



Benemérita Universidad Autónoma de Puebla
Facultad de Ciencias Químicas

Protocolo de Tesis de Licenciatura
(Químico Farmacobiólogo)

“Síntesis de nuevos compuestos derivados del
4-aminofenol con posible actividad
antimicrobiana”

Presenta:
Eduardo Hernández Méndez
201840606

Directora de Tesis:
Dra. Penélope Merino Montiel

Co-Directora de Tesis:
Dra. Mónica Martínez Montiel

Abril 2025

Agradecimientos

Este trabajo representa no solo el esfuerzo académico y profesional de años de estudio, sino también el respaldo, la paciencia y el apoyo incondicional de muchas personas que han sido fundamentales en este camino.

En primer lugar, quiero expresar mi más profundo agradecimiento a mi familia. A mis padres, por ser el pilar de mi vida, por su amor inagotable, su guía y su fe en mí, incluso en los momentos más difíciles donde parecía que en cualquier momento podía dejarme caer. A mis hermanos, por su compañía y por recordarme siempre de dónde vengo y hacia dónde voy. Ustedes, familia, han sido mi fuente de experiencias adquiridas, tanto para bien como para mal, pues dado a esos aprendizajes estoy en donde estoy. Este trabajo es el cierre de aquella oportunidad bien aprovechada que abrirá un sin fin de oportunidades útiles en la vida.

A mis amigos de la carrera: Francisco, Edwin, Fer y Josh por los momentos de alegría que vivimos en nuestra etapa de formación y de ser partícipes en mi idea de terminar la licenciatura con una tesis. Atesoramos bellos momentos que trascienden con el tiempo y de los lugares que compartimos dentro de la universidad y por supuesto, fuera de ella. Sea en donde estén ahora y en un futuro recordaré los momentos que vivimos con mucho cariño.

A mi asesora de tesis, Moni, por tu invaluable orientación, paciencia y conocimiento, que han sido claves para la realización de este trabajo. Gracias por compartir tu sabiduría y por impulsar este trabajo con todo tu conocimiento, después de todo, esta tesis será el recordatorio de que fuiste el apoyo para lograr llegar al final de este camino; el último escalón de mi formación en la licenciatura.

A todas las personas que, de una u otra manera, han contribuido con este proceso, ya sea con palabras de aliento, con su tiempo o con su ayuda incondicional. Su apoyo ha sido un motor fundamental en esta etapa de mi vida, aún si estuvieron de paso, de igual manera agradezco el granito de arena que en algún momento colocaron en este caminito.

Finalmente, agradezco a mi ahora compañera de vida, pues has sido testigo de aquellas etapas que han costado y otras que hemos disfrutado. Has estado conmigo de la mano enfrentando las adversidades y cada reto que me he puesto en el camino, pues sin ellos, no habría aprendido a superar mis propios límites y a valorar cada logro con humildad y gratitud. Pese a que aún hay una extensa senda por recorrer, esta es una de las tantas demostraciones de todo lo que podemos conseguir y los logros que podremos compartir.

Este trabajo es el reflejo de un esfuerzo colectivo, y a todos los que han sido parte de él, les dedico este logro con el corazón lleno de gratitud.

Con aprecio y respeto a todos.

Índice

Agradecimientos	2
Índice	3
Abreviaturas	4
1. Resumen	6
2. Introducción y antecedentes	7
2.1 Compuestos fenólicos.	7
2.2 Selenocianatos, Tiocianatos e Isotiocianatos.	9
2.3 Infecciones bacterianas.	12
2.4 Patógenos ESKAPE	14
3. Objetivos	20
3.1 Objetivo general	20
3.2 Objetivos particulares	21
4. Discusión de resultados	21
5. Propiedades fisicoquímicas y ADME	26
5.1 Propiedades fisicoquímicas	28
5.2 Propiedades lipofílicas	29
5.3 Solubilidad en agua	30
5.4 Farmacocinética	31
5.5 Predicciones del potencial biológico	33
6. Parte experimental	44
7. Metodología	45
8. Conclusiones	68

Abreviaturas

RMN	Resonancia Magnética Nuclear
ATP	Adenosín Trifosfato
HOSCN	Ácido hipotiocianoso
NO	Óxido nítrico
AITC	Isotiocianato de alilo
BITC	Isotiocianato de bencilo
ARN	Ácido Ribonucleico
ADN	Ácido Desoxiribonucleico
OMS	Organización Mundial de la Salud
CIM	Concentración Mínima Inhibitoria
ARM	Mecanismo de Resistencia a Antibióticos
IC ₅₀	Concentración Inhibitoria 50
MRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> Resistente a Meticilina
ATCC	<i>American Type Culture Collection</i>
AUR	Auranofina
PEITC	Isotiocianato de fenetilo
ROS	Especies Reactivas de Oxígeno
TrxR	Tioredoxina Reductasa
CSCI ₂	Tiofosgeno
CCF	Cromatografía en Capa Fina
Ppm	Partes por millón
¹ H-RMN	Resonancia Magnética Nuclear de Protón
MeCN	Acetonitrilo
LogP	Coeficiente de partición octanol-agua
TPSA	Área superficial polar total
PM	Peso molecular
¹³ C-RMN	Resonancia Magnética Nuclear del Carbono ¹³

Log S	Logaritmo base 10 de solubilidad en el agua
GB/SA	Método de Born generalizado de área superficial
P-gp	Glicoproteína P
BHE	Barrera Hematoencefálica
MLOGP	Coeficiente de reparto de Moriguchi
XLOGP3	Coeficiente de partición a X solventes
J	Constante de acoplamiento

1. Resumen

Los selenocianatos orgánicos han sido estudiados por su potencial como agentes anticancerígenos, antioxidantes y por su propiedad antimutagénicas, entre ellos, se evalúa la posibilidad de que puedan fungir como moléculas antimicrobianas que muestren una actividad y selectividad superiores a los medicamentos que existen actualmente. Los tiocianatos desempeñan un papel crucial en la inactivación de las enzimas intracelulares a través de diversos mecanismos, como la degradación oxidativa de puentes disulfuro, la inhibición de enzimas metabólicas y la interferencia en la fosforilación oxidativa. Tanto los selenocianatos como los tiocianatos son moléculas de elección para encontrar posible actividad antimicrobiana y dar origen a nuevos fármacos de esta clasificación.

Los fenoles también han sido de interés por su capacidad para fungir como antimicrobianos. Para dar origen a productos derivados del fenol con propiedades antimicrobianas se eligió como materia prima al 4-aminofenol, empleando mecanismos como la síntesis de Williamson y sustituciones nucleofílicas mediante reacciones S_N2 . Durante el trabajo realizado en el laboratorio se logró la adición de los grupos tiocianato y selenocianato para la obtención exitosa de 8 productos (6a – 6h) derivados del 4-aminofenol, caracterizados mediante espectroscopía de RMN de 1H y ^{13}C . Estos 8 productos fueron sometidos a predicciones mediante softwares bioinformáticos para conocer su potencial biológico ante distintas enfermedades que aquejan a la sociedad, teniendo como resultado que los productos **6b** y **6d** son aquellos que arrojan una mejor predicción para fungir como moléculas antimicrobianas.

2. Introducción y antecedentes

2.1 Compuestos fenólicos.

Los compuestos fenólicos son una amplia clase de metabolitos secundarios que se producen en las plantas y desempeñan un papel importante en diversos procesos fisiológicos como el color, el sabor, mecanismos de defensa, procesos de adaptación y resistencia al estrés.¹ Poseen una estructura química común que comprende un anillo aromático con uno o más sustituyentes hidroxilo.² Las principales fuentes de compuestos fenólicos son las frutas, las verduras y las bebidas como el café, el té, el vino y los zumos de frutas frescas. (Figura 1)



Figura 1. Estructura general del fenol y fuentes principales.

La ingesta de este tipo de compuestos reduce significativamente el riesgo de muchas enfermedades relacionadas con el estrés oxidativo como el cáncer, la diabetes y las enfermedades cardiovasculares.³ Además, constituyen una extensa

¹ Zhang, Y.; Cai, P.; Zhang, Y. A brief review of phenolic compounds identified from plants: Ther, Extraction, análisis and biological activity. *Nat. Prod. Commun.* 2022, 17

² Alu'datt M.H.; Rababah, T.; Alhamad M.N.; Al-Mahasned, M.A.; Almajwal, A.; Gammoh, a.; Ereifej, K., Johargy, a.; Alli, I. A review of phenolic compounds in oil-bearing plants: distribution, identification and occurrence of phenolic compounds. *Food Chem.* 2017;218, 99-106.

³ Kumar, N.; Goel, N. Phenolic acids: Natural versatile molecules with promising therapeutic applications. *Biotechnol Rep (Amst)* 2019, e00370

clase de compuestos que presentan actividad antimicrobiana contra una amplia variedad de bacterias.^{4,5}

Los compuestos fenólicos y los extractos ricos en estas sustancias pueden ser excelentes inhibidores de muchas bacterias patógenas.⁶ Estos compuestos se subdividen en diversas subcategorías incluyendo fenoles simples, ácidos fenólicos, cumarinas, flavonoides, taninos, lignanos y estilbenos.⁷ Dado que las diferentes moléculas varían en su estructura y composición química, pueden mostrar varios efectos antimicrobianos como la permeabilización y desestabilización de la membrana plasmática, inhibición de enzimas extracelulares⁸ y reducción de la síntesis de ATP. (Figura 2)

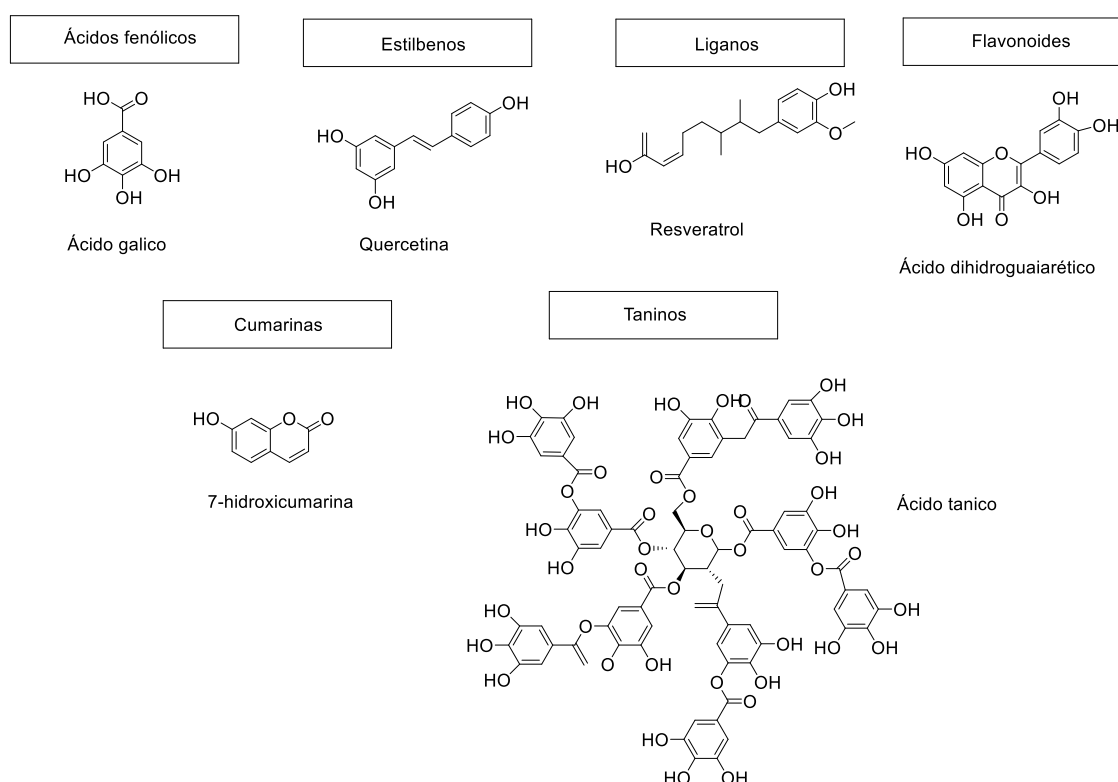


Figura 2. Clasificación y ejemplos de compuestos fenólicos con actividad antibacteriana.

⁴ Shahzad, M.; Millhouse, E.; Culshaw, S.; Edwards, C. A.; Ramage, G.; Combet, E. Selected dietary (poly)phenols inhibit periodontal pathogen growth and biofilm formation. *Food Funct.* **2015**, 6, 719–729.

⁵ Villalobos Mdel, C., Serradilla, M. J., Martín, A., Ordiales, E., Ruiz-Moyano, S., and Córdoba Mde, G. (2016). Antioxidant and antimicrobial activity of natural phenolic extract from defatted soybean flour by-product for stone fruit postharvest application. *J. Sci. Food Agric.* 96, 2116–2124.

⁶ Gyawali, R.; Ibrahim, S.A.; Natural products antimicrobial agents. *Food Control.* **2014**, 46, 412–429.

⁷ Ecevit, K.; Barros, A.A.; Silvia, J.M.; Reis, R.L. Preventing microbial infections with natural phenolic compounds. *Future Pharmacol.* **2022**, 2, 460–498.

⁸ Gorniak, I.; Bartoszewski, R.; Kroliczewski, J. Comprehensive review of antimicrobial activities of plant flavonoids. *Phytochem. Rev.* **2019**, 18, 241–272.

El 4-aminofenol (Figura 3) (también reportado en la literatura como PAP) es un intermediario importante para la producción de fármacos analgésicos y antipiréticos, como el paracetamol.⁹

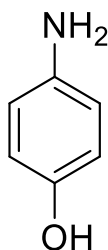


Figura 3. Estructura del 4-aminofenol.

Algunos compuestos derivados del 4-aminofenol han mostrado altas propiedades antimicrobianas contra diversos patógenos humanos.¹⁰

2.2 Selenocianatos, Tiocianatos e Isotiocianatos.

Los selenocianatos (SeCN) (Figura 4) han ganado considerable atención debido a sus destacadas propiedades químicas y biológicas. Estos compuestos, derivados del selenio, son reconocidos por su reactividad química pronunciada, lo que los convierte en importantes candidatos para la investigación en diversas aplicaciones farmacológicas y médicas. Además, su estructura permite que tengan una actividad biológica significativa, siendo particularmente efectivos en la lucha contra enfermedades infecciosas y ciertos tipos de cáncer.^{11,12}

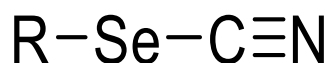


Figura 4: Estructura general del selenocianato.

Los selenocianatos tienen una estructura que les otorga una notable reactividad debido principalmente a la presencia del selenio, un elemento que comparte propiedades similares con el azufre, pero con una mayor capacidad para formar enlaces más fuertes y reactivos.¹³

⁹ Liu, Y.; Fang, Y.; Lu, X.; Wei, Z.; Li, X. (2013). Hydrogenation of nitrobenzene to *p*-aminophenol using Pt/C catalyst and carbon-based solid acid. *Chemical Engineering Journal*. (p.3).

¹⁰ Mulu, M.; Tefera, M.; Guadie, A.; Basavaiah, K. Biosynthesis, characterization and study of the application of silver nanoparticle for 4-nitrophenol reduction, and antimicrobial activities. *Biotechnol. Rep.* 2024, 42, e00838.

¹¹ Sarfraz, M.; Nasim, M.J.; Martin, C.H.G.; Handzlik, J.; Jacob C. (2023) To cut the mustard: Antimicrobial activity of selenocyanates on the plate and in the gas phase. *Antibiotics*. (p 290).

¹² Ramos-Inza, S.; Henriquez-Figueroa, A.; Moreno, E.; Berzosa, M.; Encío, I.; Plano, D.; Sanmartín, C. (2022). Unveiling a New Selenocyanate as a Multitarget Candidate with Anticancer, Antileishmanial and Antibacterial Potential. *Molecules*. (p 7477).

¹³ Andreev, M.V.; Potapov, V.A.; Musalov, M.V.; Larina, L.I. A new family of vinyl selenocyanates with the amide function base don the reaction of potassium selenocyanate with 3-trimethylsilyl-2-propynamides. *Catalysts* **2023**, 13, 1257.

Los selenocianatos han demostrado eficacia contra el *Trypanosoma cruzi*, el agente etiológico de la enfermedad de Chagas. Esta enfermedad parasitaria es prevalente en América Latina y carece de tratamientos completamente eficaces. Los SeCN muestran una actividad prometedora contra este parásito, lo que abre nuevas posibilidades terapéuticas.¹⁴

Investigaciones recientes han señalado que los selenocianatos tienen propiedades anticancerígenas, mostrando potencial para inhibir la proliferación celular de ciertos tipos de cáncer, como el de mama, próstata y colon. Su acción parece estar relacionada con la inducción de la apoptosis y la inhibición de vías celulares involucradas en el crecimiento tumoral.¹⁵

Además de sus propiedades antiparasitarias y anticancerígenas, los selenocianatos también han mostrado ser efectivos contra diversas bacterias y hongos patógenos. Su uso podría ofrecer una nueva alternativa para combatir infecciones resistentes a los antibióticos tradicionales.¹⁶

Los tiocianatos (Figura 5) son intermediarios para acceder a varios compuestos valiosos derivados del azufre. Estos compuestos pertenecen a la clase de los organocalcógenos, que se enlazan con un sustituyente orgánico (arilo o alquilo) mediante un enlace simple y con el grupo ciano (CN) mediante otro enlace.¹⁷

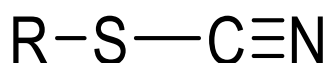


Figura 5: Estructura general del tiocianato.

Los derivados del tiocianato orgánico han demostrado una gran relevancia en diversas aplicaciones, tanto en la química sintética como en la medicinal, debido a su capacidad para intervenir en mecanismos biológicos clave. Estos compuestos no solo son útiles en la fabricación de productos químicos y farmacéuticos, sino que también poseen propiedades terapéuticas significativas.¹⁸

En el ámbito médico, uno de los usos más destacados de los derivados de tiocianato es en el tratamiento de la hipertensión, gracias a su capacidad para dilatar los vasos sanguíneos y reducir la presión arterial. Esta acción vasodilatadora es de gran importancia en el manejo de enfermedades cardiovasculares.

¹⁴ Martin-Escolano, R.; Molina-Carreño, D.; Plano, D.; Espuelas, S.; Rosales, M.J.; Moreno, E.; Aydillo, C.; Sanmartín, C.; Sánchez-Moreno, M.; Marín, C. Library of selenocyanate and diselenide derivatives as in vivo antichagasic compounds targeting *Trypanosoma cruzi* Mitochondrion. *Pharmaceuticals*. **2021**, *14*, 419.

¹⁵ Badirujaman, M.; Pal, N.; Bhabak, K. Small-molecule organoselenocyanates: Recent developments towards synthesis. Anticancer, antioxidant activities. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2023**, *75*, 102337.

¹⁶ Tran, P.; Kopel, J.; Ristic, B.; Marsh, H.; Fralick, J.; Reid, T. Antimicrobial seleno-organic coatings and compounds acting primarily on the plasma membrane: A review. *Adv. Redox. Rex.* **2022**, *4*, 100031.

¹⁷ Castanheriro, T.; Suffert, J.; Donnard, M.; Gulea, M.

¹⁸ Watkinson, G.; Evans, G. Potassium thiocyanate for hypertension. *Br. Med. J.* **1947**, *3*, 595-598.

Además de su utilidad en la medicina cardiovascular, los derivados de tiocianato desempeñan un papel crucial en la defensa inmunológica. En los mamíferos, el metabolito del tiocianato, el ácido hipotiocianoso (HOSCN), participa activamente en el sistema de defensa del organismo. Este compuesto es esencial en los mecanismos de protección contra bacterias, virus y hongos, contribuyendo a la defensa contra infecciones. El HOSCN se genera mediante la reacción del tiocianato con el óxido nítrico (NO) en diversos tejidos y fluidos corporales como la saliva, lo que refuerza las defensas del sistema inmunológico.¹⁹

Los isotiocianatos (Figura 6) son considerados electrofílicos debido a la alta reactividad de su átomo de carbono, lo que le permite interactuar con nucleófilos como los grupos tioles de las proteínas. Sus derivados se pueden utilizar para muchos propósitos ya que presentan propiedades anticancerígenas, antimicrobianas, antibióticas y antiinflamatorias. Por lo que la síntesis de estos compuestos ha sido el foco de atención de muchos investigadores durante casi 100 años.²⁰



Figura 6: Estructura general del isotiocianato.

El isotiocianato de alilo (AITC, figura 7) es un compuesto bioactivo presente en varias plantas de la familia *Cruciferae*, como el rábano y la mostaza. Se ha demostrado que tiene propiedades antimicrobianas significativas, tanto en medios líquidos como en forma de vapor, lo que lo hace interesante para su uso en el control de patógenos. Su capacidad para interferir en las estructuras de las proteínas es notable, ya que el AITC puede romper enlaces disulfuro, afectando la estabilidad de proteínas esenciales.²¹

El estudio de Kawakishi y col. resalta la acción del AITC sobre el glutatión oxidado, que se escinde a través de la ruptura de los enlaces disulfuro. Este mecanismo también se observa con otras proteínas como la insulina, la albúmina sérica bovina, la ovoalbúmina y la lisozima. Al alterar los enlaces disulfuro en estas proteínas, el AITC forma derivados que se asemejan a la tiourea, lo cual puede tener implicaciones tanto en la biología molecular como en el campo de la salud y la seguridad alimentaria.²²

¹⁹ Ashtawi, N.M.; Kim, S.O.; Chandler, J.D.; Rada B. The therapeutic potential of thiocyanate and hypothyocyanous acid against pulmonary infections. *Free. Radica. Biol. Med.* **2024**, 2019, 104-111.

²⁰ Eschliman, K.; Bossmann, S.H. Synthesis of isothiocyanates: An update. *Synthesis*. **2019**, 51, 1746-1752.

²¹ Lin, C.M.; Preston, J.F.; Wei, C.I. Antibacterial mechanism of allyl isothiocyanate. *J. Food. Prot.* **2020**, 63, 727-734.

²² Kawakishi, S.; T. Kaneko. Interaction of proteins with allyl isothiocyanate. *J. Agric. Food Chem.* **1987**, 35, 85-88

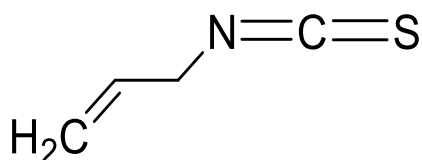


Figura 7: Estructura general del isotiocianato de alilo.

En 2021, Li y col. investigaron el isotiocianato de bencilo (BITC) y demostraron su potente efecto inhibidor contra *Staphylococcus aureus* ATCC25923, así como contra cepas resistentes a la meticilina. Se observó que el BITC tenía una concentración inhibitoria mínima (CIM) de 10 µg/mL, lo que lo convierte en una opción prometedora como agente antimicrobiano, especialmente frente a cepas resistentes a antibióticos comunes.

A través de diferentes estudios, se descubrió que BITC interfiere significativamente con varias vías esenciales para la supervivencia bacteriana. Entre las más destacadas, se encuentran la degradación del ARN, fosforilación oxidativa, y la biosíntesis de arginina.

Estos efectos en múltiples vías metabólicas sugieren que el BITC actúa de manera compleja para atacar a *S. aureus* y otras cepas resistentes, lo que refuerza su potencial como una alternativa prometedora frente a las infecciones bacterianas, especialmente en el contexto de la resistencia a antibióticos.²³

2.3 Infecciones bacterianas.

Uno de los mayores desafíos de la medicina actual es el tratamiento de infecciones fúngicas, bacterianas y parasitarias mortales debido a la resistencia de estas a los antibióticos.²⁴ La Organización Mundial de la Salud (OMS) informó que las enfermedades infecciosas son las responsables de aproximadamente un tercio de las muertes a nivel mundial y los países en desarrollo son los más afectados.²⁵ Los causantes de estas infecciones son organismos microscópicos, tan pequeños que es imposible observarlos a simple vista y que se encuentran en todas partes.²⁶

La principal razón para el aumento de la resistencia a los antibióticos en el mundo es el uso excesivo e inadecuado de estos en la terapia humana, lo que contribuye de

²³ Li, H.; Ming, X.; Xu, D.; Mo, H.; Liu, Z.; Hu, L.; Zhou, X. Transcriptome analysis and weighted gene co-expression network reveal multitarget-directed antibacterial mechanisms of benzyl isothiocyanate against *Staphylococcus aureus*. *J. Agric. Food. Chem.* **2021**, 69, 11733–11741.

²⁴ García M.; Morello E.; Garnier J.; Barrault C.; Garnier M.; Burucoa C.; Lecron J.C.; Si-Tahar M.; Bernard F.X.; Bodet C. *Pseudomonas aeruginosa* flagellum is critical for invasion, cutaneous persistence and induction of inflammatory response of skin epidermis, *Virulence*. **2018**, 9, 1163–1175

²⁵ Khameneh, B.; Iranshahy, M.; Soheili, V.; Bazzaz, B.S.F. (2019). Review on plant antimicrobials: a mechanistic viewpoint. *Antimicrob. Resist. Infect. Control.* 1–28.

²⁶ Sánchez, M.A.; González, T.; Ayora, T.R.; Evangelista, Z.; Pacheco, N.A. (2017). Revista de la academia mexicana de ciencias. ¿Qué son los microbios? Vol. 68 N°2 (pag. 10).

forma significativa al desarrollo de bacterias resistentes.²⁷ Sin embargo, existen otras razones importantes como la rápida propagación de nuevos patógenos emergentes debido a los viajes globales, así como al estilo de vida poco saludable.²⁸

El tratamiento de estas enfermedades suele ser costoso, especialmente si son enfermedades que requieren de tratamiento prolongado o medicación.²⁹ Además algunos fármacos utilizados en tratamientos de enfermedades infecciosas pueden causar efectos secundarios en particular cuando se administran en dosis altas o durante un periodo prolongado, lo cual puede afectar de manera negativa la calidad de vida de los pacientes.

Por lo que es de suma importancia para la salud humana el descubrimiento de nuevos agentes antimicrobianos.³⁰ Al hablar de antimicrobianos nos referimos a una amplia gama de fármacos que son utilizados como coadyuvantes para el tratamiento de distintas infecciones ocasionadas por bacterias, hongos y virus que sean considerados patógenos.

La patogenicidad del agente infeccioso que ingresa al huésped dependerá de varios factores, como: volumen del inóculo, virulencia, toxinas, capacidad de adhesión y penetración a los diferentes compartimentos del organismo, entre otros, a todo lo cual, el huésped responderá con sus defensas de barrera (piel, mucosas) y su sistema inmunológico.

Hablando concretamente de los tipos de fármacos utilizados para combatir a los patógenos, encontramos a los antibióticos. Se pueden definir como agentes farmacológicos que tienen la capacidad selectiva de matar bacterias, lo que se conoce como acción bactericida, o de inhibir el crecimiento de estas, lo que se denomina acción bacteriostática.³¹

Los antibióticos se han empleado durante décadas no solo con fines medicinales, sino también como medida preventiva en diversos campos, incluida la ganadería y la agricultura.³²

La AMR se refiere a la capacidad que tienen las bacterias y otros microorganismos de resistir el impacto de algún antibiótico al cual anteriormente eran susceptibles, lo que permite que estos sobrevivan y prosperen, este efecto es inevitable ya que las bacterias desarrollan mutaciones genéticas para mitigar el efecto letal del antibiótico.³³ Este parámetro ha preocupado a lo largo de los años ya que las

²⁷ Manyi-Loh, C.; Mamphweli, S.; Meyer, E.; Okoh, A. Antibiotic Use in Agriculture and Its Consequential Resistance in Environmental Sources: Potential Public Health Implications. *Molecules* 2018, 23, 795.

²⁸ Nash, A.A.; Dalziel, R.G.; Fitzgerald, J.R. Failure to Eliminate Microbe. In *Mims' Pathogenesis of Infectious Disease*; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 2015; pp. 257–272. ISBN 9780123971883.

²⁹ Barani, M.; Paknia, F.; Roostaee, M.; Kavyani, B.; Kalantar-Neyestanaki, D.; Ajalli, N.; Amirbeige, A. Niosome as an effective nanoscale solution for the treatment of microbial infections. *Biomed Res.Int.* 2023, 1, 1-18.

³⁰ Fair, R.J.; Tor, Y. Antibiotics and bacterial resistance in the 21st century. (2014) *Perspect. Med. Chem.* 6, S14459.

³¹ Bissp-Andrade, A. Fundamentos básicos de la terapia antimicrobiana. *Rev Soc Peru Med Interna.* 2018 pag. 10

³² Gajdacs M.; Albericio, F. Antibiotic resistance: from the bench to patients. *Antibiotics.* 2019, 8, 129.

³³ Subramaniam, G.; Girish, M. Antibiotic resistance- A cause for reemergence of infections. *Indian. J. Pediatr.* 2020, 87, 937-944

bacterias no tardan en desarrollar resistencia ante un antibiótico y el 70% de las bacterias patógenas son resistente al menos a uno.

La actividad antibacteriana (Tabla 1) suele clasificarse en cinco mecanismos que son la interferencia con la síntesis de proteínas, inhibición de la síntesis de ácidos nucleicos, inhibición de las vías metabólicas, e inhibición de la función de la membrana bacteriana.³⁴

Tabla 1. Mecanismos de acción de los compuestos antibacterianos.

Modo de acción	Diana	Tipo de fármaco	Ejemplo
Inhibición de la síntesis de pared celular	Proteína de unión a penicilina	β -lactamas	Penicilina G. ³⁵ Amoxicilina ³⁶ Cefalosporina C ³⁷
	Subunidades de peptidoglicano	Glicopeptidos	Vancomicina ³⁸
	Subunidad 30s	Aminoglucosidos y tetraciclinas	Estreptomicina, ³⁹ gentamicina, neomicina, tetraciclina, doxiciclina
Inhibición de la síntesis de proteínas	Subunidad 50s	Macrolidos, cloranfenicol y oxazolidinonas	Eritromicina, azitromicina, cloranfenicol y linezolid
Inhibición de síntesis de ácidos nucleicos	RNA	Rifamicin	Rifampin
	DNA	Fluoroquinolones	Ciprofloxacino y ofloxacino
Anti-metabolitos	Enzimas de síntesis de ácido fólico	Sulfonamidas y trimetoprima	Sulfametoxazol, dapsona y trimetoprima.
Alteran la membrana	Lipopolisacáridos	Polimixinas	Polimixina B y colistina.

³⁴ Garima, K.; Saurabh, S.; Ashok, E. Action and resistance mechanism of antibiotics a guide for clinicians. *J. Anaesthesiol. Clin. Pharmacol.* 2017, 33, 300-305

³⁵ Zapun, A.; Contreras-Martel, C.; Vernet, T. Penicillin-binding proteins and β -lactam resistance. *FEMS Microbiol. Rev.* 2008, 32, 361-385.

³⁶ Paniagua, G.L.; Moroy, E.; Garcia, O.; Vaca, S. Effect of beta-lactamase inhibitors on minimum inhibitory concentration of ampicillin and amoxicillin for *Staphylococcus aureus* strains. *Revista latinoamericana de microbiología.* 1998, 40, 128-134.

³⁷ Fontana, R.; Cornaglia, G.; Ligozzi, M.; Mazzariol, A. The final goal: penicillin-binding proteins and the target of cephalosporins. *Clin Microbiol Infect.* 2020, 3, 34-40.

³⁸ Wang, F.; Zhou, H.; Olademehin, O.P.; Kim, S.J.; Tao, P. Insights into key interactions between vancomycin and bacterial cell wall structures. *ACS Omega*, 2018, 3, 37-45

³⁹ Brodersen, D.E.; Clemons, W.M.; Carter, A.P.; Morgan-Warren, R.J.; Wimberly, B.T.; Ramakrishnan, V. The structural basis for the action of the antibiotics tetracycline, pentamycin and hydromycin B on the 30S ribosomal subunit. *Cell.* 2020, 103, 1143-1154.

2.4 Patógenos ESKAPE

Aunque la cantidad de antibióticos que se comercializan actualmente como antimicrobianos ofrecen beneficios, hay varios patógenos para los que proporcionar una terapia adecuada sigue siendo de suma preocupación, esto es de acuerdo con los niveles de resistencia y su importancia clínica, estos patógenos los denominamos ESKAPE y estos reciben atención cuando se trata de desarrollar nuevos antimicrobianos.⁴⁰

El nombre **ESKAPE** es un acrónimo formado por las iniciales de los siguientes patógenos:

Enterococcus faecium

Staphylococcus aureus (*Stenotrophomonas maltophilia*)

Klebsiella pneumoniae (*Clostridioides difficile*)

Acinetobacter spp.

Pseudomonas aeruginosa

Enterobacter spp.

Los patógenos ESKAPE comparten varias características que contribuyen a su virulencia y resistencia a los antibióticos ya que han desarrollado mecanismos eficaces para resistir los efectos de una amplia clasificación de antibióticos, lo que dificulta su tratamiento y hace que las infecciones sean más graves.

La OMS declaró que el mal uso de fármacos antibacterianos llevó a estas bacterias a “escapar” fácilmente de las acciones de estos fármacos y causar diferentes enfermedades crónicas que no son fáciles de curar. La OMS en el 2017 declaró a estos microorganismos patógenos prioritarios para las empresas farmacéuticas.⁴¹

Los patógenos ESKAPE comparten varias características que contribuyen significativamente a su virulencia y resistencia a los antibióticos. Estos patógenos han desarrollado mecanismos eficaces para evadir los efectos de una amplia gama de fármacos antimicrobianos, lo que dificulta su tratamiento y agrava la gravedad de las infecciones.

Una de las principales estrategias de defensa de los patógenos ESKAPE es su capacidad para formar biopelículas. Estas son estructuras organizadas de células

⁴⁰ Rice, L.B. Federal funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: No ESKAPE. *J. Infect. Dis.* 2009, 197, 1079–1081. [

⁴¹ World Health Organization. Global Priority List of Antibiotic-Resistant Bacteria to Guide Research, Discovery, and Development of New Antibiotics; WHO: Geneva, Suiza, 2017; pp. 1–7. Acceso online: <https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed> (Visto el 01 octubre 2024)

bacterianas que se adhieren a superficies biológicas y artificiales, como los dispositivos médicos. La formación de biopelículas les proporciona una protección adicional tanto contra los antibióticos como contra el sistema inmunológico del huésped, lo que complica aún más el control de las infecciones.⁴²

Además, los patógenos ESKAPE son capaces de intercambiar material genético entre sí, lo que facilita la propagación de genes de resistencia. Este intercambio genético exacerba el problema de las infecciones resistentes a los medicamentos, ya que permite que las bacterias compartan rápidamente las características que les confieren resistencia. Debido a su alta prevalencia en ambientes hospitalarios, estas bacterias son responsables de una amplia variedad de infecciones graves, que incluyen sepsis, neumonía, infecciones del tracto urinario y heridas infectadas. La resistencia que presentan ante los antibióticos reduce la efectividad de los tratamientos disponibles, lo que resulta en un aumento de la morbilidad en los pacientes afectados.⁴³

En el 2019 Nasim y col. sintetizaron trece selenocianatos de arilmetilo, (Figura 8) los cuales fueron evaluados para determinar su posible actividad antimicrobiana, nematocida y citotóxica. Estos compuestos exhibieron una actividad antimicrobiana pronunciada contra varias cepas de bacterias y levaduras grampositivas y gramnegativas, incluidas cepas resistentes a multifármacos (Tabla 2).

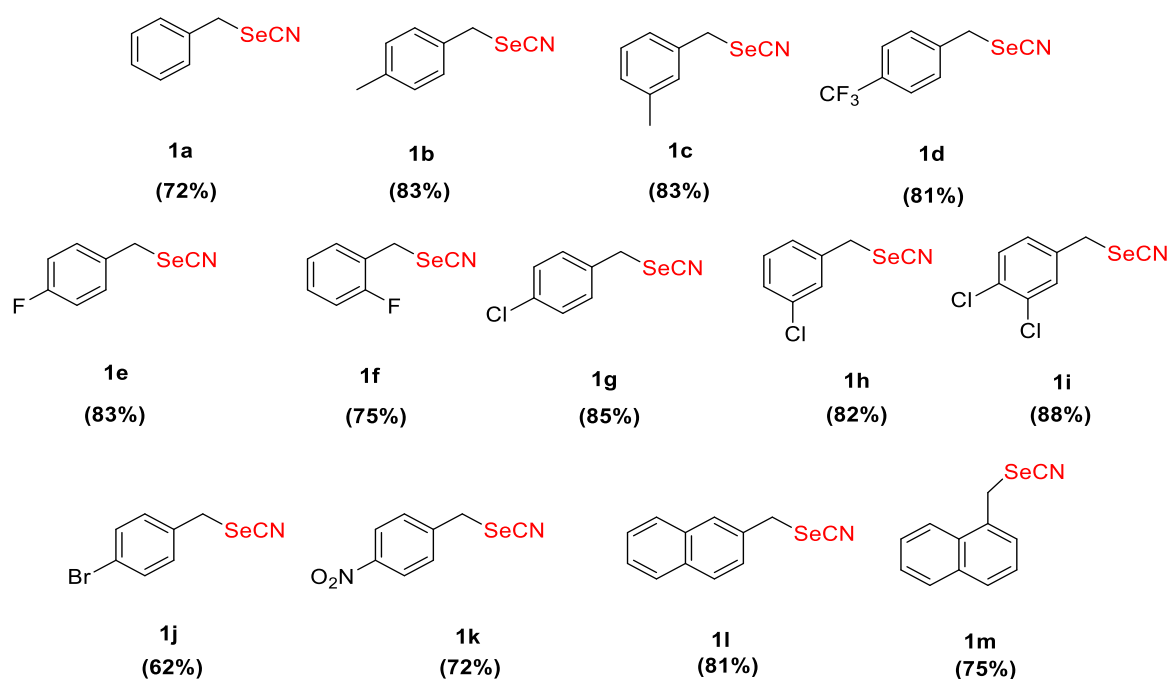


Figura 8. Estructura de los selenocianatos de arilmetilo **1a-m**

⁴² Sarkar, S.; Roy, A.; Mitra, R.; Kundu, S.; Banarjee, P.; Chowdhury, A.A.; Gosh, S. Escaping the Eskape pathogens: A review on antibiofilm potential of nanoparticles. *Microb. Biotechnol.* **2024**, 194, 106842

⁴³ Denissen, J.; Reyneke, B.; Waso-Reyneke, M.; Havenga, B.; Barnard, T.; Khan, S.; Khan, W. Prevalence of ESKAPE pathogens in the environment: Antibiotic resistance status, community-acquired infection and risk to human health. *Int. J. Hyg. Environ. Health.* 2022, 244, 114006.

Tabla 2. Actividad antimicrobiana de los selenocianatos de arilmetilo contra bacterias ESKAPE. CMI ($\mu\text{g mL}^{-1}$)

Compuesto	<i>S. aureus</i>	MRSA	<i>S. cerevisiae</i>
1a	≤ 0.76	0.76	24.48
1b	6.57	6.57	52.54
1c	6.59	6.59	6.59
1d	16.51	33.02	66.04
1e	≥ 26.76	> 26.76	5352
1f	6.69	6.69	6.69
1g	14.4-28.8	28.8	460.8
1h	7.2-14.4	7.2-14.4	28.82
1i	8.28	8.28	66.52
1j	34.38	> 34.38	68.76
1k	482	482	60.25
1l	15.44	7.72	123.09
1m	7.69	7.69	61.56
Referencia	0.45^a	128^a	0.03-2^b
MRSA: <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a la meticilina Referencia a) oxacilina, b) itraconazol			

El selenocianato de bencilo (**1a**) es un compuesto que ha mostrado una prometedora actividad antimicrobiana, especialmente contra *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA). El hecho de que tenga un valor de CMI de $0.76 \mu\text{g/mL}$ sugiere que es muy efectivo para inhibir el crecimiento de esta bacteria patógena, que es conocida por su resistencia a múltiples antibióticos.

Además, el valor de IC_{50} de $31 \mu\text{M}$ indica que, aunque este compuesto tiene actividad antimicrobiana potente, su toxicidad hacia células de mamíferos está en niveles controlados, lo cual es positivo para su potencial como agente terapéutico. Esto es crucial, porque si un compuesto es muy tóxico para las células del huésped, limitaría su aplicación clínica. El hecho de que el selenocianato de bencilo (**1a**) no presente mutagenicidad en células de mamíferos es otro aspecto importante, ya que asegura que no induce mutaciones en el ADN, lo cual sería un factor de riesgo para efectos adversos a largo plazo.

Este tipo de selenocianatos aromáticos podría representar una clase prometedora de agentes antimicrobianos, especialmente en la lucha contra infecciones resistentes a múltiples fármacos. La resistencia a fármacos es uno de los

problemas más graves en la medicina moderna, y compuestos como este pueden ofrecer una alternativa innovadora para tratar infecciones difíciles.⁴⁴

Rafique y col en el 2022 sintetizaron derivados del 4-aminofenol a partir de una reacción entre un aldehído con 4-aminofenol, dando como resultado diferentes bases de Schiff (Figura 9). Estos compuestos se analizaron para determinar sus actividades antimicrobianas contra bacterias gram positivas y gram negativas.

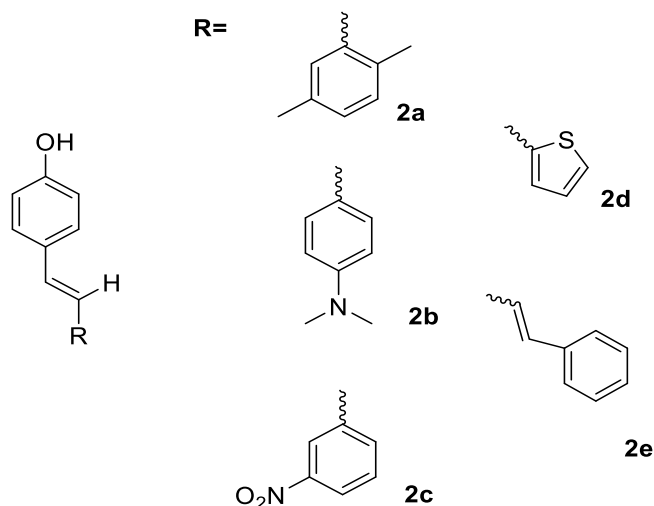


Figura 9. Estructura de los derivados del 4-aminofenol **2a-e**

Todos los compuestos mostraron actividad de amplio espectro contra las cepas *Staphylococcus aureus* (ATCC6538) *Micrococcus luteus* (ATCC4698) *Staphylococcus epidermidis* (ATCC 12228), *Bacillus subtilis sub. sp spizizenii* (ATCC 6633), *Bordetella bronchiseptica* (ATCC 4617) y *Saccharomyces cerevisiae* (ATCC 9763) (Tabla 3).⁴⁵

Tabla 3. Actividad inhibidora del crecimiento los compuestos derivados del 4-aminofenol, medida por la zona de inhibición (mm) frente a cepas microbianas (1 mg/mL en etanol)

Compuesto	<i>S. aureus</i>	<i>M. luteus</i>	<i>S. epidermidis</i>	<i>B. spizizenii</i>	<i>B. bronchiseptica</i>
2a	14.18±0.08	19.09 ±0.08	18.55±0.10	14.18±0.12	13.91±0.07
2b	18.82±0.10	27.27±0.08	17.45±0.08	18.27±0.13	20.18±0.10
2c	17.45±0.08	19.64±0.05	18.55±0.06	22.64±0.09	22.09±0.08
2d	18.27±0.09	25.36±0.11	19.36±0.07	19.09±0.05	27.82±0.08
2e	21.27±0.05	25.09±0.06	17.45±0.07	19.36±0.04	66.64±0.08
Metronidazol	17.73±0.13	14.3±0.07	13.64±0.03	10.09±0.05	14.33±0.06

⁴⁴ Nasim, M.J.; Witek, K.; Kincses, A.; Abidin, A.Y.; Zeslowska, E.; Marc, M.A.; Gajdacs, M.; Spengler, G.; Nitek, W.; Latacz, G.; Karczewska, E.; Kiec-Kononowicz, K.; Handzlik, J.; Jacob C. Pronounced activity of aromatic selenocyanates against multidrug resistant ESKAPE bacteria. *New. J. Chem.* 2019, 43, 6021-2031.

⁴⁵ Rafique, B.; Kalsoon, S.; Sajini, A.A.; Ismail, H.; Iqbal, M. Synthesis, characterization, biological evaluation and DNA interaction studies of 4-aminophenol derivatives: theoretical and experimental approach. *Molecules*, **2022**, 27, 1352

En 2023, Tataringa y col.⁴⁶ evaluaron la actividad antimicrobiana *in vitro* de diecisiete compuestos fenólicos, entre los cuales se incluyen: fenol, *o*-cresol, *m*-cresol, *p*-cresol, 2-aminofenol, 3-aminofenol, 4-aminofenol, 4-nitrofenol, pirocatecol, resorcinol, hidroquinona, pirogolol, orcinol, timol, vanilina y ácido gálico. Los resultados demostraron que la mayoría de los compuestos fenólicos presentan una buena eficacia frente a *Staphylococcus aureus*, destacando particularmente al 2-aminofenol y al 4-aminofenol como los agentes antimicrobianos más potentes contra esta cepa, con valores de CMI de 0.170 mg/mL y 0.340 mg/mL, respectivamente (Tabla 4).

Tabla 4. Actividad antimicrobiana de los derivados fenólicos. *Staphylococcus aureus*, CMI ($\mu\text{g mL}^{-1}$)

Compuesto	<i>S.aureus</i> ATCC25923
Fenol	>4.75
<i>o</i> -Cresol	>5.4
<i>m</i> -Cresol	0.675
<i>p</i> -Cresol	>5.4
2-aminofenol	0.170
3-aminofenol	>5.45
4-aminofenol	0.340
4-nitrofenol	0.868
Pirocatecol	0.687
Resorcinol	>5.5
Hidroquinona	0.343
Pirogolol	0.393
Phloroglucinol	>6.3
Orcinol	>6.2
Timol	>7.5
Vainillina	>7.6
Acido gálico	2.125

El estudio realizado por Chen y col.⁴⁷ en 2022 investigó la actividad antimicrobiana sinérgica entre la auranofina (AUR) y el isotiocianato de fenetilo (PEITC) contra *Staphylococcus aureus*, incluyendo cepas resistentes a la meticilina (MRSA). Los resultados mostraron que la combinación de AUR y PEITC tenía efectos significativos en la inhibición del crecimiento bacteriano, lo que sugiere que esta

⁴⁶ Tataringa, G.; Tuchilis, C.; Zbancioc, A.M. Antimicrobial propstection and density functional study of some phenolic compounds. Acta. Pol. Pharm. 2023, 80, 161-167.

⁴⁷ Chen, H.; Yang, N.; Yu, L.; Li, J.; Zhang, H.; Zheng, Y.; Xu, M.; Liu, Y.; Yang, Y.; Li, J. Front. Cell. Infect. Microbiol. 2022, 14, 927289

combinación puede ser una estrategia efectiva contra infecciones difíciles de tratar, como las causadas por *S. aureus* resistente a la meticilina (Figura 10).

Entre los mecanismos que explican esta actividad sinérgica, se destacan los siguientes, el aumento de especies reactivas de oxígeno (ROS), la alteración de la estructura celular bacteriana, la inhibición de la formación de biopelículas y la restauración de la susceptibilidad a la AUR: Uno de los aspectos más interesantes del estudio fue que la combinación de AUR y PEITC restauró la susceptibilidad de las cepas resistentes a la AUR. Esto se logró mediante la regulación de la tiorredoxina reductasa (TrxR), una enzima clave en el mantenimiento del equilibrio redox celular. Al regular esta enzima, se incrementó la efectividad de la auranofina en la bacteria.

En resumen, el tratamiento con AUR y PEITC no solo mostró actividad antimicrobiana sinérgica contra *S. aureus* y *MRSA*, sino que también ofreció un enfoque potencialmente prometedor para el tratamiento de infecciones resistentes a los antibióticos. La restauración de la susceptibilidad bacteriana a la auranofina y la inhibición de la formación de biopelículas son factores clave que refuerzan el interés por esta combinación en la lucha contra infecciones difíciles de tratar.

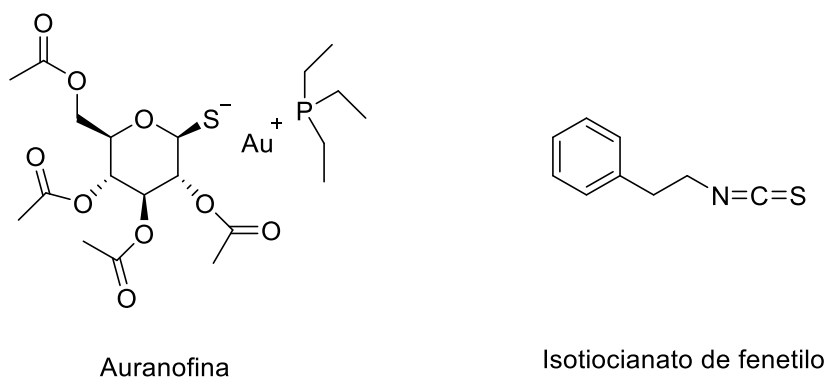


Figura 10. Estructura de la auranofina y del isotiocianato de fenetilo

3. Objetivos

3.1 Objetivo general

Sintetizar nuevos derivados del 4-aminofenol incorporando fragmentos de selenocianato, tiocianato e isotiocianato, para explorar sus propiedades bioactivas y fisicoquímicas.

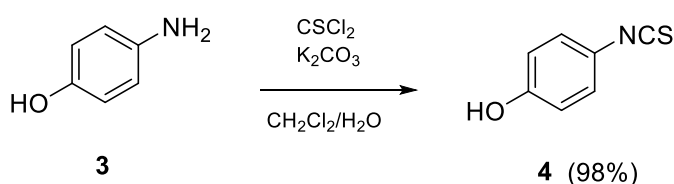
3.2 Objetivos particulares

1. Realizar la síntesis del derivado isotiocianato del 4-aminofenol.
2. Realizar la síntesis de derivados alquilados del isotiocianato de aminofenol.
3. Sintetizar los compuestos derivados de tiocianato y selenocianato.
4. Caracterizar los compuestos obtenidos mediante métodos físicos y espectroscópicos.
5. Evaluar *in silico* las propiedades fisicoquímicas y ADME de los compuestos sintetizados.

4. Discusión de resultados

En el siguiente trabajo de tesis se presenta la síntesis de ocho nuevos derivados del 4-aminofenol, incorporando fragmentos tiocianato y selenocianato a través de un *linker* con diversas longitudes, esto nos permitirá analizar la influencia de la longitud del espaciador.

La obtención del isotiocianato **4** se realizó a partir del 4-aminofenol comercial mediante la reacción con tiofosgeno (CSCl_2) en presencia de una base. En este proceso, el 4-aminofenol reaccionó con el tiofosgeno bajo condiciones controladas, generando un intermediario reactivo que posteriormente se transformó en el isotiocianato **4**. Se utilizó una base que favoreció la reacción al neutralizar los ácidos generados durante la formación del isotiocianato. La base también ayuda a estabilizar los intermediarios reactivos, promoviendo una mayor eficiencia en la formación del enlace $\text{C}=\text{N}=\text{S}$. La formación del compuesto fue monitoreada mediante cromatografía en capa fina (CCF) y, posteriormente, se purificó por columna utilizando sílice como fase estacionaria y un sistema de fase móvil 8:2 de hexano/acetato de etilo (Hex/AcOEt). El rendimiento obtenido fue del 98%.



Esquema 1. Síntesis del isotiocianato derivado del aminofenol **4**.

En el espectro de RMN de ^1H del compuesto **4**, se observan dos señales dobles que integran para dos protones cada una a 7.09 y 6.78 ppm, las cuales son características de protones aromáticos. La separación entre ambas señales es consistente con los desplazamientos químicos de los protones en un anillo bencénico, lo que confirma la presencia de un anillo aromático en la estructura del aceite.

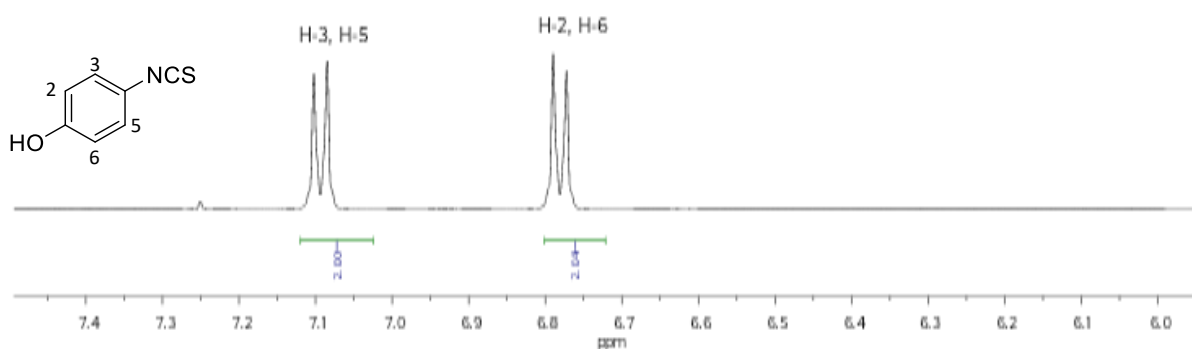


Figura 11. Espectro de ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) del producto **4**.

En el espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **4**, se observan varias señales características. A 133.8 ppm se encuentra la señal correspondiente al carbono del grupo isotiocianato ($-\text{N}=\text{C}=\text{S}$), lo que confirma la presencia de este grupo funcional en la estructura.

Además, en 154.6 ppm y 123.7 ppm se encuentran las señales de los carbonos cuaternarios C-1 y C-4, respectivamente. Estos carbonos son responsables de las señales a estos desplazamientos químicos, correspondientes a los sitios de sustitución en el anillo aromático.

Finalmente, a 127.1 ppm y 116.6 ppm se observan las señales de los carbonos del anillo aromático, lo que es consistente con la presencia de un anillo bencénico *p*-sustituido.

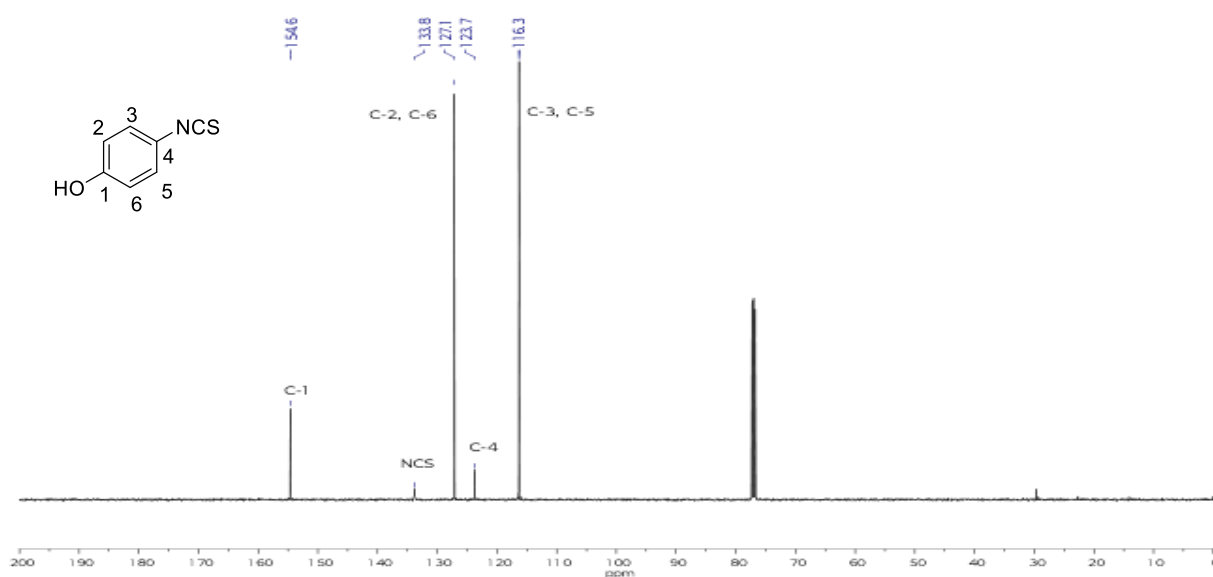
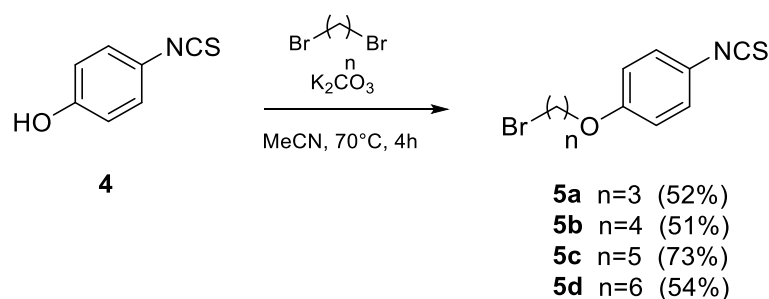


Figura 12. Espectro de ^{13}C -RMN (127.5 MHz, CDCl_3) del producto **4**.

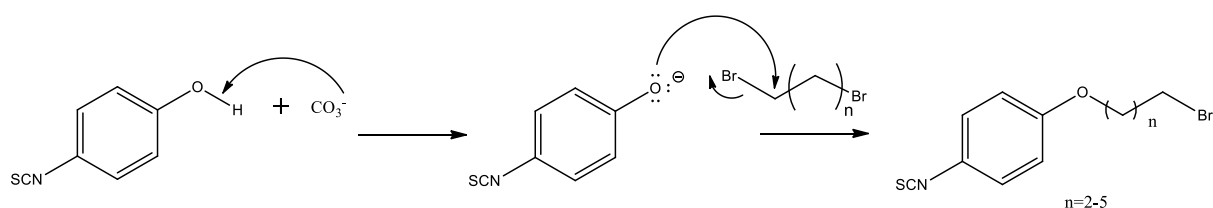
Para la obtención de los compuestos **5a-d**, se partió del derivado isotiocianato **4**, el cual fue sometido a reacción con diferentes α,ω -dibromoalcanos en condiciones básicas. La formación de estos compuestos fue monitoreada mediante CCF y, posteriormente, se purificaron por columna utilizando sílice como fase estacionaria y un sistema de fase móvil 8:2 de hexano/acetato de etilo (Hex/AcOEt). Se obtuvieron los derivados **5** con rendimientos de moderados a buenos (51%-73%)



Esquema 2. Síntesis de los derivados **5a-d**

La reacción se llevó a cabo mediante la reacción de Williamson, una sustitución nucleofílica en la que el fenóxido, generado a partir de la desprotonación de **4**, actúa como nucleófilo. Este fenóxido ataca al carbono electrofílico que se encuentra enlazado al bromo, desplazando el átomo de bromo y formando un enlace C-O (Esquema 3).

Como resultado, se obtuvieron los derivados α,ω -bromoalquilados-, donde el grupo alquilo de la cadena lineal se incorporó al fenol. Este proceso permitió obtener una serie de compuestos con diferentes longitudes de cadena, los cuales posteriormente fueron utilizados en reacciones adicionales para la formación de selenocianatos.



Esquema 3. Mecanismo de reacción para la obtención de los derivados **5a-d**.

Como ejemplo se muestra el espectro de RMN de ^1H del compuesto **5c**. En este espectro, se observan señales características de los protones aromáticos en 7.14 y 6.82 ppm. A 3.98 y 3.47 ppm se presentan dos tripletes que integran para dos protones cada uno, correspondientes a los protones H-1' y H-4' de la cadena alílica. En 2.05 y 1.94 ppm, se observan dos señales múltiples que integran para dos protones, correspondientes a los protones H-2' y H-3' (Figura 13).

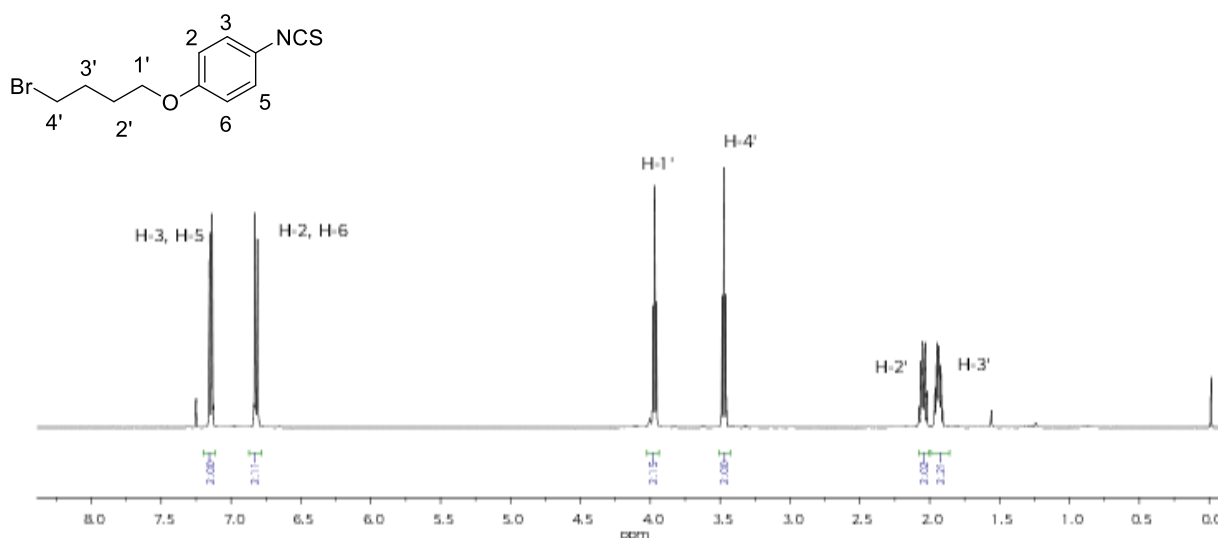


Figura 13. Espectro de ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) del producto **5b**.

En el espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **5b**, se observa una señal a 133.8 ppm, que corresponde al carbono del grupo isotiocianato ($-\text{N}=\text{C}=\text{S}$). Además, se registran cuatro nuevas señales a 67.2, 33.4, 29.3 y 27.8 ppm, las cuales corresponden a los carbonos C-1', C-4', C-2' y C-3' de la cadena alifática, respectivamente. La presencia de estas señales específicas sugiere que la cadena alifática se ha unido correctamente al resto de la estructura, confirmando así la correcta formación del compuesto **5b**.

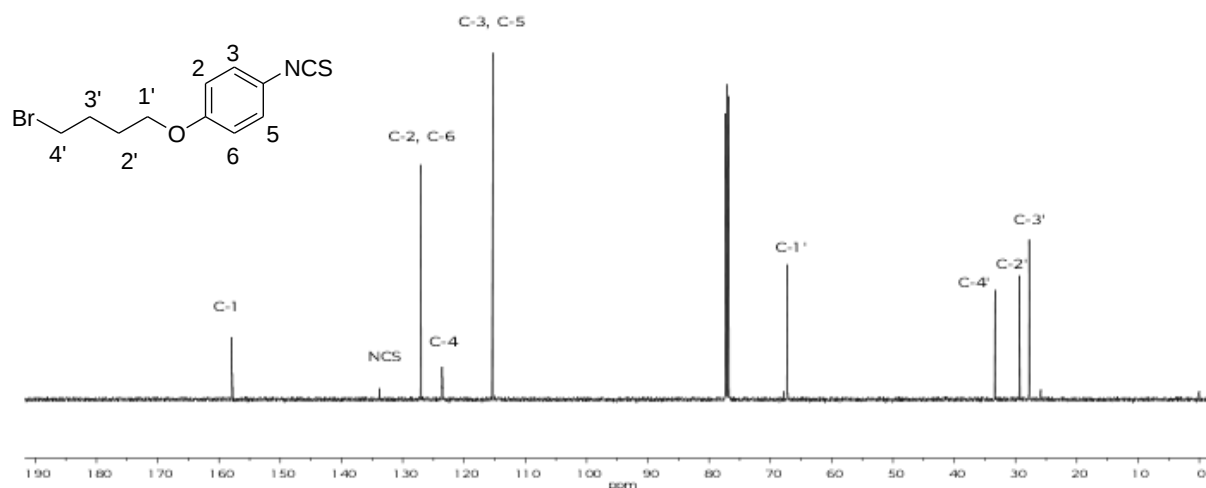
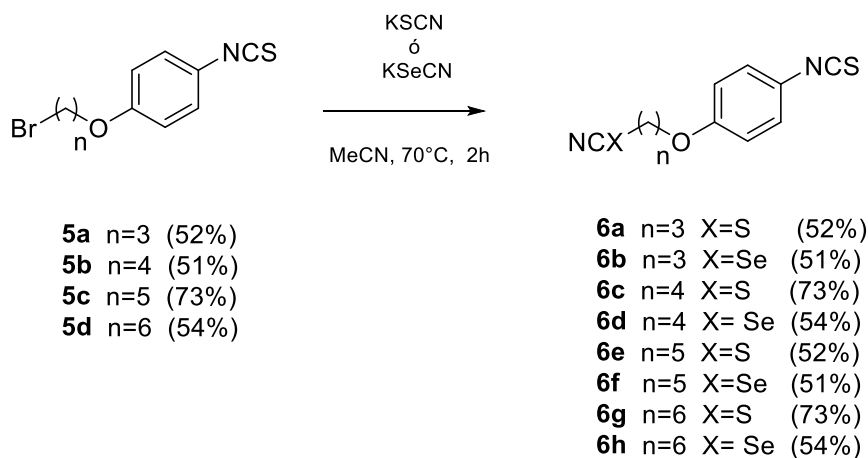


Figura 14. Espectro de ^{13}C -RMN (127.5 MHz, CDCl_3) del producto **5b**.

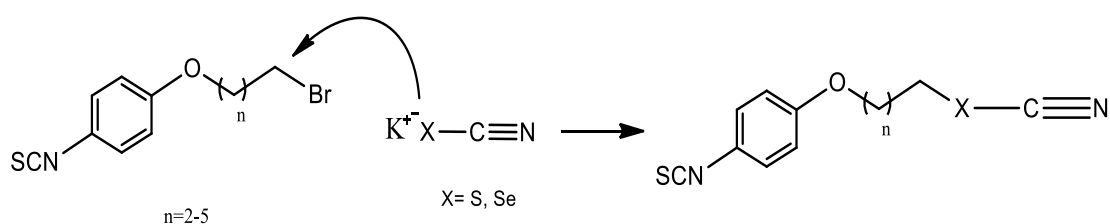
A continuación, se procedió a la obtención de los compuestos de tiocianato (**6a-d**) y selenocianato (**6e-h**) a partir de los derivados **5a-d** mediante una reacción con KSCN (tiocianato de potasio) y KSeCN (selenocianato de potasio), respectivamente. Durante la reacción, los compuestos fueron monitoreados por cromatografía en capa fina y se purificaron utilizando como fase estacionaria sílice y como fase móvil un sistema 8:2 Hexano/AcOEt, obteniendo rendimientos de moderados a buenos. Además, para evitar la exposición a la luz, que podría afectar a los derivados de

selenio debido a su naturaleza fotosensible, el material utilizado para su síntesis se envolvió en papel aluminio.



Esquema 4. Síntesis de los derivados 6a-h

El mecanismo de reacción para la síntesis de tiocianatos (SCN^-) y selenocianatos (SeCN^-) involucra una reacción de sustitución nucleofílica $\text{S}_{\text{N}}2$, donde el grupo tiocianato o selenocianato se une a un centro electrofílico (generalmente un átomo de carbono en un haluro de alquilo). El Br en el haluro de alquilo (R-Br) es desplazado por el grupo tiocianato (SCN^-) o selenocianato (SeCN^-) proveniente del KSCN y KSeCN respectivamente. Este ion (SCN^- o SeCN^-) actúa como un nucleófilo fuerte y ataca al carbono adyacente al Br obteniendo los compuestos deseados (Esquema 5).



Esquema 5. Mecanismo de reacción para la obtención de los derivados 6a-h.

Se muestra el espectro de RMN de ^1H del compuesto **6e**. En este espectro, se observan señales características de los protones aromáticos en 7.15 y 6.82 ppm. A 3.94 y 2.96 ppm se presentan dos tripletes que integran para dos protones cada uno, correspondientes a los protones H-1' y H-5' de la cadena alquílica. En 1.91, 1.86 y 1.63 ppm, se observan dos señales múltiples que integran para dos protones, correspondientes a los protones H-2', H-4' y H-3' (Figura 15).

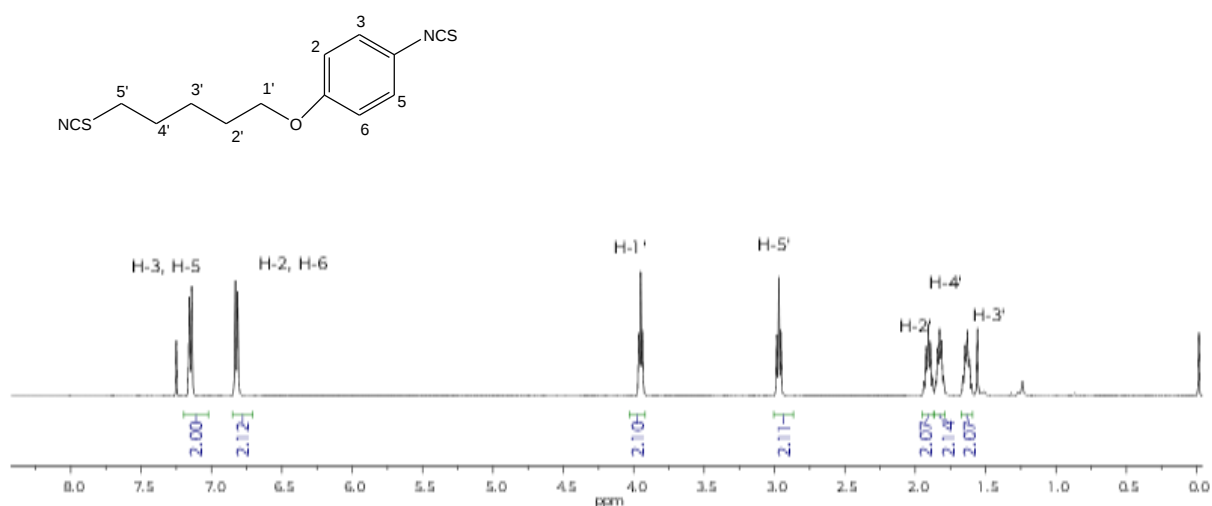


Figura 15. Espectro de ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) del producto **6e**.

En el espectro de RMN de ¹³C del compuesto **6e**, se observa una señal a 133.8 ppm, la cual corresponde al carbono del grupo isotiocianato (-N=C=S). Además, se identifica una nueva señal a 112.5 ppm, que corresponde al carbono del grupo tiocianato (-S-C≡N). Esta información nos permite deducir que el compuesto obtenido es el deseado (Figura 16).

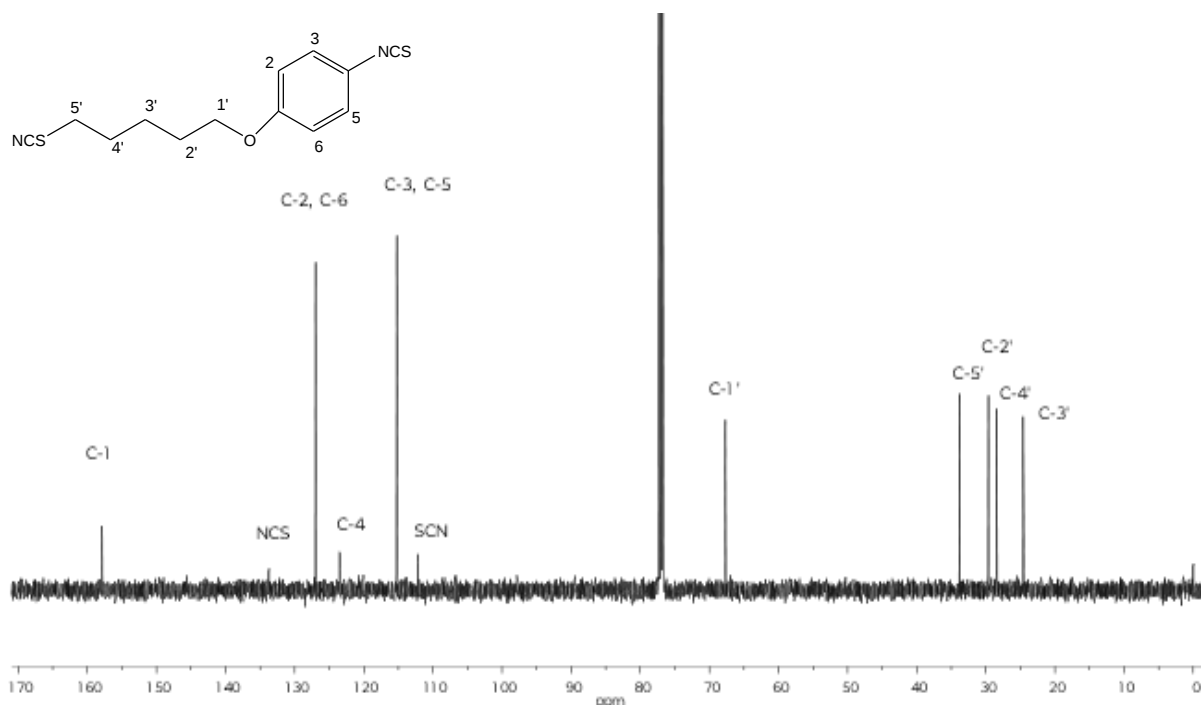


Figura 16. Espectro de ¹³C-RMN (127.5 MHz, CDCl₃) del producto **6e**.

En el espectro de RMN de ^1H del compuesto **6f**, se observan dos señales a 7.13 y 6.81 ppm cada una integrando para dos protones y que corresponden a los protones aromáticos. En 3.94 y 3.05 ppm se presentan dos tripletes que integran para dos protones cada uno, correspondientes a los protones H-1' y H-5'. En 1.97, 1.82 y 1.62 ppm se observan tres señales múltiples que integran para dos protones cada una, correspondientes a los protones H-2', H-4' y H-3', respectivamente (Figura 17).

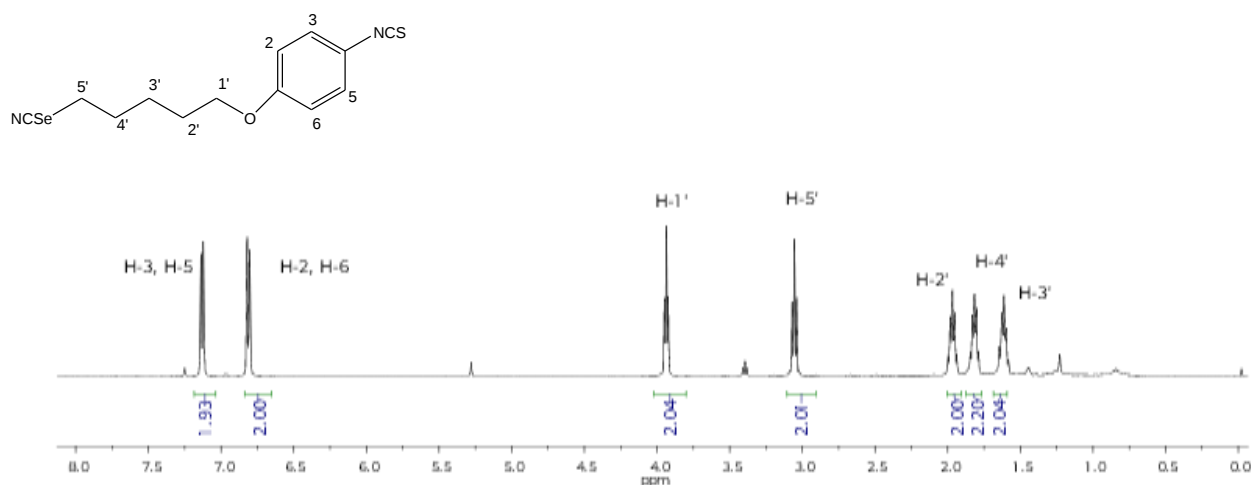


Figura 17. Espectro de ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) del producto **6f**.

En el espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **6f**, se observa una señal a 133.8 ppm, la cual corresponde al carbono del grupo isotiocianato ($-\text{N}=\text{C}=\text{S}$). Además, se identifica una nueva señal a 101.6 ppm, que corresponde al carbono del grupo selenocianato ($-\text{Se}-\text{C}\equiv\text{N}$). Lo que nos indica que tenemos el compuesto deseado (Figura 18).

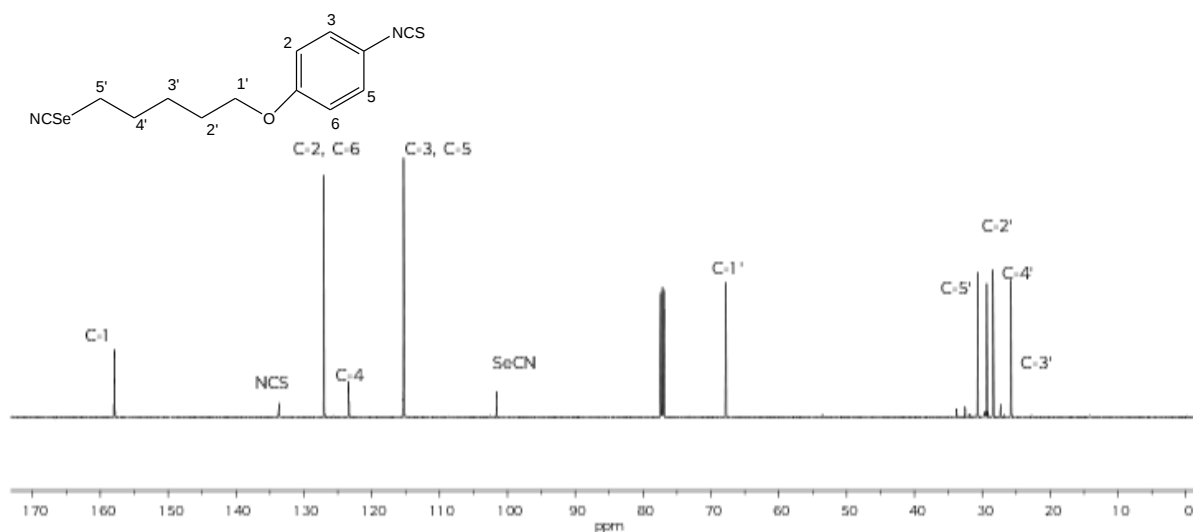


Figura 18. Espectro de ^{13}C -RMN (127.5 MHz, CDCl_3) del producto **6f**.

5. Predicción de las propiedades farmacocinéticas de los selenocianatos y tiocianatos derivados de aminofenol

El diseño de nuevos fármacos enfrenta desafíos significativos durante su desarrollo clínico. Entre los factores críticos que influyen en la probabilidad de éxito de un candidato a fármaco, las propiedades farmacocinéticas son determinantes. La absorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME) de una molécula son esenciales para determinar su eficacia y seguridad, y su análisis temprano puede evitar fracasos costosos en fases avanzadas de desarrollo clínico. De hecho, los perfiles inadecuados en cuanto a seguridad y toxicidad son responsables de más del 50% de los fracasos en la fase final de evaluación.⁴⁸

Los químicos se han dado a la tarea de buscar propiedades químicas ventajosas similares a las de los fármacos que resulten en agentes con eficacia terapéutica oral de manera previsible. La “regla de cinco” de Lipinski es un método experimental y computacional para estimar la solubilidad, la permeabilidad de la membrana y la eficacia en el contexto del desarrollo de fármacos⁴⁹

Es una regla general que evalúa la similitud con un fármaco y determina si un compuesto químico con actividades farmacológicas específicas tiene propiedades físicas y químicas que lo convertirían en un fármaco activo por vía oral en humanos.

La regla se basaba en la observación de que la mayoría de los fármacos efectivos por vía oral son moléculas relativamente pequeñas y moderadamente lipofílicas. Se utiliza durante el desarrollo de fármacos cuando las estructuras principales farmacológicamente activas se optimizan paso a paso para aumentar su actividad y selectividad, así como para garantizar que se mantengan sus propiedades fisicoquímicas similares a las de los fármacos.⁵⁰

Esta regla establece las propiedades que debería cumplir un fármaco administrado por vía oral:

- P.M. < 500 g/mol
- < 5 donadores de enlaces de hidrógeno
- < 10 aceptores de puentes de hidrógeno
- $\log P < 5$ [o MLogP (partición octano-agua de Moriguchi) < 4.15]
- Número de enlaces rotables (nrotb) iguales o inferiores a 10

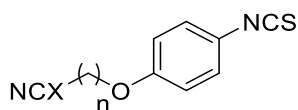
En la presente tesis de licenciatura se han empleado diversas herramientas informáticas para predecir este tipo de propiedades en algunos de los compuestos

⁴⁸ Lin, J.; Sahakian, D.C.; Morais, S.M.F.; Xu, J.J.; Polzer, R.J.; Winter, S.M. The role of absorption, distribution, metabolism, excretion and toxicity in drug Discovery. *Curr. Top. Med.Chem.* **2003**, 3, 1125-1154

⁴⁹ Lipinski, C.S.; Lombardo, F.; Dominy, B.W.; Feeney P.J. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug Discovery and development settings. *Adv. Drug. Deliv. Rev.* **1997**, 23, 3-25.

⁵⁰ Roskoski, R. Rule of five violations among the FDA-approved small molecule protein kinase inhibitors. *Pharmacol. Res.* **2023**, 191, 106774.

sintetizados. A continuación, se mostrarán las predicciones llevadas a cabo sobre los compuestos **6a-h**.



- 6a** n=3 X=S
6b n=3 X=Se
6c n=4 X=S
6d n=4 X= Se
6e n=5 X=S
6f n=5 X=Se
6g n=6 X=S
6h n=6 X= Se

Figura 19. Compuestos bifuncionalizados **6a–h**

En primer lugar, se utilizó el programa Molinspiration, una plataforma quimioinformática que ofrece una variedad de herramientas útiles para el cálculo de propiedades moleculares. Este software permite realizar predicciones teóricas relacionadas con la actividad biológica de los compuestos mediante estudios QSAR (Relación Cuantitativa entre la Estructura y la Actividad). Las propiedades calculadas incluyen logP (coeficiente de partición octanol-agua), TPSA (área superficial polar total), número de átomos, peso molecular (PM) y el número de violaciones de propiedades fisicoquímicas.

Tabla 5. Datos obtenidos de los derivados **6a-h** en el programa Molinspiration

Aceite	TPSA Å ²	No. de átomos	PM g/mol	No. de violaciones
6a n=3 X=S	45.39	16	250.35	0
6b n=3 X=Se	45.39	16	297.24	0
6c n=4 X=S	45.39	17	264.38	0
6d n=4 X=Se	45.39	17	311.27	0
6e n=5 X=S	45.39	18	278.40	0
6f n=5 X=Se	45.39	18	325.23	0
6g n=6 X=S	45.39	19	292.43	0
6h n=6 X=Se	45.39	19	339.32	0

El área de superficie polar (TPSA, Topological Polar Surface Area) ha sido un descriptor molecular ampliamente utilizado en el estudio de las propiedades de transporte de fármacos, como la absorción intestinal⁵¹ y la penetración de la barrera hematoencefálica (BHE).⁵² El valor de TPSA representa la suma de las contribuciones al área de superficie molecular (generalmente de van der Waals) de átomos polares como oxígeno, nitrógeno y los hidrógenos unidos a ellos. Esta herramienta resulta valiosa en el descubrimiento y desarrollo de fármacos⁵³.

Las moléculas con un TPSA superior a los 140 Å² suelen tener dificultades para atravesar las membranas celulares, lo que limita su capacidad para llegar a sus objetivos en el organismo. Para que las moléculas logren penetrar la BHE y, por ende, actúen sobre receptores del sistema nervioso central, generalmente se requiere que el TPSA sea inferior a 90 Å².⁵⁴

Los compuestos **6a-h** presentan un valor de TPSA de 45.39 Å², por debajo del límite mencionado, lo que sugiere que podrían tener un buen comportamiento para atravesar diversas barreras biológicas e incluso penetrar la BHE (Tabla 5).

El peso molecular de los derivados **6a-h** varía entre 250.35 y 339.32 g/mol, lo que los sitúa por debajo del rango establecido en las reglas de Lipinski. Este factor favorece la capacidad de las moléculas para atravesar diversas barreras biológicas y llegar al sitio diana del fármaco.

Otro programa utilizado fue el SwissADME el cual es una herramienta en línea bastante útil para la predicción de propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas de compuestos químicos. A través de esta plataforma, se puede obtener información importante sobre la absorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME) de las sustancias, lo cual es esencial para evaluar su viabilidad como fármacos.

Además de los parámetros ADME, el SwissADME también calcula otras propiedades como la solubilidad, la permeabilidad intestinal, la toxicidad potencial, y la interacción con proteínas, entre otras.

La **Tabla 6** muestra que los derivados del 4-aminofenol poseen tres grupos donadores y ninguno aceptor de enlaces de hidrógeno. Como resultado, los compuestos **6a-h** se encuentran dentro del rango aceptado por la regla de Lipinski, que establece que las moléculas no deben tener más de 5 donantes de hidrógeno ni más de 10 aceptores. Este parámetro indica que las moléculas presentan un buen grado de hidrofiliidad, ya que, debido a los hidrógenos que contienen, pueden formar

⁵¹ Li, S.F.; He, H.D.; Parthiban, L.J.; Yin, H.Q.; Serajuddin, A.T.M. IV-IVC considerations in the development of immediate-release oral dosage form. *J. Pharm. Pharm. Sci.* 2005, 94, 1396–1417.

⁵² Strazielle, N.; Ghersi-Egea, J.F. Factors affecting delivery of antiviral drugs to the brain. *Rev. Med. Virol.* 2005, 15, 105–33

⁵³ Prasanna, S.; Doerksen, R.J. Topological polar Surface area: a useful descriptor in 2D-QSAR. *Curr. Med. Chem.* 2009, 16, 21–41.

⁵⁴ Pajouhesh H, Lenz GR. Medicinal chemical properties of successful central nervous system drugs. *NeuroRx.* 2005, 2, 4, 541–553.

puentes de hidrógeno para facilitar su disolución, sin exceder el número necesario para eliminar su carácter lipofílico.

Tabla 6: Propiedades fisicoquímicas de los derivados del 4-aminofenol 6a-6h

Aceite	Formula	No. de átomos arom	No. de enlaces rotables	No. H-acep.	No. de H-dona.
6a n=3 X=S	C ₁₁ H ₁₀ N ₂ OS ₂	6	6	3	0
6b n=3 X=Se	C ₁₁ H ₁₀ N ₂ OSSe	6	6	3	0
6c n=4 X=S	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ OS ₂	6	7	3	0
6d n=4 X=Se	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ OSSe	6	7	3	0
6e n=5 X=S	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ OS ₂	6	8	3	0
6f n=5 X=Se	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ OSSe	6	8	3	0
6g n=6 X=S	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ OS ₂	6	9	3	0
6h n=6 X=Se	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ OSSe	6	9	3	0

Una medida de la flexibilidad molecular es el número de enlaces rotables (nRotb), que ha demostrado ser una excelente herramienta para evaluar la biodisponibilidad oral de los medicamentos. En este caso, los compuestos **6a-h** presentan entre 6 y 9 enlaces rotables, lo que se encuentra dentro del rango de los nuevos parámetros incorporados a las reglas de Lipinski. Esto sugiere que los compuestos podrían tener una buena biodisponibilidad para su potencial uso como fármacos, según los datos obtenidos.

El coeficiente de partición octanol-agua (LogP) es un parámetro clave en el diseño de fármacos porque proporciona información importante sobre las propiedades fisicoquímicas de un compuesto, particularmente su hidrofobicidad o lipofilia. Este parámetro se define como la relación de concentración de un compuesto en una fase octanol (hidrofóbica) frente a la fase acuosa (hidrofílica), y se utiliza ampliamente en estudios QSAR (Relación Cuantitativa Estructura-Actividad) y en el diseño racional de fármacos.⁵⁵

⁵⁵ Ziu, I.; Retting I.; Luo, D.; Dutta, A.; McCormick, T.M.; Wu, C.; Martic, S. The multifunctional dopamine D2/D3 receptor agonists also possess inhibitory activity against the full-length tau 411 protein aggregation. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2020, 28, 115667.

La importancia del LogP en el diseño de fármacos es debido a que este valor nos indica si un fármaco será soluble en agua (si el valor es bajo) o si preferirá un entorno más lipofílico, como las membranas celulares. Para que un fármaco sea eficaz, debe poder cruzar las membranas biológicas, lo que requiere una solubilidad adecuada tanto en medios acuosos (sangre) como en medios lipídicos (membranas celulares). Un valor LogP adecuado favorece la absorción intestinal y la biodisponibilidad.⁵⁶

Por otra parte, las interacciones fármaco-receptor de tipo hidrofóbicas son esenciales en la actividad biológica por lo que un LogP adecuado ayuda a facilitar estas interacciones.

El LogP también influye en el metabolismo del fármaco, ya que un valor muy alto puede dificultar la eliminación de este, mientras que un valor demasiado bajo puede reducir su actividad. Un LogP muy alto puede estar asociado con una mayor toxicidad, debido a la acumulación en tejidos lipofílicos.⁵⁷ (Tabla 7)

Tabla 7: Propiedades lipofílicas de los derivados del 4-aminofenol

Aceite	Log Po/w (iLOGP)	Log Po/w (XLOGP3)	Log Po/w (WLOGP)	Log Po/w (MLOGP)	Log Po/w (SILICO-SIT)	Consenso Log Po/w
6a n=3 X=S	2.90	4.35	3.40	3.63	4.18	3.69
6b n=3 X=Se	0	3.96	2.79	2.83	3.09	2.53
6c n=4 X=S	3.13	4.71	3.79	3.91	4.56	4.02
6d n=4 X=Se	0	4.32	3.18	3.12	3.47	2.82
6e n=5 X=S	3.48	5.06	4.18	4.18	4.95	4.37
6f n=5 X=Se	0	4.86	3.57	3.39	3.86	3.14
6g n=6 X=S	3.63	5.42	4.57	4.44	5.35	4.68
6h n=6 X=Se	0	5.40	3.96	3.65	4.26	3.45

⁵⁶ Bannan, C.C.; Calabro, G.; Kyu, D.Y.; Mobley, D.L. Calculating partition coefficients of small molecules in octano/water and cyclohexane/water. *J.Chem. Theory Comput.* **2016**, 12, 4015-1024,

⁵⁷ Rice, J.E. Partition Coefficients. *Organic Chemistry Concepts and Applications for Medicinal Chemistry.* **2014**, 1, 85–92.

El parámetro LogP debe tener un valor inferior a 5 para considerar una hidrofobicidad adecuada. Como puede observarse, los compuestos **6a-f** cumplen con esta regla, estando los valores calculados para dicho parámetro en un intervalo de 2.53 a 4.68.

Los valores obtenidos muestran un incremento proporcional al número de carbonos en la cadena alquílica. Este fenómeno es bien conocido en la química farmacéutica, ya que al aumentar la longitud de la cadena los compuestos tienden a ser más lipofílicos (afines a los lípidos) y menos hidrofílicos (afines al agua), lo que afecta directamente su solubilidad y su biodisponibilidad.

Se observa que el compuesto **6b**, que contiene un grupo selenocianato, y una cadena de 3 carbonos presenta el valor más bajo de toda la serie. Los compuestos que contienen el grupo SeCN tienen un valor de Log-P menor en comparación con aquellos que poseen el grupo SCN. Los valores de los derivados del 4-aminofenol sugieren que estos compuestos podrían ser absorbidos a través de las membranas celulares por difusión pasiva, dado que su lipofilia es adecuada y se encuentran en equilibrio con la hidrofilia. Ningún valor excede el límite de 5 establecido por las reglas de Lipinski.

La Tabla 8 presenta los cálculos de la solubilidad en agua (log S) utilizando tres modelos diferentes. Según los resultados de estos modelos, se predice que la solubilidad de los derivados del 4-aminofenol en agua varía entre pobremente solubles y moderadamente solubles.

Tabla 8: Cálculo de la solubilidad en agua de los derivados del 4-aminofenol **6a-h**

Aceite	Log S (ESOL)	Solubilidad	Clase	Log S (Ali)	Solubilidad	Clase
6a n=3 X=S	-4.01	2.42e-02 mg/ml ; 9.68e-05 mol/l	Moderadamente soluble	-6.22	1.50e-04 mg/ml ; 5.98e-07 mol/l	Pobremente soluble
6b n=3 X=Se	-4.06	2.59e-02 mg/ml ; 8.73e-05 mol/l	Moderadamente soluble	-5.29	1.53e-03 mg/ml ; 5.16e-06 mol/l	Moderadamente soluble
6c n=4 X=S	-4.25	1.50e-02 mg/ml ; 5.68e-05 mol/l	Moderadamente soluble	-6.60	6.69e-05 mg/ml ; 2.53e-07 mol/l	Pobremente soluble
6d n=4 X=Se	-4.29	1.59e-02 mg/ml ; 5.12e-05 mol/l	Moderadamente soluble	-5.66	6.80e-04 mg/ml ; 2.18e-06 mol/l	Moderadamente soluble
6e n=5 X=S	-4.47	9.38e-03 mg/ml ; 3.37e-05 mol/l	Moderadamente soluble	-6.96	3.05e-05 mg/ml ; 1.10e-07 mol/l	Pobremente soluble
6f n=5 X=Se	-4.64	7.50e-03 mg/ml ; 2.31e-05 mol/l	Moderadamente soluble	-6.22	1.95e-04 mg/ml ; 6.01e-07 mol/l	Pobremente soluble
6g n=6 X=S	-4.71	5.74e-03 mg/ml ; 1.96e-05 mol/l	Moderadamente soluble	-7.33	1.36e-05 mg/ml ; 4.64e-08 mol/l	Pobremente soluble

6h n=6 X=Se	-4.99	3.51e-03 mg/ml ; 1.03e-05 mol/l	Moderad amente soluble	-6.78	5.61e-05 mg/ml ; 1.65e-07 mol/l	Pobrement e soluble
-----------------------	-------	------------------------------------	------------------------------	-------	------------------------------------	------------------------

Existen varios parámetros de absorción, distribución y metabolismo que pueden evaluarse en el contexto de la farmacocinética (Tabla 9). También se incluyen otros modelos de clasificación que se enfocan en determinar la probabilidad de que una molécula pequeña se convierta en un sustrato o inhibidor de proteínas que regulan importantes comportamientos farmacocinéticos.⁵⁸

Tabla 9. Farmacocinética de los derivados del 4-aminofenol **6a-h**

Compuesto	Absorción GI	Permeable BBB	Substrat o P-gp	Inhib .CYP1A2	Inhib. CYP2C19	Inhib. CYP2C9	Inhib CYP2D6	Inhib. CYP3A4
6a n=3 X=S	Alta	No	No	Sí	Sí	Sí	No	No
6b n=3 X=Se	Alta	Sí	No	No	No	No	No	No
6c n=4 X=S	Alta	No	No	Sí	Sí	Sí	no	No
6d n=4 X=Se	Alta	Sí	No	No	No	No	No	No
6e n=5 X=S	Alta	No	No	Sí	Sí	Sí	No	No
6f n=5 X=Se	Alta	Sí	No	No	Sí	Sí	No	No
6g n=6 X=S	Alta	No	No	Sí	Sí	Sí	No	Sí
6h n=6 X=Se	Alta	No	No	No	No	Sí	No	No

La absorción gastrointestinal la podemos definir como una absorción mediata, misma que ocurre cuando el fármaco necesita atravesar barreras para llegar al plasma, caso contrario en la absorción inmediata que ocurre cuando un fármaco se administra de manera intravenosa y pasa directamente al plasma.

Cada fármaco tiene características de absorción que limitan su rapidez en alcanzar la biofase (medio en el que interactúa con los receptores para producir la acción), así como la cantidad o concentración alcanzada en dicha fase, lo que determina su biodisponibilidad, que es el porcentaje de fármaco que llega a la circulación general después de su administración. La mucosa intestinal, que está

⁵⁸ Montanari, F.; Ecker, G. F. (2015) Prediction of drug-ABC-transporter interaction—Recent advances and future challenges. (pp. 17–26)

compuesta por tres capas diferentes: la mucosa muscular, la lámina propia y la capa de células epiteliales, es donde se realiza la absorción de nutrientes y medicamentos.

Los derivados del 4-aminofenol son moléculas principalmente hidrofílicas, por lo tanto, la difusión en agua es la primera barrera que estas moléculas logran pasar. La segunda barrera de acuerdo con las características de nuestras moléculas es el peso molecular y/o volumen. La barrera física es el resultado de las uniones estrechas y del carácter lipídico de la membrana celular, siendo las uniones estrechas la principal barrera física que limita la absorción de los compuestos de interés farmacéutico debido a su pequeño tamaño de poro (de apenas 0.4-0.8 nm en humanos) y a que corresponde sólo al 0.01% del total del área superficial del intestino.⁵⁹ Las moléculas en cuestión no tienen un peso ni volumen que impida su paso a través de las barreras físicas del intestino, por lo tanto, pueden absorberse adecuadamente, incluso atravesando las membranas lipídicas.

La BHE consiste en una única capa continua de células endoteliales capilares cerebrales con uniones estrechas, lo que limita el libre intercambio de xenobióticos entre la sangre y el SNC a través de la penetración paracelular. Se puede observar que los compuestos con el grupo selenocianato pueden atravesar la BHE.

Las células del epitelio intestinal, túbulo renal, placenta, testículos y barrera hematoencefálica (BHE) expresan diversos tipos de proteínas transportadoras que sirven para bombear fuera de la célula sustancias potencialmente tóxicas, como, por ejemplo, fármacos⁶⁰. Una de estas proteínas es la Pgp, esta proteína tiene como misión transportar azúcares, péptidos, polisacáridos, nucleósidos, proteínas y algunos fármacos desde el interior al exterior de la célula, obteniendo la energía necesaria para este transporte, contra gradiente de concentración, de la hidrólisis del ATP.⁶¹ Los compuestos **6a-h** no son sustrato de esta proteína.

Por último, otro de los parámetros farmacocinéticos es la inhibición de los citocromos. El Citocromo P450 (CYP-450) es una familia de homoproteínas que puede encontrarse en una amplia gama de organismos, desde bacterias hasta mamíferos. Son las enzimas encargadas del metabolismo de una amplia gama de xenobióticos (fármacos, pesticidas, esteroides y alcaloides) y de sustancias producidas por el propio organismo (esteroides, sales biliares, vitaminas liposolubles A y D, alcaloides endógenos, etc.), de las cuales se han identificado más de 2,000 isoformas. La familia CYP-450 más importante para el uso humano incluye las siguientes: CYP1, CYP8, CYP3, CYP4, CYP5, CYP6, CYP7, CYP8, CYP11, CYP17, CYP19, CYP20, CYP21,

⁵⁹ Ruiz, D.; Baltazar, E.; Espinosa, J.; Martínez, I.; Beltrán, A.; Alejo, J. (2012). "Técnicas de complejidad variable para evaluar la absorción de fármacos". (pp 19 - 20)

⁶⁰ A.H. Schinkel. The physiological function of drug-transporting P-glycoproteins. *Semin Cancer Biol*, **1997**, 8, 161-170

⁶¹ Schinkel, A.; Mayer, U.; Wagenaar, E.; Mol, C.; Van Deemter, L.; Smit, J. . Normal viability and altered pharmacokinetics in mice lacking mdr1-type (drug-transporting) P-glycoproteins. *Proc Natl Acad Sci U S A*. **1997**, 94, 4028-4033

CYP24, CYP26, CYP27, CYP39, CYP46 y CYP51. que metaboliza una gran cantidad de medicamentos.⁶²

En la Tabla 9, observamos que los compuestos **6a-h** son capaces de inhibir algunos de estos citocromos, lo cual, representa una desventaja en el momento de decidir que sean oportunos para la elaboración de un fármaco. Los compuestos derivados de tiocianato **6a**, **6c**, **6e** y **6g** son capaces de inhibir el CYP1A2, por lo que podemos deducir que es este grupo podría inhibir la función de esta enzima, misma que se encarga de la metabolización de metilxantinas y de algunos fármacos conocidos.

En el caso de la enzima CYP2C19 y CYP2C9, las cuales los compuestos que tienen el grupo tiocianato las inhiben representaría un problema para las mismas moléculas, ya que, al haber inhibición de más de un citocromo, esto representaría un problema para su metabolización en caso de que estos sean sustratos específicos de esos CYP, debido a que la concentración plasmática podrá ser elevada al no haber CYP que se encarguen de metabolizarlos eficientemente, y el mismo caso aplica para fármacos que se administren y sean sustratos específicos de estas enzimas.

Por último, las enzimas CYP2D6 y CYP3A4 no se ven afectadas principalmente por los derivados del 4-aminofenol (salvo CYP3A4 por el **6g**) Las moléculas **6b** y **6d** son las que arrojan mejores valores y que pueden experimentar una alta absorción gastrointestinal, parámetro muy importante ya que es la principal vía de absorción que tienen los fármacos suministrados mediante vía oral. No son sustratos de la P-Gp y no inhiben a alguna isoenzima CYP.

Finalmente, se utilizó PASS online, un programa diseñado para evaluar el potencial biológico general de una molécula similar a un fármaco basado en la estructura del compuesto, este programa predice simultáneamente varias actividades biológicas. La probabilidad de que el compuesto estudiado permanezca en la subclase de compuestos activos es estimada por el valor de PA, mientras que el valor de Pi es estimado por la probabilidad de que el compuesto estudiado permanezca en la subclase de compuestos inactivos. De acuerdo a la presente tesis, se busca que nuestras moléculas puedan actuar como agentes antimicrobianos. Los hallazgos de este análisis toman valores en donde un PA > 0.3 es considerado como bueno y un PA > 0.7 representa una mayor tasa de éxito según la predicción, por lo tanto, se discriminaron resultados de acuerdo a este criterio para elaborar las siguientes tablas (Tablas 10-17). Los compuestos arrojaron valores en donde tienen su utilidad al tener una predicción para ser utilizados como antineoplásicos, antiesquémicos, inhibidor de la cutinasa, etc; pero dentro del margen de actividad de interés se encuentra el uso como antiparasitario, antifúngico y antihelmítico en valores aceptables para **6a**, antiesquistosomal para **6b**, antiparasitario, antiesquistosomal, antifúngico y antihelmítico para **6c**, **6g** y **6e**, antiesquistosomal para **6d** y **6h**, y antiviral como única

⁶² Jaimes, J.; De Montesinos, A.; Barbosa, R. E.; Moreno S. G.; Rodríguez, D.; Ramos, T.; Ocharán, M. E.; Toscano, J.; Beltrán, O. (2014). "El Citocromo P-450" (pp 250 - 252)

posibilidad en niveles por debajo de lo aceptable para **6f**, sin considerarse la actividad como antiviral para los demás compuestos en donde se presenta.

Tabla 10: Análisis de la plataforma PassOnline del compuesto **6a**

PA	PI	Actividad
0,878	0,006	Antiisquémico, cerebral
0,719	0,005	Antiparasitario
0,648	0,002	Anti-Escostomía
0,558	0,029	Antianginoso
0,541	0,019	Inhibidor de la cutinasa
0,546	0,024	Antifúngico
0,519	0,004	Sustratos CYP2B2
0,505	0,021	Sustrato FMO1
0,485	0,004	Insecticida
0,569	0,109	Inhibidor de la aspulvinona dimetililtransferasa
0,526	0,068	Antiseborreico
0,467	0,008	Antihelmitico
0,509	0,060	Citoprotector
0,506	0,067	Inhibidor de la peroxidasa NADPH
0,443	0,006	Tratamiento de la insuficiencia cardiaca
0,447	0,012	Pediculicidio
0,443	0,017	Antiisquémico
0,525	0,102	Inhibidor de la acrocilindropepsina
0,525	0,102	Inhibidor de la quimosina
0,525	0,102	Inhibidor de la sacaroropepsina
0,449	0,029	Anestésico general
0,545	0,130	Inhibidor de la ubiquinol-citocromo-c reductasa
0,450	0,045	Inmunoestimulante
0,464	0,069	Inhibidor de la alquenilglicerofosocolina hidrolasa
0,414	0,020	Inhibidor de la linoleoil-CoA desaturasa
0,405	0,012	Sustrato CYP2B1
0,413	0,024	Sustrato CYP1A1
0,477	0,089	Sustrato CYP3A2
0,380	0,026	Quimioprotectora
0,398	0,045	Antiulceroso
0,396	0,050	Sustrato CYP1A
0,417	0,079	Inhibidor de la lisina 2,3-aminomutasa
0,396	0,057	Inhibidor de la N-acetilneuraminato 7-O(o 9-O)-acetiltransferasa

0,477	0,142	Protector mucomembranoso
0,392	0,058	Sustrato CYP2B5
0,357	0,027	CYP2B10 sustrato
0,371	0,047	Inhibidor de la nitrito reductasa (formador de NO)
0,312	0,003	Inhibidor de la alfa desmetilasa de lanosterol 14
0,355	0,153	Antiviral (Piccarnovirus)
0,319	0,121	Sustrato GST A
0,329	0,139	Inhibidor de la clordecona reductasa
0,353	0,164	Inhibidor de la proteína disulfuro reductasa (glutación)

Tabla 11: Análisis de la plataforma PassOnline para el compuesto **6b**

PA	PI	Actividad
0,959	0,002	Antineoplásico (cáncer de pulmón de células no pequeñas)
0,938	0,001	Quimio protectora
0,931	0,005	Antineoplásico
0,886	0,003	Antioxidante
0,729	0,020	Potenciador de expresión TP53
0,627	0,008	Antineoplásico (cáncer de pulmón)
0,600	0,003	Antiesquistosomal
0,592	0,010	Quimio preventivo
0,556	0,005	Antineoplásico (leucemia linfocítica)
0,539	0,034	Agonista de la apoptosis
0,509	0,018	Anticancerígeno
0,525	0,126	Inhibidor de la aspulvinona dimetililtransferasa
0,413	0,023	Antileucémico
0,482	0,121	Inhibidor de la sacaroropepsina
0,482	0,121	Inhibidor de la quimosina
0,482	0,121	Inhibidor de la acrocilindropepsina
0,352	0,014	Sustrato CYP2B2
0,421	0,087	Tratamiento de afecciones preneoplásicas
0,344	0,023	Eliminador de radicales libres
0,335	0,035	CYP2B10 sustrato
0,350	0,063	Inmunoestimulante
0,356	0,070	Sustrato CYP2B5
0,342	0,058	Inhibidor de la nitrito reductasa (formador de NO)
0,444	0,177	Inhibidor de la ubiquinol-citocromo-c reductasa
0,310	0,044	Inhibidor de la miosina ATPasa
0,341	0,107	Inhibidor de la alquenilglicero fosfolina hidrolasa

0,347	0,189	Estimulante de la agregación plaquetaria
0,307	0,179	Citoprotector
0,329	0,202	Inhibidor de la 5-O-(4-cumaroil)-D-quinato 3'-monooxigenasa
0,301	0,186	Inhibidor de la 1,4-lactonasa
0,312	0,204	Inhibidor del factor D del complemento
0,310	0,208	Inhibidor de la glicosilfosfatidilinositol fosfolipasa D

Tabla 12: Análisis de la plataforma PassOnline del compuesto **6c**

PA	PI	Actividad
0,883	0,006	Antiisquémico, cerebral
0,774	0,004	Antiparasitario
0,647	0,002	Antiesquistosomal
0,602	0,015	Inhibidor de la cutinasa
0,571	0,008	Sustrato FMO1
0,587	0,035	Citoprotector
0,551	0,003	Insecticida
0,538	0,004	Sustrato CYP2B2
0,553	0,023	Antifúngico
0,498	0,006	Antihelmíntico
0,523	0,037	Antianginoso
0,540	0,054	Sustrato CYP3A2
0,483	0,026	Antiulceroso
0,511	0,059	Inhibidor de la alquenilglicerofosfocolina hidrolasa
0,462	0,027	Anestésico general
0,438	0,017	Antiisquémico
0,426	0,007	Tratamiento de la insuficiencia cardíaca
0,428	0,010	Sustrato CYP2B1
0,421	0,020	Quimioprotectora
0,525	0,126	Inhibidor de la aspulvinona dimetililtransferasa
0,416	0,017	Pediculicidio
0,438	0,047	Inmunoestimulante
0,449	0,067	Inhibidor de la lisina 2,3-aminomutasa
0,461	0,080	Inhibidor de la peroxidasa NADPH
0,482	0,121	Inhibidor de la quimosina
0,482	0,121	Inhibidor de la acrocilindropepsina
0,482	0,121	Inhibidor de la sacaroropepsina

Tabla 13: Análisis de la plataforma PassOnline del compuesto **6d**

PA	PI	Actividad
0,972	0,002	Antineoplásico (cáncer de pulmón de células no pequeñas)
0,936	0,002	Antioxidante
0,934	0,001	Quimio protectora
0,861	0,006	Antineoplásico
0,725	0,005	Antineoplásico (cáncer de pulmón)
0,695	0,027	Potenciador de expresión TP53
0,644	0,008	Quimio preventivo
0,601	0,003	Antiesquistosomal
0,588	0,013	Anticancerígeno
0,519	0,037	Agonista de la apoptosis
0,410	0,017	Eliminador de radicales libres
0,448	0,074	Tratamiento de afecciones preneoplásicas
0,362	0,012	Sustrato CYP2B2
0,481	0,146	Inhibidor de la aspulvinona dimetililtransferasa
0,355	0,027	CYP2B10 sustrato
0,439	0,142	Inhibidor de la quimosina
0,439	0,142	Inhibidor de la acrocilindropepsina
0,439	0,142	Inhibidor de la sacaroropepsina
0,352	0,063	Inmunoestimulante
0,375	0,094	Inhibidor de la alquenilglicerofosfocolina hidrolasa
0,314	0,070	Inhibidor de la nitrito reductasa (formador de NO)
0,323	0,084	Sustrato CYP2B5
0,375	0,137	Inhibidor de la azúcar-fosfatasa
0,290	0,055	Inhibidor de la miosina ATPasa
0,400	0,178	Inhibidor de la poliporopepsina
0,384	0,209	Inhibidor de la ubiquinol-citocromo-c reductasa

Tabla 14: Análisis de la plataforma PassOnline del compuesto **6e**

PA	PI	Actividad
0,877	0,007	Antiisquémico, cerebral
0,779	0,004	Antiparasitario
0,640	0,002	Antiesquistosomal
0,649	0,013	Inhibidor de la cutinasa
0,582	0,007	Sustrato FMO1
0,598	0,031	Citoprotector

0,552	0,003	Insecticida
0,569	0,022	Antifúngico
0,513	0,004	Sustrato CYP2B2
0,503	0,005	Antihelmítico
0,549	0,053	Inhibidor de la alquenilglicerofosfocolina hidrolasa
0,541	0,054	Sustrato CYP3A2
0,502	0,023	Antiulceroso
0,516	0,039	Antianginoso
0,469	0,026	Anestésico general
0,442	0,010	Sustrato CYP2B1
0,435	0,014	Pediculicidio
0,462	0,043	Inmunoestimulante
0,476	0,058	Inhibidor de la lisina 2,3-aminomutasa
0,516	0,106	Inhibidor de la acrocilindropepsina
0,516	0,106	Inhibidor de la sacaroropepsina
0,516	0,106	Inhibidor de la quimosina
0,425	0,019	Quimio protectora
0,424	0,019	Antiisquémico
0,394	0,008	Tratamiento de la insuficiencia cardíaca
0,450	0,068	Benzoate-CoA ligase inhibitor
0,396	0,016	CYP2B10 sustrato
0,513	0,145	Inhibidor de la ubiquinol-citocromo-c reductasa
0,399	0,058	Inhibidor de la alquenilglicerofosfoetanolamina hidrolasa
0,443	0,105	Inhibidor de la azúcar-fosfatasa
0,429	0,094	Inhibidor de la gliceril-éter monooxigenasa
0,481	0,146	Inhibidor de la aspulvinona dimetililtransferasa
0,464	0,134	Inhibidor de la poliporopepsina
0,418	0,095	Inhibidor de la peroxidasa NADPH
0,325	0,009	Antisecretor gástrico
0,349	0,034	Inhibidor de la linoleoil-CoA desaturasa
0,338	0,029	Anestésico
0,400	0,092	Inhibidor de la alquillacetilglicerofosfatasa
0,401	0,095	Eliminador de oxígeno
0,342	0,037	Estimulante del factor 2 relacionado con NF-E2
0,367	0,065	Inhibidor de la fumcosterol-epóxido liasa
0,336	0,039	Sustrato monooxigenasa que contiene flavina
0,392	0,100	Antiviral (Rinovirus)
0,323	0,032	Agonista de TRPA1

0,329	0,044	Sustrato CYP1A1
0,385	0,102	Leucopoyesis estimulante
0,377	0,096	Sustrato GST A
0,389	0,116	Tratamiento de la mucositis
0,367	0,101	Antiseborreico
0,322	0,059	Sustrato FMO3
0,368	0,109	Inhibidor de la carboxipeptidasa Taq
0,356	0,102	Sustrato CYP2A1
0,319	0,067	Inhibidor de la 4-hidroximandelato oxidasa
0,336	0,086	Inhibidor de la N-acetilneuraminato 7-O(o 9-O)-acetiltransferasa
0,307	0,060	Sustrato CYP2B
0,328	0,082	Potenciador de la expresión de HMOX1
0,314	0,070	Inhibidor de la nitrito reductasa (formador de NO)
0,264	0,024	Inhibidor de la aldehído deshidrogenasa
0,323	0,084	Sustrato CYP2B5
0,407	0,169	Protector mucomembranoso
0,372	0,135	Antiviral (Piccarnovirus)
0,339	0,104	Agonista de la apoptosis
0,304	0,082	Inhibidor de la glucano 1,4-alfa-maltotrihidrolasa

Tabla 15: Análisis de la plataforma PassOnline del compuesto **6f**

PA	PI	Actividad
0,969	0,002	Antineoplásico (cáncer de pulmón de células no pequeñas)
0,930	0,001	Quimio protectora
0,932	0,003	Antioxidante
0,852	0,007	Antineoplásico
0,713	0,005	Antineoplásico (cáncer de pulmón)
0,700	0,026	Potenciador de expresión TP53
0,645	0,008	Quimiopreventivo
0,595	0,003	Antiesquistosómico
0,590	0,013	Anticancerígeno
0,522	0,037	Agonista de la apoptosis
0,420	0,016	Eliminador de radicales libres
0,466	0,066	Tratamiento de afecciones preneoplásicas
0,373	0,022	CYP2B10 sustrato
0,472	0,125	Inhibidor de la quimosina
0,472	0,125	Inhibidor de la sacaroropepsina
0,472	0,125	Inhibidor de la acrocilindropepsina

0,349	0,014	Sustrato CYP2B2
0,403	0,085	Inhibidor de la alquenilglicerofosocolina hidrolasa
0,376	0,058	Inmunoestimulante
0,406	0,122	Inhibidor de la azúcar-fosfatasa
0,429	0,157	Inhibidor de la poliporoepsina
0,439	0,168	Inhibidor de la aspulvinona dimetililtransferasa
0,314	0,087	Sustrato FMO1
0,310	0,091	Inhibidor de la alquenilglicerofosfoetanolamina hidrolasa
0,410	0,195	Inhibidor de la ubiquinol-citocromo-c reductasa
0,322	0,116	Benzoate-CoA ligase inhibitor
0,332	0,130	Inhibidor de la carboxipeptidasa Taq
0,347	0,165	Antiviral (Rinovirus)
0,323	0,159	Citoprotector

Tabla 16: Análisis de la plataforma PassOnline del compuesto **6g**

PA	PI	Actividad
0,877	0,007	Antiisquémico, cerebral
0,779	0,004	Antiparasitario
0,640	0,002	Antiesquistosomal
0,649	0,013	Inhibidor de la cutinasa
0,582	0,007	Sustrato FMO1
0,598	0,031	Citoprotector
0,552	0,003	Insecticida
0,569	0,022	Antifúngico
0,513	0,004	Sustrato CYP2B2
0,503	0,005	Antihelmíntico
0,549	0,053	Inhibidor de la alquenilglicerofosocolina hidrolasa
0,541	0,054	Sustrato CYP3A2
0,502	0,023	Antiulceroso
0,516	0,039	Antianginoso
0,469	0,026	Anestésico general
0,442	0,010	Sustrato CYP2B1
0,435	0,014	Pediculicidio
0,462	0,043	Inmunoestimulante
0,476	0,058	Inhibidor de la lisina 2,3-aminomutasa
0,516	0,106	Inhibidor de la acrocilindroepsina
0,516	0,106	Inhibidor de la sacaroropepsina
0,516	0,106	Inhibidor de la quimosina

0,425	0,019	Quimioprotectora
0,424	0,019	Antiisquémico
0,394	0,008	Tratamiento de la insuficiencia cardíaca
0,450	0,068	Benzoate-CoA ligase inhibitor
0,396	0,016	CYP2B10 sustrato
0,513	0,145	Inhibidor de la ubiquinol-citocromo-c reductasa
0,399	0,058	Inhibidor de la alquenilglicerofosfoetanolamina hidrolasa
0,443	0,105	Inhibidor de la azúcar-fosfatasa
0,429	0,094	Inhibidor de la gliceril-éter monooxigenasa
0,481	0,146	Inhibidor de la aspulvinona dimetililtransferasa
0,464	0,134	Inhibidor de la poliporopepsina
0,418	0,095	Inhibidor de la peroxidasa NADPH
0,325	0,009	Antisecretor gástrico
0,349	0,034	Inhibidor de la linoleoil-CoA desaturasa
0,338	0,029	Anestésico
0,400	0,092	Inhibidor de la alquillacetilglicerofosfatasa
0,401	0,095	Eliminador de oxígeno
0,342	0,037	Estimulante del factor 2 relacionado con NF-E2
0,367	0,065	Inhibidor de la fumcosterol-epóxido liasa
0,336	0,039	Sustrato monooxigenasa que contiene flavina
0,298	0,004	Inhibidor de la alfa desmetilasa de lanosterol 14
0,392	0,100	Antiviral (Rinovirus)
0,323	0,032	Agonista de TRPA1
0,329	0,044	Sustrato CYP1A1
0,385	0,102	Leucopoyesis estimulante
0,377	0,096	Sustrato GST A
0,389	0,116	Tratamiento de la mucositis
0,367	0,101	Antiseborreico
0,322	0,059	Sustrato FMO3
0,368	0,109	Inhibidor de la carboxipeptidasa Taq
0,356	0,102	Sustrato CYP2A1
0,319	0,067	Inhibidor de la 4-hidroximandelato oxidasa
0,336	0,086	Inhibidor de la N-acetilneuraminato 7-O(o 9-O)-acetiltransferasa
0,307	0,060	Sustrato CYP2B
0,328	0,082	Potenciador de la expresión de HMOX1
0,314	0,070	Inhibidor de la nitrito reductasa (formador de NO)
0,323	0,084	Sustrato CYP2B5
0,407	0,169	Protector mucomembranoso

0,372	0,135	Antiviral (Piccarnovirus)
0,339	0,104	Agonista de la apoptosis

Tabla 17: Análisis de la plataforma PassOnline del compuesto **6h**

PA	PI	Actividad
0,969	0,002	Antineoplásico (cáncer de pulmón de células no pequeñas)
0,930	0,001	Quimio protectora
0,932	0,003	Antioxidante
0,852	0,007	Antineoplásico
0,713	0,005	Antineoplásico (cáncer de pulmón)
0,700	0,026	Potenciador de expresión TP53
0,645	0,008	Quimio preventivo
0,595	0,003	Antiesquistosomal
0,590	0,013	Anticancerígeno
0,522	0,037	Agonista de la apoptosis
0,420	0,016	Eliminador de radicales libres
0,466	0,066	Tratamiento de afecciones preneoplásicas
0,373	0,022	CYP2B10 sustrato
0,472	0,125	Inhibidor de la quimosina
0,472	0,125	Inhibidor de la sacaroropepsina
0,472	0,125	Inhibidor de la acrocilindropepsina
0,349	0,014	Sustrato CYP2B2
0,403	0,085	Inhibidor de la alquenilglicerofosocolina hidrolasa
0,376	0,058	Inmunoestimulante
0,406	0,122	Inhibidor de la azúcar-fosfatasa
0,429	0,157	Inhibidor de la poliporoepsina
0,439	0,168	Inhibidor de la aspulvinona dimetililtransferasa
0,314	0,087	Sustrato FMO1
0,310	0,091	Inhibidor de la alquenilglicerofosfoetanolamina hidrolasa
0,410	0,195	Inhibidor de la ubiquinol-citocromo-c reductasa
0,322	0,116	Benzoate-CoA ligase inhibitor
0,332	0,130	Inhibidor de la carboxipeptidasa Taq
0,347	0,165	Antiviral (Rinovirus)
0,308	0,221	Sustrato CYP3A2

6. Parte experimental

Para la **cromatografía en capa fina** con fines cualitativos se emplearon placas cromatográficas de gel de sílice sobre aluminio (E. Merck Sílica gel 60 F₂₅₄) con un espesor de 0.25 nm. La visualización de los compuestos se llevó a cabo mediante exposición a luz UV ($\lambda = 254$ nm) e inmersión en revelador de vainillina, seguido de calentamiento: Vainillina (10%) en EtOH con H₂SO₄ al 1%.

Para la **cromatografía en columna** se empleó como relleno gel de sílice (E. Merck Sílica gel 60; tamaño de partícula 40–63 μ m), usando la fase móvil indicada en cada caso. La elución se efectuó por gravedad con una pequeña presión ejercida por una bomba de aire.

Los **puntos de fusión** se han medido en un aparato analógico Prendo modelo PF-420, tensión: 120 Vca, frecuencia: 60Hz, corriente: 3A, potencia: 360 W.

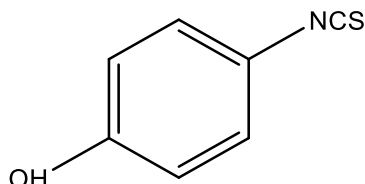
Los **espectros de RMN** se han registrado en espectrómetros *Bruker Avance-300* (300.1 MHz para ¹H y 75.5 MHz ¹³C); *Bruker Avance-500* y *Bruker Ascend 500* (500.13 MHz para ¹H y 125.77 MHz para ¹³C). Como disolventes deuterados se ha empleado CDCl₃, los espectros se han calibrado usando las señales del disolvente como referencias internas.⁶³ Los desplazamientos químicos (δ) se expresan en ppm, y las constantes de acoplamiento (*J*), en Hz. La asignación de las señales de los espectros de ¹H se ha realizado usando experimentos monodimensionales (¹H, ¹³C). Las abreviaturas empleadas en la descripción de la multiplicidad de las señales son: s (singulete), d (doblete), t (triplete), c (cuartete), quint (quintete), m (multiplete) dd (doble doblete), ddd (doble doblete de doblete), dt (doblete de triplete), td (triplete de doblete), sa (singulete ancho), da (doblete ancho), ta (triplete ancho).

Las **Propiedades Físicoquímicas y ADME** de los compuestos sintetizados se analizaron usando programas informáticos de libre acceso como SwissADME (<http://www.swissadme.ch/index.php>) en este programa obtenemos las propiedades físicoquímicas, farmacocinéticas, similitud con fármacos y compatibilidad con la química farmacéutica mediante los parámetros ADME, los cuales se evalúan de manera separada mediante métodos específicos. Molinspiration (<https://www.molinspiration.com>) ofrece herramientas quimioinformáticas y permite el cálculo de diversas propiedades necesarias en estudios QSAR lo que nos permite el acceso a predicciones teóricas de la actividad biológica de los compuestos sintetizados y PASS online (<https://www.way2drug.com/PASSOnline/index.php>) este es un software en donde nos proporciona predicciones simultaneas de varias actividades biológicas basadas en la estructura del compuesto.

⁶³ Fulmer, G.R.; Miller, A.J.M.; Sherden, N.H.; Gottlieb, H.E.; Nudelman, A.; Stoltz, B.M.; Bercaw, J.E.; Goldberg, K.I. NMR chemical shifts of trace impurities: common laboratory solvents, organics, and gases in deuterated solvents relevant to the organometallic chemist. *Organometallics* **2010**, 29, 2176–2179.

7. Metodología

Método para la síntesis del isotiocianato derivado del aminofenol.



4-Isotiocianato de fenol **4**

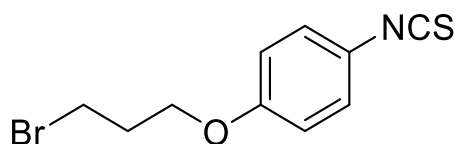
El 4-aminofenol comercial (500 mg. 0.00458 mol) se hizo reaccionar con K_2CO_3 (1.37 g. 0.0137 mol) y $CSCl_2$ (0.52 ml), en una mezcla de CH_2Cl_2 (12 ml) y H_2O (12 ml) a temperatura ambiente durante 2 h. Posteriormente se extrajo con CH_2Cl_2 y se secó con Na_2SO_4 . Se evaporó el disolvente y el compuesto se purificó en columna cromatográfica usando como fase móvil sílice y como fase móvil un sistema 8:2 hexano/ $AcOEt$. Se obtuvo un sólido amarillo. Rendimiento 671 mg (98%) Los datos espectroscópicos coinciden con los ya reportados en la literatura.⁶⁴

• Método general para la síntesis de los derivados α,ω -bromoalquilados

En un matraz se agregó el isotiocianato de fenol **4** (1 equiv) con K_2CO_3 (1.5 equiv) y acetonitrilo (5 mL). La mezcla se dejó en agitación vigorosa a t.a. durante 5 minutos. Posteriormente se le adicionó el correspondiente α,ω -dibromoalcano (4 equiv) y la reacción se mantuvo a 70°C durante 4 h.

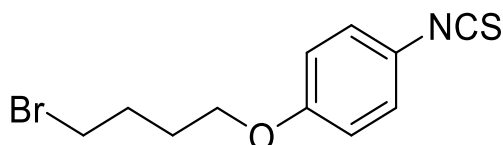
Finalizada la reacción se evaporó el exceso de acetonitrilo en el rotavapor. A continuación, se disolvió el producto de interés con diclorometano, la fase orgánica se lavó con salmuera (3x20 mL). El producto se purifica mediante cromatografía en columna (hexano- $AcOEt$ 8:2).

⁶⁴ Humeres, E.; Zucco, C.; Nunes, M.; Debacher, N.A.; Nunes, R. J. Hydrolysis of N-aryl thioncarbamate esters. Modified Marcus equation for reaction with asymmetric intrinsic barriers. *J. Phys. Org. Chem.* **2002**, 15, 570-575



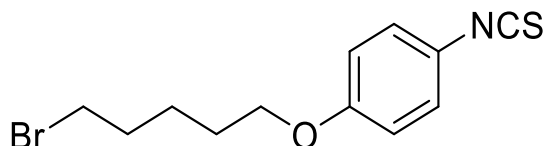
- 1-(3-bromopropoxy)-4-isotiocianatobenceno **5a**

Isotiocianato **4** (0.1 g, 0.66 mmol, 1 equiv); 1,3-dibromo (0.26 ml; 2.64 mmol, 4.0 equiv); K₂CO₃ (54 mg; 3.96 mmol, 1.5 eq) y MeCN (5mL). Se obtuvo el producto **3a** como un sólido de color amarillo. Rendimiento: 90 mg (52%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.14 (d, 2H, J = 8.9 Hz, H-3, H-5), 6.84 (d, 2H, H-2, H-6), 4.08 (t, 2H, J = 5.8 Hz H-1'), 3.58 (t, 2H, J = 6.4 Hz, H-3'), 2.30 (m, 2H H-2') ppm; ¹³C NMR (127.5 MHz, CDCl₃) δ 157.6 (C-1), 133.9 (NCS), 126.9 (C-2, C-6), 123.7 (C-4), 115.3 (C-3, C-5), 65.6 (C-1'), 32.0 (C-3'), 29.7 (C-2') ppm.



- 1-(4-bromobutoxi)-4-isotiocianatobenceno **5b**

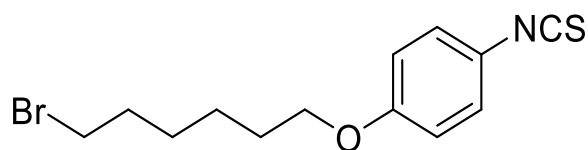
Isotiocianato **4** (0.1 g, 0.66 m mol, 1 eq); 1,4-dibromobutano (0.31 ml; 2.64 mmol, 4.0 equiv); K₂CO₃ (0.54 g; 3.96 mmol, 1.5 eq) y MeCN (5ml) para dar origen al producto **3b** como un sólido de color amarillo. Rendimiento: 93 mg (51%) . ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.16 (d, 2H, J = 8.9 Hz, H-3, H-5), 6.84 (d, 2H, H-2, H-6), 3.99 (t, 2H, J = 6.1 Hz H-1'), 3.49 (t, 2H, J = 6.6 Hz, H-4'), 2.07 (m, 2H, H-2'), 1.95 (m, 2H, H-3') ppm; ¹³C NMR (127.5 MHz, CDCl₃) δ 157.8 (C-1), 133.9 (NCS), 126.9 (C-2, C-6), 123.5 (C-4), 115.2 (C-3, C-5), 67.1 (C-1'), 33.5 (C-4'), 29.3 (C-2') 27.7 (C-3')ppm.



- 1-(5-bromopentoxi)-4-isotiocianatobenceno **5c**

Isotiocianato **4** (0.1 g, 0.66 mmol, 1 eq); 1,5-dibromopentano (0.42 ml; 0.31 mmol, 4.0 equiv); K₂CO₃ (0.65 g; 0.47 mmol, 1.5 eq) y MeCN (5ml) para dar origen al producto **3c** como un sólido de color amarillo. Rendimiento: 170 mg (73%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.14 (d, 2H, J = 8.8 Hz, H-3, H-5), 6.82 (d, 2H, H-2, H-6), 3.94 (t, 2H, J = 6.3 Hz H-1'), 3.43 (t, 2H, J = 6.7 Hz, H-5'), 1.92 (m, 2H, H-2'), 1.80 (m, 2H, H-4') 1.62 (m, 2H, H3')ppm; ¹³C NMR (127.5 MHz, CDCl₃) δ 157.9 (C-1), 133.9 (NCS), 126.9 (C-2,

C-6), 123.5 (C-4), 115.2 (C-3, C-5), 67.9 (C-1'), 32.3 (C-5'), 28.2 (C-2') 24.7 (C-4'), 22.6 (C-3') ppm.



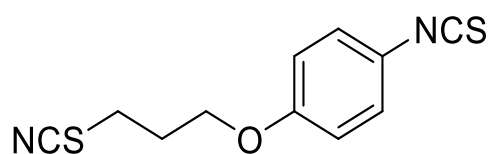
- 1-(6-bromohexoxi)-4-isotiocianatobenceno **5d**

Isotiocianato **4** (0.1 g, 0.66 mmol, 1 eq); 1,6-dibromohexano (0.40 ml; 2.64 mmol, 4.0 equiv); K₂CO₃ (0.64 g; 3.96 mmol, 1.5 eq) y MeCN (5ml) para dar origen al producto **3d** como un líquido de color amarillo. Rendimiento: 98 mg (54%) . ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.14 (d, 2H, J = 8.9 Hz, H-3, H-5), 6.82 (d, 2H, H-2, H-6), 3.93 (t, 2H, J = 6.4 Hz H-1'), 3.41 (t, 2H, J = 6.7 Hz ,H-6'), 1.89 (m, 2H, H-2'), 1.76 (m, 2H, H-5'), 1.49 (m, 4H, H-3', H-4') ppm; ¹³C NMR (127.5 MHz, CDCl₃) δ 158.0 (C-1), 133.8 (NCS), 126.9 (C-2, C-6), 123.4 (C-4), 115.2 (C-3, C-5), 68.0 (C-1'), 33.7 (C-6'), 32.5 (C-2') 28.9 (C-5'), 27.8 (C-3'), 25.2 (C-4') ppm.

- Método para la síntesis de los derivados de tiocianato

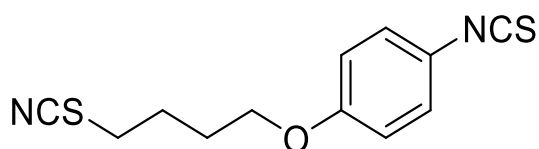
A una disolución de los productos **5a-d** (1 equiv.) en acetonitrilo se le añadió KSCN (1.5 equiv). La reacción se puso en agitación por 10 minutos hasta obtener una solución homogénea. La mezcla resultante se manuvo agitando y se lleva la temperatura a 70°C con reflujo durante 3 horas. La reacción se monitoreó con cromatografía en placa fina.

Finalizada la reacción, se evaporó el exceso de acetonitrilo en el rotavapor y se purificó por cromatografía en columna (hexano-AcOEt 9:1)



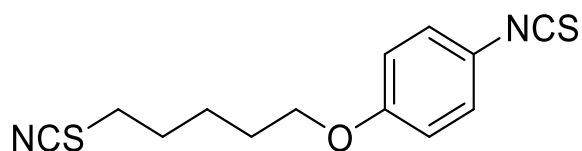
- 1-(3-tiocianatopropoxi)-4-isotiocianatobenceno **6a**

5a (0.1 g, 0.36 mmol, 1 equiv); KCNS (53 mg; 0.55 mmol, 1.5 eq) y MeCN (3 ml) Se obtuvo el producto **6a** como un sólido de color amarillo. Rendimiento: 65 mg (71%) ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.15 (d, 2H, $J = 7.7$ Hz, H-3, H-5), 6.83 (d, 2H, H-2, H-6), 4.09 (t, 2H, $J = 5.5$ Hz H-1'), 3.16 (t, 2H, $J = 6.9$ Hz ,H-3'), 2.30 (m, Hz H-2') ppm; ^{13}C NMR (127.5 MHz, CDCl_3) δ 157.2 (C-1), 133.9 (NCS), 126.9 (C-2, C-6), 123.9 (C-4), 115.2 (C-3, C-5), 111.8 (SCN), 64.8 (C-1'), 30.8 (C-3'), 29.3 (C-2') ppm.



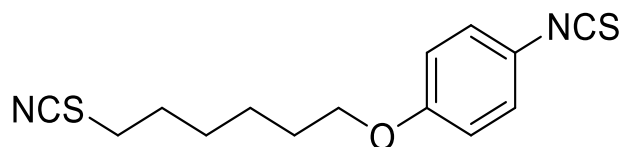
- 1-(4-tiocianatobutoxi)-4-isotiocianatobenceno **6c**

3b (0.1 g, 0.36 mmol, 1 equiv); KCNS (53 mg; 0.55 mol, 1.5 eq) y MeCN (3 ml) para dar origen al producto **4c** como un sólido de coloración amarillenta. Rendimiento: 0.065 g (73%) ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.14 (d, 2H $J = 7.5$ Hz, H-3, H-5), 6.81 (d, 2H, H-2, H-6), 3.98 (t, 2H, $J = 5.6$ Hz H-1'), 3.02 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, H-4'), 2.02 (m, 2H, H-2') 1.98 (m, 2H, H-3') ppm; ^{13}C NMR (127.5 MHz, CDCl_3) δ 157.5 (C-1), 133.7 (NCS), 126.9 (C-2, C-6), 123.5 (C-4), 115.1 (C-3, C-5), 112.0 (SCN), 67.1 (C-1'), 33.6 (C-4'), 27.3 (C-3') 26.7 (C-2') ppm.



- 1-(5-tiocianatopentoxi)-4-isotiocianatobenceno **6e**

3c (0.070 g, 0.24 mmol, 1 equiv); KCNS (0.035 g; 0.36 mmol, 1.5 eq) y MeCN (3 ml) para dar origen al producto **4e** como un sólido de coloración amarillenta. Rendimiento: 0.035 g (54%) ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.15 (d, 2H $J = 7.5$ Hz, H-3, H-5), 6.82 (d, 2H, H-2, H-6), 3.95 (t, 2H, $J = 6.1$ Hz H-1'), 2.97 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, H-5'), 1.91 (m, 2H, H-2') 1.83 (m, 2H, H-4'), 1.63 (m, 2H, H-3') ppm; ^{13}C NMR (127.5 MHz, CDCl_3) δ 157.8 (C-1), 133.3 (NCS), 126.9 (C-2, C-6), 123.5 (C-4), 115.2 (C-3, C-5), 112.2 (SCN), 67.6 (C-1'), 33.7 (C-5'), 29.6 (C-2') 28.4 (C-4'), 24.6 (C-3') ppm.

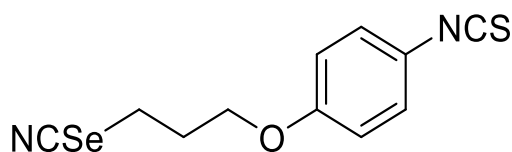


- 1-(6-tiocianatohexoxi)-4-isotiocianatobenceno **6g**

3d (0.1 g, 0.38 mmol, 1 equiv); KCNS (0.046 g; 0.47 mmol, 1.5 eq) y MeCN (3 ml) para dar origen al producto **4g** como un líquido de coloración amarillenta. Rendimiento: 0.069 g (75%) ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.13 (d, 2H $J = 7.7$ Hz, H-3, H-5), 6.81 (d, 2H, H-2, H-6), 3.92 (t, 2H, $J = 6.2$ Hz H-1'), 2.94 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, H-6'), 1.85 (m, 2H, H-2') 1.78 (m, 2H, H-5'), 1.50 (m, 4H, H-3', H-4') ppm; ^{13}C NMR (127.5 MHz, CDCl_3) δ 157.9 (C-1), 133.5 (NCS), 126.9 (C-2, C-6), 123.2 (C-4), 115.1 (C-3, C-5), 112.8 (SCN), 67.8 (C-1'), 33.8 (C-6'), 29.7 (C-2') 28.7 (C-5'), 27.5 (C-3'), 25.5 (C-4') ppm.

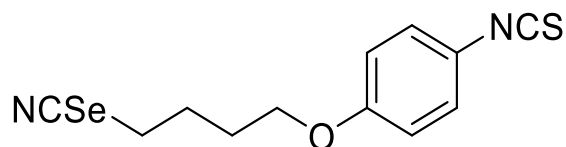
- Método para la síntesis de los derivados con SeCN

En un matraz recubierto con aluminio se agregó el correspondiente producto dibromado (0.1 g, 1 equiv). La reacción se mantuvo a 70° C durante dos horas, adicionando selenocianato de potasio y acetonitrilo (3 ml). Finalizada la reacción se evaporó el exceso de acetonitrilo en el rotavapor. A continuación, se disolvió el producto de interés con diclorometano y sílica para su posterior purificación mediante cromatografía en columna. (hexano-AcOEt 9:1). La columna se recubrió con aluminio para evitar la descomposición del producto.



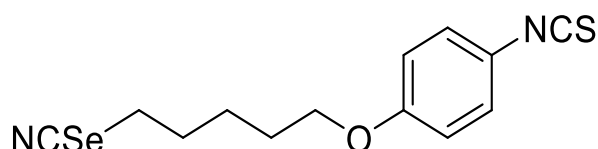
- 1-(3-selenocianatopropoxi)-4-isoticianatobenceno **6b**

3a (0.1 g, .36 mm, 1 equiv); KSeCN (0.079 g; 0.55 mmol, 1.5 equiv) y MeCN (3 ml) para dar origen al producto **4b** como un sólido de coloración anaranjada. Rendimiento: 0.067 g (61%) ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.15 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, H-3, H-5), 6.83 (d, 2H, H-2, H-6), 4.08 (t, 2H, $J = 5.9$ Hz H-1'), 3.26 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H, H-3'), 2.38 (m, $J = 5.9$ Hz 2H, H-2') ppm; ^{13}C NMR (127.5 MHz, CDCl_3) δ 157.1 (C-1), 134.0 (NCS), 127.0 (C-2, C-6), 124.0 (C-4), 115.2 (C-3, C-5), 101.5 (SeCN), 66.1 (C-1'), 30.0 (C-3'), 26.1 (C-2') ppm.



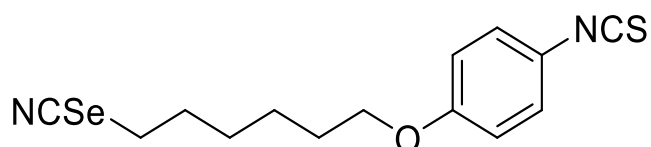
- 1-(4-selenocianatobutoxi)-4-isotiocianatobenceno **6d**

3b (0.1 g, 0.34 mmol, 1 eq); KSeCN (0.075 g; 0.52 mmol, 1.5 eq) y MeCN (3 ml) para dar origen al producto **4d** como un sólido de coloración anaranjada. Rendimiento: 0.083 g (76%) ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.16 (d, 2H J = 7.5 Hz, H-3, H-5), 6.82 (d, 2H, H-2, H-6), 3.99 (t, 2H, J = 5.6 Hz H-1'), 3.12 (t, J = 7.0 Hz, 2H, H-4'), 2.12 (m, 2H, H-2') 1.97 (m, 2H, H-3') ppm; ^{13}C NMR (127.5 MHz, CDCl_3) δ 157.6 (C-1), 134.0 (NCS), 127.0 (C-2, C-6), 123.7 (C-4), 115.2 (C-3, C-5), 101.2 (SeCN), 67.1 (C-1'), 29.1 (C-4'), 28.5 (C-2') 27.7 (C-3') ppm.



- 1-(5-selenocianatopentoxi)-4-isotiocianatobenceno **6f**

3c (0.085 g, 0.28 mmol, 1 eq); KSeCN (0.061 g; 0.42 mmol, 1.5 eq) y MeCN (3 ml) para dar origen al producto **4f** como un sólido de coloración anaranjada. Rendimiento: 0.052 g (56%) ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.13 (d, 2H J = 8.1 Hz, H-3, H-5), 6.81 (d, 2H, H-2, H-6), 3.94 (t, 2H, J = 6.1 Hz H-1'), 3.05 (t, J = 7.2 Hz, 2H, H-5'), 1.97 (m, 2H, H-2') 1.82 (m, 2H, H-4'), 1.61 (m, 2H, H-3') ppm; ^{13}C NMR (127.5 MHz, CDCl_3) δ 157.7 (C-1), 133.5 (NCS), 126.8 (C-2, C-6), 123.2 (C-4), 115.1 (C-3, C-5), 101.4 (SeCN), 67.6 (C-1'), 30.4 (C-5'), 29.1 (C-2') 28.2 (C-4'), 25.6 (C-3') ppm.



- 1-(6-selenocianatohexoxi)-4-isotiocianatobenceno **6h**

3d (0.1 g, 0.25 mmol, 1 eq); KSeCN (0.055 g; 0.38 mmol, 1.5 eq) y MeCN (3 ml) para dar origen al producto **4h** para dar un líquido de coloración amarillenta. Rendimiento: 0.060 g (65%) ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.14 (d, 2H J = 7.9 Hz, H-3, H-5), 6.82

(d, 2H, H-2, H-6), 3.93 (t, 2H, $J = 6.2$ Hz H-1'), 3.05 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, H-6'), 1.94 (m, 2H, H-2') 1.79 (m, 2H, H-5'), 1.51 (m, 4H, H-3', H-4') ppm; ^{13}C NMR (127.5 MHz, CDCl_3) δ 157.9 (C-1), 133.6 (NCS), 126.9 (C-2, C-6), 123.3 (C-4), 115.2 (C-3, C-5), 101.5 (SeCN), 67.9 (C-1'), 30.7 (C-6'), 29.3 (C-2') 28.8 (C-5'), 28.7 (C-3'), 25.3 (C-4') ppm.

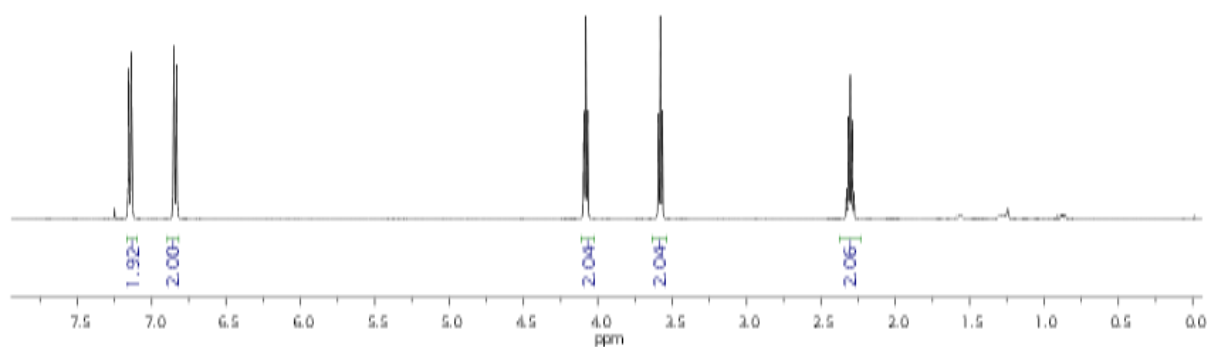


Figura 20. Espectro de ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) del producto **5a**.

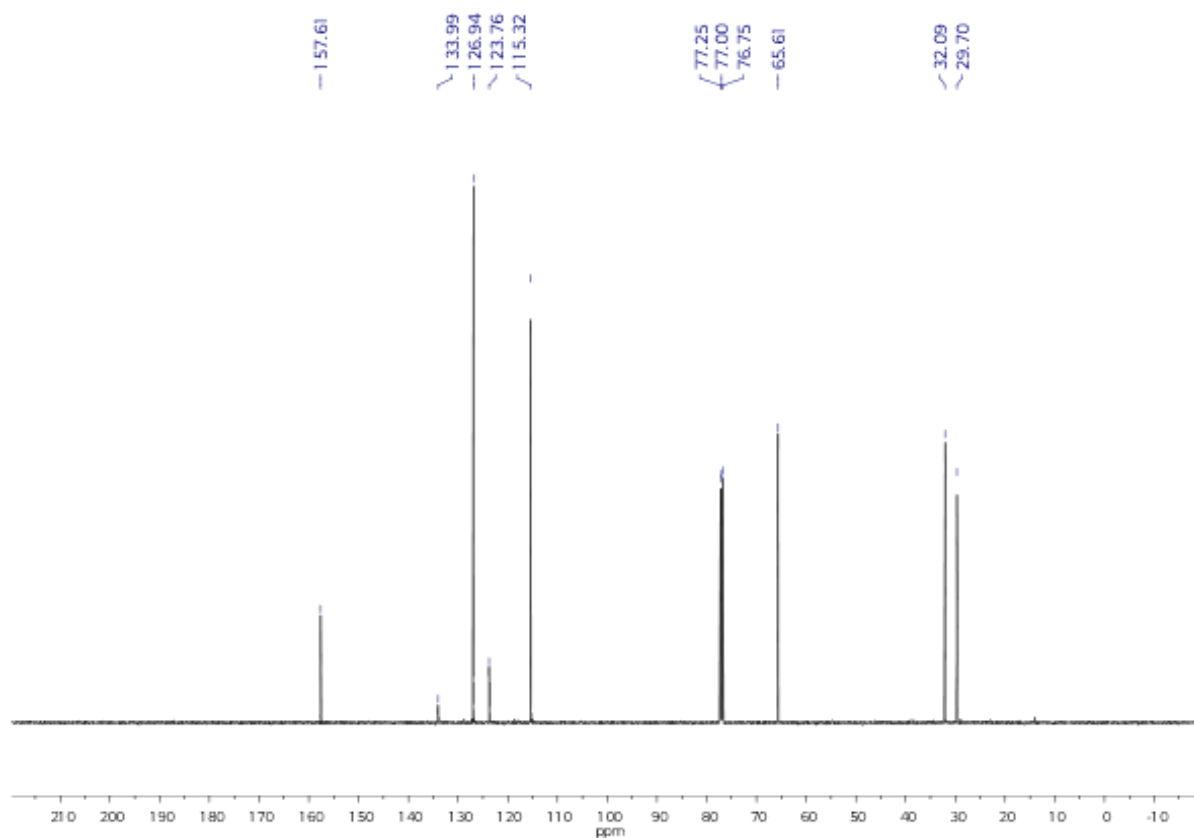


Figura 21. Espectro de ¹³C-RMN (127.5 MHz, CDCl₃) del producto **5a**.

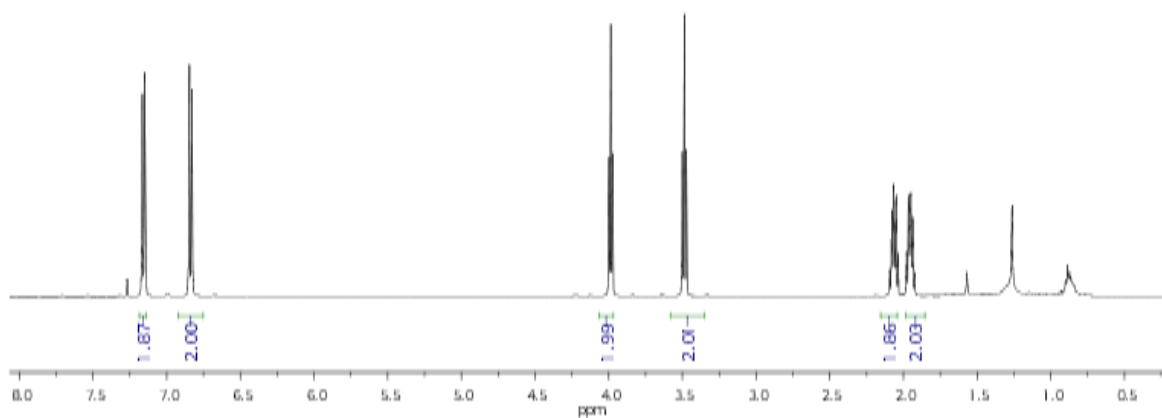


Figura 22. Espectro de ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) del producto **5b**.

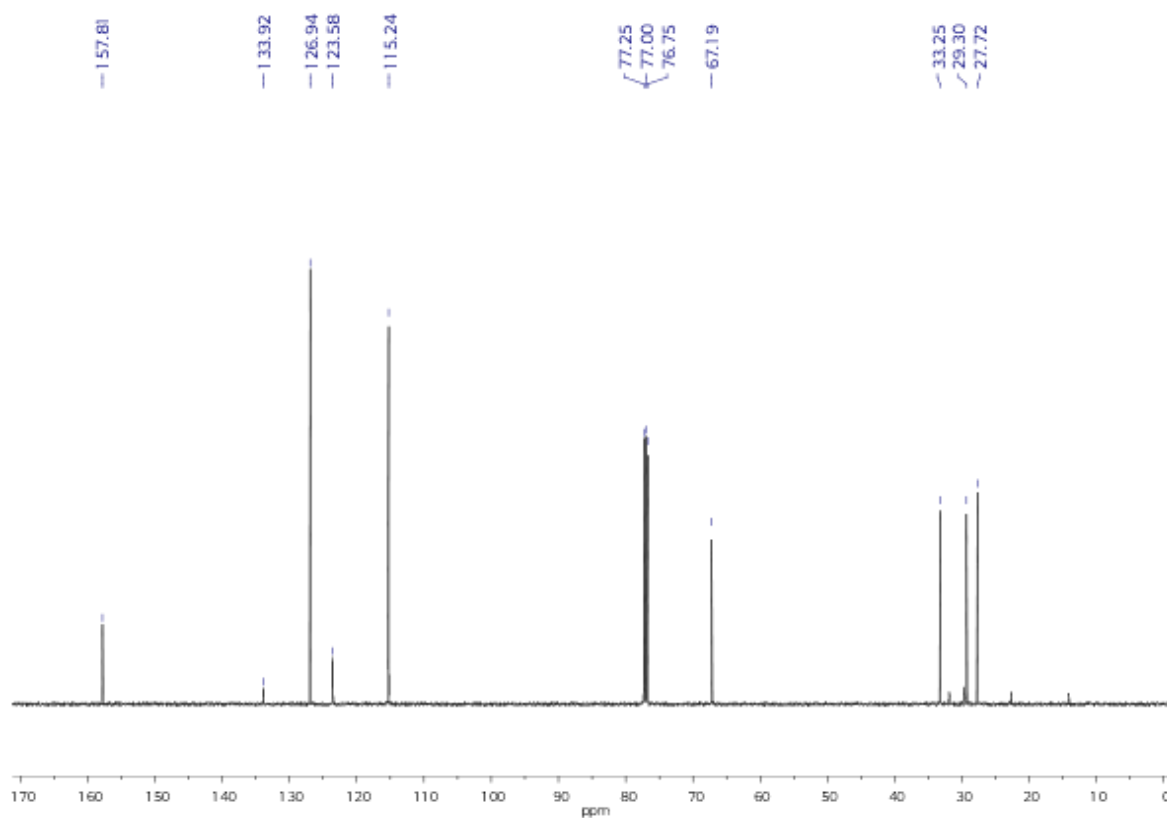


Figura 23. Espectro de ¹³C-RMN (127.5 MHz, CDCl₃) del producto **5b**.

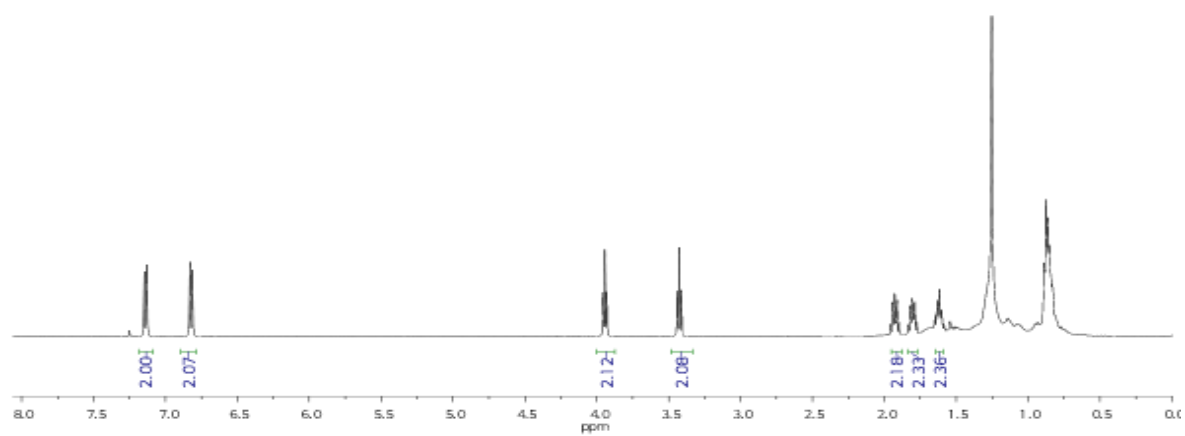


Figura 24. Espectro de ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) del producto **5c**.

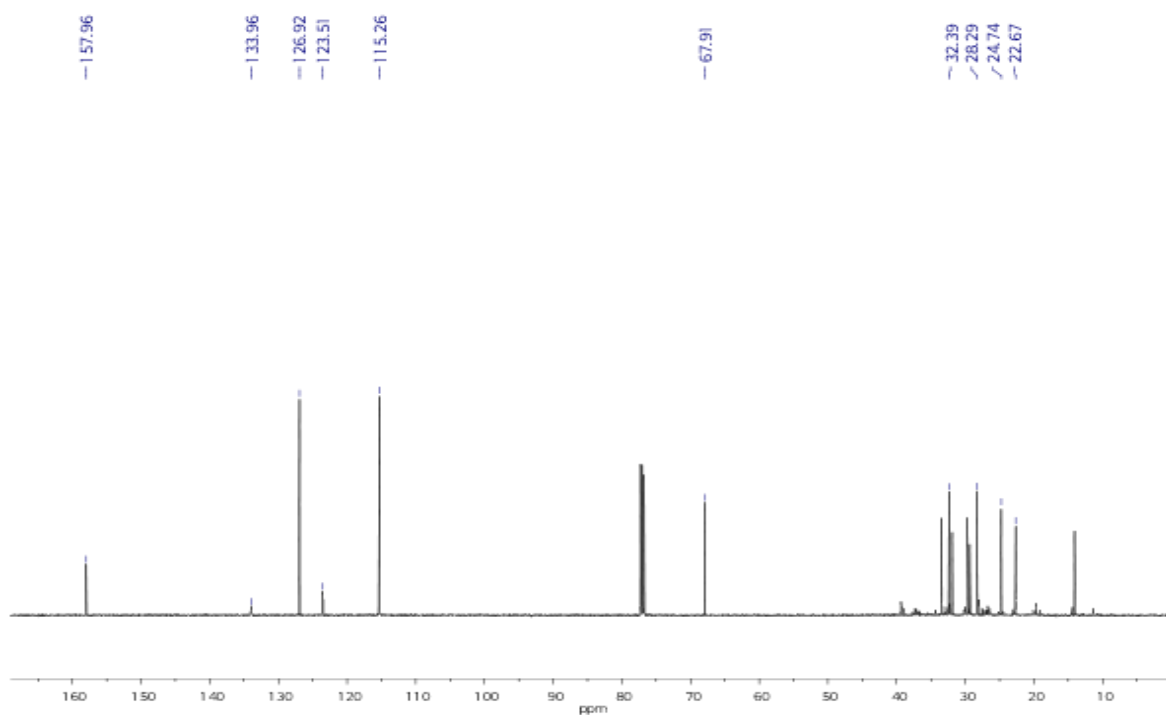


Figura 25. Espectro de ¹³C-RMN (127.5 MHz, CDCl₃) del producto **5c**.

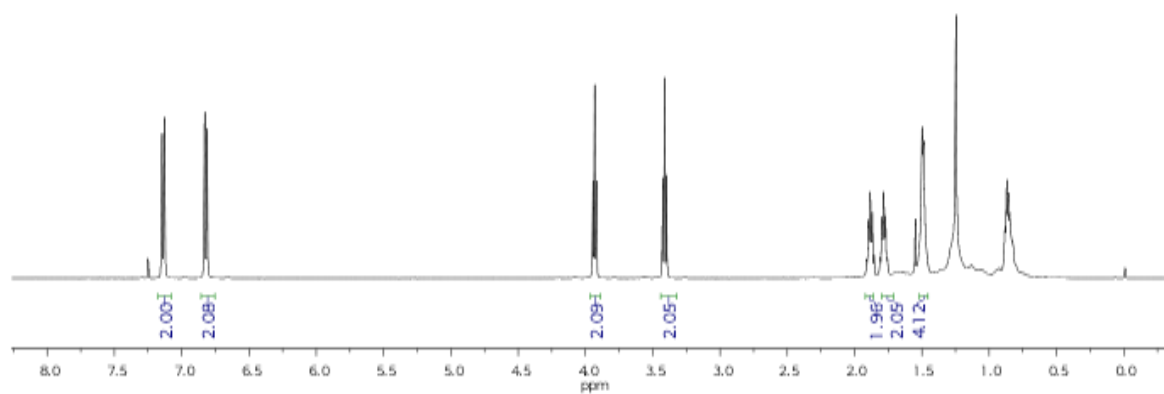


Figura 26. Espectro de ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) del producto **5d**.

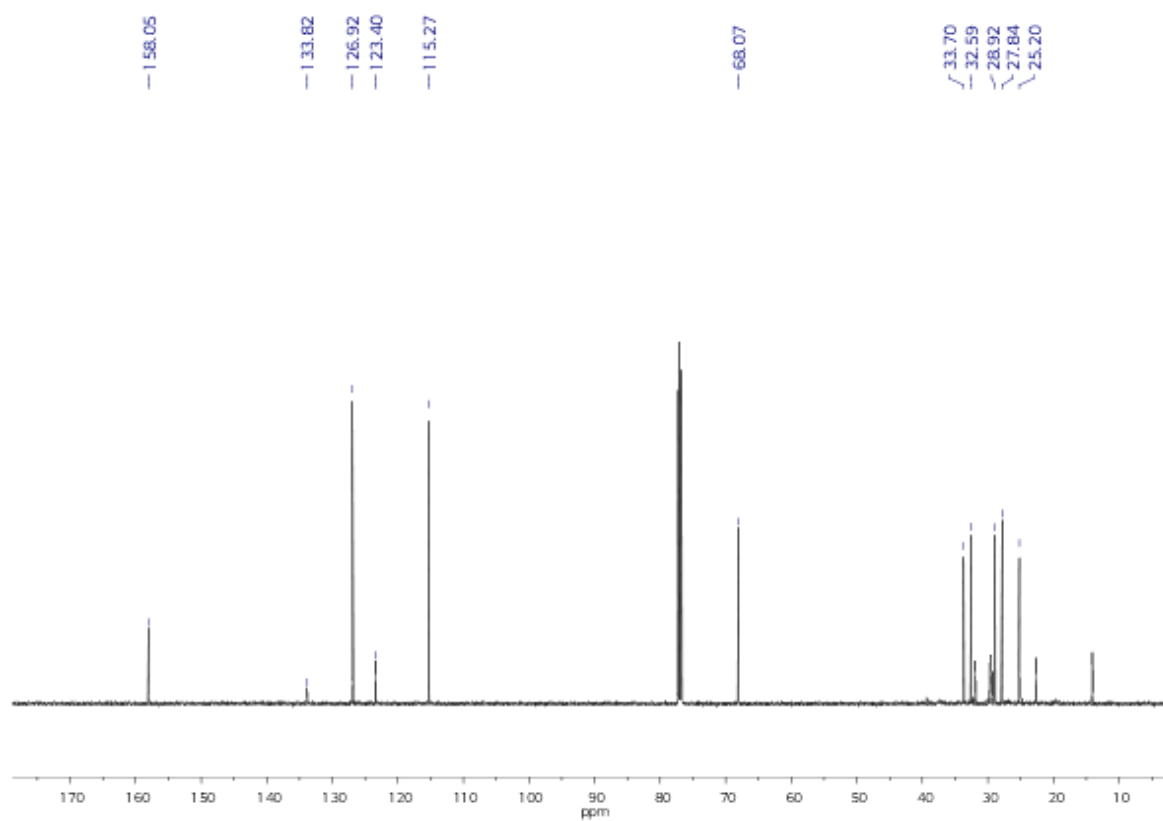


Figura 27. Espectro de ¹³C-RMN (127.5 MHz, CDCl₃) del producto **5d**.

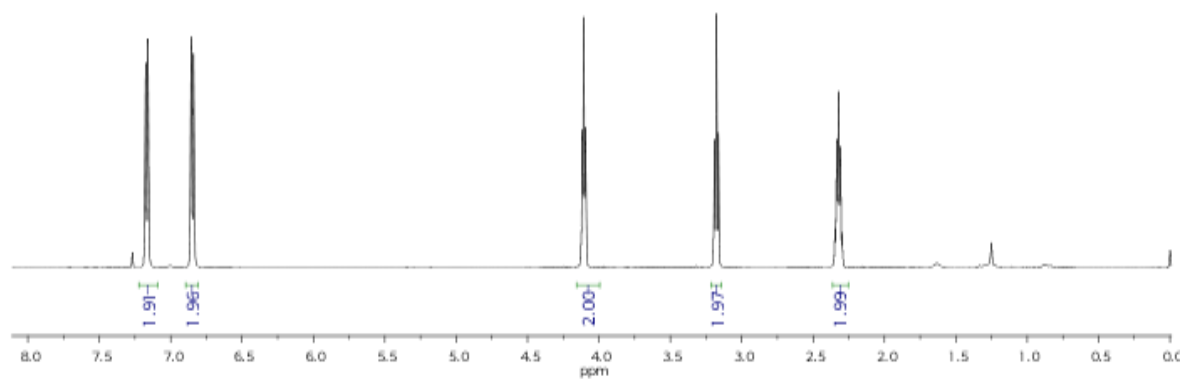


Figura 28. Espectro de ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) del producto **6a**

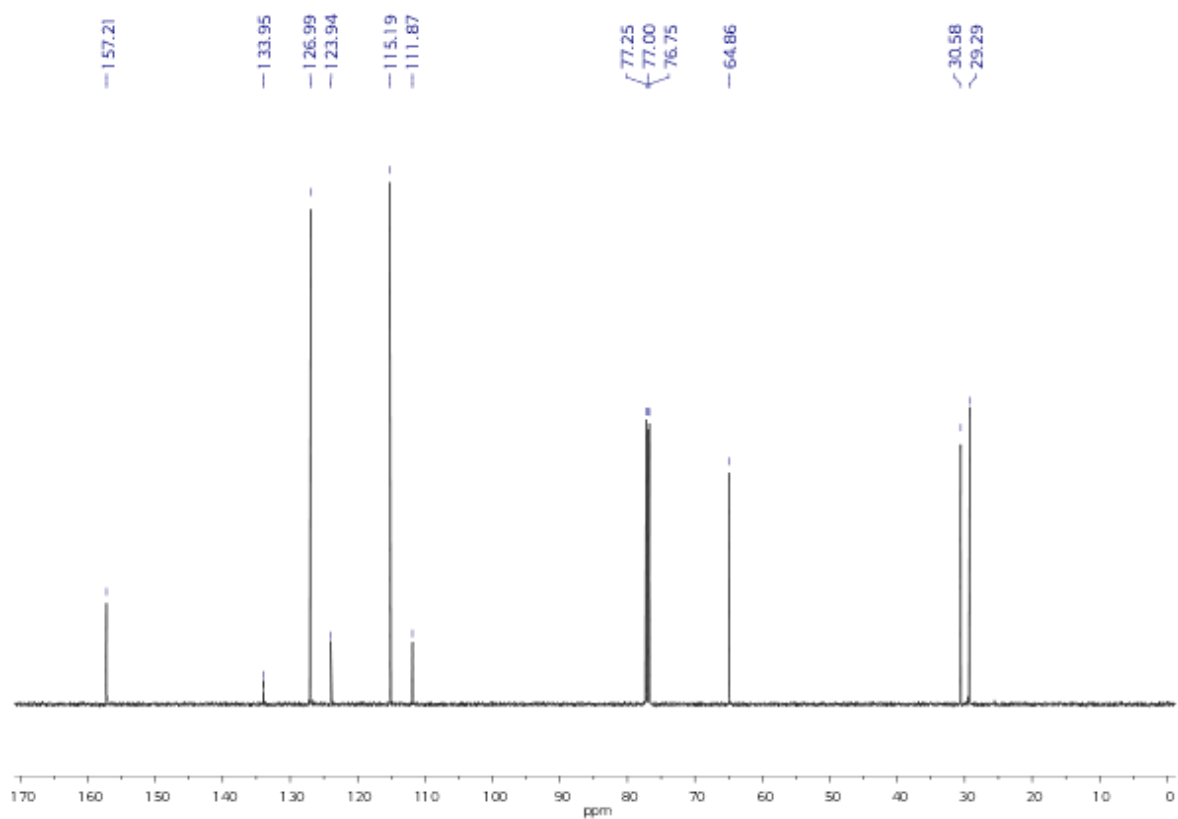


Figura 29. Espectro de ^{13}C -RMN (127.5 MHz, CDCl_3) del producto **6a**

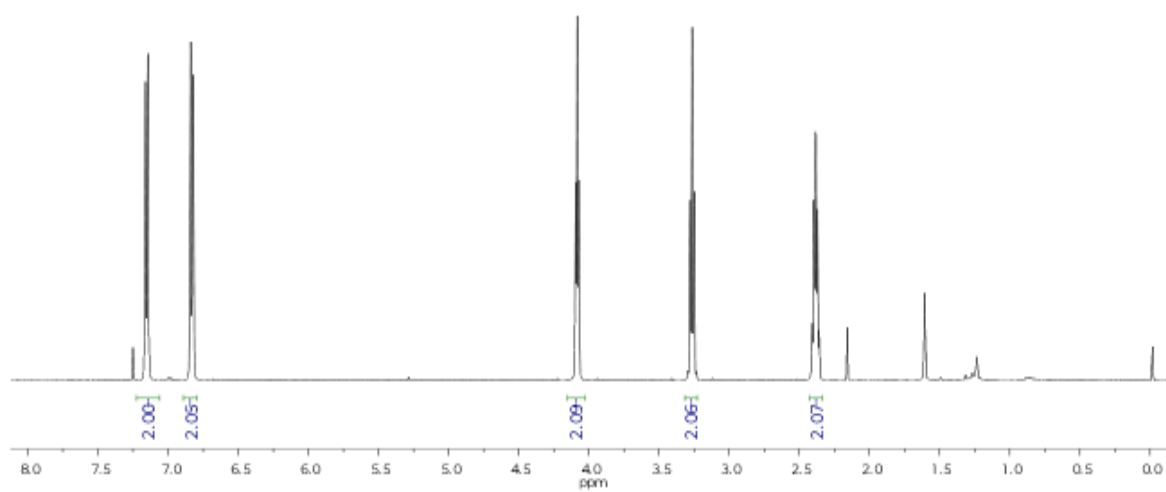


Figura 30. Espectro de ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) del producto **6b**.

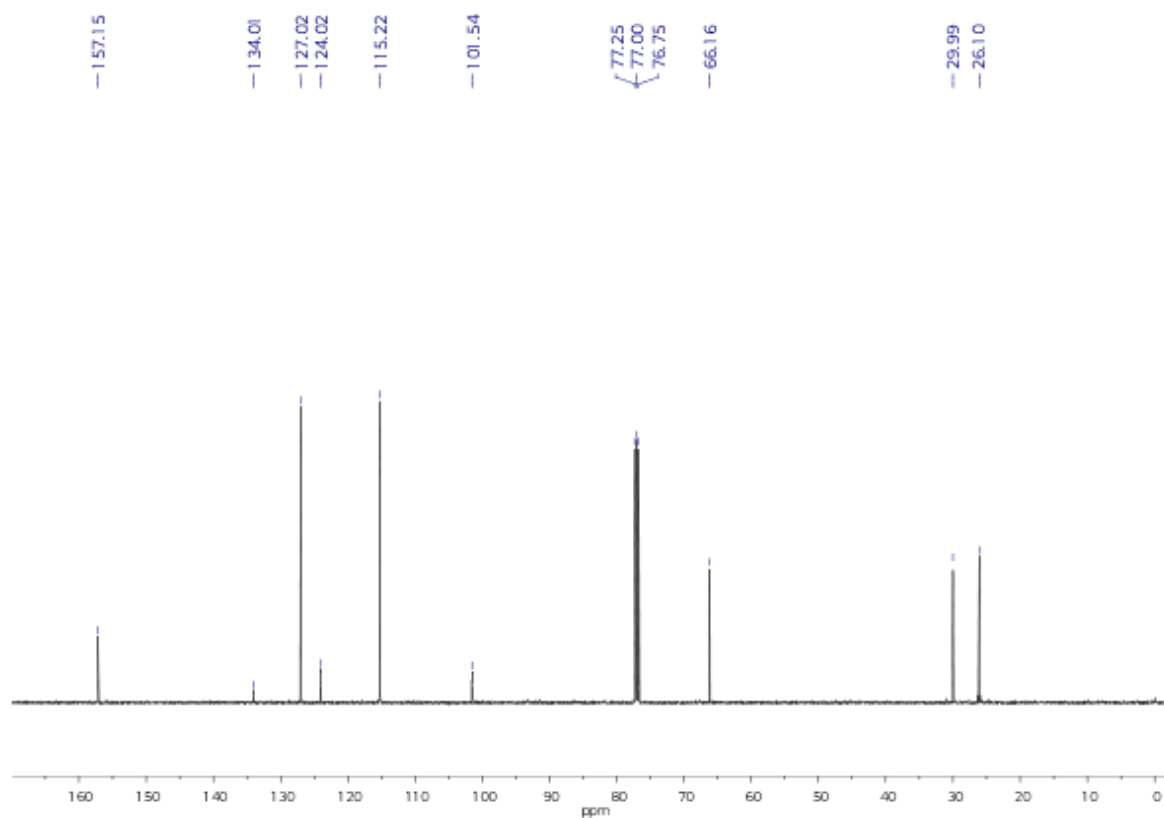


Figura 31. Espectro de ^{13}C -RMN (127.5 MHz, CDCl_3) del producto **6b**.

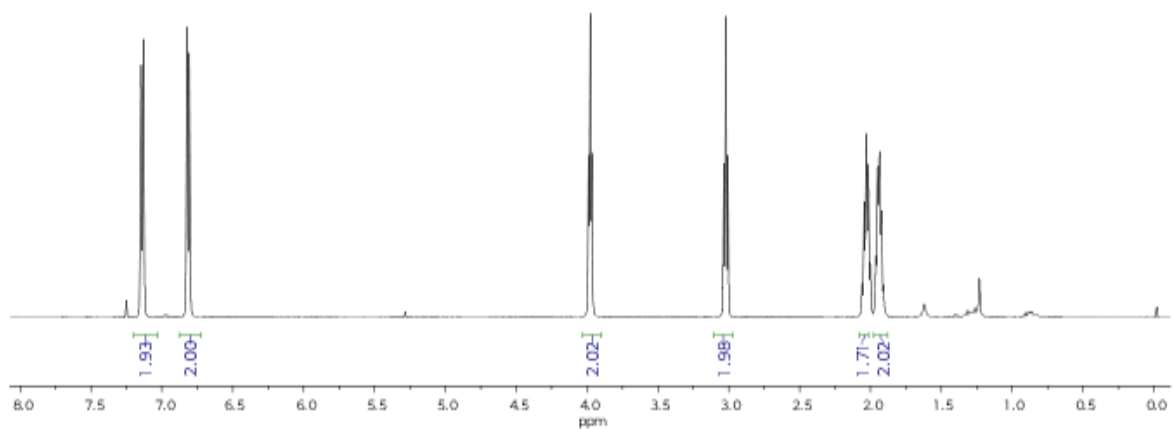


Figura 32. Espectro de ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) del producto **6c**.

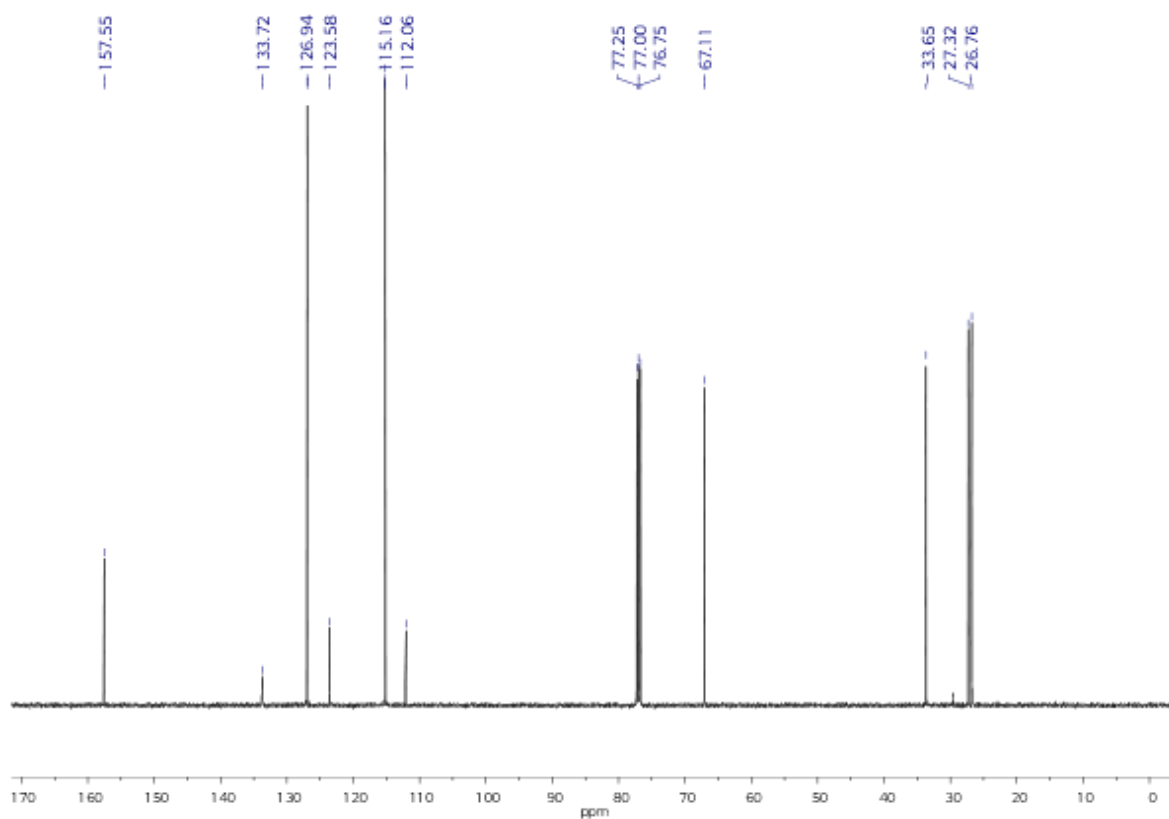


Figura 33. Espectro de ¹³C-RMN (127.5 MHz, CDCl₃) del producto **6c**.

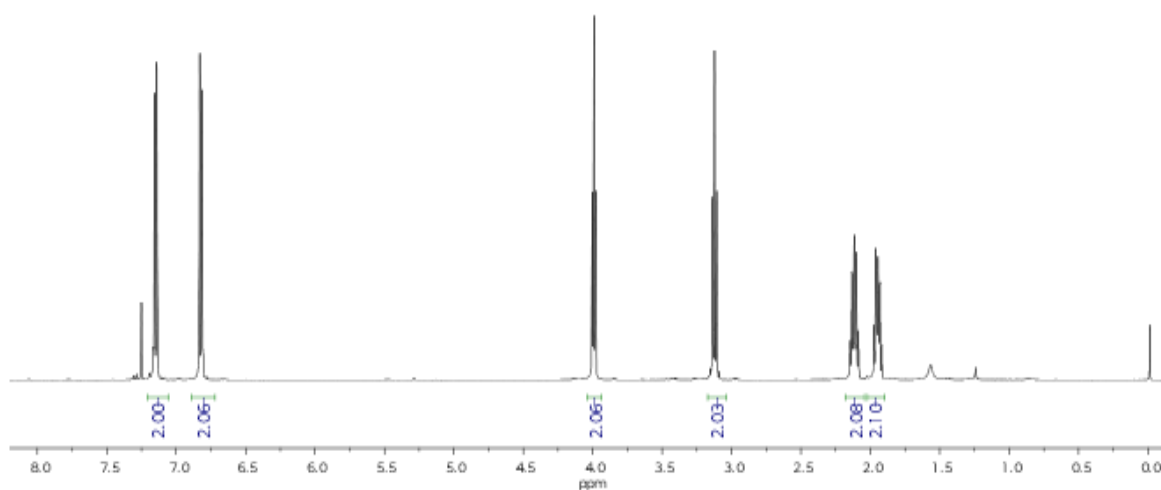


Figura 34. Espectro de ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) del producto **6d**.

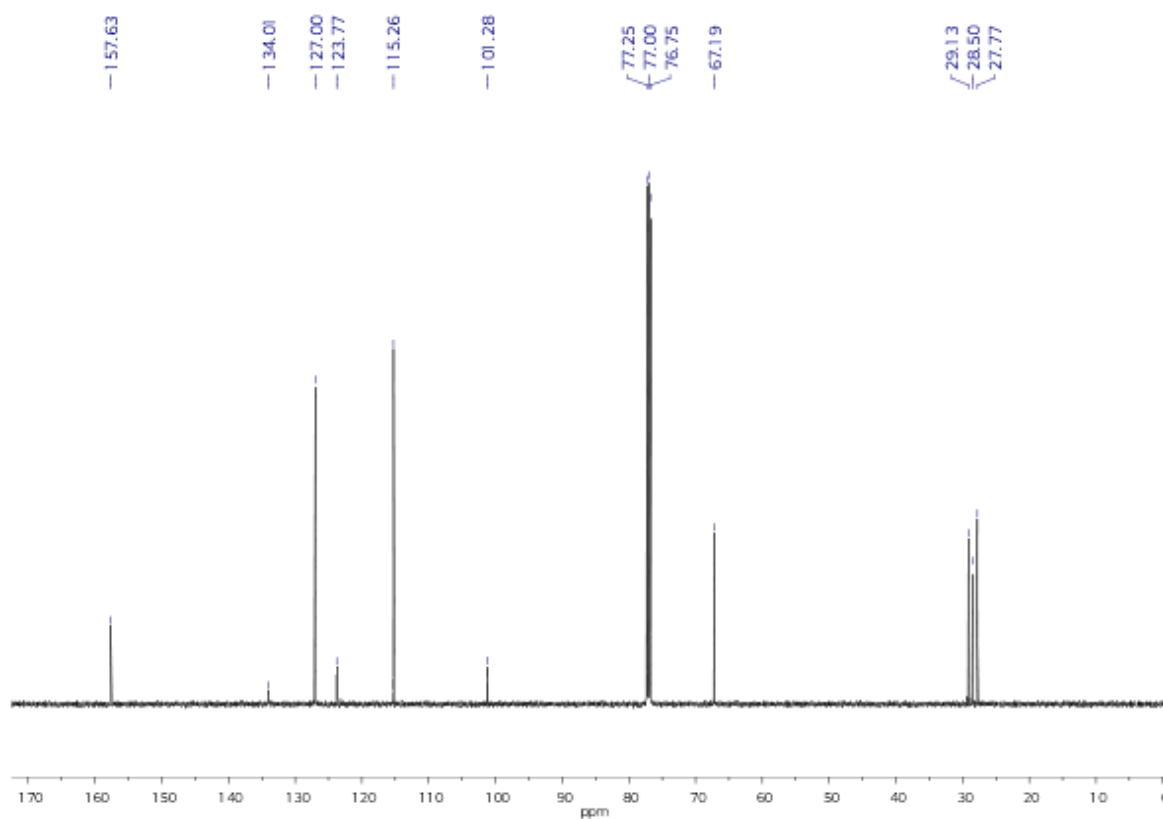


Figura 35. Espectro de ¹³C-RMN (127.5 MHz, CDCl₃) del producto **6d**.

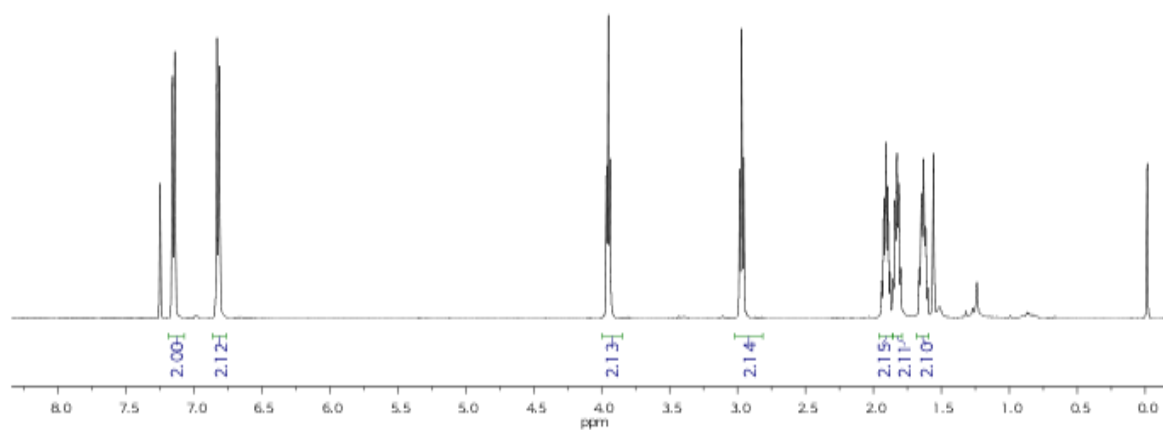


Figura 36. Espectro de ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) del producto **6e**.

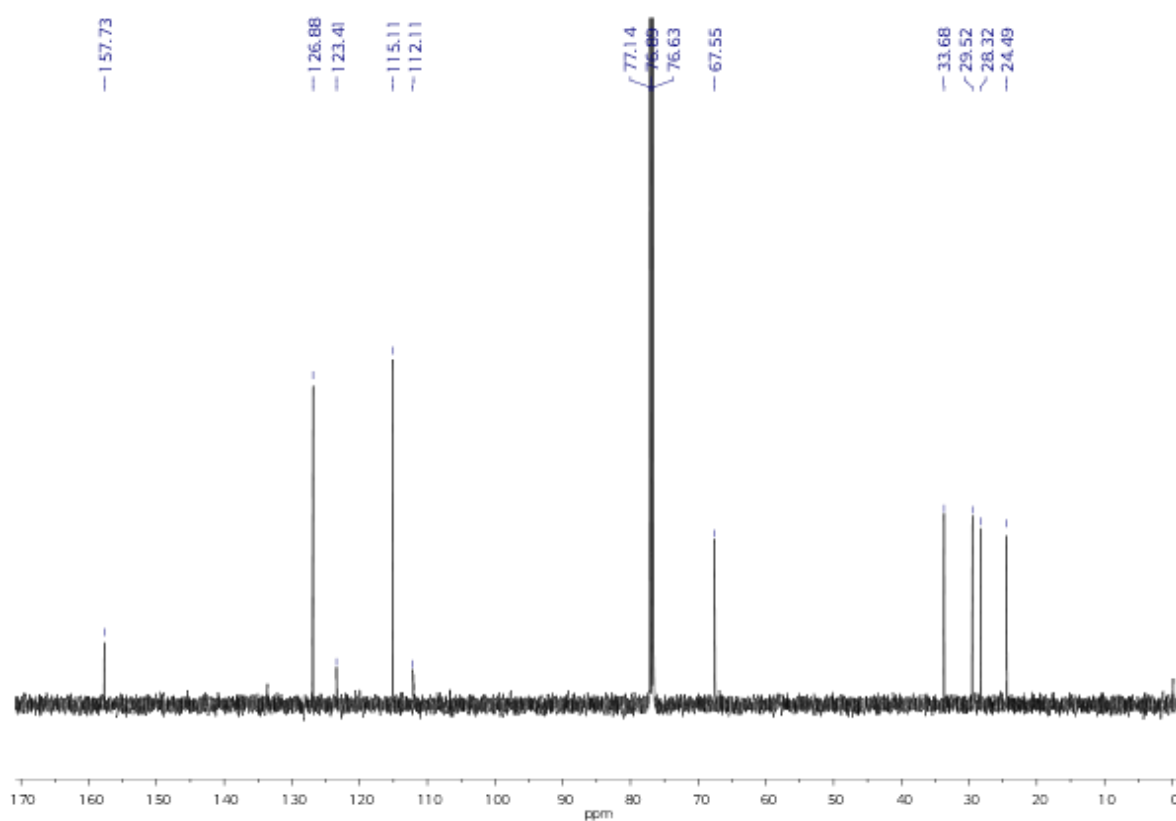


Figura 37. Espectro de ¹³C-RMN (127.5 MHz, CDCl₃) del producto **6e**.

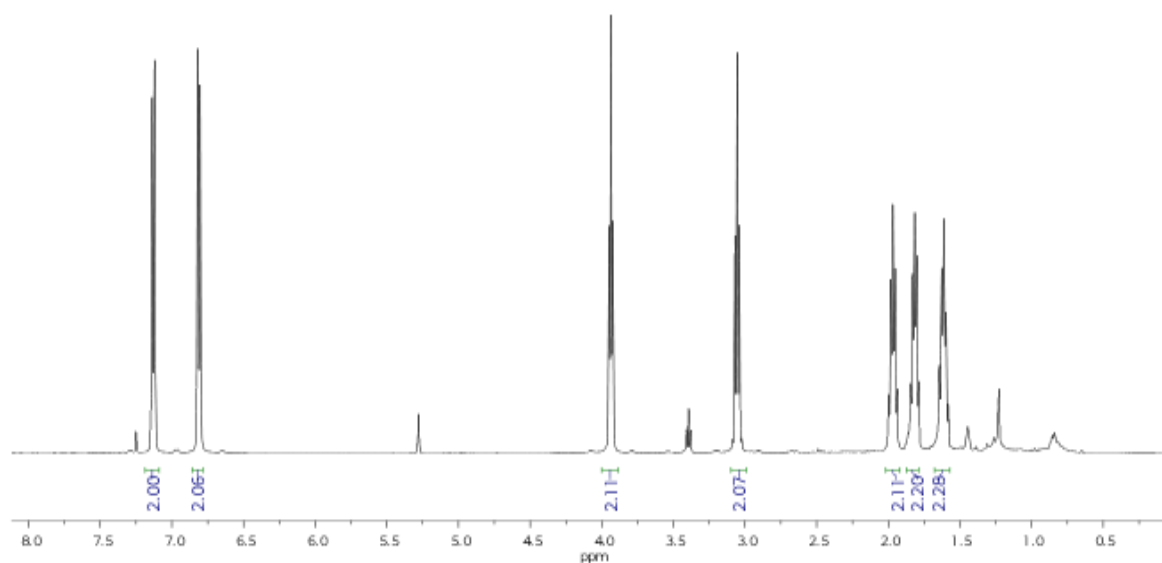


Figura 38. Espectro de ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) del producto **6f**.

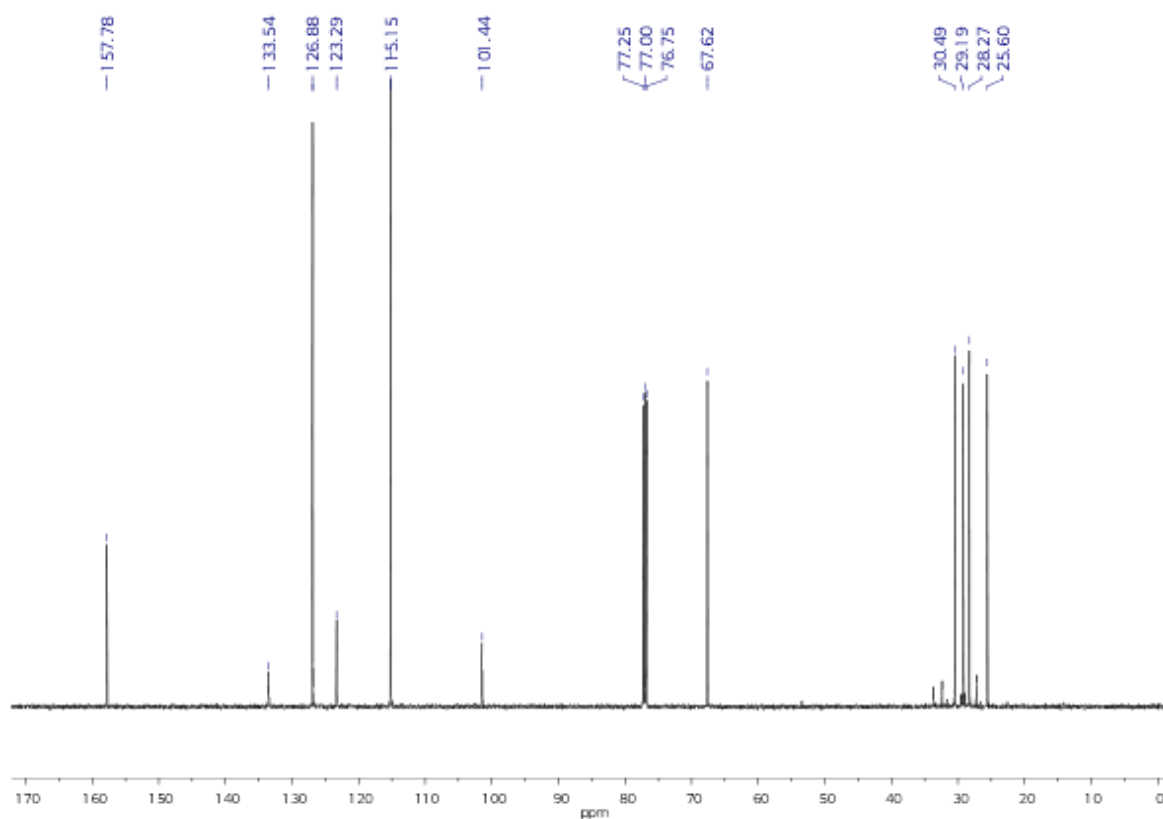


Figura 39. Espectro de ¹³C-RMN (127.5 MHz, CDCl₃) del producto **6f**.

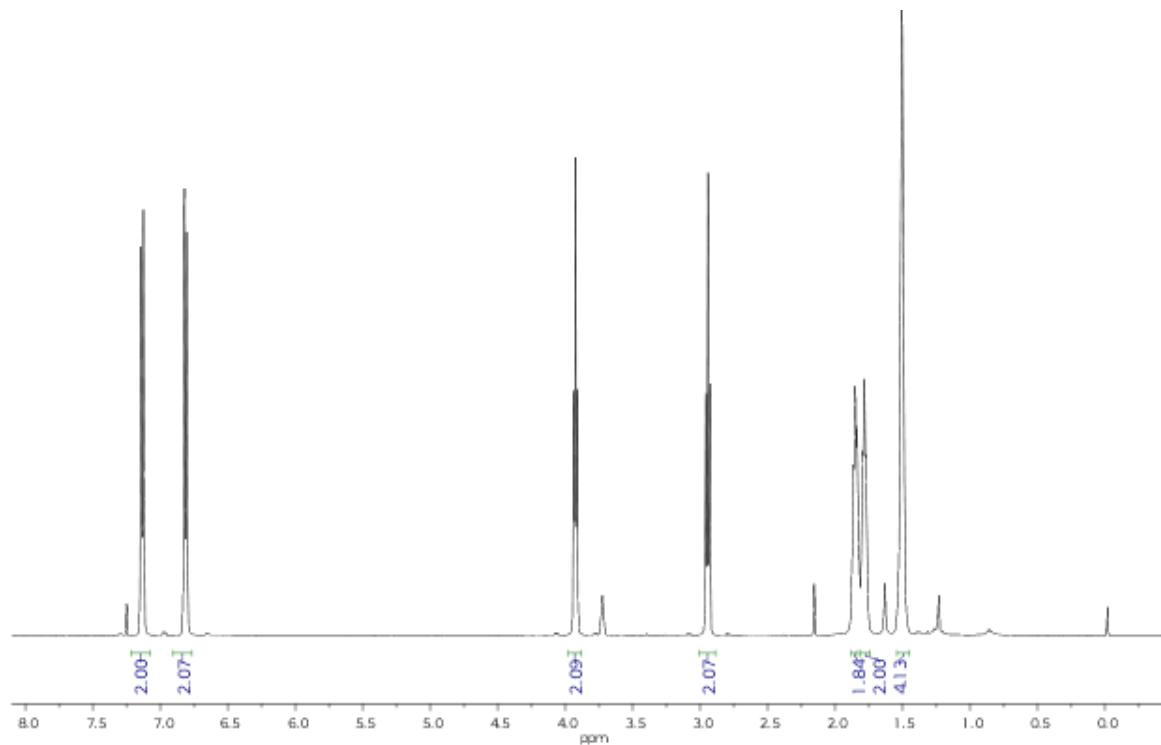


Figura 40. Espectro de ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) del producto **6g**.

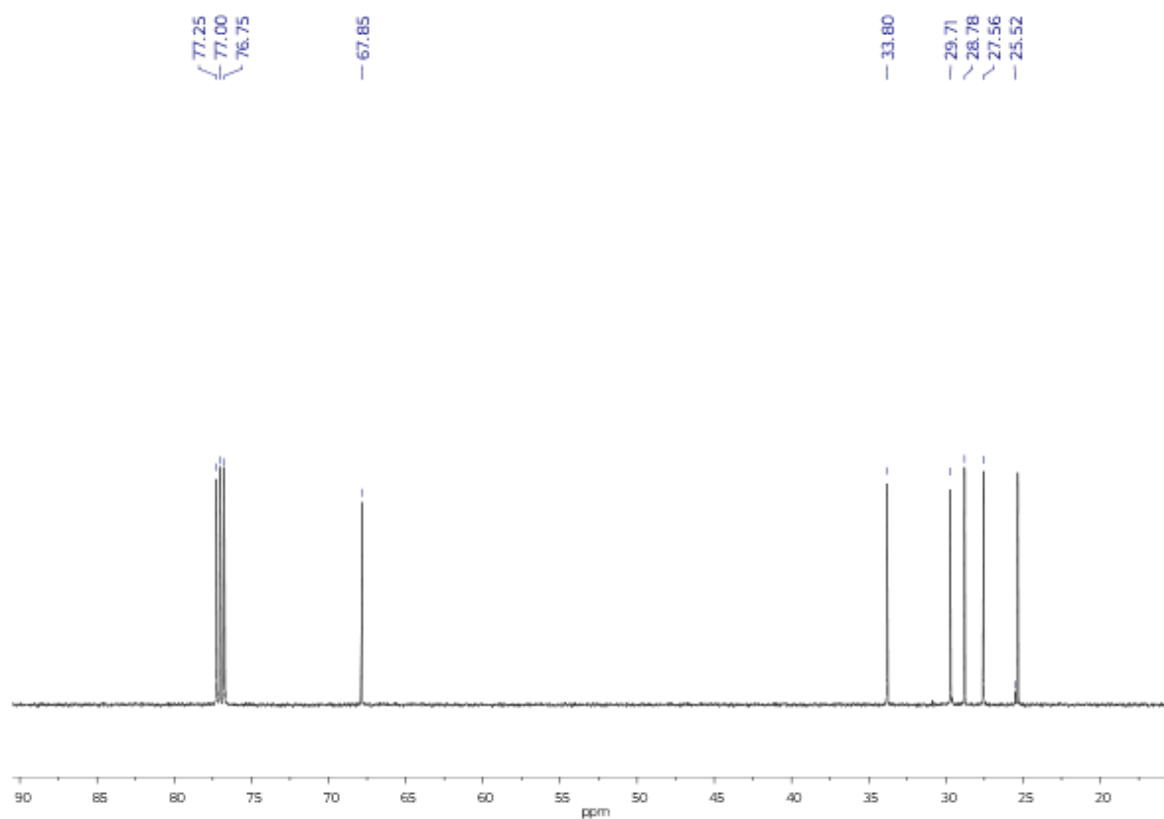


Figura 41. Espectro de ¹³C-RMN (127.5 MHz, CDCl₃) del producto **6g**.

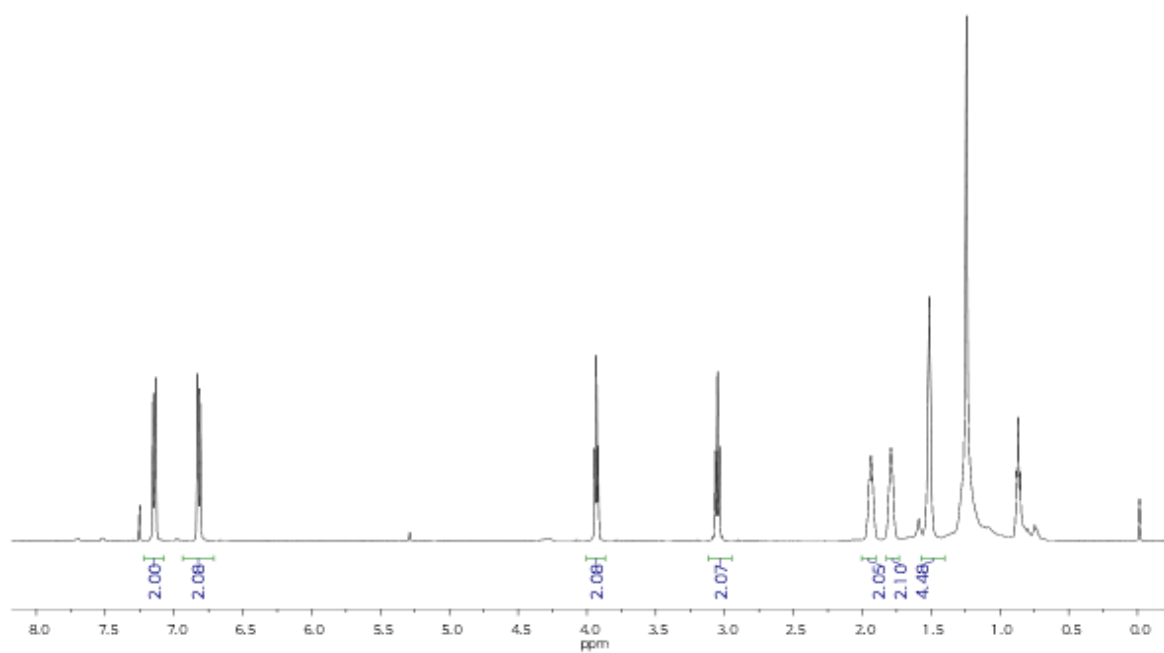


Figura 42. Espectro de ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) del producto **6h**.

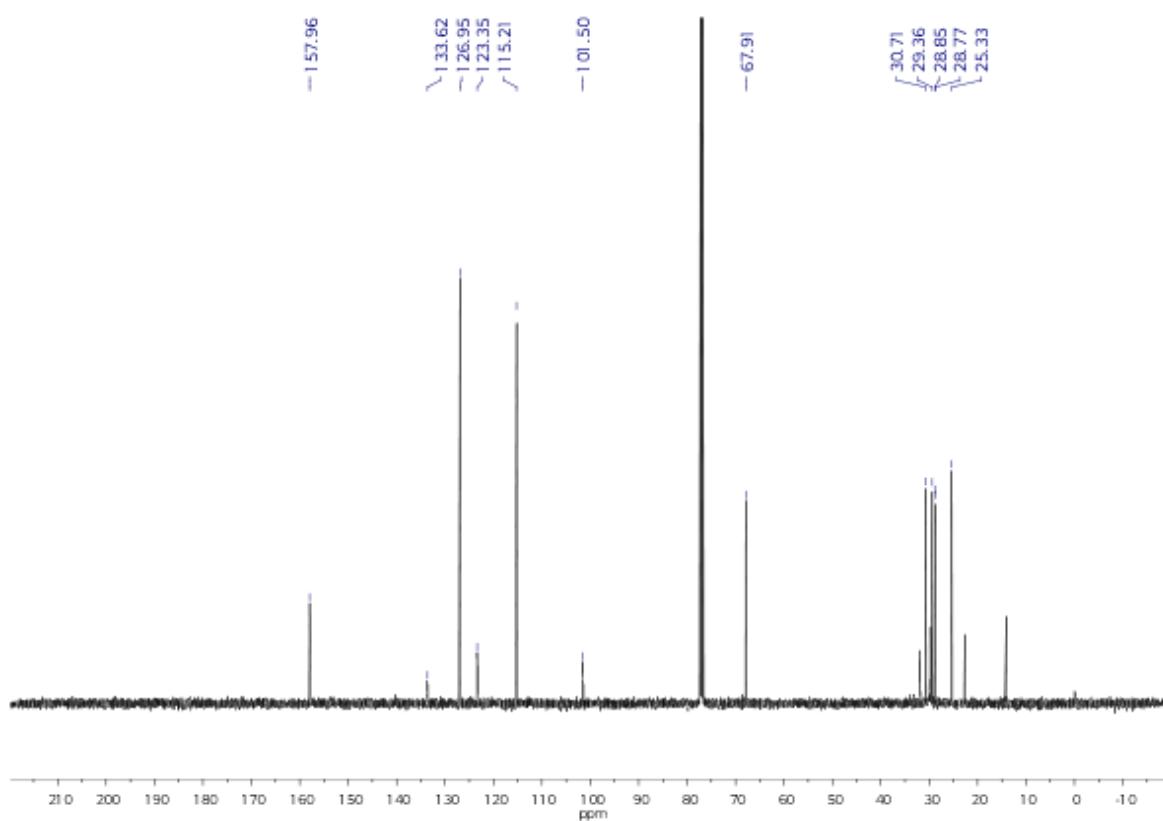


Figura 43. Espectro de ¹³C-RMN (127.5 MHz, CDCl₃) del producto **6h**.

8. Conclusiones

El trabajo desarrollado representa un esfuerzo integral en la identificación, diseño y evaluación de nuevos compuestos con potencial actividad antimicrobiana, partiendo de un problema de gran relevancia sanitaria: la creciente resistencia de los patógenos, especialmente del grupo ESKAPE, a los antibióticos convencionales. Desde la justificación inicial, el proyecto se apoya en la literatura para destacar la versatilidad biológica del 4-aminofenol y de grupos funcionales como tiocianato, selenocianato e isotiocianato, ampliamente documentados por su actividad antimicrobiana, antiparasitaria y anticancerígena. Sobre esta base, se plantea la síntesis de ocho nuevos derivados (**6a–6h**) que incorporan estos fragmentos a través de cadenas alquílicas de distintas longitudes, lo que permite estudiar la influencia de la estructura sobre las propiedades fisicoquímicas y farmacológicas.

La metodología sintética empleada es sólida, con rutas claras que incluyen la obtención del isotiocianato de 4-aminofenol, su funcionalización mediante reacciones de Williamson con α,ω -dibromoalcanos y la posterior introducción de grupos tiocianato o selenocianato vía sustitución nucleofílica S_N2 . El trabajo presenta una caracterización estructural detallada mediante RMN de 1H y ^{13}C , confirmando la correcta incorporación de los grupos funcionales y el ensamblaje de las cadenas alquílicas. Los rendimientos obtenidos, en su mayoría buenos, y la pureza confirmada refuerzan la robustez de la estrategia sintética.

A nivel de análisis computacional, se emplearon herramientas como Molinspiration, SwissADME y PASSonline para predecir propiedades fisicoquímicas, farmacocinéticas y el potencial biológico de los compuestos. En general, los derivados cumplen con los parámetros de la regla de Lipinski: pesos moleculares moderados, TPSA por debajo de $90 \text{ \AA}^2$ (lo que favorece la permeabilidad), número adecuado de enlaces rotables y valores de LogP en un rango compatible con una buena biodisponibilidad oral. Estas características sugieren que podrían atravesar barreras biológicas, incluida la hematoencefálica, especialmente en el caso de algunos selenocianatos. En términos de solubilidad, los resultados predicen comportamientos entre moderada y pobremente solubles, lo que abre la posibilidad de optimización estructural para mejorar esta propiedad.

El estudio farmacocinético *in silico* indica que todos los compuestos poseen alta absorción gastrointestinal, con variaciones en la capacidad para atravesar la BHE y en la inhibición de ciertas isoenzimas del citocromo P450, aspecto clave para prever interacciones medicamentosas. Particularmente, los compuestos **6b** y **6d** destacan por su combinación equilibrada de buena absorción, ausencia de sustrato para la P-gp, baja o nula inhibición de CYPs relevantes y un perfil lipofílico-hidrofílico favorable, factores que incrementan su viabilidad como candidatos a fármaco.

La evaluación PASSonline aporta un panorama más amplio del espectro biológico potencial, identificando para varios derivados actividades predictivas contra bacterias,

hongos, parásitos y helmintos, así como efectos antiparasitarios y antiesquistosomales con probabilidades PA elevadas. La coincidencia entre las predicciones farmacocinéticas y las actividades biológicas sugiere que el diseño molecular logrado es coherente con el objetivo inicial. Los datos coincidieron con las estructuras esperadas, confirmando la validez de las rutas sintéticas utilizadas. Con los compuestos ya caracterizados, se concluye que la metodología utilizada es accesible para su posterior replicación, puesto que las reacciones giran en torno a reacciones de sustitución en su mayoría, lo cual omite un grado de complejidad para la síntesis de los derivados descritos en el sentido de tener que usar rutas complicadas para la obtención de los productos esperados. El análisis de lipofilicidad, calculado mediante distintos algoritmos (iLOGP, XLOGP3, WLOGP, MLOGP y SILICOS-IT), mostró valores consenso entre 2,5 y 4,6, lo que indica un equilibrio adecuado entre solubilidad acuosa y permeabilidad lipídica. Este balance es esencial para que una molécula pueda ser absorbida y distribuida de forma eficiente en el organismo. Entre todos los derivados, los compuestos **6b** y **6d** destacaron por presentar combinaciones especialmente favorables de peso molecular moderado, bajo TPSA, lipofilicidad óptima y flexibilidad estructural, lo que los posiciona como candidatos prioritarios para estudios posteriores de actividad antimicrobiana frente a cepas resistentes, puesto que, según las predicciones, su funcionamiento recae en que puedan fungir como antiesquistosomales. No obstante, sería de utilidad enfocarles atención para evaluar si pudieran ampliar su alcance hacia otros patógenos.

En síntesis, este trabajo no solo presenta un conjunto de nuevas moléculas con fundamentos químicos y farmacológicos sólidos, sino que se hace énfasis de la importancia de entender que las áreas como farmacología y química orgánica van indiscutiblemente de la mano para entender más allá de lo que significaría un mecanismo de acción. La investigación abre una vía prometedora hacia la obtención de agentes antimicrobianos efectivos frente a patógenos resistentes, con potencial aplicación clínica, y sienta las bases para estudios posteriores de validación biológica *in vitro* e *in vivo* que confirmen las predicciones aquí obtenidas. En un contexto de crisis por resistencia antimicrobiana, esta es la propuesta de estos derivados del 4-aminofenol.