásitos) causantes de múltiples enfermedades que en ocasiones resultan letales. En particular, la malaria o paludismo es una enfermedad parasitaria producida en humanos por protozoos del género *Plasmodium*, de las especies *P.* *vivax*, *P.* *malariae*, *P.* *falciparum*, *P.* *ovale* yla recientemente detectada *P. knowlesi*, los cuales son transmitidos por mosquitos hembras del género *Anopheles*.  Para el año 2015 se reportaron 212 millones de casos de malaria, con una cifra de 429.000 defunciones, de las cuales aproximadamente el 70% resultaron ser niños menores de 5 años (WHO, 2016). En Ecuador los principales casos se ubican en la Costa y Oriente del País, principalmente en las provincias de Morona Santiago, Pastaza, Orellana, Esmeraldas, Sucumbíos, entre otras; con una cifra que supera los 500 casos confirmados hasta el 31 de agosto de 2016. (Ministerio de Salud Pública, 2016)  Para disminuir el índice de mortalidad de la malaria, en la actualidad están disponibles tratamientos terapéuticos pertenecientes a diversas familias químicas, tales como: 4-aminoquinolinas, lactonas sesquiterpénicas, entre otras. Sin embargo, muchos medicamentos relacionados con algunas de estas familias han disminuido en eficacia dado la capacidad que tiene el *Plasmodium* de desarrollar resistencia, siendo éste el principal obstáculo en la lucha contra la malaria.  Estos hechos conducen a la necesidad de progresar en el desarrollo de nuevos fármacos con el objetivo de disminuir los eventos de resistencia y aumentar la eficacia de tales sustancias; para esto se han propuesto diversas metodologías de diseño de drogas que incluyen la síntesis de moléculas basadas en compuestos líderes o farmacóforos, hibridación molecular y acomplejamiento metálico. El presente trabajo se fundamenta en la interrelación de estas tres metodologías como estrategia multi-terapéutica contra la malaria.  En este sentido, los compuestos a sintetizar están basados en el núcleo farmacofórico 7-cloro-4-aminoquinolina (antimalárico), así como las semicarbazonas, tiosemicarbazonas y carboximidamidas para suministrar otros sitios reactivos (unidad electrófila).Después de la caracterización espectroscópica de los citados derivados se procederá en un segundo proyecto a la evaluación de su potencial bioactividad (principalmente antimalárica) haciendo uso de algunas pruebas in vitro. |

|  |
| --- |
| **4.-MARCO TEÓRICO (Máximo 2000 palabras)**  *Es la base de conocimientos (estado del arte) sobre el tema para plantear el problema o para encontrar la pregunta de investigación. Debe contener citas bibliográficas utilizando gestores de contenido (Zotero, Mendeley).* |
| La malaria o paludismo representa una de las enfermedades infecciosas de mayor impacto a nivel mundial, considerado un problema de salud pública que ha desafiado a investigadores y gobernantes. Es una enfermedad propia de las regiones tropicales, y una de las causas de muerte más común en éstas.  Estimaciones recientes de la Organización Mundial de la Saludseñalan que existen 212 millones de casos de malaria, con una cifra de 429.000 defunciones de las cuales aproximadamente el 70% resultaron ser niños menores de 5 años (WHO, 2016). En Ecuador las zonas más afectadas se encuentran en las provincias de Morona Santiago, Pastaza, Orellana, Esmeraldas y Sucumbíos (Ministerio de Salud Pública, 2016).  La malaria es producida por especies de protozoarios del género *Plasmodium*, siendo el *Plasmodium falciparum* la especie más letal. El parásito pasa por dos ciclos consecutivos: un ciclo exoeritrocítico, dentro de células hepáticas, donde el parásito se replica bajo la forma de esquizontes, y un ciclo eritrocítico, donde continúa su proceso de desarrollo mediante una segunda nueva reproducción bajo la forma de trofozoitos (Fitch, 2004; Sullivan DJ, 2012). Una vez dentro de los glóbulos rojos el parásito introduce dentro de su vacuola digestiva, a través del proceso de pinocitosis, entre el 60 y 80% de la hemoglobina (Egan, 2004; Hagai Ginsburg, Famin, Zhang, & Krugliak, 1998; Loria, Miller, Foley, & Tilley, 1999) para cumplir con dos propósitos: usarla como alimento y mantener la presión osmótica del glóbulo rojo. (Ginsburg, 1990; Lew, Tiffert, & Ginsburg, 2003)  La hemoglobina ingerida se oxida a metahemoglobina, a pH ácido, con posterior degradación hidrolítica por una batería de enzimas proteolíticas que son activas al pH intravacuolar (pH 5-5,5) (Krogstad, Schlesinger, & Gluzman, 1985; Yayon, Cabantchik, & Ginsburg, 1985),generando hemo libre y globina desnaturalizada. Sin embargo, el hemo libre obtenido, también conocido como hematina o hidroxiferriprotoporfirina IX, es muy tóxico debido a que puede generar especies reactivas de oxígeno como H2O2, radicales superóxido y radicales hidroxil que son mediadores directos de ciertos procesos bioquímicos que ocasionan la ruptura celular y la muerte del parásito.  Para superar la toxicidad del hemo libre, el parásito *Plasmodium* está equipado con sistemas de desintoxicación. (Bendrat K, Berger BJ, Cerami, 1995; Bohle, Dinnebier, Madsen, & Stephens, 1997; T. Egan, 2008; Oliveira M, Stiebler R, Hoang AN, Wright D, 2010; Sullivan DJ, 2012). Dichos sistemas se pueden dar dentro de la vacuola digestiva o en el citoplasma, convirtiendo al hemo tóxico en β-hematina/hemozoína, no tóxica, a través de un mecanismo conocido como formación de hemozoína, considerado el mecanismo más importante para la desintoxicación del hemo libre en el *Plasmodium*. (Bendrat K, Berger BJ, Cerami, 1995; Pagola, Stephens, Bohle, Kosar, & Madsen, 2000).  El conocimiento de la formación de hemozoína como proceso metabólico esencial de la biología del parásito ha sido empleado para disminuir el desarrollo de la patogenia a través del diseño de compuestos inhibidores de este proceso de protección. La cloroquina (1) ha sido la droga sintética más importante en la historia del tratamiento de la malaria, debido a su eficiencia, tolerancia, bajo costo y viabilidad. Sin embargo la resistencia a múltiples drogas desarrollada por el parásito en los últimos años ha representado el principal problema en la lucha contra esta enfermedad. (Hastings, I; Watkins, 2006; Hastings, 2004)    **1**  Una serie de investigadores se han dado a la tarea de realizar modificaciones de la estructura de la cloroquina con la finalidad de lograr determinar el principal modulador de resistencia y así diseñar un compuesto que prolongue su vida útil como antimalárico. Diversos estudios han demostrado que la resistencia a la CQ puede ser modulada por la cadena lateral en la posición 4, encontrándose que cambios electrostáticos y estéricos sobre esta cadena contrarrestan la liberación excesiva de CQ desde la vacuola alimenticia, debido posiblemente a una disminución de la afinidad de enlace de los análogos de CQ por la proteína PfCRT. (Madrid, Liou, DeRisi, & Guy, 2006)  Considerando el desarrollo de análogos de agentes en uso como enfoque para diseñar nuevas alternativas quimioterapéuticas antimaláricas efectivas, se han efectuado diversos trabajos entre los que destaca una investigación reciente que reporta la síntesis y evaluación de derivados (7-cloroquinolin-4-il)aminochalconas (Ferrer et al., 2009), revelando que los compuestos 2 a-e poseen un poder de inhibición de la cristalización de la hemozoína comparable al de la cloroquina (>90%). Los resultados indicaron que la actividad está gobernada en gran medida por la posición de los sustituyentes sobre el anillo 4-aminofenil, dado que los compuestos meta-sustituidos presentaron mayor capacidad inhibitoria que los para-sustituidos, sugiriendo que este anillo aromático contribuye al enlace droga-receptor debido a *orientación espacial*.   |  | | --- | |  |   **2**   |  |  |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | --- | --- | |  | **a** | **b** | **c** | **d** | **e** | | R | H | 2Cl | 4Cl | 3F | 4N(CH3)2 |   Por otra parte, se ha encontrado que compuestos que contienen un componente de semicarbazona y tiosemicarbazona muestran un amplio espectro de propiedades quimioterapéuticas, incluyendo antimalárica (Chipeleme, Gut, Rosenthal, & Chibale, 2007; Chiyanzu I, Clarkson C, Smith P, Lehman J, Gut J, Rosenthal Ph, 2005; de Oliveira et al., 2008; Klayman D, Bartosevich J, Griffin T, Mason C, 1979; Mallari, Guiguemde, & Guy, 2009), antitripanosomal (Casero J, Klayman D, Childs G, Scovill J, 1980; Fujii et al., 2005), anticancerígena (Pingaew, Prachayasittikul, & Ruchirawat, 2010), anticonvulsionante (Yogeeswari et al., 2005), antibacterial (Mohamed I; Hussniyia Al-D, 2011), entre otras. Las semicarbazonas y tiosemicarbazonas son obtenidas por condensación de una semicarbazida o tiosemicarbazida con un compuesto carbonílico (aldehído o cetona) adecuado, y en solución existen como mezcla de tautómeros en equilibrio (Figura 1).   |  | | --- | |  | | |  |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | --- | | **Compuesto** | **X** | **I** | **II** | **III** | | Semicarbazona | O | Ceto-amina | Enol-amina | Enolato | | Tiosemicarbazona | S | Tiona | Tiol-amina | Tiolato | | R1, R2, R3, R4 = hidrógeno, alquil, aril, heterocíclo | | | | |   **Figura 1.** Estructuras generales de las semicarbazonas y tiosemicarbazonas en sus distintas formas tautoméricas y aniónicas. |   Chipeleme et al., (2007) identificaron que las semicarbazonas **3** y **4** (Figura 2) tienen la capacidad de inhibir el crecimiento del *Plasmodium falciparum*, pero el compuesto **3** es más potente, debido posiblemente a la presencia de un anillo quinolínico adicional que favorecería las interacciones con la hematina, bloqueando así el proceso de desintoxicación del parásito. Por otra parte, de Oliveira et al., (2008) y Chiyanzu et al., (2005) sintetizaron las tiosemicarbazonas **5** y **6** (Figura 2), respectivamente; observándose como **6** presenta una actividad antimalárica frente a cepas resistentes a cloroquina (W2) muy superior a **5**, lo que permite afirmar la función modulador del fragmento carbonílico y la importancia del farmacóforo 7-cloro-4-aminoquinolina en el diseño de nuevos agentes quimioterapéuticos contra la malaria.  Además de lo anterior, las semicarbazonas y tiosemicarbazonas tienen la capacidad de coordinarse con metales de transición, propiedad que ha sido empleada como estrategia de optimización de drogas (potencia, selectividad, estabilidad química y lipofilicidad) a través de la formación de complejos entre agentes biológicamente activos y algunos metales, como: Cu, Pt, Rh, Zn, Pd, Sn; entre otros.   |  |  | | --- | --- | | NR1R2 **=** 4-(7-cloro-quinolinil)-piperazin  R3 = 2-[4-(7-cloro-quinolinil)-amino]etil  IC50 (*Pf*) = 0,077 µM  **3** | NR1R2 **=** pirrolidin  R3 = 2-[4-(7-cloro-quinolinil)-amino]etil  IC50 (*Pf*) = 1,07 µM  **4** | | IC50 (*Pf*) = 7,2 µM  **5** | R1 = 2-[4-(7-cloro-quinolinil)-amino]etil  IC50 (*Pf*) = 0,051 µM  **6** | | **Figura 2.** Estructuras químicas de semicarbazonas y tiosemicarbazonas con actividad antimalárica. | |   Considerando los antecedentes previos, el presente trabajo plantea el diseño de nuevas moléculas por replicación moduladora de unidades estructurales biológicamente activas, a fin de, en investigaciones posteriores, evaluar sus bioactividades *in vitro* y/o *in vivo*. En este sentido, se propone la síntesis de derivados tio(semicarbazonas) y carboximidamidas que contienen el farmacóforo 7-cloro-4-aminoquinolina, los cuales se evaluarán biológicamente de manera preliminar a través de técnicas computacionales de docking molecular. |

|  |
| --- |
| **5.-PREGUNTA DIRECTRIZ DEL PROYECTO**  *Una sola pregunta, viene del marco teórico.* |
| ¿Las semicarbazonas, tiosemicarbazonas y carboximidamidas de origen quinolínico, presentarán potencial bioactividad? |

|  |
| --- |
| **6.-JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN**  *Describe los elementos clave en los que se basa la propuesta de investigación* |
| La malaria humana o paludismo representa una de las enfermedades infecciosas de mayor impacto a nivel mundial, propia de las regiones tropicales. Venezuela no escapa del riesgo de transmisión de esta enfermedad. En el año 2016, hasta la semana epidemiológica Nº 34 (20 al 26 de agosto), se reportaron más de 500 casos distribuidos principalmente en las provincias de Morona Santiago, Pastaza, Orellana, Esmeraldas y Sucumbíos. Esta cifra representó un aumento respecto al período homólogo del año anterior (2015) y que ha llevado a atribuir a nivel nacional la situación de alarma por altos índices de transmisión malárica.  No obstante, esta cifra permanece por debajo de las proyecciones anuales. Dado que la amenaza del fenómeno El Niño, que no llegó a golpear con fuerza a Ecuador, hacía prever en torno a un millar de casos de malaria en 2016 en el país.  Ante el pronóstico de situaciones epidemiológicas alarmantes debidas a fenómenos naturales, es imperativo observar también que la propagación de la resistencia a múltiples drogas desarrollada por el parásito causante de la malaria es la principal dificultad que existe en la lucha contra esta enfermedad. Al no vislumbrarse a corto plazo el descubrimiento de una vacuna efectiva contra la malaria, la quimioterapia continúa representando la principal herramienta para su control y tratamiento siendo imperativo el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas. Por tal motivo, el estudio de análogos de cloroquina, planteando modificaciones parciales en su estructura base para el desarrollo de una quimioterapia antimalárica efectiva, representa una forma de abordar esta problemática. |

|  |
| --- |
| **7.-HIPÓTESIS PRINCIPAL**  *Es la respuesta que el investigador da a la pregunta (mandatorio en diseños experimentales, y en diseños observacionales correlacionales o que investiguen causa-efecto)* |
| Las semicarbazonas, tiosemicarbazonas y carboximidamidas derivadas de (7-cloroquinolin-4-il)aminoacetofenonas poseen potenciales propiedades bioactivas (principalmente antimaláricas). |

|  |
| --- |
| **8.- OBJETIVO GENERAL**  *Identifica la finalidad de la investigación. El objetivo responde a las preguntas "qué" y "para qué". Es el conjunto de resultados que el proyecto de investigación se propone alcanzar a través de las actividades planificadas.* |
| Sintetizar derivados de semicarbazonas, tiosemicarbazonas y carboximidamidas de origen quinolínico, a fin de crear un nuevo grupo de sustancias orgánicas con potencial bioactividad (principalmente antimaláricas). |

|  |
| --- |
| **9.- OBJETIVOS ESPECÍFICOS**  *Son los pasos que se han de seguir para la consecución del objetivo general. Deben ser bien delimitados, estar claramente expuestos y ser coherentes con el tema propuesto, ser medibles en términos de logros observables y verificables durante el período de ejecución del proyecto.* ***Máximo hasta cinco objetivos****. Deben escribirse en orden cronológico y ser alcanzados durante el desarrollo de la investigación.* |
| OE1: Sintetizar, de ser posible a través de métodos de Química Verde, derivados de semicarbazonas, tiosemicarbazonas y carboximidamidas de origen quinolínicos; los cuales serán evaluados biológicamente *in vitro* y/o *in vivo* en investigaciones posteriores. |
| OE2: Purificar los derivados sintetizados de semicarbazonas, tiosemicarbazonas y carboximidamidas de origen quinolínicos. |
| OE3: Caracterizar espectroscópicamente los derivados de semicarbazonas, tiosemicarbazonas y carboximidamidas de origen quinolínicos, a través de técnicas como IR, UV-Vis, RMN 1H, RMN 13C; y de ser posible por análisis elemental, ESI-MS y difracción de rayos X. |
| OE4: Establecer de manera preliminar, a través de estudios computacionales de docking molecular, la relación entre la estructura química de los compuestos sintetizados y su potencial capacidad de inhibir la formación de hemozoína in vitro. |

|  |
| --- |
| **10.- METODOLOGÍA**  *Describe el proceso que va a seguir para cumplir los objetivos o demostrar la hipótesis.* |
| 10.1.- Diseño del Estudio  *(Redacción que incluye el tipo de estudio, sujetos u objetos que participarán, y qué se realizará)* |
| Se propone la síntesis de derivados (**13**) con el farmacóforo 7-cloro-4-aminoquinolina con un anillo fenil en la función 4-amino del núcleo quinolínico (**10** y **11**), y tres tipos de sustituciones sobre el anillo aromático ubicado en posiciones *meta* (3´) y *para* (4´), con unidades de semicarbazona (A = Oxígeno), tiosemicarbazona (A = Azufre) y carboximidamida (A = NH), con 4´´-NH2 no sustituido y sustituido por anillos fenil (Ph). En la Figura 3 se muestra el diseño estructural general para los doce compuestos finales (**13a-l**) del presente proyecto.   |  | | --- | |  | | |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | | **Derivados orgánicos 13** | | | | | **3’** | **A** | **R1** | **4’** | | **CQ(t)sm-a** | O | H | **CQ(t)sm-b** | | **CQ(t)sm-c** | S | H | **CQ(t)sm-d** | | **CQ(t)sm-e** | N | H | **CQ(t)sm-f** | | **CQ(t)sm-g** | O | Ph | **CQ(t)sm-h** | | **CQ(t)sm-i** | S | Ph | **CQ(t)sm-j** | | **CQ(t)sm-k** | N | Ph | **CQ(t)sm-l** | | | **Figura 3.** Diseño estructural propuesto para las moléculas derivadas de semicarbazonas, tiosemicarbazonas y carboximidamidas de origen quinolínico. |  1. **Síntesis y purificación de Semicarbazonas, Tiosemicarbazonas y carboximidamidas de Origen Quinolínico.**    1. Síntesis y purificación de los intermediarios (**10** y **11**)   La síntesis de los intermediarios se llevará a cabo partiendo de productos disponibles comercialmente y mediante una modificación del método descrito por Ferrer et al., (2009), según se detalla a continuación. Sin embargo, se ensayarán otros métodos de síntesis con enfoque verde.   * + 1. Síntesis de [(7-cloroquinolin-4-il)amino]acetofenonas (**10** y **11**)   En un balón de reacción, provisto de un sistema de agitación y calentamiento, se preparará una mezcla en una relación molar 1:1 de los reactivos, disolviendo 0,5g (2,5mmol) de 4,7-dicloro-quinolina (**7**) en etanol seco (25 mL) para luego añadir 0,37g (2,75mmol) de la 4- o 3-aminoacetofenona (**8** o **9**), sometiendo la mezcla a calentamiento en reflujo (80-85°C) durante 9 horas, manteniendo agitación constante y monitoreando el transcurso de la reacción por TLC. El sólido obtenido se filtrará, se lavará con etanol y éter dietílico y se recristalizará a partir de una mezcla de etanol-metanol (2:1). Un esquema de esta síntesis se muestra en la figura 4.   |  | | --- | |  | | Condiciones: **a)** Reflujo enEtOH seco a 80-85°C por 9h | | **Figura 4.** Esquema de síntesis de [(7-cloroquinolin-4-il)amino]acetofenonas **(10**, **11)** |  * 1. Síntesis y purificación de los derivados (tio)semicarbazonas y carboximidamidas (**13a-l**)   Estos compuestos se sintetizarán siguiendo el procedimiento básico para la obtención de (tio)semicarbazonas y carboximidamidas (Kalinowski D, Yu Y, Sharpe P, Islam M, Liao Y-T, Lovejoy D, Kumar N, Bernhardt P, 2007; Pingaew R, Prachayasittikul S, 2010).Sin embargo, se ensayarán otros métodos de síntesis con enfoque verde.   * + 1. Procedimiento general para la síntesis y purificación de las semicarbazonas, tiosemicarbazonas y carboximidamidas (**13a-l**).   En un balón de reacción, provisto de un sistema de agitación y calentamiento, se preparará una mezcla en una relación molar 1:1 de los reactivos, disolviendo 0,42g (1,42mmol) de [(7-cloroquinolin-4-il)amino]acetofenona (**10** o **11**) en metanol seco (20 mL) hasta obtener una solución transparente. Posteriormente se agregará 0,158g (1,42mmol) de las semicarbazidas (tiosemicarbazidas o hidrazinacarboximidamida) y 0,116g (1,41mmol) de acetato de sodio (o 0,3mL de ácido acético glacial), sometiendo la mezcla a calentamiento en reflujo (65-70°C), manteniendo el pH entre 4,0-5,0; agitación constante y monitoreando el transcurso de la reacción por TLC. El sólido obtenido se filtrará, se lavará con metanol por triplicado, se recristalizará a partir de una mezcla de DMF-metanol (1:5) y finalmente se volverá a lavar con éter dietílico. Un esquema de esta síntesis se muestra en la figura 5.   |  | | --- | |  | | Condiciones: **a)** Reflujo enMeOH seco a 65-70°C / acetato de sodio / pH 4-5 | | **Figura 5.** Esquema de síntesis general de **13a-l** |  1. **Caracterización espectroscópica de los compuestos sintetizados 10, 11 y 13a-l.**   Los Espectros UV-Vis, y en especial los infrarrojos se realizarán empleando posiblemente un espectrofotómetro Varian modelo 600 (ubicado en la Facultad de Ciencias Químicas-UCE o Facultad de Ingeniería Química-UCE).  Se realizarán experimentos de RMN 1H y RMN 13C, empleando un espectrómetro ubicado en el Laboratorio de Resonancia Magnética Nuclear de la Universidad Técnica Particular de Loja (Ecuador) y, de ser necesario, en el Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC-Venezuela).  El análisis elemental se realizará empleando posiblemente un analizador elemental SERIES II CHNS/O ANALYZER 2400, marca PERKINELMER, bajo la técnica de separación por cromatografía frontal con detector TCD (Thermal Conductivity Detector) y modo de operación CHNS (Pregl-Dumas). Gas transportador helio, exactitud ≤0,3% y precisión ≤0,2%. Este equipo se encuentra ubicado en el Laboratorio de Biomasa del Instituto Nacional de Eficiencia Energética y Energías Renovables (INER-Ecuador).  En caso de obtener cristales adecuados, se espera poder realizar el análisis por Difracción de rayos X en monocristal. Entre los posibles difractómetros que se emplearían están: en primera opción el ubicado en el Laboratorio de Biofísica del Departamento de Física de la Facultad de Ciencias de la Escuela Politécnica Nacional (Ecuador); y en opciones alternativas, los ubicados en la Universidad Industrial de Santander (Colombia) o en la Universidad Nacional Autónoma de México.   1. **Estudios computacionales de docking molecular.**   Se realizará un estudio de Docking empleando el software libre ArgusLab 4.0.1 (Chikhi A; Bensegueni A., 2008; Oda A; Takahashi O, 2009; Sundararajan S; Balajee R; Dhana-Rajan M, 2010), el cual emplea Algoritmo genético para generar las conformaciones u orientaciones de los ligandos en el sitio de unión. Para este experimento de modelado molecular se emplearán un conjunto de compuestos sintetizados con posibles actividades biológicas variadas (altas, moderadas y bajas), las cuales serán medidas, en investigaciones posteriores, bajo el mismo protocolo de estudio (Inhibición de formación de hemozoína). Los compuestos se dividirán en tres grupos de ligandos: Intermediarios acetofenonas, semicarbazonas, tiosemicarbazonas y carboximidamidas.  Se construirán los modelos tridimensionales de las moléculas utilizadas como ligandos a partir del editor del software ArgusLab 4.0.1, realizándose dos optimizaciones geométricas para cada estructura, primero usando los algoritmos *Conjugate Gradient* y *Block-Diagonal Newton Rhapson*, del campo de fuerza MM3 (Allinger N; Lii HJ., 1989) para ambos métodos el cálculo se realizará hasta alcanzar la convergencia de 0.001 Kcal/mol. Seguidamente se empleará el método químico-cuántico semiempírico AM1 en ArgusLab 4.0.1.  Para el estudio de Docking se utilizará como sitio de unión de los ligandos la estructura cristalina de la β-hematina reportada en Cambridge Crystallographic Database REFCODE: XETXUP; alrededor de la cual se construirá una caja periódica (20 x 20 x 20 Å), sin y con moléculas de agua, permitiendo el análisis de hasta 150 poses. Para éste estudio se utilizará el modo ArgusDock de alta precisión con la opción de ligando flexible (Docking semiflexible) y el AScore como scornig function. |

|  |
| --- |
| 10.2.- Sujetos y Tamaño de la Muestra  *(Es mandatorio en proyectos con seres vivos, explicar cómo se calculó la muestra, poner fórmulas. Si trabaja con el universo indicar el número de sujetos) (SI no aplica ponga no aplica)* |
| No aplica |

|  |
| --- |
| 10.3.- Definición y medición de variables  *(Describa claramente todas las variables a investigar, sus dimensiones, los instrumentos)* |
| |  |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | --- | | **Variable** | **Dimensión** | **Subdimensión** | **Indicador** | **Materiales / Instrumentos** | | Síntesis química | Método de síntesis | Síntesis tradicional | * TLC * Infrarrojo * Rendimiento de reacción * RMN | * Balones de reacción / Plancha calentadora y agitadora / Agitadores magnéticos * Placas de Gel de Sílice 60 con indicador fluorescente UV254 (PGS60-UV254) * Lámpara UV * Sistema de solvente adecuado. * Espectrofotómetro IR * Balanza analítica * Solventes deuterados * Espectrómetro de RMN | | Síntesis con enfoque de Química Verde | | Pureza química | Técnicas de purificación | Purificación por recristalización | * TLC * Infrarrojo * Puntos de fusión * Análisis elemental | * (PGS60-UV254) * Lámpara UV. * Sistema de solvente adecuado. * Espectrofotómetro IR * Fusiómetro * Analizador elemental CHNOS | | Purificación por difusión de líquidos | | Caracterización molecular | Métodos de caracterización | Caracterización física | * Estado físico * Puntos de fusión y/o ebullición | * Fusiómetro | | Caracterización fisicoquímica | * Rf (relación frontal) * Análisis elemental | * Regla * Analizador elemental CHNOS | | Caracterización espectroscópica | * IR * UV-vis * RMN (1H y 13C) * ESI-MS * DRX | * Espectrofotómetro IR y UV-vis * Espectrómetro de RMN y Masas * Difractómetro de rayos X | | Relación estructura química-actividad biológica | Modelado molecular | Docking molecular con moléculas de agua | * Tipos de interacciones ligandos- β-hematina | * Computador * Software ArgusLab 4.0.1 | | Docking molecular sin moléculas de agua | * Tipos de interacciones ligandos-agua- β-hematina | |

|  |
| --- |
| 10.4.- Procedimientos (Método operativo del estudio)  *(Describe secuencial y cronológicamente todas las actividades que seguirá la investigación y deben ir de acuerdo con los objetivos específicos)* |
| **OE1:** Sintetizar, de ser posible a través de métodos de Química Verde, derivados de semicarbazonas, tiosemicarbazonas y carboximidamidas de origen quinolínicos, los cuales serán evaluados biológicamente *in vitro* y/o *in vivo* en investigaciones posteriores.  **Actividad 1:** Una vez adquiridos todos los reactivos y materiales necesarios, se procederá a secar por métodos estándares los solventes a emplearse en las síntesis.  **Actividad 2:** Se ensayarán los métodos de síntesis tradicionales propuestos en la metodología.  **Actividad 3:** Se ensayarán alternativas de síntesis por métodos de Química verde.  **Actividad 4:** Redactar el informe contentivo del análisis de los resultados encontrados. |
| **OE2:** Purificar los derivados sintetizados de semicarbazonas, tiosemicarbazonas y carboximidamidas de origen quinolínicos.  **Actividad 1:** Una vez sintetizados, se procederá a purificar por métodos de recristalización o por difusión de líquidos.  **Actividad 2:** Se comprobará la pureza de los compuestos sintetizados, inicialmente a través de cromatografía de capa fina (CCF o TLC), usando placas de Gel de Sílice 60 con indicador fluorescente UV254, una lámpara ultravioleta y un sistema de solvente adecuado. Y de ser posible, por análisis elemental.  **Actividad 3:** Redactar el informe contentivo del análisis de los resultados encontrados. |
| **OE3:** Caracterizar espectroscópicamente los derivados de semicarbazonas, tiosemicarbazonas y carboximidamidas de origen quinolínicos, a través de técnicas como IR, UV-vis, RMN 1H, RMN 13C; y de ser posible por análisis elemental, ESI-MS y difracción de rayos X.  **Actividad 1:** Como primer paso, se caracterizarán a través de las técnicas de IR y UV-vis.  **Actividad 2:** Como segundo paso, se caracterizarán a través de las técnicas de RMN 1H, RMN 13C.  **Actividad 3:** Como tercer paso, se caracterizarán a través de las técnicas de análisis elemental.  **Actividad 4:** Como cuarto paso y de ser posible, se caracterizarán a través de las técnicas de ESI-MS y/o difracción de rayos X.  **Actividad 5:** Redactar el informe contentivo del análisis de los resultados encontrados. |
| **OE4:** Establecer de manera preliminar, a través de estudios computacionales de docking molecular, la relación entre la estructura química de los compuestos sintetizados y su potencial capacidad de inhibir la formación de hemozoína in vitro.  **Actividad 1:** Descargar e instalar el software libre ArgusLab 4.0.1 en un computador de uso personal.  **Actividad 2:** Entrenar y adquirir habilidades en el uso adecuado de las distintas funcionalidades del software.  **Actividad 3:** Construir los modelos tridimensionales de las moléculas, optimizarlas y proceder con el docking molecular.  **Actividad 4:** Redactar el informe contentivo del análisis de los resultados encontrados. |

|  |
| --- |
| 10.5.- Estandarización  *(Solo si amerita: describa cómo los investigadores asegurarán que las mediciones sean precisas y exactas)* |
| Todos los equipos de análisis físicos, químicos y espectroscópicos deberán estar calibrados, según corresponda. En aquellos casos donde se amerite, se realizarán un mínimo de tres determinaciones analíticas. |

|  |
| --- |
| 10.6.- Manejo de Datos  (*Solo si aplica*: *Describa dónde se colectarán los datos física y electrónicamente. Mencionar software)* |
| Los datos serán progresivamente registrados en un cuaderno de laboratorio. También, aquellos datos que lo ameriten se registrarán en Excel. Y en particular, los referidos al modelado molecular se almacenarán en el software ArgusLab 4.0.1 |

|  |
| --- |
| 10.7.- Análisis de Datos  (*Describa detalladamente todos los análisis que realizará con los datos que obtenga en su investigación, esto sirve para preparar los resultados)* |
| Los análisis a realizar serán a partir de datos fisicoquímicos, espectroscópicos y computacionales. Los dos primeros tipos de datos, permitirá confirmar la obtención de los compuestos sintetizados, su pureza y los rendimientos de cada reacción; permitiendo evaluar la eficiencia de los métodos de síntesis química empleados. El tercer tipo de datos, referido a los estudios computacionales de docking molecular, permitirá evaluar de manera preliminar la capacidad bioactiva de los compuestos. |

|  |
| --- |
| 10.8.- Consideraciones Éticas y Legales  *(Solo si aplica: Redacción sobre: El respeto a la persona y a la comunidad que participa en el estudio. La Autonomía y voluntariedad en la consecución del Consentimiento informado. La Beneficencia del estudio para la persona, comunidad y país. La Confidencialidad. La Protección de la población vulnerable. Los Riesgos potenciales del estudio. Los Beneficios potenciales del estudio. Competencias éticas y experticia de cada uno de cada uno de los investigadores. Declaración de conflicto de intereses. En lo legal debe redactarse que la investigación está acorde a la legislación y normativa vigente nacional e internacional.* |
| Los resultados de esta investigación potencialmente contribuirían al desarrollo de nuevas sustancias químicas con bioactividad comprobada en una diversidad de gérmenes, así como en ciertos vectores transmisores de enfermedades. En consecuencia, el impacto local en Ecuador pudiese beneficiar, por ejemplo, alrededor de 251369 personas que residen en focos activos de malaria (WHO, 2016). |

|  |
| --- |
| **11. BIBLIOGRAFÍA**  (*Utilice normas APA o Vancouver)* |
| Allinger N; Lii HJ. (1989). Molecular mechanics. The MM3 force field for hydrocarbons. *J Am Chem Soc*, *111*, 8551–8556.  Bendrat K, Berger BJ, Cerami, A. (1995). Haem polymerization in malaria. *Nature*, *378*, 138–139.  Bohle, D. S., Dinnebier, R. E., Madsen, S. K., & Stephens, P. W. (1997). Characterization of the products of the heme detoxification pathway in malarial late trophozoites by X-ray diffraction. *Journal of Biological Chemistry*, *272*(2), 713–716. https://doi.org/10.1074/jbc.272.2.713  Casero J, Klayman D, Childs G, Scovill J, D. R. (1980). Activity of 2-acetylpyridine thiosemicarbazones against Trypanosoma rhodesiense in vitro. *Antimicrob Agents Chemother*, *18*(2), 317–322.  Chikhi A; Bensegueni A. (2008). Docking Efficiency Comparison of Surflex, a Commercial Package and Arguslab, a Licensable Freeware. *J Comput Sci Syst Biol*, *1*, 081–086.  Chipeleme, A., Gut, J., Rosenthal, P. J., & Chibale, K. (2007). Synthesis and biological evaluation of phenolic Mannich bases of benzaldehyde and (thio)semicarbazone derivatives against the cysteine protease falcipain-2 and a chloroquine resistant strain of Plasmodium falciparum. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, *15*(1), 273–282. https://doi.org/10.1016/j.bmc.2006.09.055  Chiyanzu I, Clarkson C, Smith P, Lehman J, Gut J, Rosenthal Ph, C. K. (2005). Design, synthesis and anti-plasmodial evaluation in vitro of new 4-aminoquinoline isatin derivatives. *Bioorg Med Chem*, *13*(9), 3249–3261. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bmc.2005.02.037  de Oliveira, R. B., de Souza-Fagundes, E. M., Soares, R. P. P., Andrade, A. A., Krettli, A. U., & Zani, C. L. (2008). Synthesis and antimalarial activity of semicarbazone and thiosemicarbazone derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, *43*(9), 1983–1988. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2007.11.012  Egan, T. (2008). Haemozoin formation. *Molecular and Biochemical Parasitology*, *157*(2), 127–136. https://doi.org/10.1016/j.molbiopara.2007.11.005  Egan, T. J. (2004). Haemozoin Formation as a Target for the Rational Design of New Antimalarials. *Drug Design Reviews*, *1*(1), 93–110.  Ferrer, R., Lobo, G., Gamboa, N., Rodrigues, J., Abramjuk, C., Jung, K., … Charris, J. E. (2009). Synthesis of [(7-chloroquinolin-4-yl)amino]chalcones: Potential antimalarial and anticancer agents. *Scientia Pharmaceutica*, *77*(4), 725–741. https://doi.org/10.3797/scipharm.0905-07  Fitch, C. D. (2004). Ferriprotoporphyrin IX, phospholipids, and the antimalarial actions of quinoline drugs. *Life Sciences*, *74*(16), 1957–1972. https://doi.org/10.1016/j.lfs.2003.10.003  Fujii, N., Mallari, J. P., Hansell, E. J., MacKey, Z., Doyle, P., Zhou, Y. M., … Guy, R. K. (2005). Discovery of potent thiosemicarbazone inhibitors of rhodesain and cruzain. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, *15*(1), 121–123. https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2004.10.023  Ginsburg, H. (1990). Some reflections concerning host erythrocyte-malarial parasite interrelationships. *Blood Cells*, *16*, 225–235.  Ginsburg, H., Famin, O., Zhang, J., & Krugliak, M. (1998). Inhibition of glutathione-dependent degradation of heme by chloroquine and amodiaquine as a possible basis for their antimalarial mode of action. *Biochemical Pharmacology*, *56*(10), 1305–1313. https://doi.org/10.1016/S0006-2952(98)00184-1  Hastings, I; Watkins, W. (2006). Tolerance is the key to understanding antimalarial drug resistance. *TRENDS in Parasitology*, *22*, 71–77.  Hastings, I. (2004). The origins of antimalarial drug Resistance. *TRENDS in Parasitology*, *20*, 512–518.  Kalinowski D, Yu Y, Sharpe P, Islam M, Liao Y-T, Lovejoy D, Kumar N, Bernhardt P, R. D. (2007). Design, synthesis, and characterization of novel iron chelators. *J Med Chem*, *50*, 3716–3729.  Klayman D, Bartosevich J, Griffin T, Mason C, S. J. (1979). 2-Acetylpyridine thiosemicarbazones. 1. A new class of potential antimalarial agents. *J Med Chem*, *22*(7), 855–862. https://doi.org/DOI: 10.1021/jm00193a020  Krogstad, D. J., Schlesinger, P. H., & Gluzman, I. Y. (1985). Antimalarials increase vescicle pH in Plasmodium falciparum. *J.Cell. Biol.*, *101*(December), 2302–2309.  Lew, V. L., Tiffert, T., & Ginsburg, H. (2003). Excess hemoglobin digestion and the osmotic stability of Plasmodium falciparum - Infected red blood cells. *Blood*, *101*(10), 4189–4194. https://doi.org/10.1182/blood-2002-08-2654  LORIA, P., MILLER, S., FOLEY, M., & TILLEY, L. (1999). Inhibition of the peroxidative degradation of haem as the basis of action of chloroquine and other quinoline antimalarials. *Biochemical Journal*, *339*(2), 363–370. https://doi.org/10.1042/bj3390363  Madrid, P. B., Liou, A. P., DeRisi, J. L., & Guy, R. K. (2006). Incorporation of an intramolecular hydrogen-bonding motif in the side chain of 4-aminoquinolines enhances activity against drug-resistant P. falciparum. *Journal of Medicinal Chemistry*, *49*(15), 4535–4543. https://doi.org/10.1021/jm0600951  Mallari, J. P., Guiguemde, W. A., & Guy, R. K. (2009). Antimalarial activity of thiosemicarbazones and purine derived nitriles. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, *19*(13), 3546–3549. https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2009.04.142  Ministerio de Salud Pública. (2016). *Gaceta epidemiológica semanal nro. 34*. Retrieved from http://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2013/02/Gaceta-General-SE34.pdf  Mohamed I; Hussniyia Al-D. (2011). Synthesis and antibacterial activity of semicarbazone derivatives of some carbonyl compounds. *Der Chemica Sinica*, *2*(1), 171–173.  Oda A; Takahashi O. (2009). Validation of ArgusLab Efficiencies for Binding Free Energy Calculations. *Chem-Bio Informatics J*, *9*, 52–61.  Oliveira M, Stiebler R, Hoang AN, Wright D, E. T. (2010). Increase on the initial soluble heme levels in acidic conditions is an important mechanism for spontaneous heme crystallization in vitro. *PloS One*, *5*, 1–9. https://doi.org/https://doi.org/10.1371/journal.pone.0012694  Pagola, S., Stephens, P. W., Bohle, D. S., Kosar, A. D., & Madsen, S. K. (2000). The structure of malaria pigment ??-haematin. *Nature*, *404*(6775), 307–310. https://doi.org/10.1038/35005132  Pingaew, R., Prachayasittikul, S., & Ruchirawat, S. (2010). Synthesis, Cytotoxic and Antimalarial Activities of Benzoyl Thiosemicarbazone Analogs of Isoquinoline and Related Compounds, (4), 988–996. https://doi.org/10.3390/molecules15020988  Pingaew R, Prachayasittikul S, R. S. (2010). Syntesis, cytotoxic and antimalarial activities of benzoyl thiosemicarbazone analogs of isoquinoline and related compounds. *Molecules*, *15*(988–996).  Sullivan DJ. (2012). Hemozoin: a biocrystal synthesized during the degradation of hemoglobin. In Biopolymers: Biopolymers and biodegradation of synthetic polymers. Wiley-VCH Verlag GmbH and Co. Weinheim, Germany, 129–163.  Sundararajan S; Balajee R; Dhana-Rajan M. (2010). Comparative docking analysis of neuraminidase with various inhibitors. *Inter J Pharm Pharm Sci*, *2*, 83–85.  WHO. (2016). *World Malaria Report*. *World Health Organization*. https://doi.org/10.4135/9781452276151.n221  Yayon, A., Cabantchik, Z. I., & Ginsburg, H. (1985). Susceptibility of human malaria parasites to chloroquine is pH dependent. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *82*, 2784–2788. https://doi.org/10.1016/j.virol.2008.08.013.Mouse  Yogeeswari, P., Sriram, D., Veena, V., Kavya, R., Rakhra, K., Ragavendran, J. V., … Stables, J. P. (2005). Synthesis of aryl semicarbazones as potential anticonvulsant agents, *59*, 51–55. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2004.04.013 |

|  |
| --- |
| **12. RESULTADOS ESPERADOS** |
| **R1:** Se espera obtener los derivados de semicarbazonas, tiosemicarbazonas y carboximidamidas, con alta pureza y completamente caracterizados fisicoquímicamente; para ser evaluados biológicamente *in vitro* y/o *in vivo* en investigaciones posteriores.  **R2:** Con esta investigación se espera aportar de manera preliminar mayor información acerca de la relación estructura química-actividad biológica de los compuestos derivados de la cloroquina, con la finalidad de que sirva de apoyo a futuras investigaciones relacionadas con el diseño de compuestos bioactivos. Especialmente aquellos que intervienen en el estadio eritrocítico del ciclo de vida del parásito Plasmodium.  **R3:** Con este proyecto se pretende consolidar redes de investigación a nivel nacional e internacional que permitan nutrir el “Grupo de Investigación Diagnóstico y Control de la Contaminación Ambiental (DCCA)” y la Línea de Investigación “Síntesis de moléculas bioactivas con potencial uso en el diseño de tecnologías para el control de vectores transmisores de enfermedades”. El grupo DCCA y la línea mencionada están adscritos a la Carrera de Ingeniería Ambiental de la UCE. También, este proyecto pretende dar un soporte inicial para establecer relaciones interdisciplinarias entre las áreas de Química básica y aplicada, Ciencias Biológicas, Ingeniería Ambiental y Alfabetización Científica-Sostenible. |

|  |
| --- |
| **13. PLAN DE PUBLICACIONES (máximo 500 palabras)**  *(Cómo va a difundir su investigación)* |
| Los resultados de esta investigación conformarán el contenido parcial de futuras comunicaciones que serán publicadas en revistas científicas internacionales arbitradas e indexadas. Además, se espera asistir a encuentros científicos relacionados con los tópicos a investigar, especialmente al XIX Congreso de la Sociedad Española de Química Terapéutica (2019) y/o al 8th World Annual Congress of Infectious Diseases-2019 (WCID-2019) y/o al Congreso Interamericano de Ingeniería Sanitaria y Ambiental de AIDIS. |

|  |
| --- |
| **14. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES POR OBJETIVOS ESPECÍFICOS *(SI)***  *Se requiere descargar el archivo de Excel, guardarlo en su computador y llenar la información requerida; una vez guardado subir el archivo en la opción Cargar Cronograma* |

|  |
| --- |
| **15. PRESUPUESTO *(SI)***  *Se requiere descargar el archivo de Excel, guardarlo en su computador y llenar la información requerida; una vez guardado subir el archivo en la opción Cargar Presupuesto*  Nota: el valor del presupuesto en ningún caso podrá exceder de 3.000,00 dólares en fondos de universidad; con fondos propios es indeterminado. |

|  |
| --- |
| **15. ANEXOS (Adjunte)**  ***Anexo 1: (SI)***  ***-*** *Formulario (s) de investigación (Es el formulario donde se registrarán los datos).*  *- Formulario (s) de encuesta (Debe incluir todas las preguntas que desea hacer)*  ***Anexo 2:***  *Consentimiento informado: Solo si la investigación es en seres humanos, utilice los formatos del Subcomité de Ética de la Investigación en Seres humanos para mayores y/o menores de edad*.  ***Anexo 3:***  *Cartas de autorización (Solo si la investigación amerita, es la carta de autorización de los directivos de las instituciones en las que la investigación se realizará).*  ***Anexo 4: (SI)***  *Conflicto de Intereses (Si hay entre los investigadores y casas comerciales, instituciones académicas).*  ***Anexo 5: (SI)***  *Declaración de confidencialidad***.** |