

Reactividad dual en las acridinonas. Empleo de la catálisis de transferencia de fases líquido-líquido para la alquilación de acridinonas.

Lisbet Xuárez Marill, Maite L. Docampo Palacios y Rolando Pellón Comdom*

Centro de Química Farmacéutica, Departamento de Química Orgánica.
Calle 200 y 21, Atabey, Playa, Aptdo. 16042, La Habana 11600. Cuba.

Recibido: 22 de agosto del 2001

Aceptado: 21 de octubre del 2002

Palabras clave: Acridinonas, compuestos heterocíclicos, alquilación de acridinonas, catálisis de transferencia de fases líquido-líquido.
Key words: Acridones, heterocyclic compounds, acridones alkylation, liquid-liquid phase-transfer catalysis.

RESUMEN: Recientemente ha existido un desarrollo en las investigaciones biológicas de las acridinonas, compuestos heterocíclicos que tienen actividad antitumoral y antiviral. En la estructura base de las acridinonas existe un centro duro que es el oxígeno (átomo más electronegativo) y un centro blando que es el nitrógeno. Según el Principio de Simbiosis que plantea que las reacciones ocurren más rápidamente entre sistemas duro-duro o blando-blando, la reacción de alquilación debe ocurrir por el centro del nucleófilo de igual dureza que el electrófilo. Por la importancia de propiedades de las acridinonas en este trabajo, se realizó la obtención y el estudio de derivados N/O alquilados de esta familia, con el empleo de la catálisis por transferencia de fases (CTF) líquido-líquido como técnica no convencional. En las reacciones de alquilación con sulfato de metilo bajo CTF, se obtuvieron los productos de la O-alquilación como único derivado. Esta reacción es regioespecífica ya que aunque es posible obtener dos isómeros estructurales (N-alquilado y O-alquilado) sólo se obtiene el O-alquilado. Mientras que en la reacción de alquilación empleando bromuro de etilo en condiciones de transferencia de fases también la reacción es regioespecífica ya que aunque es posible obtener dos isómeros estructurales (N-alquilado y O-alquilado) sólo se obtiene el N-alquilado.

ABSTRACT: Recently there has been a development in the biological research of acridones, an heterocycle family which has antitumoral and antiviral activity. In the base structure of the acridones, there is a hard centre, the oxygen (most electronegative atom) and soft centre, the nitrogen. According to the Simbiosis Principle, which states that reaction occurs more rapidly between hard-hard or soft-soft systems, the alkylation reaction must occur in the centre of the nucleophile which is equal in hardness to the electrophile. Due to the importance of the acridones's properties in this work the attainment and the studies of N/O alkylates of this family were realized using liquid-liquid phase-transfer catalysis (PTC) as a non conventional technique. In the alkylation reactions with methyl sulfate under PTC, the O-alkylation products were obtained as the only derivative. This is a regioespecific reaction, because while it is possible to obtain two structural isomers

(N-alkylate and o-alkylate), the O-alkylate is the only one obtained. While in the alkylation reaction using ethyl bromide in phase transfer conditions, the reaction is also regioespecific, because even though it is possible to obtain two structural isomers (N/O alkylated) the N-alkylated is the only one obtained.

INTRODUCCION

Las acridinonas son compuestos heterocíclicos que pueden ser aislados como principio activo de fuentes naturales o pueden ser obtenidas por síntesis química. En los últimos años varios investigadores han llevado a cabo estudios relacionados con sus propiedades biológicas y han encontrado derivados con actividad antitumoral.¹⁻⁹ Con la finalidad de obtener nuevos derivados de esta familia, en este trabajo se propuso realizar el estudio de alquilación de la 9(10-H) acridinona, la 6-cloro-2-metil 9(10-H) acridinona, del ácido 7-cloro-9-oxo-9,10-

dihidro-2-carboxiacridina y del ácido 1,6-dicloro-9-oxo-9,10-dihidro-4-carboxiacridina con sulfato de dimetilo (electrófilo duro) y bromuro de etilo (electrófilo blando) con el empleo de la técnica de catálisis por transferencia de fases líquido-líquido para comprobar si en la reacción de alquilación de acridinonas se cumple el Principio de Simbiosis.

MATERIALES Y MÉTODOS

En las síntesis se utilizaron las acridinonas obtenidas con anterioridad¹⁰. Se realizaron la determinación de las temperaturas de fusión de los productos en un equipo de la marca GALLENKANP con calentamiento variable. Para las corridas cromatográficas se utilizaron placas de gel de sílice 60 con indicador de fluorescencia (Merck). Para el desarrollo de los cromatogramas se utilizó diferentes fases móviles descritas en la parte experimental. Como revelador la lámpara UV-visible a 254nm o 366nm de la marca CAMAG UV-CABINET II. Los espectros de RMN (¹H y ¹³C) se registraron en el equipo Bruker a 250 Hz, y una temperatura de 300 K en (DMSO-d₆), TMS como referencia interna y la técnica de desacoplamiento a banda ancha. Los espectros de masa se obtuvieron en un Espectrómetro de Masa Cuadrupolar TRIO 1000 de la FISONS INSTRUMENTS, utilizando la técnica de impacto electrónico, con energía de ionización (EI) de 70eV, voltaje del detector (DM) de 400V y temperatura de la fuente iónica (Tf) de 200°C. La muestra fue introducida de forma directa. El Software utilizado fue VG LAB-BASE SYSTEM (1992).

PARTE EXPERIMENTAL

Obtención de la 6-cloro-2-metil-9-metoxiacridina (1)

En un balón de 100 mL de capacidad provisto de un agitador mecánico se adicionan (2,43g; 0,01 mol) la 6-cloro-2-metil-9(10-H) acridinona, 50 mL de una disolución de hidróxido de potasio al 50%, se agita fuertemente durante 20 min. y se añaden (0,0817g; 0,3.10⁻³ mol) de bromuro de trietilbencilamonio; (0,9 mL; 0,015moles) de sulfato de

dimetilo y 75 mL de butanona. La mezcla de reacción se calienta a reflujo por tres horas. Al concluir este tiempo se separan las fases. De la fase orgánica se obtiene, por eliminación del disolvente, la acridinona alquilada. El sólido de color amarillo se disuelve en etanol, se trata con 0,1g de carbón activado, se filtra y espera a que la disolución alcance la temperatura ambiente. Posteriormente precipita un sólido amarillo claro que se filtra y seca en estufa de vacío a 100°C. Se obtuvo 2,29g del producto para un 89,2% de rendimiento con una Tf (°C): 235-6. RMN-¹H (ppm): 8,30 (d, H-C₈); 8,10 (d, H-C₁); 7,86 (d, H-C₅); 7,65 (dd, H-C₃); 7,30 (dd, H-C₇); 7,74 (d, H-C₄), 3,90 (s, H-OCH₃), 3,40 (s, H-COCH₃). RMN-¹³C (ppm): 165,5 (C_{OCH₃}); 142,7 (C_{4a}); 140,3 (C_{5a}); 138,5 (C₆); 135,2 (C₃); 130,6 (C₂); 128,36 (C₄); 128,3 (C₁); 121,96 (C₇); 121,4 (C_{1a}); 120,8 (C₅); 119,8 (C_{8a}); 115,9 (C₇); 115,2 (C₈); 62,0 (OCH₃); 19,8 (CH₃). EM (m/z): 257 (M⁺).

Obtención del ácido 7-cloro-9 metoxi-2-carboxiacridina (2)

En un balón de 100 mL de capacidad provisto de un agitador mecánico se adicionan (2,73g; 0,01 mol) del ácido 7-cloro-9-oxo-9,10-dihidro-2-carboxiacridina, 75 mL de una disolución de hidróxido de potasio al 50%, se agita fuertemente durante 20 min. y se añaden (0,0817g; 0,3.10⁻³ moles) de bromuro de trietilbencilamonio, (0,9 mL; 0,015mol) de sulfato de dimetilo y 100 mL de butanona. La mezcla de reacción se calienta a reflujo por tres horas. Al concluir este tiempo se separan las fases. De la fase orgánica se obtiene, por eliminación del disolvente, el ácido de la acridina alquilada. El sólido de color amarillo se disuelve en etanol, se trata con 0,2g de carbón activado, se filtra y espera a que la disolución alcance la temperatura ambiente. Precipita un derivado amarillo claro que se filtra y seca en estufa de vacío a 100°C. Posteriormente se disuelve la sal obtenida en agua destilada y se precipita en forma de ácido por adición de 12 mL de una disolución de ácido clorhídrico (1:1). El residuo se recristaliza de etanol, se filtra y seca. Se obtuvo 2,46g del ácido -7-

cloro-9 metoxi-9,10-dihidro-2-carboxiacridina para un 85,8% de rendimiento. Tf (°C): 245-6. RMN-¹H (ppm): 10,0 (s, H ácido); 7,90 (dd, H-C₃); 7,75 (d, H-C₁); 7,50 (d, H-C₈); 7,40 (d, H-C₄); 7,30 (dd, H-C₆); 7,30 (d, H-C₅); 3,9 (s, H-COCH₃). RMN-¹³C (ppm): 168,3 (C_{OCH₃}); 166,8 (C_{ácido}); 144,9 (C_{4a}); 143,4 (C_{5a}); 133,5 (C₁); 130,7 (C₃); 131,0 (C₆); 130,8 (C₇); 123,8 (C₂); 122,9 (C₈); 122,4 (C_{1a}); 118,0 (C₄); 116,6 (C_{8a}); 115,2 (C₅); 62,5 (OCH₃). EM (m/z): 287 (M⁺).

Obtención del ácido 1,6-dicloro-9 metoxi-4-carboxiacridina (3)

En un balón de 100 mL de capacidad provisto de un agitador mecánico se adicionan (3,08g; 0,01 mol) del ácido 1,6-dicloro-9-oxo-9,10-dihidro-4-carboxiacridina, 100 mL de una disolución de hidróxido de potasio al 50%, se agita fuertemente durante 20 min. y se añaden (0,0817g; 0,3.10⁻³ moles) de bromuro de trietilbencilamonio, (0,9 mL; 0,015mol) de sulfato de dimetilo y 75 mL de butanona. La mezcla de reacción se calienta a reflujo por tres horas. Al concluir este tiempo se separan las fases. De la fase orgánica se obtiene, por eliminación del disolvente, el ácido de la acridina alquilada. El sólido de color amarillo se disuelve en etanol, se trata con 0,2g de carbón activado, se filtra y espera a que la disolución alcance la temperatura ambiente. Precipita un derivado amarillo claro que se filtra y seca en estufa de vacío a 100°C. Posteriormente se disuelve la sal obtenida en agua destilada y se precipita en forma de ácido por adición de 15 mL de una disolución de ácido clorhídrico (1:1). El residuo se recristaliza de etanol, se filtra y seca. Se obtuvo 2,59g del ácido- 1, 6- dicloro- 9 metoxi-9, 10-dihidro- 4-carboxiacridina para un 80,6% de rendimiento. Tf (°C): 300 RMN-¹H (ppm): 12,0 (s, H-ácido); 8,3 (d, H-C₈); 8,14 (d, H-C₃); 7,95 (d, H-C₅); 7,55 (dd, H-C₇); 7,44 (d, H-C₂); 3,5 (s, H-OCH₃). RMN-¹³C (ppm): 165,9 (CO₂H); 139,9 (C_{4a}); 139,3 (C_{5a}); 138,5 (C_{8a}); 135,6 (C₂); 135,1 (C₆); 128,2 (C₇); 128,0 (C₄); 127,9 (C₅); 127,8 (C₃); 123,4 (C₃); 122,8 (C_{1a}); 117,2 (C₁); 66,7 (COCH₃). EM (m/z): 322 (M⁺).

Obtención de la 10-etil-9 (10H) acridinona (4)

En un balón de 100 mL de capacidad provisto de un agitador mecánico se adicionan (1,95g; 0,01 mol) de la 9(10-H) acridinona, 50 mL de una disolución de hidróxido de potasio al 50%, se agita fuertemente durante 20 min. y se añaden (0,0817g; $0,3 \cdot 10^{-3}$) de bromuro de trietilbencilamonio. (2 mL; 0,015 moles) de bromuro de etilo y 75 mL de butanona. La mezcla de reacción se calienta a reflujo por tres horas. Al concluir este tiempo se separan las fases. De la fase orgánica se obtiene, por eliminación del disolvente, la acridinona alquilada. El sólido de color amarillo se disuelve en etanol, se trata con 0,1g de carbón activado, se filtra y espera a que la disolución alcance la temperatura ambiente. Posteriormente precipita un sólido amarillo claro que se filtra y seca en estufa de vacío a 100°C. Se obtuvo 2,56g del producto con un 89,3% de rendimiento. Tf (°C): 235-237. RMN-¹H (ppm): 8,35 (d, H-C₃); 7,88 (d, H-C₄ y H-C₅); 7,84 (m, H-C₃ y H-C₆); 7,34 (m, H-C₂ y H-C₇); 4,60 (q, H-CH₂) y 1,45 (t, H-CH₃). RMN-¹³C (ppm): 176,4 (C=O); 141,1 (C_{4a} y C_{5a}); 134,2 (C₃ y C₆); 126,7 (C₁ y C₈); 121,5 (C_{1a} y C_{8a}); 121,1 (C₂ y C₇); 115,6 (C₄ y C₅); 40,1 (NCH₂) y 12,3 (NCH₃). EM (m/z): 223 (M⁺).

Obtención de la 6-cloro-10-etil-2-metil-9 (10H) acridinona (5)

En un balón de 100 mL de capacidad provisto de un agitador mecánico se adicionan (2,43g; 0,01 mol) de la 6-cloro-2-metil-9(10-H) acridinona, 25 mL de una disolución de hidróxido de potasio al 50%, se agita fuertemente durante 20 min. y se añaden (0,0817g; $0,3 \cdot 10^{-3}$ moles) de bromuro de trietilbencilamonio, (2 mL; 0,015 moles) de bromuro de etilo y 50 mL de butanona. La mezcla de reacción se calienta a reflujo por tres horas. Al concluir este tiempo se separan las fases. De la fase orgánica se obtiene, por eliminación del disolvente, la acridinona alquilada. El sólido de color amarillo se disuelve en etanol, se trata con 0,1g de carbón activado, se filtra y espera a que la disolución alcance la temperatura ambiente. Posteriormente precipita un sólido amarillo claro que se filtra y

seca en estufa de vacío a 100°C. Se obtuvo 2,45g del producto con un 90,7% de rendimiento. Tf (°C): 187-89. RMN-¹H (ppm): 8,30 (d, H-C₈); 8,10 (d, H-C₁); 7,90 (d, H-C₅); 7,75 (d, H-C₄); 7,65 (dd, H-C₇); 7,30 (dd, H-C₃); 4,50 (q, NCH₂); 2,40 (s, CH₃); 1,40 (t, NCH₃). RMN-¹³C (ppm): 175,5 (C=O); 141,7 (C_{4a}); 139,2 (C_{5a}); 139,0 (C₆); 135,7 (C₃); 130,9 (C₂); 128,8 (C₁); 125,8 (C₈); 121,6 (C_{1a}); 121,1 (C₇); 115,8 (C₄); 114,9 (C₅); 40,1 (NCH₂); 20,0 (CH₃); 12,1 (NCH₃). EM (m/z): 271 (M⁺).

Obtención del éster etílico del ácido -7-cloro-10-etil-9-oxo-9,10-dihidro-2-carboxiacridina (6)

En un balón de 100 mL de capacidad provisto de un agitador mecánico se adicionan (2,73g; 0,01 mol) del ácido 7-cloro-9-oxo-9,10-dihidro-2-carboxiacridina, 75 mL de una disolución de hidróxido de potasio al 50%, se agita fuertemente durante 20 min. y se añaden (0,0817g; $0,3 \cdot 10^{-3}$ moles) de bromuro de trietilbencilamonio, (2 mL, 0,015 moles) de bromuro de etilo y 100 mL de butanona. La mezcla de reacción se calienta a reflujo por tres horas. Al concluir este tiempo se separan las fases. De la fase orgánica se obtiene, por eliminación del disolvente, el ácido de la acridina alquilada. El sólido de color amarillo se disuelve en etanol, se trata con 0,1g de carbón activado, se filtra y espera a que la disolución alcance la temperatura ambiente. Posteriormente precipita un sólido amarillo claro que es el éster etílico del ácido de la acridina alquilada, se filtra y seca en estufa de vacío a 100°C. Se obtuvo 2,90g, 88,2 % de rendimiento. Tf (°C): 128-130. RMN-¹H (ppm): 7,90 (d, H-C₁); 7,80 (d, H-C₃); 7,50 (d, H-C₆); 7,40 (d, H-C₄); 7,30 (d, H-C₈); 7,20 (d, H-C₅); 4,50 (q, H-CH₂) y 1,40 (t, H-CH₃). RMN-¹³C (ppm): 166,0 (COOR); 165,3 (COOH); 156,9 (C_{5a}); 150,5 (C_{4a}); 130,4 (C₈); 130,5 (C₁); 133,8 (C₃); 135,1 (C₆); 123,4 (C₇); 122,6 (C_{1a}); 130,4 (C_{8a}); 117,8 (C₄); 117,4 (C₂); 119,5 (C₅); 40,3 (NCH₂); 12,9 (NCH₃). EM (m/z): 301 (M⁺), el espectro de masas corresponde al ácido, producto de la hidrólisis del éster.

Obtención del ácido 1,6-dicloro-10-etil-9-oxo-9,10-dihidro-4-carboxiacridina (7).

En un balón de 100 mL de capacidad provisto de un agitador mecánico se adicionan 0,01 mol del ácido 1,6-dicloro-9-oxo-9,10-dihidro-4-carboxiacridina, 50 mL de una disolución de hidróxido de potasio al 50%, se agita fuertemente durante 20 min. y se añaden 0,08g de bromuro de trietilbencilamonio, 0,8 mL de bromuro de etilo y 75 mL de butanona. La mezcla de reacción se calienta a reflujo por tres horas. Al concluir este tiempo se separan las fases. De la fase orgánica se obtiene, por eliminación del disolvente, el ácido de la acridina alquilada. El sólido de color amarillo se disuelve en etanol, se trata con 0,1g de carbón activado, se filtra y espera a que la disolución alcance la temperatura ambiente. Posteriormente precipita un sólido amarillo claro que se filtra y seca en estufa de vacío a 100°C. Se obtuvo 2,19g, 65,2 % de rendimiento. Tf (°C): 162-164. RMN-¹H (ppm): 12,0 (H ácido); 8,30 (d, H-C₃); 8,15 (d, H-C₈); 7,90 (d, H-C₄); 7,40 (d, H-C₅); 7,30 (d, H-C₇); 4,50 (q, H-CH₂) y 1,40 (t, H-CH₃). RMN-¹³C (ppm): 166,2 (COOH); 147,7 (C_{4a}); 145,8 (C_{5a}); 139,5 (C₆); 139,4 (C₁); 135,6 (C₃); 128,0 (C₈); 127,1 (C_{1a}); 125,2 (C_{8a}); 123,4 (C₅); 122,9 (C₄); 120,2 (C₂); 117,4 (C₇); 41,6 (NCH₂) y 13,7 (NCH₃). EM (m/z): 336 (M⁺).

DISCUSIÓN

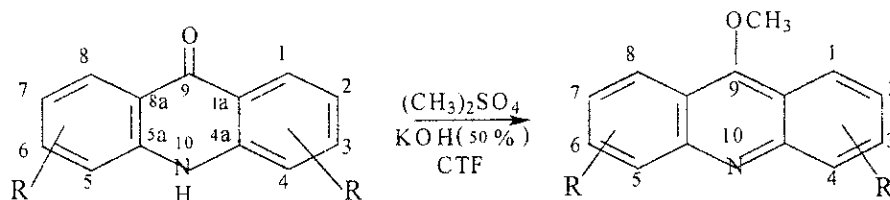
En la estructura base de las acridinonas existe un centro duro que es el oxígeno (átomo más electro-negativo) y un centro blando que es el nitrógeno. Teniendo en cuenta que existen varios factores que influyen en la reactividad dual de un compuesto ambidentado como son: la polarizabilidad (carácter duro-blando) del nucleófilo, los efectos de solvatación y el grupo saliente entre otros, y conociendo el principio de Pearson de clasificación de los ácidos y bases en duros y blandos se puede clasificar a los nucleófilos y a los electrófilos de acuerdo a esta misma fortaleza. Según el Principio de Simbiosis que plantea que las reacciones ocurren más rápidamente entre sistemas duro-duro o blando-blando, esta reacción de alquilación

debe ocurrir por el centro del nucleófilo de igual dureza que el electrófilo.

En la reacción de alquilación de acridinonas el solvente juega un papel importante, por su influencia sobre la reactividad del sustrato. En la literatura existen algunos estudios de alquilación de acridinonas bajo con-

diciones de transferencia de fases. En 1979 Galy y Elguero¹¹ reportaron los resultados obtenidos con el empleo la catálisis por transferencia de fases líquido-líquido durante cinco días de reacción. Posteriormente en 1992 Berny¹² realiza la alquilación de la 1,4-dimetoxi-9-(10-H) acridona bajo las mismas condiciones de estos

autores. Ngady¹³ en 1993 utiliza el cloruro de trietilbencilamonio sólo durante tres horas de reacción. En este mismo año Papadopoulos¹⁴ emplea condiciones de catálisis con bromuro de tetrabutilamonio y tolueno como medio orgánico para obtener los derivados N-alquilados.



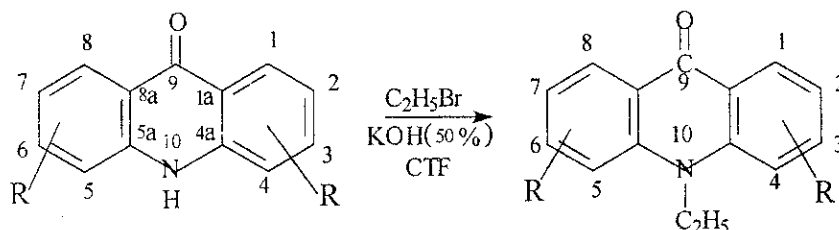
(1): R₂= CH₃, R₆= Cl y R₇= H; (2): R₂= CO₂H, R₆= H y R₇= Cl; (3): R₁= Cl, R₆= Cl, R₄=CO₂H

Figura 1: Secuencia de síntesis para la obtención de las 9-metoxi acridinas.

En las reacciones de alquilación con sulfato de metilo bajo Catálisis por Transferencia de Fases, se obtuvieron los productos de la O-alquilación como único derivado, ya que de existir mezcla de isómeros aparecería

una señal en el espectro de RMN¹H adicional a δ=2,50 ppm correspondiente a los protones del grupo metilo unido al átomo de nitrógeno, además la señal a 3,40 ppm es característica de protones metilos unidos a un áto-

mo de oxígeno. Esta reacción es regioespecífica ya que aunque es posible obtener dos isómeros estructurales (N-alquilado y O-alquilado) sólo se obtiene el O-alquilado (Figura 1).



4): R = H; (5): R₂=CH₃, R₆= Cl, R₇= H; (6): R₂= CO₂H, R₆= H y R₇= Cl; (7): R₁= Cl, R₆= Cl, R₄=CO₂H

Figura 2: Secuencia de síntesis para la obtención de las 9-(10-etil) acridinonas

Cuando la alquilación se realiza empleando como agente alquilante bromuro de etilo en condiciones de catálisis por transferencia de fases esta reacción es regioespecífica ya que aunque es posible obtener dos isómeros estructurales (N-alquilado y O-alquilado) sólo se obtiene el N-alquilado (Figura 2). Esto se comprueba en el espectro RMN¹H, la señal de los protones metilenos aparece en 4,60 ppm y la de los protones metilos a 1,40 ppm lo cual es típico de los productos N-CH₂-CH₃, en el espectro RMN¹³C, la

señales de los carbonos CH₂ y CH₃ aparecen a 40,1 y 12,3 ppm respectivamente característicos de carbonos unidos a un átomo de nitrógeno.

Al comparar el valor de la temperatura de fusión de estas acridinonas, que en todos los casos es superior a los 300°C con las no alquiladas se observa una disminución del valor de la temperatura de fusión que se debe a la ruptura de los puentes de hidrógeno intermolecular como consecuencia de la formación del producto N-alquilado.

CONCLUSIONES

1. En la reacción de alquilación estudiada para las acridinonas, con el empleo de la catálisis por transferencia de fases se cumple el principio de simbiosis de reactividad.
2. Se establece las condiciones de reacción para la obtención regioespecífica de acridinonas N/O alquiladas.

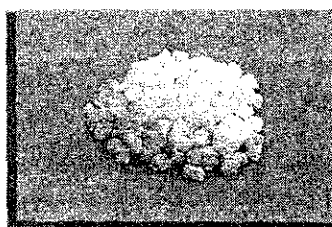
BIBLIOGRAFÍA

1. Abadi A., *et al.* Synthesis, antitumor and antitubercular evaluation of certain new xanthenone and acridinone analogs. *Arzn Forsch Drug Res*, **49**, 259-66, 1999.
2. Cholody W., *et al.* Bisimidazoacridones and related compounds: New antineoplastic agents with high selectivity against colon tumors. *J Med Chem*, **38**, 3043-52, 1995.
3. Cholody W. *et al.* Structure-activity relationship for anti-neoplastic imidazoacridinones: synthesis and antileukemic activity in vivo. *J Med Chem*, **39**, 1028-32, 1996.
4. Kawaii S., *et al.* Acridones as inducers of HL-60 cell differentiation. *Leukemia Research*, **23**, 263-69, 1999.
5. Schofield P., *et al.* Metabolism of acidine in cancer patients undergoing phase I clinical trial. *Cancer Chem Ann Pharm*, **44**, 51-58, 1999.
6. Tabarrini O., *et al.* Desing and synthesis of modified quinolonas as antitumoral acridones. *J Med Chem*, **42**, 2136-44, 1999.
7. Takemura Y., *et al.* Studies on the inhibitory effects of some acridone alkaloids on Epstein-Barr virus activation. *Planta Med*, **61**, 366-8, 1995.
8. Turpin J.A., *et al.* Inhibition of acute-, latent-, and chronic-phase human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) replication by a bistriazoloacridone analog that selectively inhibits HIV-1 trnascrption. *Antimicrobial Agent and Chemotherapy*, **42**, 487-94, 1998.
9. Vance J., *et al.* Inhibition of DNA topoisomerase II cataytic activity by the antiviral agents of acridone. *Biochem Pharm*, **58**, 703-8, 1999.
10. Xuárez L. Síntesis de acridonas para su estudio biológico. Tesis de Maestría. Universidad de La Habana, 1996.
11. Galy J.P., Elguero J. and Vicent E.J. A Convenient Synthesis of N-Alkyl acridones using Phase Transfer Catalysis. *Síntesis*, **944**, 1979.
12. Berny H., Bsiri N., Clarbit J., Galy A.M, *et al.* 1,4- dimethoxy 9(10-H) acridone derivatives. Síntesis DNA binding studies and trypanocidal activity. *Arzneim Forsch Drug Res*, **42**, 674-9, 1992.
13. Ngady L., Galy A.M, Barbe J. *Arzneim Forsch Drug Res*, **43**, 480-83, 1993.
14. Papadopulus K. *J Fur Praktiche Chem Zet*, **335**, 633-36, 1993.

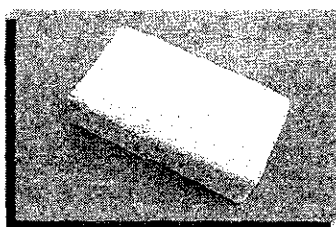
La Hidroxiapatita Porosa  **Coralina HAP-200** es un biomaterial para implantes óseos desarrollado por el Centro Nacional de Investigaciones Científicas de Cuba.

Se emplea para la reconstrucción de tejido óseo dañado o perdido, alcanzándose un éxito notable en especialidades tales como **odontología**, **cirugía maxilofacial**, **ortopedia** y **traumatología**.

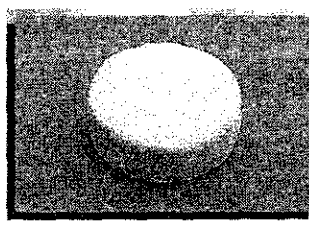
Formas de presentación



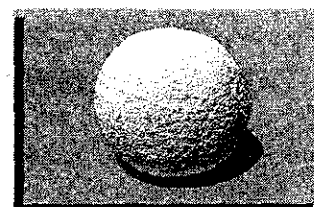
GRANULADOS



BLOQUES
RECTANGULARES



BLOQUES
CIRCULARES



ESFERAS
(Implantes oculares)