



BOXCALF



13-16 de Septiembre de 2005  
**BILBAO Y LEIOA**



**XIV CONGRESO NACIONAL  
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE  
QUÍMICA TERAPÉUTICA**

XIV CONGRESO NACIONAL SEQT

13-16 de Septiembre de 2005  
**BILBAO Y LEIOA**



# XIV CONGRESO NACIONAL SOCIEDAD ESPAÑOLA DE QUÍMICA TERAPÉUTICA







## COMITÉ DE HONOR

---

**Excmo. Sr. D. Juan José Ibarretxe Markuartu**

Lehendakari del Gobierno Vasco

**Excmo. Sr. D. José Antonio Campos Granados**

Consejero de Educación, Universidades e Investigación

**Excmo. Sr. D. Gabriel M<sup>a</sup> Inclán Iribar**

Consejero de Sanidad

**Excmo. Sr. D. Iñaki Azkuna Urreta**

Alcalde Presidente del Excmo. Ayuntamiento de Bilbao

**Excmo. Sr. D. Karmelo Sáinz de la Maza Arrola**

Alcalde Presidente del Excmo. Ayuntamiento de Leioa

**Excmo. Sr. D. Juan Ignacio Pérez Iglesias**

Rector Magnífico de la Universidad del País Vasco

**Ilmo. Sr. D. Joseba Jaureguizar Bilbao**

Director de Tecnología y Sociedad de la Información del Departamento de Industria, Comercio y Turismo

**Ilmo. Sr. D. Miguel Ángel Gutiérrez Ortiz**

Vicerrector de Investigación de la Universidad del País Vasco

**Ilmo. Sr. D. Juan Ramón González Velasco**

Decano de la Facultad de Ciencia y Tecnología de la Universidad del País Vasco



## **COMITÉ ORGANIZADOR**

---

Presidente: Dr. Aurelio Orjales  
Vicepresidenta: Dra. Esther Domínguez  
Secretario: Dr. Roberto Olivera  
Tesorera: Dra. Maravillas Bordell  
Vocales: Dra. M<sup>a</sup> Dolores Badía  
Dra. Esther Lete  
Dña. M<sup>a</sup> Luisa Lucero  
Dr. Ramón Mosquera

## **COMITÉ CIENTÍFICO**

---

Presidente: Dr. Aurelio Orjales  
Dra. M<sup>a</sup> José Camarasa  
Dr. Enrique Arribas  
Dra. Esther Domínguez  
Dra. Isabel Fernández  
Dr. Xerardo García  
Dr. Antonio Monge



## **SEDE DEL CONGRESO**

---

Auditorio del Museo Guggenheim Bilbao  
Avenida Abandoibarra, 2  
48001 BILBAO

Paraninfo de la Facultad de Ciencia y Tecnología  
Universidad del País Vasco, Campus de Leioa  
Barrio Sarriena s/n, 48940 LEIOA

Secretaría del Congreso: FAES FARMA, S. A.  
Máximo Aguirre 14, 48940 LEIOA  
Dirección electrónica: [seqt2005@faes.es](mailto:seqt2005@faes.es)

Secretaría del Congreso del 14 al 16 de septiembre de 2005:  
Paraninfo de la Facultad de Ciencia y Tecnología  
Universidad del País Vasco, Campus de Leioa  
Barrio Sarriena s/n, 48940 LEIOA



## ENTIDADES COLABORADORAS

---

Faes Farma, S. A.

Universidad del País Vasco/ Euskal Herriko Unibertsitatea

Facultad de Ciencia y Tecnología

Ayuntamiento de Bilbao

Ayuntamiento de Leioa

Janssen-Cilag, S. A.

Fundación Gaiker

Glaxo-Smithkline-Beecham I+D, S. L.

Bruker Spectrospin, S. A.

Agilent Technologies, S. A.

Galchimia, S. L.

Waters, S. A.

Villalabón, S. L.

Dynakin, S. L.

Afora, S. A.

Almirall-Prodesfarma, S. A.

Sigma-Aldrich-Fluka, S. A.



## PROGRAMA GENERAL

---

**Martes, 13 de septiembre de 2005**

### **Auditorio del Museo Guggenheim Bilbao**

- 15:30-18:15      Recogida de documentación en la Secretaría del Congreso, en el vestíbulo del Auditorio del Museo Guggenheim Bilbao
- 16:30-18:15      Acto de apertura del Congreso
- Entrega de premios de la SEQT
- Conferencia inaugural:
- Dr. Carlos López Otín, Departamento de Biología y Bioquímica Molecular, Facultad de Biología, Universidad de Oviedo*
- “El degradoma tumoral: proteasas como dianas terapéuticas en cáncer”*
- 19:00              Recepción ofrecida por el Excmo. Ayuntamiento de Bilbao

## **Miércoles, 14 de septiembre de 2005**

### **Paraninfo de la Facultad de Ciencia y Tecnología de la Universidad del País Vasco, Campus de Leioa**

*Sesión primera* Presidente: Dr. Enrique Raviña Rubira

9:00-10:00 Conferencia plenaria (CP-1):

*Dr. Ángel Pazos Carro*, Departamento de Fisiología y Farmacología, Facultad de Medicina Universidad de Cantabria

*“Dianas farmacológicas en el tratamiento de la depresión: estrategias futuras”*

10:00-10:45 Conferencia invitada (CI-1):

*Dra. María Luz López Rodríguez*, Departamento de Química Orgánica I, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Complutense

*“Desarrollo de nuevos inhibidores de la activación de la proteína Ras”*

10:45-11:15 Café

*Sesión segunda* Presidente: Dr. Arturo San Feliciano Martín

11:15-12:00 Conferencia invitada (CI-2):

*Dr. Ignacio Aldana Moraza*, Unidad de I+D de Medicamentos, CIFA, Universidad de Navarra

*“Nuevas aproximaciones al tratamiento de la obesidad: antagonistas de receptores de NPY”*

12:00-13:30 Comunicaciones orales (O-1, O-2, O-3, O-4)

13:30-15:30 Almuerzo

Sesión tercera *Presidente: Dr. Felipe Alcudia González*

15:30-16:30 Sesión de carteles

16:30-17:30 Conferencia plenaria (CP-2):

*Dr. Javier Fernández Gadea, Johnson & Johnson  
Pharmaceutical Research & Development, Division of  
Janssen-Cilag, Department of Medicinal Chemistry*

*“Nuevos derivados tetracíclicos de tetrahidrofurano  
como potenciales agentes psicotrópicos de amplio  
espectro”*

17:30-18:45 Comunicaciones orales (O-5, O-6, O-7, O-8)

**Jueves, 15 de septiembre de 2005**

**Paraninfo de la Facultad de Ciencia y Tecnología de la  
Universidad del País Vasco, Campus de Leioa**

*Sesión cuarta*    *Presidente: Dr. Franco Fernández González*

9:00-10:00      Conferencia plenaria (CP-3):

*Dr. José Antonio Salas Fernández, Departamento de  
Biología Funcional e Instituto Universitario de  
Oncología del Principado de Asturias, Universidad  
de Oviedo*

*“Aplicaciones de la ingeniería genética a la mejora y  
a la generación de nuevos compuestos bioactivos  
producidos por microorganismos”*

10:00-10:45      Conferencia invitada (CI-3):

*Dr. Domingo Gargallo Viola, GlaxoSmithKline I-&D  
S.L. MMPD CEDD, DDW Centre*

*“(1H)-Pyridones a new class of compounds with  
potent anti-malarial activity”*

10:45-11:15      Café

*Sesión quinta*    *Presidente: Dra. Carmen Avendaño López*

- 11:15-12:00    Conferencia invitada (CI-4):
- Dr. Ferran Sanz Carreras, Unidad de Investigación en Informática Biomédica (GRIB), IMIM, Universidad Pompeu Fabra*
- “Modelado directo e indirecto de GPCRS y su aplicación en el diseño de fármacos”*
- 12:00-13:30    Comunicaciones orales (O-9, O-10, O-11, O-12)
- 13:30-15:30    Almuerzo
- 15:30-16:30    Sesión de carteles
- 16:30-18:00    Asamblea general de la SEQT
- 18:00-19:00    Visita guiada al Casco Viejo de Bilbao
- 20:00-20:45    Concierto coral en el Auditorio del Centro cultural “Kultur Leioa”, ofrecido por el Excmo. Ayuntamiento de Leioa
- 21:00    Cena de Gala del Congreso en el Palacio de Artaza (Leioa)

## **Viernes, 16 de septiembre de 2005**

### **Paraninfo de la Facultad de Ciencia y Tecnología de la Universidad del País Vasco, Campus de Leioa**

*Sesión sexta*      *Presidente: Dra. Rosario González Muñiz*

10:00-10:45      Conferencia invitada (CI-5):

*Dr. Chris McGuigan, Welsh School of Pharmacy,  
Universidad de Cardiff*

*“Phosphoramidate Protides: a new method for  
transforming the biological properties of  
chemotherapeutic nucleosides and sugars”*

10:45-12:00      Comunicaciones orales (O-13, O-14, O-15, O-16)

12:00-12:30      Café

*Sesión séptima*      *Presidente: Dra. María Jesús Pérez Pérez*

12:30-13:30      Conferencia de clausura:

*Dr. Claudio Palomo Nicolau, Departamento de  
Química Orgánica I, Facultad de Química,  
Universidad del País Vasco*

*“Péptidos conteniendo  $\beta$ -lactamas: diseño, síntesis,  
estructura y actividad biológica”*

13:30-14:00      Acto de clausura del Congreso

14:00-15:30      Almuerzo

## **CONFERENCIAS PLENARIAS**



**EL DEGRADOMA TUMORAL:  
PROTEASAS COMO DIANAS TERAPÉUTICAS EN CÁNCER**

C. López-Otín

*Departamento de Biología y Bioquímica Molecular, Facultad de Biología,  
Universidad de Oviedo, 33.006 Oviedo, clo@uniovi.es*

Los enzimas proteolíticos desempeñan funciones esenciales y muy diversas en los seres vivos. Estudios recientes nos han permitido concluir que el genoma humano posee más de 500 genes codificantes de proteasas. Esta complejidad nos ha llevado a la introducción de conceptos globales como el del degradoma, para definir el conjunto de proteasas producidas por una célula, un tejido o un organismo, y facilitar su estudio en condiciones normales o patológicas. La producción de numerosas proteasas está completamente alterada en muchas enfermedades humanas y especialmente en el cáncer. Sin embargo, las numerosas observaciones correlativas que han permitido demostrar el aumento en la expresión de diversas proteasas en el cáncer no son suficientes para adscribir un papel central a estas proteasas en su desarrollo. Por tanto, es necesario el establecimiento de relaciones causales que confirmen y extiendan las observaciones correlativas. Con este fin, en nuestro laboratorio hemos creado dos tipos de modelos animales: ratones transgénicos que sobreexpresan proteasas humanas en tejidos concretos, y ratones knockout deficientes en una determinada proteasa de potencial relevancia en el cáncer. Con el primer tipo de modelos animales, se pretende examinar la hipótesis de que la sobreexpresión de una determinada proteasa puede ser suficiente para la progresión tumoral. Así, hemos observado que la sobreexpresión de colagenasa-3 humana en la glándula mamaria de ratones transgénicos, favorece de manera extraordinaria el crecimiento de tumores inducidos en dichos ratones mediante carcinógenos químicos. Estos resultados corroboran la relevancia de esta proteasa en la progresión del cáncer y además proporcionan un modelo válido para el ensayo de fármacos capaces de bloquear su actividad, que puedan ser trasladados posteriormente a la práctica clínica.

Los experimentos basados en la generación de modelos murinos deficientes en proteasas específicas pretenden afrontar el problema desde una perspectiva opuesta y examinar la hipótesis de que la ausencia de proteasas específicas puede ser suficiente para dificultar la progresión del cáncer.

Los resultados de estos experimentos han permitido concluir que en la práctica totalidad de los casos, ratones deficientes en proteasas específicas muestran una menor susceptibilidad al desarrollo o progresión tumorales. Sin embargo, en algunas ocasiones, la deficiencia en una única proteasa puede llegar a generar anomalías importantes que impiden la realización de experimentos de susceptibilidad al cáncer. Este es el caso de los ratones deficientes en la metaloproteasa FACE-1/Zmpste24 creados en nuestro laboratorio y que muestran un proceso extraordinario de envejecimiento acelerado. El trabajo con estos ratones ha adquirido una dimensión adicional tras el hallazgo de que mutaciones en el gen de esta proteasa o en el de su sustrato la-

mina A, causan diversos síndromes de envejecimiento acelerado en humanos. Curiosamente, en todos estos casos, el envejecimiento se asocia a una inestabilidad genómica semejante a la que se encuentra en el cáncer. Por otra parte, y también en relación con la generación de modelos animales de proteasas asociadas al cáncer, estudios recientes de nuestro laboratorio con ratones deficientes en MMPs específicas (metaloproteasas de matriz extracelular), nos han permitido demostrar que en algunos casos y de manera sorprendente, las proteasas tumorales desempeñan funciones protectoras frente a la progresión de la enfermedad. Estos resultados recientes pueden contribuir a explicar los resultados negativos derivados del uso clínico de la primera generación de inhibidores de metaloproteasas en pacientes con cáncer y obligan a la definición precisa del degradoma tumoral: el conjunto de proteasas producidas por un tumor en un momento específico de su desarrollo. De esta forma, y a través del empleo de chips genéticos que permitan analizar la expresión de todos los componentes del degradoma humano, podemos llegar a seleccionar aquellas proteasas que participan de manera activa en la progresión del cáncer en cada paciente. En último término, estos estudios pueden facilitar el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas dirigidas a inhibir específicamente la actividad de aquellas proteasas cuya expresión se encuentre profundamente alterada en el cáncer.

## DIANAS FARMACOLÓGICAS EN EL TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN: ESTRATEGIAS FUTURAS

Ángel Pazos

*Departamento de Fisiología y Farmacología, Facultad de Medicina,  
Universidad de Cantabria, 39.009 Santander*

El tratamiento farmacológico de la depresión ha girado hasta ahora alrededor de la hipótesis de déficit de monoaminas, sobre todo noradrenalina (NA) y serotonina (5-HT). El desarrollo de los antidepresivos tricíclicos y los inhibidores de la MAO, primero, y la incorporación de los inhibidores selectivos de la recaptación de 5-HT (fluoxetina, paroxetina), posteriormente, han ocupado hasta etapas muy recientes el espectro de moléculas utilizadas para aliviar la sintomatología de esta enfermedad. Sin embargo, estamos todavía lejos de resolver satisfactoriamente los retos actuales en este campo, que son fundamentalmente tres<sup>1</sup>: el acortamiento del período de latencia necesario para alcanzar la mejoría clínica, el incremento en los niveles de eficacia, y la reducción de la aparición de efectos secundarios. Actualmente el desarrollo de nuevos fármacos antidepresivos está centrado fundamentalmente en 3 frentes, que deben servir como lanzaderas para las estrategias de futuro; aunque se dirigen a dianas en principio diferentes, estas aproximaciones presentan algunos puntos de interrelación. La primera de ellas está constituida por aquellas estrategias que continúan basándose en la hipótesis monoaminérgica, pero desde nuevos ángulos de abordaje: el desarrollo de inhibidores duales de la recaptación de NA y 5-HT, de inhibidores selectivos de la recaptación de NA o los intentos de lograr fármacos con acción mixta inhibitoria de la recaptación de 5-HT y bloqueante de sus receptores presinápticos, son ejemplos significativos de esta estrategia, ya con moléculas en el mercado (venlafaxina, milnacipram, reboxetina) y que todavía hoy es la única que ha demostrado una eficacia clínica contrastada. El segundo tipo de abordaje, avanzando ya alguna línea de futuro, es el intento de desarrollar moléculas activas sobre sistemas de neurotransmisión no aminérgicos: son especialmente relevantes las líneas de trabajo sobre antagonistas de receptores de neuropéptidos, como es el caso de los antagonistas NK1, que han constituido una gran esperanza terapéutica, desafortunadamente no refrendada por los estudios clínicos; y el de los antagonistas de CRF, otra aproximación prometedora, pero cuya eficacia clínica aun no ha sido bien documentada. Por último, las propuestas más especulativas para desarrollar nuevos antidepresivos toman como dianas a los mecanismos de transducción intracelular: modular los niveles de AMPc o la actividad de las vías que regulan la plasticidad neuronal son estrategias que se han propuesto recientemente para mejorar la depresión y que se encuentran en etapas muy iniciales de desarrollo. La investigación sobre antidepresivos girará en el futuro sobre moléculas que aúnen la modulación neuroquímica “clásica” y la capacidad reguladora sobre determinados circuitos de señalización celular: la modulación farmacológica de la actividad de cinasas en cerebro, la regulación de fenómenos apoptóticos neurales o el desarrollo de moléculas que incrementen las respuestas neurogenéticas son ejemplos de esas estrategias.

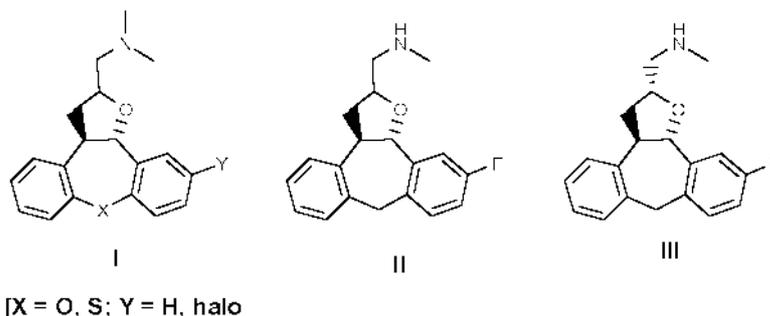
<sup>1</sup>Adell, A.; Castro, E.; Celada, P.; Bortolozzi, A.; Pazos, A.; Artigas, F. *Drug Discovery Today* **2005**, *8*, 578.

## NUEVOS DERIVADOS TETRACÍCLICOS DE TETRAHIDROFU- RANO COMO POTENCIALES AGENTES PSICOTRÓPICOS DE AMPLIO ESPECTRO.

José M. Cid<sup>a</sup>, José M. Alonso<sup>a</sup>, José I. Andrés<sup>a</sup>, Javier Fernández<sup>a</sup>, Laura Iturrino<sup>a</sup>,  
Anton Megens<sup>b</sup>, Victor K. Sipido<sup>b</sup>, and Andrés A. Trabanco<sup>a</sup>

*Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, a division of Janssen-Cilag.*  
<sup>a</sup>Department of Medicinal Chemistry, C/ Jarama 75, 45007 Toledo, Spain <sup>b</sup>Paul Janssen  
Discovery Research Centre, Turnhoutseweg 30, B2340 Beerse, Belgium

**Abstract.** Recientemente hemos descrito una serie de derivados tetracíclicos de tetrahydrofurano representados por la estructura **I**.<sup>1,2</sup> Estos productos poseen un amplio perfil farmacológico, como quedó demostrado a través de su interacción con múltiples receptores dopaminérgicos, serotoninérgicos, alfa-adrenérgicos e histaminaérgicos, así como con el transportador de noradrenalina. Estas interacciones al nivel de receptores dieron lugar a una serie de actividades en distintos modelos animales empleados para evaluar su potencial como antipsicóticos, ansiolíticos o antidepresivos.<sup>3</sup>



En esta comunicación describiremos la evolución cronológica del proyecto, desde sus inicios conceptuales hasta la síntesis y caracterización farmacológica de una serie de derivados de fórmula general **II**, que llevaron a la identificación del producto **III**, como un potencial agente psicotrópico de amplio espectro con potente actividad oral.

<sup>1</sup>Trabanco A. A.; Alonso, J. M.; Andrés, J. I.; Cid, J. M.; Fernández, J.; Iturrino, L.; Megens, A. *Chem. Pharm. Bull.* **2004**, *52*, 262.

<sup>2</sup>Cid, J. M.; Alonso, J. M.; Andrés, J. I.; Fernández, J.; Gil, P.; Iturrino, L.; Matesanz, E.; Meert, T. F.; Megens, A.; Sipido, V. K.; Trabanco, A. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 2765.

<sup>3</sup>Fernández, J.; Alonso, J. M.; Andrés, J. I.; Cid, J. M.; Díaz, A.; Iturrino, L.; Gil, P.; Megens, A.; Sipido, V. K.; Trabanco, A. A. *J. Med. Chem.*, **2005**, *48*, 1709

## APLICACIONES DE LA INGENIERÍA GENÉTICA A LA MEJORA Y A LA GENERACIÓN DE NUEVOS COMPUESTOS BIOACTIVOS PRODUCIDOS POR MICROORGANISMOS

José A. Salas

*Departamento de Biología Funcional e Instituto Universitario de Oncología del Principado de Asturias (I.U.O.P.A), Universidad de Oviedo*

Los actinomicetos constituyen un importante grupo bacteriano desde el punto de vista biotecnológico ya que son responsables de la producción de la mayor parte de los compuestos bioactivos producidos por microorganismos. Se estima que aproximadamente dos terceras partes de todos los antibióticos conocidos y de la mayoría de los compuestos antitumorales de origen microbiano son producidos por distintos actinomicetos. Clásicamente el aislamiento de compuestos bioactivos producidos por microorganismos ha sido llevado a cabo por la industria farmacéutica con la colaboración de grupos de investigación académicos. Estos programas de búsqueda (*“screening”*) se han centrado en el aislamiento de microorganismos procedentes de distintos ambientes naturales, principalmente muestras de suelo, y la detección de la capacidad de éstos de producir nuevos compuestos. La mejora en la producción se ha realizado a través de programas de mutagénesis y selección de mutantes con alta capacidad de producción del metabolito deseado. La síntesis química ha sido también una alternativa al llevar a cabo con éxito la síntesis de muchos compuestos o participar en la generación de compuestos semisintéticos.

En los últimos años, han surgido nuevas estrategias o aproximaciones para la búsqueda o generación de nuevos derivados de compuestos bioactivos. En primer lugar, el rastreo en nichos ecológicos no bien caracterizados como son los fondos marinos. En segundo lugar, la química combinatoria mediante la creación de librerías de compuestos susceptibles de ser ensayados frente a determinadas dianas celulares principalmente a través del uso de tecnologías de alto rendimiento. Una tercera estrategia implica la aplicación de la tecnología de ADN recombinante a las rutas de biosíntesis de compuestos bioactivos en los microorganismos productores de estos compuestos. Mediante esta tecnología es posible crear microorganismos recombinantes que contienen *“combinaciones génicas que no se han descrito o no se han encontrado en la naturaleza”*. Estos microorganismos recombinantes pueden dar lugar a la generación de nuevos compuestos, en muchos casos nuevas estructuras químicas, potencialmente con propiedades mejoradas con respecto al parental del que proceden. Esta tecnología se ha denominado *“biosíntesis combinatoria”*.<sup>1</sup> Mediante biosíntesis combinatoria es posible introducir modificaciones químicas en compuestos bioactivos que no son fácilmente accesibles a la química orgánica, como es la modificación de su perfil de glicosilación.<sup>2,3</sup>

## CP-3

En esta presentación se mostrarán varios ejemplos de biosíntesis combinatoria que implican expresión y/o inactivación génica,<sup>4</sup> coexpresión de genes de varias rutas de biosíntesis y y biotransformación<sup>5</sup> y expresión heteróloga de genes en un microorganismo no productor.<sup>6</sup>

---

### Referencias

<sup>1</sup> Zawada, R.J.; Khosla, C. *Trends Biotechnol.* **1996**, 14, 335.

<sup>2</sup> Méndez, C.; Salas, J.A. *Trends Biotechnol.* **2001**, 19, 449.

<sup>3</sup> Méndez, C.; Weitnauer, G.; Bechthold, A.; Salas, J.A. *Curr. Pharm. Biotech.* **2000**, 1, 355.

<sup>4</sup> Remsing, L.; González, A.M.; Nur-e-Alam, M.; Fernández-Lozano, M.J.; Braña, A.F.; Rix, U.; Oliveira, M.A.; Méndez, C.; Salas, J.A.; Rohr, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 5745.

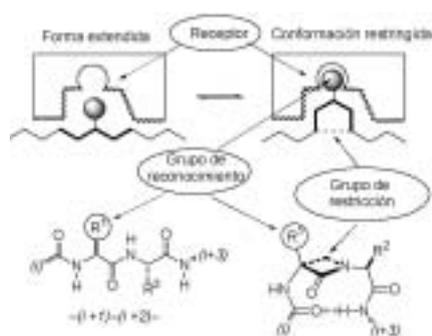
<sup>5</sup> Lombó, F.; Gibson, M.; Greenwell, L.; Braña, A.F.; Rohr, J.; Salas, J.A.; Méndez, C. *Chem. & Biol.* **2004**, 11, 1709.

<sup>6</sup> Sánchez, C.; Zhu, L.; Braña, A.F.; Salas, A.P.; Rohr, J.; Méndez, C.; Salas, J.A. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2005**, 102, 461.

## PÉPTIDOS CONTENIENDO $\beta$ -LACTAMAS: DISEÑO, SÍNTESIS, ESTRUCTURA Y ACTIVIDAD BIOLÓGICA

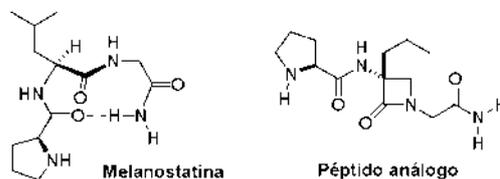
Claudio Palomo<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Química Orgánica I. Facultad de Química. Universidad del País Vasco. Apdo. 1072, 20.080 San Sebastián, Spain



**Figura 1.** Principios para el diseño de una nueva clase de peptidomiméticos como nucleadores de giros  $\beta$ .

modelos tetrapeptídicos portadores de anillos de syn- o anti- $\alpha,\beta$ -dialquil- $\alpha$ -amino- $\beta$ -lactamas, cuyo análisis conformacional demuestra que la sustitución alquímica en  $\alpha$  es esencial para la estabilización del giro  $\beta$ . Un análogo  $\beta$ -lactámico de la melanostatina (amida PLG) ha sido también preparado. Dicho análogo presenta a su vez un giro  $\beta$  del tipo II en disolución de DMSO- $d_6$  y ha sido evaluado en ensayos de afinidad competitivos como modulador dopaminérgico  $D_2$  en células cultivadas de neuronas de rata, mostrando una actividad agonista moderada en rangos de concentración micromolares. En base a estos resultados, se propone un nuevo concepto en el diseño de peptidomiméticos basado en la separación de los elementos de constricción y reconocimiento.



<sup>1</sup> C. Palomo, J.M. Aizpurua, A. Benito, J.I. Miranda, R.M. Fratila, C. Matute, M. Domercq, F. Gago, S. Martín-Santamaría and A. Linden *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 16243-16260



## **CONFERENCIAS INVITADAS**



## DESARROLLO DE NUEVOS INHIBIDORES DE LA ACTIVACIÓN DE LA PROTEÍNA RAS

María Luz López Rodríguez

*Departamento de Química Orgánica I, Facultad de Ciencias Químicas,  
Universidad Complutense, 28.040 Madrid*

El cáncer supone, en la actualidad, una de las causas más frecuentes de muerte en el mundo. Estadísticas recientes facilitadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) indican que una de cada cinco personas en los países desarrollados y una de cada dieciséis en los subdesarrollados fallece debido a esta enfermedad. Uno de los objetivos fundamentales de la investigación en este área es el conocimiento del ciclo celular, en particular de los procesos de transducción de la señal mitogénica desde la membrana hasta el núcleo celular, y de cómo esta cascada de señalización se encuentra alterada en las células cancerosas. En este sentido el diseño de moléculas pequeñas capaces de interferir con dichas cascadas puede servir como herramienta para profundizar en su conocimiento, así como para el desarrollo de nuevos agentes antiproliferativos. Estas consideraciones fueron las que nos llevaron hace cuatro años a iniciar un proyecto de investigación dirigido al desarrollo de nuevos agentes antitumorales dentro de las vías reguladoras implicadas en el desarrollo de los procesos tumorales, como es la vía de las proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPKs) y en concreto en cortar su vía de activación a través de la proteína Ras.<sup>1</sup>

En los laboratorios ExonHit Therapeutics y mediante técnicas de selección de alta productividad (high-throughput screening), se seleccionó el compuesto **EHT-0459** como un nuevo cabeza de serie para el posterior desarrollo de nuevos agentes antitumorales. Su selección estuvo basada en el prometedor perfil in vitro mostrado por este compuesto en las líneas tumorales de adenocarcinoma de colon (HTC116) así como carcinomas de pulmón (H460) y mama (MDA231 y MCF7), en las que presentaba valores de citotoxicidad entre 30 y 50 nM, comprobándose que su perfil antitumoral era debido a su acción directa sobre la proteína Ras.

Basándonos en la estructura de **EHT-0459** y con objeto de obtener nuevos derivados del mismo que mejoren su perfil antitumoral, se han preparado diversas librerías de compuestos de estructura general **I** en las que se han llevado a cabo modificaciones estructurales en el anillo aromático, en el espaciador metilénico, así como en los sustituyentes de las posiciones 2 y 6 del anillo de piranona.

La capacidad citotóxica de todos los compuestos sintetizados<sup>2</sup> ha sido evaluada en las líneas celulares tumorales HTC116, H460, MDA231 y MCF7, utilizándose como control de

---

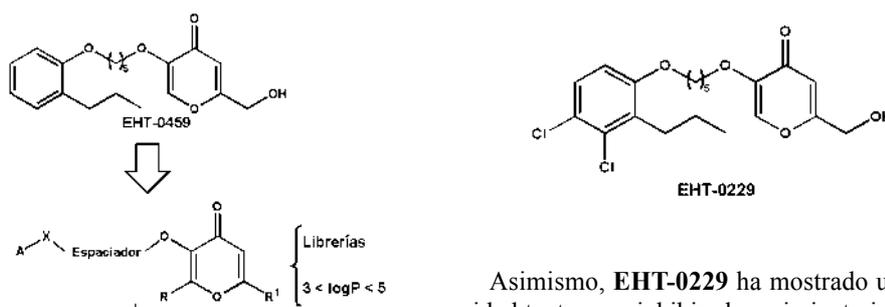
<sup>1</sup> (a) Downward, J. *Nature Reviews Cancer* **2003**, 3, 11. (b) Malumbres, M.; Barbacid, M. *Nature Reviews Cancer* **2003**, 3, 7. (c) Sebolt-Leopold, J. S.; Herrera R. *Nature Reviews Cancer* **2004**, 4, 937. (d) Casey, P. J. *et al. PNAS* **2005**, 102, 4336.

<sup>2</sup> (a) López-Rodríguez, M. L.; Viso, A.; Leblanc, V.; Melle, D.; Leblond, B. Patente US 6552073 B1, **2003**. (b) Leblanc, V.; Leblond, B.; Melle, D.; López-Rodríguez, M. L.; Viso, A.; Beausoleil, E.; Picard, V.; Piñar, M. C.; Teverne, T. Patente PCT WO03/074508A1, **2003**.

## CI-1

citotoxicidad la línea celular no tumoral de mama MCF10A. Adicionalmente, de aquellos compuestos que presentaron un perfil óptimo tanto de potencia como de selectividad, se ha evaluado la capacidad para inhibir el crecimiento independiente de matriz (anchorage independent growth) y la invasibilidad de las células tumorales. Por último, se ha estudiado si el mecanismo implicado en la inducción de la citotoxicidad tumoral es debido a una acción inhibitoria directa sobre la proteína Ras.

Con objeto de optimizar los compuestos se ha llevado a cabo un estudio cuantitativo de la relación estructura-actividad (QSAR-3D) mediante la metodología del análisis comparativo del campo molecular (CoMFA). Estos resultados se han utilizado para diseñar y sintetizar el compuesto **EHT-0229**, el cual ha mostrado una elevada capacidad citotóxica en las cuatro líneas tumorales ensayadas (H460, HTC116, MDA231 y MCF7) junto con un importante grado de selectividad por éstas frente a las líneas no tumorales MCF10A, NIH3T3 y MRC-5, confirmando, adicionalmente, que la acción antitumoral de **EHT-0229** es debida a una acción directa sobre la proteína Ras.



Asimismo, **EHT-0229** ha mostrado una alta capacidad tanto para inhibir el crecimiento independiente de matriz como para frenar la migración tumoral, factor de extrema importancia, debido a su relación con los procesos de metástasis, lo cual supone una notable mejora con respecto a los compuestos anteriores ya que ninguno fue capaz de alterar este proceso. Además, **EHT-0229** es capaz de inhibir el desarrollo del citoesqueleto y de inhibir la actividad metalo-proteinasa de las células tumorales.

Debido a este prometedor perfil *in vitro*, se han comenzado los primeros ensayos *in vivo* dirigidos a evaluar su toxicidad así como su eficacia real para el tratamiento de tumores de pulmón humanos.

Paralelamente a estos ensayos biológicos, mediante experimentos de RMN de diferencia de saturación y *tr*-NOESY se ha caracterizado el complejo EHT-0229 con la proteína Ras, constituyendo este compuesto el primer ligando no endógeno capaz de inhibir directamente la proteína Ras. Además teniendo en cuenta los resultados experimentales de RMN se ha realizado la simulación computacional del reconocimiento del modelo de interacción de la proteína Ras con **EHT-0229**. Estos estudios podrán dirigir el desarrollo de nuevos inhibidores de la proteína Ras con un mayor grado de eficacia.

Agradecimientos: Este trabajo ha sido financiado por los laboratorios ExonHit Therapeutics y el Ministerio de Educación y Ciencia (SAF2004-07103).

## NUEVAS APROXIMACIONES AL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD: ANTAGONISTAS DE RECEPTORES DE NPY

Ignacio Aldana

*Unidad de I+D de Medicamentos. CIFA. Universidad de Navarra, Pamplona*

En la actualidad la obesidad se ha convertido en un problema de salud pública y está demostrada su influencia directa en el incremento del riesgo de desarrollo de diversas patologías como hipertensión, diabetes mellitus y alteraciones cardiovasculares entre otras. Para su control son necesarios nuevos fármacos, más seguros y eficaces. Así, antagonizar el potente estímulo orexigénico del neuropéptido Y podría representar una nueva aproximación terapéutica potencial para el tratamiento de la obesidad<sup>1</sup>.

El neuropéptido Y (NPY) está presente en el hipotálamo, donde se cree desempeña un papel determinante en el control de la ingesta de comida<sup>2</sup>. Esta afirmación se basa en los estudios que demuestran que la administración aguda de NPY en el hipotálamo o en los ventrículos del cerebro conduce a hiperfagia y por tanto a obesidad<sup>3</sup>. En el caso de la administración crónica, los efectos hiperfágicos de NPY se prolongan, con aumento de peso, reducción del gasto energético e incremento de la actividad lipogénica en el hígado y en el tejido adiposo. Los niveles de NPY en el hipotálamo se correlacionan temporalmente con la ingesta de comida y están claramente elevados en respuesta a la deplección de energía. En base a estos datos se considera al NPY como uno de los principales reguladores del metabolismo energético. El NPY interacciona con al menos seis subtipos de receptor acoplados a proteína G (Y1- Y6), aunque los primeros estudios se han centrado sobre los subtipos Y1 e Y5 como los más directamente implicados en el efecto orexigénico del NPY.

Muchos grupos de investigación se han involucrado en la búsqueda de antagonistas específicos de NPY1 e Y5 como agentes supresores del apetito. Los antagonistas del NPY1 parecían inicialmente más interesantes, aunque pronto se cambió el objetivo hacia los antagonistas del NPY5 puesto que análogos de NPY con alta selectividad por este receptor estimularon fuertemente la ingesta de comida, continuando hoy la controversia sobre la relevancia de ambos. Un importante número de antagonistas de NPY5 han sido patentados y descritos<sup>4,6</sup> pudiendo dividirlos en dos categorías principales: los que influyen en la ingesta de comida y los que no lo hacen. Actualmente se postula que los compuestos que inhiben la ingesta de comida pueden estar actuando por otros mecanismos no relacionados con el subtipo NPY5. Así, continúa el trabajo para saber más acerca del mecanismo de acción de los compuestos que interaccionan con el receptor NPY5 para establecer debidamente su utilidad como agentes supresores del apetito y su papel en el control de la obesidad.

---

<sup>1</sup> Kordik, C. P. et al *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 181-201.

<sup>2</sup> Parker, E. M. et al *Peptides.* **2000**, 21, 393-399.

<sup>3</sup> Stanley, B. G. *Peptides* **1992**, 13, 581-587.

<sup>4</sup> Daniels, A. J. et al *Regul. Pept.* **2002**, 106, 47-54.

<sup>5</sup> Sato, N. et al *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 666-669.

<sup>6</sup> Charles A. Et al *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 2318-2325.

### CI-3

## (1H)-PYRIDONES A NEW CLASS OF COMPOUNDS WITH POTENT ANTI-MALARIAL ACTIVITY

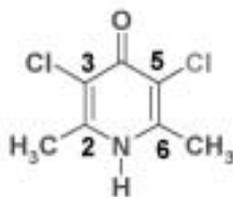
Domingo Gargallo-Viola

*GlaxoSmithKline I-&D S.L. MMPD CEDD, DDW Centre, 28760 Tres Cantos, Madrid, Spain.*

Malaria remains one of the most important infectious diseases. Among the four human malaria species, *Plasmodium falciparum* is the main human pathogen, for its large number of cases and high fatality rate.

Although malaria is found in over 100 countries, affecting hundreds of millions of people, the major burden of the disease is carried by the nations of Sub-Saharan Africa, where over 90% of all deaths from *falciparum* malaria are recorded and where high levels of morbidity place immense strains on public health infrastructures. The enormous public health problem posed by malaria across the developing world has significantly worsened in recent years due to the spread of drug resistant parasites, compromising the most affordable and widely used therapies, chloroquine and pyrimethamine/sulfadoxine. New artemisinin combination therapies offer promise, but the range of available drugs to combat malaria is clearly insufficient and new drugs are desperately needed. However, there are reasons for optimism, the increased participation of many public and private organizations working in partnership, has meant intensive research is under way to design new therapeutic approaches and to develop new affordable drugs.

New anti-malarial drugs must be efficacious against drug-resistant strains, therefore compounds with original structures and new modes of action are needed. But for the treatment of malaria in the developing world the provision of affordable, orally active treatments safe for children is mandatory. Thus, the ideal profile for a new drug for the treatment of uncomplicated malaria must meet the requirements of activity against drug-resistant strains, rapid cure after oral administration (ideally three days or less), minimal toxicity (suitable for small children and pregnant women) and low cost.



structure of Clopidol

Figure 1. Molecular

4(1H)-pyridones, analogues of the anti-coccidial clopidol (Fig. 1), are a novel class of compounds with potent anti-malarial activity. There was some evidence to indicate that the mode of action of clopidol involved inhibition of mitochondrial electron transport, the target also of the anti-malarial atovaquone.

Our interest in clopidol was stimulated by two findings. First, clopidol was shown to have activity against *Plasmodium* species, including strains resistant to the most widely used anti-malarial drugs, raising the prospect that a novel mechanism of action was involved. Second, although clopidol is poorly active against *P. falciparum* in vitro its simple structure suggested there was scope for improving potency through the synthesis of new analogues. On the assumption that clopidol could be acting as a ubiquinone antagonist, part of our strategy to improve the anti-malarial activity of this compound, was to introduce a lipophilic side chain onto the 4(1H)-pyridone nucleus. This approach proved successful when the side chain was introduced at the 5-position. Through an interactive process involving a combination of screening for potency, selectivity and in vitro pharmacokinetic parameters, a number of structurally related 4(1H)-pyridones were identified. Further in vivo studies in mice, including pharmacokinetics, therapeutic efficacy and preliminary toxicity led to the identification of a set of representative 4(1H)-pyridones with the best combination of in vitro/in vivo efficacy and safety. Selected 4(1H)-pyridones have been the subject of further studies, with the purpose of defining their biological profile and testing their robustness for further progression toward the development of a novel and affordable anti-malarial drug.

4(1-H)-pyridone derivatives are selective inhibitors of plasmodial mitochondrial function, by blocking the electron transport chain at the cytochrome bc1 complex (complex III) level (Fig.2).

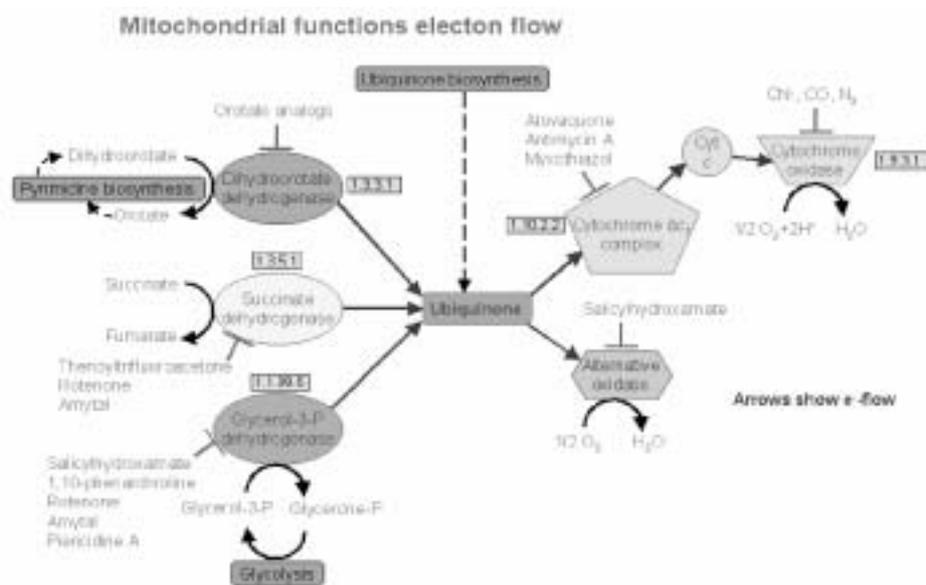


Figure 2. Mitochondrial electron transport chain in *Plasmodium falciparum*. Known inhibitors are shown in red. From the Malaria Parasite Metabolic Pathways website (<http://sites.huji.ac.il/malaria/>).

### CI-3

4(1H)-pyridones exhibited excellent in vitro activity against the key pathogen, *P. falciparum*, including resistant strains to marketed compounds, such as atovaquone, chloroquine, pyrimethamine and mefloquine. The in vitro selectivity ratio, studied in terms of mitochondrial function and whole cell inhibition (activity against *P. falciparum* vs. cytotoxicity) was generally around 1000. In vitro data (membrane depolarization assay) against *P. yoelii*, the species used as a surrogate of *P. falciparum* in in vivo studies, correlated with those obtained with *P. falciparum*. The combination of 4(1H)-pyridones with most of the antimalarial agents in clinical use, and other antimicrobial drugs, was investigated in vitro against three strains of *P. falciparum*. All combinations investigated were additive. No antagonistic effects were observed with any of the combinations tested.

4(1H)-pyridones showed a low frequency of spontaneous resistance (<10<sup>-8</sup>) against *P. falciparum* tested in vitro. In addition, in vivo studies were carried out, designed to maximize the likelihood of finding resistant isolates in CD1 immunocompetent and SCID beige immunodeficient mice. No resistant isolates of *P. yoelii* were selected from animals treated with 4(1H)-pyridones at various doses. However, atovaquone used as positive control showed selection of resistant parasites at the same doses.

Therapeutic efficacy of 4(1H)-pyridones was demonstrated in mouse models of infection with *P. yoelii* and *P. falciparum*, including the standard 4-day dosing model and single dose, both via oral administration.

4(1H)-pyridones was well tolerated in a 4-day mouse toxicity study at doses of up to 1000 mg/kg per day, and showed a good therapeutic window. 4(1H)-pyridones proved negative in bacterial and mammalian mutagenicity screening assays.

4(1H)-pyridones has low clearance and long elimination half-life. Oral bioavailability following administration as a solution was high in all species tested. 4(1H)-pyridones has low aqueous solubility and lower oral bioavailability from suspension formulations.

4(1H)-pyridones exhibits many of the features desirable in a compound for treating uncomplicated *P. falciparum* malaria: potent antimalarial activity combined with apparently low resistance selection pressure, and, within the limitations of the studies outlined here, low toxicity. The lack of antagonism or cross-resistance with existing drugs allows some flexibility in its use in combination therapy. In general, the synthesis of 4(1H)-pyridones has proved relatively straightforward and the compound exhibits good solid state stability – these being important aspects in the development of an affordable antimalarial that is also suitable for endemic areas. While there appear to be some similarities in the mode of action of 4(1H)-pyridones and atovaquone, the lack of cross-resistance and a dramatically lower propensity for the generation of resistance, differentiates 4(1H)-pyridones from atovaquone. Considering the overall properties of 4(1H)-pyridones, more investment is justified to assess their potential for treatment of malaria.

**Acknowledgments:** Many thanks to all members of the Diseases of the Development World Center in Tres Cantos for their contribution to this work.

## MODELADO DIRECTO E INDIRECTO DE GPCRS Y SU APLICACIÓN EN EL DISEÑO DE FÁRMACOS

Ferran Sanz, José Manuel Brea, Cristina Dezi, Manuel Pastor, Carlos Sanz

*Unidad de Investigación en Informática Biomédica (GRIB)  
IMIM. Universitat Pompeu Fabra, Barcelona*

Dado el elevado número de medicamentos que tienen a receptores acoplados a proteína G (GPCRs) como su diana farmacológica y el gran número de oportunidades que dichos receptores todavía ofrecen para el desarrollo de nuevos fármacos, no es de extrañar que el conocimiento de las características estructurales de los GPCRs, de sus ligandos y de los complejos entre unos y otros constituya un tema clave en el diseño de fármacos.

Dichos estudios estructurales presentan una notable dificultad, tanto desde el punto de vista experimental como computacional. Así pues, se dispone de una sola estructura cristalográfica de un GPCR (la de la rodopsina bovina), y se trata de proteínas que se hallan insertas en la membrana celular y que presentan una elevada variabilidad en su secuencia y topología de los complejos ligando-receptor. Sin embargo, se están produciendo avances significativos, especialmente en el ámbito del modelado molecular de los GPCRs y de sus ligandos, aplicando métodos directos e indirectos.

La presente conferencia versa sobre los métodos directos e indirectos que recientemente estamos aplicando para el modelado de GPCR, incluyendo aspectos como:

- La incorporación de los loops, de la membrana celular y de su entorno acuoso en la construcción de los modelos moleculares y en los estudios de su dinámica.
- El perfeccionamiento de los protocolos de estudio de acoplamiento de ligandos.
- La mejora de los métodos para la realización de análisis 3D-QSAR.

La utilidad de dichos métodos se mostrará en el marco de estudios del receptor A1 de adenosina y de los 5-HT<sub>2A</sub> y 5-HT<sub>2C</sub> de serotonina.

CI-5

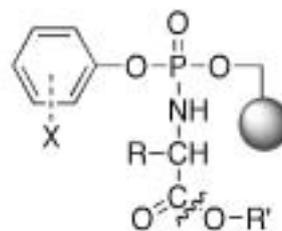
## PHOSPHORAMIDATE PROTIDES: A NEW METHOD FOR TRANSFORMING THE BIOLOGICAL PROPERTIES OF CHEMOTHERAPEUTIC NUCLEOSIDES AND SUGARS

Chris McGuigan

*Welsh School of Pharmacy, Cardiff, UK mcguigan@cardiff.ac.uk*

Nucleoside analogues dominate current antiviral therapy and make a significant contribution to the therapy of cancer. All nucleoside analogues require enzyme-mediated (kinase) activation to their 5'-phosphate forms, and this can limit their efficacy and be a source of resistance in the clinic. The activated free phosphate forms are not themselves be of much added benefit in therapy as they cannot cross cell membranes. Thus, we and others, have worked on phosphate Pro-Drugs, or ProTides, for a number of years.

In this presentation we will review the phosphoramidate Pro-Tide motif. In this approach nucleotides are esterified through the phosphate to aryloxy moieties and to ester blocked amino acids (generic structure shown). We will present their design, synthesis, in vitro activity, Structure Activity Relationships and mode of action, with examples from HIV, Hepatitis B and C and cancer. Recent application of the work to sugars, for osteoarthritis will also be presented



---

Key reference:

“Aryloxy Phosphoramidate Triesters as Pro-Tides’ D. Cahard, C. McGuigan and J. Balzarini. Mini-Review in Medicinal Chemistry, 2004, 4, 371-382.

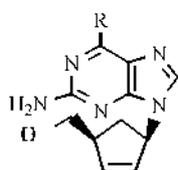
# **COMUNICACIONES ORALES**



## SÍNTESIS DE NUEVOS HETEROCARBONUCLEÓSIDOS DERIVADOS DE CICLOPENTA[b]TIOFENO

P. Abeijón, J. M. Blanco, F. Fernández.

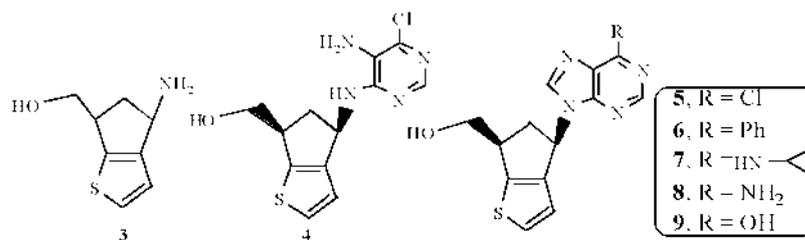
Departamento de Química Orgánica, Facultad de Farmacia, Universidade de Santiago de Compostela, Campus Sur E-15782. Santiago de Compostela.



1. Abacavir. R = ciclopentilamina  
2. Carbovir. R = OH

En el contexto de un proyecto general, dedicado al desarrollo de nuevos heterocarbonucleósidos con potencial actividad antiviral y en base a las excelentes propiedades anti-VIH mostradas por el abacavir (**1**)<sup>1</sup> y carbovir (**2**)<sup>2</sup>, uno de nuestros objetivos consistió en la síntesis de nucleósidos carbocíclicos análogos a **1** y **2** en cuanto al esqueleto carbonado, con la particularidad de que la parte rígida y plana de estas moléculas (doble enlace) se extiende a lo largo de un anillo aromático heterocíclico (tiofeno).

En esta comunicación se presenta la síntesis de los carbonucleósidos tiofeno-condensados **5-9** por construcción de la base púrica sobre el grupo amino del precursor *cis*-**3**. Para ello, una mezcla 1:1 de los aminoalcoholes *cis/trans*-**3**, obtenida previamente por nosotros,<sup>3</sup> se hizo reaccionar con 5-amino-4,6-dicloropirimidina en BuOH a reflujo, y el producto *cis*, **4**, se obtuvo con buen rendimiento, previa separación por cromatografía flash de su isómero *trans*. La formación del anillo de purina se llevó a cabo a partir de **4** por reacción con ortoformiato de etilo y HCl 12N a temperatura ambiente. El reemplazo del átomo de cloro de **5** mediante un acoplamiento de Suzuki-Miyaura o por sustitución con diversos nucleófilos, aplicando procedimientos convencionales,<sup>4</sup> condujo a los carbonucleósidos tiofeno-condensados finales.



<sup>1</sup> Mahony, W. B.; Domin, B. A.; Daluge, S. M.; Zimmerman, T. P. *Biochemical Pharmacology* **2004**, *68*, 1797.

<sup>2</sup> Vince, R.; Hua, M. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 17.

<sup>3</sup> Abeijón, P.; Blanco, J. M.; Fernández, F. *Síntesis de (±)-c-4-amino-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-6-metanol (3) como precursor de carbonucleósidos heterocondensados*, XIII Congreso Nacional de la SEQT, **2003**, Santiago de Compostela (España).

<sup>4</sup> Blanco, J. M.; Caamaño, O.; Fernández, F.; Rodríguez-Borges, J. E.; Balzarini, J.; De Clercq, E. *Chem. Pharm. Bull.* **2003**, *51*, 1060.

## ENAMINAS CÍCLICAS DERIVADAS DE AZÚCARES Y NUCLEÓSIDOS: NUEVOS INTERMEDIOS SINTÉTICOS PARA LA GENERACIÓN DE DIVERSIDAD MOLECULAR

Ana San-Félix<sup>a</sup>, Alessandra Cordeiro,<sup>a</sup> María Cruz Bonache,<sup>a</sup> Ernesto Quesada,<sup>a</sup>  
Cristina Chamorro,<sup>a</sup> Sonsoles Velázquez,<sup>a</sup> María Jesús Pérez-Pérez,<sup>a</sup> Federico Gago,<sup>b</sup> María  
Luisa Jimeno<sup>c</sup> y María José Camarasa<sup>a</sup>

<sup>a</sup>*Instituto de Química-Médica (C.S.I.C.), Juan de la Cierva, 3, Madrid*

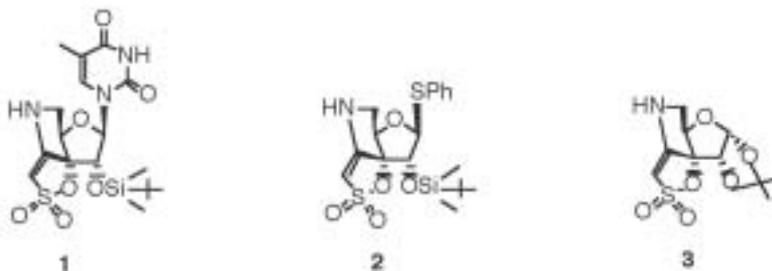
<sup>b</sup>*Departamento de Farmacología, Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares (Madrid)*

<sup>c</sup>*Centro de Química Orgánica "Manuel Lora Tamayo", Juan de la Cierva, 3, Madrid*

Dentro de la química sintética moderna aplicada al descubrimiento de estructuras con actividad biológica se ha empleado durante los últimos años una aproximación denominada síntesis orientada a la diversidad (Diversity-Oriented Synthesis, DOS). En dicha aproximación el esfuerzo sintético se dirige hacia la obtención de moléculas con estructuras diversas que puedan ayudar a identificar nuevas dianas biológicas.<sup>1</sup>

Una de las estrategias utilizadas para generar diversidad molecular implica el uso de un sustrato común que mediante diferentes reactivos se transforma en una colección de productos que poseen esqueletos moleculares diversos. A su vez, los compuestos generados deberían tener la capacidad de generar una segunda, tercera y sucesivas series de productos con esqueletos diferentes.

En la presente comunicación se describe la reciente contribución de nuestro grupo de investigación en el desarrollo de nuevas metodologías sintéticas para la generación de diversidad molecular a partir de las enaminas cíclicas **1-3**.




---

*1.- Schreiber, S. L.; Target-Oriented and Diversity-Oriented Organic Synthesis in Drug Discovery. Science, 2000, 287, 1964-1969.*

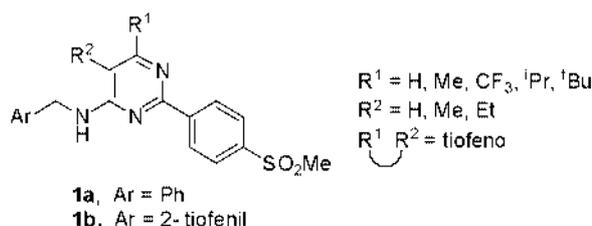
## NUEVAS 2-(4-METILSULFONILFENIL)PIRIMIDINAS COMO INHIBIDORES POTENTES Y SELECTIVOS DE LA COX-2

B. López, A. Orjales, R. Mosquera, R. Olivera, L. Labeaga y M. T. Núñez

FAES FARMA S.A., Departamento de Investigación, Apdo. 555, 48080 Bilbao.

E-mail: di-secre@faes.es

Desde hace algún tiempo nuestro grupo de investigación viene trabajando en nuevas 2-(4-metilsulfonilfenil)pirimidinas (**1**) como inhibidores potentes y selectivos de la COX-2. Con el objetivo de estudiar la influencia de los sustituyentes R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> en la actividad de éstos compuestos se sintetizaron 14 nuevas moléculas con estructura general **1**, en los que se ha variado la naturaleza de dichos sustituyentes.



Los compuestos **1** se han preparado a partir de productos comerciales empleando métodos de síntesis conocidos. Su actividad inhibitoria de la COX-2 ha sido evaluada mediante ensayos en enzima purificado (EP) y en sangre completa humana (SCH), calculándose sus CI<sub>50</sub>. Un estudio detallado de los resultados obtenidos permite concluir que:

- Cuando R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> = H, Ar debe ser tiofeno y no Ph para que los compuestos tengan actividad significativa. De hecho, las sustituciones en R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> afectan poco a los compuestos de la serie **1b**, obteniéndose en general valores de CI<sub>50</sub> menores que para los correspondientes **1a**.
- La sustitución en R<sup>2</sup> provoca una pérdida apreciable de la selectividad COX-1/COX-2.
- Se observa que los valores de CI<sub>50</sub> para SCH son entre 2 y 35 veces menores que para EP para el mismo compuesto. Esto podría indicar una buena penetración celular de las estructuras **1**.
- Los valores de CI<sub>50</sub> en el ensayo en SCH varían entre 2 y 154 nM, por lo que los compuestos **1** son más potentes que rofecoxib (CI<sub>50</sub> = 211 nM) y además muchos de ellos muestran índices de selectividad COX-1/COX-2 en SCH entre 10 y 100 veces superiores al de rofecoxib.

**Agradecimientos:** Este trabajo ha sido financiado en parte por el Ministerio de Ciencia y Tecnología de España (PROFIT) y el Departamento de Industria, Comercio y Turismo del Gobierno Vasco (INTEK).

<sup>1</sup> a) Orjales A., Mosquera R., Labeaga L., Núñez M. T., Olivera R., López B. Comunicación al Joint Meeting on Medicinal Chemistry, Viena, 2005; b) Orjales A., Mosquera R., Olivera R., López B., Labeaga L., Núñez M. T., Comunicación al XIV Congreso Nacional de la SEQT, Bilbao, 2005.

## MECANISMO DE REGULACION IN VITRO DE LAS PROTEINAS Id EN LA PROGRESION DEL CANCER COLORECTAL

Celia Morales, Ziortza Izpizua, Ana Alejandro, Tatiana Suárez

*GAIKER Centro Tecnológico, Parque Tecnológico, Edificio 202, 48170, Zamudio, Vizcaya.*

El principal propósito del presente trabajo es evaluar in vitro la implicación de las proteínas Id-1 e Id-2 como posibles reguladores en cáncer colorectal.

Las proteínas Id se han descrito como reguladores del crecimiento y diferenciación celular, y su sobreexpresión está relacionada con una progresión de malignidad celular. Estas proteínas han sido relacionadas con varios tipos como cáncer, tales como páncreas, próstata, mama, y colon, observándose una expresión anormal de estas proteínas en células tumorales, lo cual indica que contribuyen a la carcinogenesis <sup>1,3,4</sup>. Contrariamente, algunos autores han implicado a las proteínas Id en la regulación normal del fenotipo de células epiteliales de mamíferos <sup>12</sup>.

El principal interés de este trabajo consiste en determinar el papel de las proteínas Id-1 e Id-2 en líneas celulares tumorales y normales de colon, utilizando la tecnología del sentido y antisentido a través de plasmidos retrovirales. Para establecer el posible papel de las proteínas Id en la progresión del cáncer, hemos determinado su efecto sobre la proliferación celular, la capacidad invasiva de células expresando estas proteínas, así como la expresión de los genes y proteínas Ids por RT-PCR y anticuerpos. Así mismo, se determinará si cambios en la expresión de Id desencadenan la expresión de otras proteínas y/o genes implicados en la progresión del cáncer, por ello se evaluarán cambios en los patrones de expresión de estas proteínas mediante diversas técnicas de proteómica y genómica.

La determinación de estos parámetros asociados a la sobreexpresión de las proteínas Id puede resultar útil en el desarrollo de nuevos diagnósticos y herramientas terapéuticas.

---

<sup>1</sup> Coppe JP et al. *Exp. Cell Res.* **2003**, 285,131-145.

<sup>2</sup> Desprez PY et al. *J. Mammary Gland Biol. Neoplasia* **2003**, 2, 225-239.

<sup>3</sup> Iavaron A et al. *Cancer Lett.* **2004**, 204(2), 189-196.

<sup>4</sup> Wilson JW et al. *Cancer Res.* **2001**, 61, 8803-8810.

## ESTUDIOS TEÓRICOS SOBRE EL RECEPTOR FXR: ESTABILIZACIÓN DE LA HÉLICE H-12 EN EL COMPLEJO CON FEXARAMINA

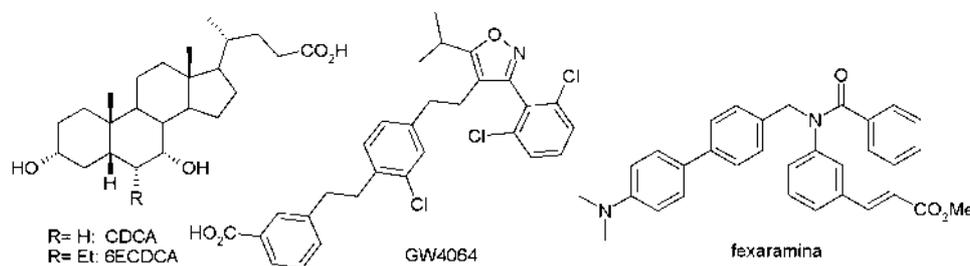
Antonio Entrena,<sup>a</sup> Gabriele Costantino<sup>b</sup> y Roberto Pellicciari<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Química Farmacéutica y Orgánica, Facultad de Farmacia, Universidad de Granada. Campus de Cartuja s/n, 18071 Granada

<sup>b</sup>Dipartimento di Chimica e Tecnologia del Farmaco, Università di Perugia. Via del Liceo, 1, 06123 Perugia, Italia.

Los receptores nucleares constituyen una de las familias más amplias de factores de transcripción que regulan la expresión o represión génica.<sup>1</sup> Su actividad transcripcional incluye: reconocimiento por el ligando endógeno, homo- o heterodimerización, unión al ADN y liberación del correpresor o reclutamiento del coactivador.

El receptor FXR actúa como un sensor fisiológico de los ácidos biliares endógenos y es activado por el ácido quenodesoxicólico (CDCA), su análogo el ácido 6-etilqueno-desoxicólico (6ECDCA) y compuestos de naturaleza no esteroídica como el GW4064 o la fexaramina.<sup>2</sup>



Su papel en el control de la biosíntesis y la eliminación del colesterol lo convierten en una diana terapéutica atractiva para el desarrollo de nuevos fármacos para el tratamiento de la colestasis y la hiperlipidemia.<sup>3</sup>

En un trabajo reciente hemos descrito los cambios conformacionales que se producen en el receptor FXR en respuesta a la unión del agonista 6ECDCA estudiados mediante dinámica molecular.<sup>4</sup> En la presente comunicación presentamos los resultados obtenidos en el estudio de dinámica molecular del FXR unido a la fexaramina y se discute la estabilización de la hélice H12 por parte de este ligando.

<sup>1</sup> Willson, T. M.; Moore, J. T. *Mol. Endocrinol.* **2002**, 16, 1135.

<sup>2</sup> a) Wang, H.; et al. *Mol. Cell.* **1999**, 3, 543. b) Pellicciari, R.; et al. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 3569. c) Maloney, P. R.; et al. *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 2971. d) Downes, M.; et al. *Mol. Cell.* **2003**, 11, 1079.

<sup>3</sup> Francis, G. A.; Fayard, E.; Picard, F.; Auwerx, J. *Annu. Rev. Physiol.* **2003**, 65, 261.

<sup>4</sup> Costantino, G.; Entrena, A.; Macchiarulo, A.; Gioiello, A.; Pellicciari, R. *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 3251.

## SÍNTESIS DE DISACÁRIDOS CÍCLICOS DE LA 2-AMINO-2-DES-OXI-D-GLUCOSA A TRAVÉS DE UN ESPACIADOR

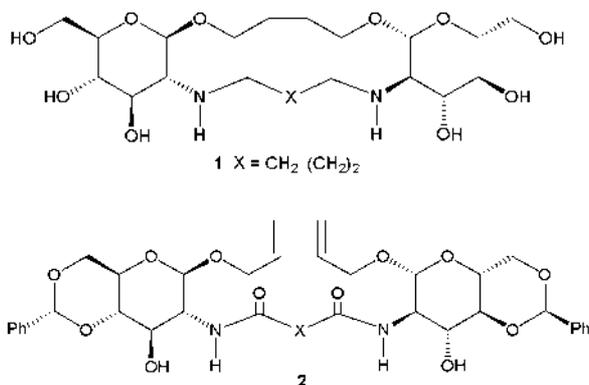
Fernando Iglesias Guerra, María Luisa Martínez, Felipe Alcudia, José M. Vega Pérez

Departamento de Química Orgánica y Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad de Sevilla, 41071 Sevilla

Los hidratos de carbono juegan un papel clave en los procesos biológicos. Así, la actividad farmacológica de determinados aminoazúcares protonables está asociada con su habilidad para unirse específicamente a polinucleótidos, pudiendo, por ejemplo, inhibir la duplicación del ADN.<sup>1</sup> De hecho, la naturaleza utiliza aminodesoxiazúcares presentes en glicoconjugados tales como daunomicina y neomicina B para unirse a polinucleótidos.

En los últimos años nuestro grupo de trabajo ha venido desarrollando una línea de investigación dedicada a la preparación de compuestos con potencial actividad anticancerosa a partir de aminoazúcares.<sup>2</sup> El uso de restos de azúcares en moléculas con actividad anticancerosa puede ayudar a localizar la acción del fármaco, ya que las células tumorales en rápido crecimiento tienen mayor demanda de metabolitos primarios que las células sanas.

En esta comunicación presentamos la preparación de derivados cíclicos de la *N*-acetil-D-glucosamina de estructura **1**. Su síntesis se lleva a cabo a partir de alil 2-amino-4,6-O-benciliden-2-desoxi-β-D-glucopiranosido vía la diamida intermedia **2**. La reacción de metátesis sobre **2**, seguida de reducción y posterior hidrólisis conduce a los compuestos **1**.



**Agradecimientos:** Ministerio de Educación y Ciencia, y Programa FEDER (CTQ2004-1057).

<sup>1</sup> Chen, G.-w.; Kirschning, A. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 2717–2729.

<sup>2</sup> Vega-Pérez, J.M.; Vega, M.; Blanco, E.; Iglesias-Guerra, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3617–3666 y referencias citadas.

## REACCIÓN TANDEM ASIMÉTRICA DE ADICIÓN CONJUGADA/ALQUILACIÓN SOBRE ENAMIDAS DERIVADAS DE AMINOALCOHOLES QUIRALES

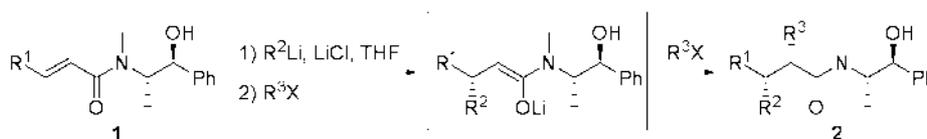
Uxue Uría, Efraim Reyes, Luisa Carrillo, Jose L. Vicario, y Dolores Badía\*

*Departamento de Química Orgánica II, Facultad de Ciencia y Tecnología, Universidad del País Vasco, Leioa. (Bizkaia), P.O. Box. 644, 48080, Bilbao (Spain).*

Las reacciones de formación de enlaces C-C en tandem consisten en una metodología sintética muy poderosa en química orgánica ya que permiten incrementar de manera considerable la complejidad estructural de una molécula en un solo paso de reacción. El interés de esta metodología se ve particularmente incrementado si, además, durante la formación de los nuevos enlaces se controla la estereoquímica de los nuevos centros estereogénicos que pudieran generarse<sup>1</sup>.

En los últimos años hemos estado trabajando en el estudio de la reacción de adición conjugada asimétrica empleando amidas  $\alpha,\beta$ -insaturadas derivadas de aminoalcoholes quirales,<sup>2</sup> especialmente el  $\beta$ -aminoalcohol (*S,S*)-(+)-seudofedrina. Este reactivo es barato, está disponible comercialmente en ambas formas enantioméricas y ha demostrado ser un auxiliar quiral excelente en un gran número de reacciones de formación de enlaces C-C y C-X. Ventajas adicionales del empleo de este auxiliar residen en la especial reactividad que presenta la función amida que se encuentra en los aductos obtenidos, lo que permite su transformación en un gran número de distintos “building blocks” quirales empleando transformaciones sencillas y de alto rendimiento.

En esta comunicación presentamos los resultados preliminares obtenidos en el contexto de la reacción de adición conjugada de reactivos organolíticos sobre las enamidas de tipo **1**, seguido de tratamiento in situ del enolato intermedio, generado tras el paso de adición 1,4, con distintos reactivos alquilantes. De este modo, se generan dos nuevos enlaces C-C, así como dos nuevos centros estereogénicos con elevado control estereoquímico.



Estos resultados muestran que el auxiliar quiral es capaz de ejercer inducción asimétrica efectiva en el primer centro de reacción, a pesar de su lejanía y que, además, tanto el auxiliar quiral como el nuevo centro estereogénico generado en el paso de adición conjugada, cooperan en el sentido de la inducción durante la generación del segundo centro estereogénico en el paso de alquilación.

**Agradecimientos.** Este trabajo ha sido financiado por la UPV/EHU y el MCyT.

<sup>1</sup>Revisión: (a) Nicolaou, K. C.; Montagnon, T.; Snyder, S. A. *Chem. Commun.* **2003**, 551. (b) Tietze, L. F. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 115.

<sup>2</sup>Ettxebarria, J.; Vicario, J. L.; Badía, D.; Carrillo, L. J. *Org. Chem.* **2004**, 69, 2588.

## HYPHAR 3D-QSAR BASADO EN UN ESTUDIO HIDROFÓBICO COMPARATIVO

Jordi Muñoz-Muriedas<sup>a</sup>, Damián Blanco<sup>a</sup>, Jordi Mestres<sup>b</sup>, Modesto Orozco<sup>c</sup>, F. Javier Luque<sup>a</sup>.

<sup>a</sup>*Departament de Físicoquímica, Facultat de Farmàcia, Universitat de Barcelona. Av. Joan XXIII s/n, 08028, Barcelona.* <sup>b</sup>*Chemogenomics Laboratory, Research Unit on Biomedical Informatics, Institut Municipal d'Investigació Mèdica, Universitat Pompeu Fabra, Barcelona.* <sup>c</sup>*Departament de Bioquímica i Biologia Molecular, Facultat de Química, Universitat de Barcelona. Martí i Franquès 1, 08028, Barcelona.*

La actividad de un fármaco está fuertemente influenciada por sus propiedades hidrofóbicas. Éstas juegan un papel clave en cada uno de los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME) que experimenta una molécula en el organismo, y suelen definirse en estudios de relación estructura actividad (QSAR) por medio del coeficiente de partición octanol/agua, más comúnmente utilizado en su versión logarítmica (logP).

En la presente comunicación se muestra una metodología alternativa de estudio QSAR tridimensional basada en el cálculo de campos de similitud hidrofóbica, y posterior comparación, para un conjunto de moléculas de interés que han sido previamente alineadas<sup>1</sup>. Dicha metodología está basada en los ya existentes análisis COMFA y COMSIA, aportándose como novedad el empleo, como descriptor, de contribuciones atómicas al logP calculadas a nivel cuántico. Como resultado se obtiene una visión complementaria a la proporcionada por los descriptores de las citadas metodologías. La comparación de los campos se realiza por medio de análisis de mínimos cuadrados parciales (PLS), lo que permite la extracción de variables latentes útiles para construir un modelo matemático QSAR que puede ser visualizado en el espacio tridimensional, obteniéndose un farmacóforo basado en propiedades hidrofóbicas.

El uso del formalismo MST a nivel semiempírico para dicho cálculo permite la obtención de descriptores para largas series de moléculas en un tiempo aceptable y competitivo dentro del marco del diseño racional de fármacos<sup>2</sup>.

Resultados para diversos tipos de dianas terapéuticas de interés, así como una aplicación informática integrada para la realización de dichos análisis serán objeto de discusión en la presente comunicación.

---

<sup>1</sup>J. Muñoz et al. *J. Comput. Chem.* **2002**, 23, 5, 554.

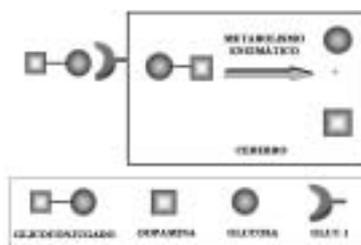
<sup>2</sup>J. Muñoz-Muriedas et al. Aceptado para publicación en *J. Comput. Aid. Mol. Des.*

## DISEÑO Y SÍNTESIS DE DERIVADOS GLUCOSILADOS DE DOPAMINA Y ESTUDIO DE SU TRANSPORTE EN ERITROCITOS HUMANOS MEDIADO POR EL GLUT-1

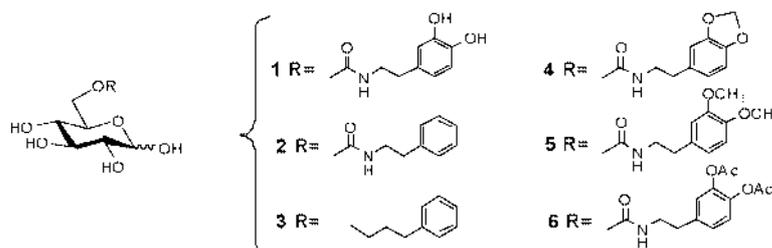
Isabel García<sup>a</sup>, Leoncio Garrido<sup>b</sup>, Ofelia Nieto<sup>a</sup>, Alfonso Fernández-Mayoralas<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Instituto de Química Orgánica General, CSIC, Juan de la Cierva 3, 28006 Madrid. <sup>b</sup>Instituto de Ciencia y Tecnología de Polímeros, CSIC, Juan de la Cierva 3, 28006 Madrid

El paso de sustancias químicas desde el torrente sanguíneo al cerebro está restringido por un filtro conocido como la barrera hematoencefálica (BHE). La glucosa accede al cerebro a través del transportador de glucosa GLUT-1. La elevada expresión de esta proteína en la BHE nos llevó a estudiar una nueva estrategia para facilitar el transporte de dopamina al interior del cerebro, mediante síntesis de glicoconjugados en los que el neurotransmisor se une a distintos grupos hidroxilo de la glucosa con enlaces sensibles a la hidrólisis catalizada por enzimas presentes en el tejido cerebral<sup>1</sup>.



Los estudios previos<sup>2</sup> se realizaron en eritrocitos humanos, que expresan la misma proteína GLUT-1 que la presente en la BHE, y mostraron que únicamente los derivados sustituidos en la posición C-6 de la glucosa tenían afinidad por el GLUT-1, siendo el carbamato **1** el que mostró la mejor afinidad. A la vista de estos resultados se han preparado nuevos derivados sustituidos en la posición C-6 de la glucosa (**2-6**) y se ha estudiado su transporte a través de la membrana del eritrocito mediante el empleo de técnicas analíticas (HPLC) y espectroscópicas (<sup>1</sup>H MAS NMR). Los resultados obtenidos indican que pequeños cambios estructurales determinan la incorporación de los glicoconjugados en eritrocitos.



<sup>1</sup>Fernández, C.; Nieto, O.; Rivas, E.; Montenegro, G.; Fontenla, J. A.; Fernández-Mayoralas, A. *Carbohydr. Res.* **2000**, 327, 353-365.

<sup>2</sup>Fernández, C.; Nieto, O.; Fontenla J. A.; Rivas, E.; de Ceballos, M. L.; Fernández-Mayoralas, A. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 767-771

## SÍNTESIS Y EVALUACIÓN DE 1,2,4-TIADIAZOLES COMO INHIBIDORES DEL ENZIMA GSK-3 $\beta$ PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Arantxa Encinas López<sup>a</sup>, Carmen Gil Ayuso-Gontán<sup>a</sup>, Concepción Pérez Martín<sup>b</sup>  
Francisco J. Moreno Muñoz<sup>b</sup>, Ana Castro Morera<sup>a, c</sup>, Ana Martínez Gil<sup>c</sup>

<sup>a</sup>*Instituto de Química Médica (CSIC), Juan de la Cierva 3, 28006 Madrid.*

<sup>b</sup>*Centro de Biología Molecular "Severo Ochoa" (CSIC-UAM), 28049 Cantoblanco, Madrid.*

<sup>c</sup>*Neuropharma, S.A., Avda de la Industria 52, 28760 Tres Cantos, Madrid.*

La enfermedad de Alzheimer presenta como características bioquímicas y morfológicas la presencia de placas seniles y ovillos neurofibrilares, pérdidas neuronales y deficiencia en los niveles de acetilcolina<sup>1</sup>. De todas las estrategias existentes como aproximación terapéutica para el tratamiento de esta enfermedad, nos hemos centrado en la relativa al desarrollo de agentes bloqueantes de la formación de los ovillos neurofibrilares (NFTs), que son el resultado de la autopolimerización de la proteína asociada a microtúbulos, Tau<sup>2</sup>.

Entre las proteínas implicadas en la regulación del proceso de fosforilación de Tau se encuentra la Glicógeno Sintasa Quinasa 3 (GSK-3), que juega un papel importante en la estabilización de los microtúbulos<sup>3</sup>. Por este motivo se han desarrollado inhibidores específicos para este enzima, siendo las Tiadiazolidinonas<sup>4</sup> (TDZs), desarrolladas en nuestro grupo de trabajo, los primeros inhibidores ATP no competitivos de GSK-3 $\beta$ . Así en este trabajo, tomamos como punto de partida los derivados TDZs con el objetivo de llevar a cabo modificaciones sobre su esqueleto que permitan establecer nuevas relaciones estructura química actividad biológica. Las modificaciones propuestas se centran en la variación de la naturaleza de los sustituyentes de las posiciones C3 y C5, posiciones responsables de la reactividad y reconocimiento molecular respectivamente, en sistemas de 1,2,4-tiadiazol relacionados<sup>5</sup>.

---

<sup>1</sup>Bachurin, S. *Med. Res. Rev.* **2003**, 23, 48-88.

<sup>2</sup>Alonso, A., Zaidi, T., Novak, M., Grundke-Iqbal, I, Iqbal, K. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **2001**, 98, 6923-6928.

<sup>3</sup>Cho, G. H., Johnson, G.V. *J. Biol. Chem.* **2003**, 278 (1), 187-193.

<sup>4</sup>Martínez, A., Alonso, M., Castro, A., Pérez, C., Moreno, F. J. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 1292-1299

<sup>5</sup>Leung-Tong, R., Wodzinska, J., Li, W., Lowrie, J., Kukreja, R., Desilets, D., Karimian, K., Tam, T. *Biorg. Med. Chem.*, **2003**, 11, 5529-5537.

## DISEÑO Y SÍNTESIS DE DERIVADOS PINACOLÍNICOS DE LA PODOFILOTOXINA

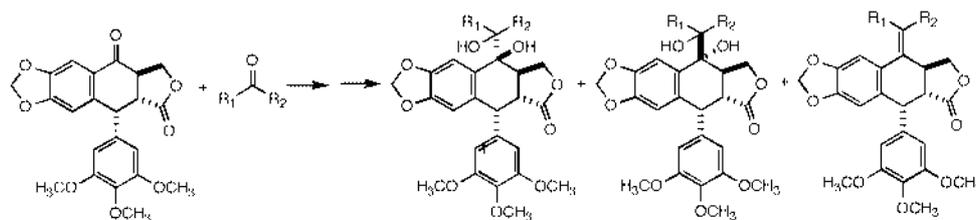
Andrés Abad <sup>a,b</sup>, José L. López-Pérez<sup>a</sup>, Esther del Olmo<sup>a</sup>, Andrés Francesch<sup>c</sup>, Luis F. García<sup>c</sup>, Arturo San Feliciano<sup>a</sup>.

<sup>a</sup>Dpto. Química Farmacéutica, Facultad de Farmacia, CISET, Universidad de Salamanca.

<sup>b</sup>Dpto. Química, Facultad de Ciencias, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela.

<sup>c</sup>PharmaMar, S.A. PI, La Mina Norte, Colmenar Viejo, Madrid

El etopósido, junto al tenipósido y el etopofós son fármacos ampliamente utilizados en el tratamiento de distintos tipos de cáncer<sup>1</sup>. Surgieron después de extensivas modificaciones llevadas a cabo sobre la podofilotoxina, un lignano de origen natural inhibidor de la polimerización de la tubulina, proteína que constituye los microtúbulos del huso acromático<sup>2</sup>. Estos fármacos, a pesar de la relación estructural próxima con podofilotoxina, actúan por un mecanismo diferente, inhibiendo la topoisomerasa II, una enzima nuclear que resuelve problemas topológicos del ADN, durante distintos procesos biológicos como la transcripción, recombinación-replicación y repartición cromosómica en la división celular. El etopósido, entre otras diferencias, posee el grupo hidroxilo invertido en C-7 con respecto a la podofilotoxina. En esta comunicación se presentan los resultados de citotoxicidad obtenidos con unas series de derivados pinacolínicos de podofilotoxina, que han sido preparados con la finalidad de incrementar su eficacia y superar algunos de los problemas asociados con su uso, tales como el desarrollo de resistencias, mielosupresión y baja biodisponibilidad por vía oral<sup>3</sup>. Estas series de nuevos derivados se han obtenido por acoplamiento de podofilotoxona con diversas cetonas y aldehídos y poseen distintas agrupaciones en posición C-7 del lignano, dando lugar a dioles, olefinas, que posteriormente han sido hidrogenadas.



La citotoxicidad de algunos de estos compuestos preparados han resultado superiores a la de la propia podofilotoxina.

**Agradecimientos:** Proyecto desarrollado en el ámbito de Cooperación Iberoamericana del Programa CYTED (SubPrograma X)

<sup>1</sup>Hande, K., R. *European Journal of Cancer* **1998**, 34, 1514-1521.

<sup>2</sup>Jordan, A. Hadfield, J., A., Lawrence, N., J. and McGown, A. *Med. Res. Rev.* **1998**, 18, 259-296.

<sup>3</sup>Xiao, Z., Vance, J. R., Bastow, K. F. and Lee K-H. *Biorg. Med. Chem.* **2004**, 12, 3339-3344.

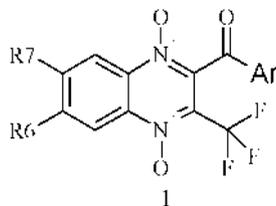
**SÍNTESIS Y EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD  
ANTICANCERÍGENA DE NUEVOS DERIVADOS DE 1,4-DI-N-  
ÓXIDO DE 2-BENZOÍL(NAFTOÍL)-3-TRIFLUOROMETILQUINO-  
XALINA**

Beatriz Solano, Andrés Jaso, Belén Zarranz, Adoración Marín, Esther Vicente, Lidia M. Lima  
Silvia Pérez, Ignacio Aldana y Antonio Monge.

<sup>a</sup> *Unidad en Investigación y Desarrollo de Medicamentos. Centro de Investigación en Farmacobiología Aplicada (CIFA), Universidad de Navarra, 31080, Pamplona. Spain.*

El cáncer es un sistema alterado de crecimiento que se origina dentro del biosistema de un paciente. Hay muchos tipos de cánceres, pero todos comparten una característica común: crecimiento descontrolado que progresa hacia la expansión sin límites.

El número de personas afectadas por el cáncer llegará a los 20 millones por año de aquí al 2020, por esta razón nuestro equipo de investigación está trabajando en la obtención de nuevos agentes anticancerígenos para mejorar los actuales tratamientos quimioterapéuticos. Recientemente hemos sintetizado nuevas series de 1,4-di-N-óxidos de 2-benzoíl (naftoíl)-3-trifluorometilquinoxalina <sup>[1]</sup> con distintos sustituyentes electrodonadores y electroatrayentes en posición 6 y 7. La actividad antitumoral es evaluada in vitro frente a 3 líneas celulares <sup>[2]</sup> que consisten en MCF7, NCI-H460 y SF-268. Los compuestos activos de estas series son posteriormente evaluados frente a 60 líneas celulares tumorales humanas procedentes de nueve cánceres distintos <sup>[3]</sup>.



Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, .C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>

**Agradecimientos:** Agradecemos al Instituto Nacional del Cáncer (NCI, Bethesda, USA) la evaluación de la actividad anticancerosa de los productos sintetizados; y al Gobierno de Navarra, la beca concedida a Beatriz Solano y su contribución a la financiación de este proyecto titulado: “Nuevos fármacos para dianas terapéuticas modernas. Cáncer”

<sup>[1]</sup> Zarranz B, Jaso A, Aldana I, Monge A. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12, 3711-3721.

<sup>[2]</sup> M. R. Boyd. *Principles and Practice of Oncology.* **1989**, 1-12.

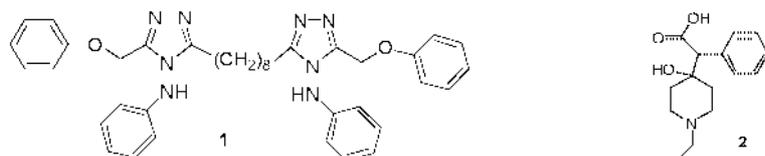
<sup>[3]</sup> A. Monks, D. Scudiero, P. Skehan, R. Shoemaker, K. Paull, D. Vistica, C. Hose, J. Langley, P. Cronise, A. Vaigro-Wolff, M. Gray-Goodrich, H. Campbell, J. Mayo y M.R. Boyd. *J. Natl. Cancer Inst.* **1991**, 83, 757.

## ADRENOMEDULINA: UNA NUEVA DIANA PARA EL DISEÑO Y SÍNTESIS DE NUEVOS AGENTES CON ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA

M. A. García<sup>a</sup>, S. Martín-Santamaría<sup>a</sup>, V. Roldós<sup>a</sup>, J. J. Rodríguez<sup>a</sup>, M. Cacho<sup>c</sup>, M. Julián<sup>b</sup>, A. Martínez<sup>d</sup>, A. Ramos<sup>a</sup> y B. de Pascual-Teresa<sup>a</sup>.

<sup>a</sup>Departamento de Química y <sup>b</sup>Departamento de Bioquímica. Facultad de Farmacia, Universidad San Pablo CEU, Urbanización Montepríncipe, 28668- Madrid.  
<sup>c</sup>GlaxoSmithKline, 28760-Tres Cantos Madrid. <sup>d</sup>Instituto de Neurobiología Ramón y Cajal, Av. Doctor Arce, 37. 28002 Madrid.

La adrenomedulina (AM) es una hormona peptídica que fue aislada en 1993 y cuya función está relacionada con diversas enfermedades, como diabetes, hipertensión y cáncer. En la actualidad constituye una prometedora diana para el diseño de nuevos fármacos.<sup>1</sup> Dentro de un estudio de cribado farmacológico puesto a punto en el Instituto Nacional del Cáncer (NCI) de EEUU, se han detectado varios moduladores positivos y negativos de AM con una interesante actividad hipotensora y antitumoral, respectivamente.<sup>2</sup> Los dos representantes de cada serie más relevantes desde el punto de vista farmacológico, los compuestos **1** y **2**, han sido elegidos como cabezas de serie para llevar a cabo el diseño y la síntesis de análogos.



Se ha llevado a cabo la síntesis y evaluación biológica de análogos del modulador positivo **1**, además del estudio de la relación cuantitativa estructura-actividad tridimensional (QSAR-3D), y estudios conformacionales y de dinámica molecular con la finalidad de proponer el mecanismo de interacción de estos compuestos con la AM. De los resultados obtenidos, hemos podido deducir que la presencia de un NH libre y un grupo fenilo es esencial para la interacción con la AM.<sup>3</sup>

También, se ha sintetizado una larga serie de análogos del compuesto **2**, y se ha evaluado la afinidad de estos compuestos por la AM. Estos datos, junto con los obtenidos de los diferentes ensayos biológicos que se están llevando a cabo, nos servirán para realizar un estudio QSAR-3D, que nos permita determinar el grupo farmacóforo de esta familia de compuestos.

<sup>1</sup> Julián, M., Cacho, M., García, M. A., Martín-Santamaría, S., de Pascual-Teresa, B., Ramos, A., Martínez, A., and Cuttita, F., *Eur. J. Med. Chem.* **2005** (en prensa)

<sup>2</sup> Martínez, A., Julián, M., Bregonzio, C., Notari, L., Moody, T.W., Cuttita, F., *Endocrinology* **2004**, 145, 3858-3865.

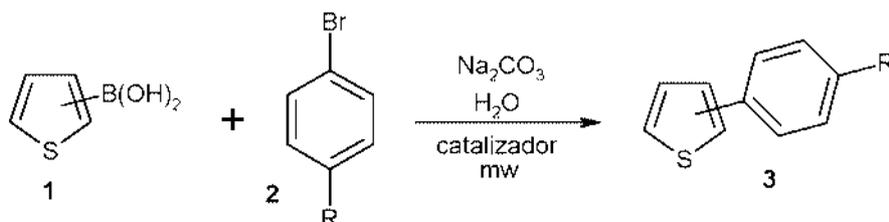
<sup>3</sup> M. A. García S. Martín-Santamaría, M. Cacho, F. Moreno de la Llave, M. Julián, A. Martínez, B. de Pascual-Teresa, A. Ramos. *J. Med. Chem.* **2005** (en prensa)

## REACCIONES DE SUZUKI EN PRESENCIA DE MICROONDAS

J. Hernando; M. P. Matía; J. L. Novella; J. Alvarez-Builla\*

Planta Piloto de Química Fina. Universidad de Alcalá.  
28871 Alcalá de Henares. Madrid.

La reacción de acoplamiento de Suzuki constituye uno de los métodos más empleados para la formación de enlaces C-C. Son escasos los ejemplos encontrados en la bibliografía donde se empleen ácidos borónicos derivados de tiofenos. En estos casos las reacciones se llevan a cabo a elevadas temperaturas y durante largos tiempos de reacción<sup>1,2</sup>.



Esquema 1

En el trabajo que se presenta se ha puesto a punto un método para la obtención de los derivados de tiofeno **3**, por reacción de Suzuki, mediante el empleo de irradiación microondas (CEM explorer)<sup>3,4</sup>, consiguiéndose los productos buscados con elevados rendimientos y disminuyendo de forma considerable los tiempos de reacción.

Asimismo, y con el fin de optimizar la reacción se ha llevado a cabo la utilización de diferentes catalizadores<sup>5,6</sup> y de la función Power Max (enfriamiento simultáneo de la reacción).

## Referencias:

- <sup>1</sup> A. Cravino; G. Zerza; H. Neugebauer. *J. Phys. Chem. B.* **2002**, 106, 70.
- <sup>2</sup> R. Pellicciari; E. Camaioni; G. Constantino. *Il Fármaco* **2003**, 58, 851.
- <sup>3</sup> M. Melucci. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 4821.
- <sup>4</sup> N. Leadbeater; M. Marco. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 5660.
- <sup>5</sup> S. Bhattacharya; A. Srivastava; S. Sengupta. *Tetrahedron Letters* **2005**, 46, 3557.
- <sup>6</sup> T. Itoh; T. Mase. *Tetrahedron Letters* **2005**, 46, 3573.

## MODELO DE FARMACÓFORO DE ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR SEROTONINÉRGICO 5-HT<sub>6</sub>

Tania de la Fuente<sup>a</sup>, Bellinda Benhamú<sup>a</sup>, María L. López Rodríguez<sup>a</sup>, Arantxa Sanz<sup>b</sup>, Leonardo Pardob, Mercedes Campillo<sup>b</sup>

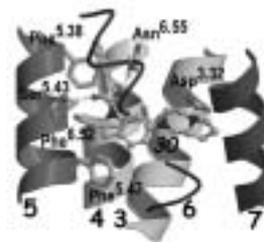
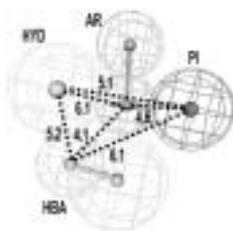
<sup>a</sup>Departamento de Química Orgánica I, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Complutense, 28040 Madrid. <sup>b</sup>Unitat de Bioestadística, Institut de Neurociències, Universitat Autònoma, 08913 Cerdanyola del Vallès, Barcelona

El 5-HT<sub>6</sub> es un receptor acoplado a proteína G (RAPG) y constituye una de las más recientes aportaciones a la superfamilia de receptores para serotonina. Su implicación en la patogénesis de diversos trastornos neuropsiquiátricos arroja un interesante potencial terapéutico para sus ligandos. Sin embargo, en los últimos años el escaso número de nuevos ligandos específicos del receptor 5-HT<sub>6</sub> ha sido identificado mediante técnicas de selección de alta productividad, ya que se desconocen sus requerimientos estructurales. El objetivo de este trabajo es la definición de un modelo 3D de farmacóforo para antagonistas 5-HT<sub>6</sub> y la simulación computacional de su reconocimiento por el receptor.

La búsqueda del farmacóforo se ha llevado a cabo con el programa Catalyst<sup>1</sup> utilizando 45 compuestos seleccionados con diversidad estructural y con un amplio intervalo de afinidades por el receptor. El modelo 3D del dominio transmembranal del receptor 5-HT<sub>6</sub> se ha construido a partir de su secuencia de aminoácidos y la estructura cristalográfica de la rodopsina bovina.<sup>2,3</sup>

La hipótesis de farmacóforo para antagonistas 5-HT<sub>6</sub> viene definida por los siguientes elementos estructurales:<sup>4</sup> i) un átomo ionizable cargado positivamente (PI) que interacciona con el Asp<sup>3,32</sup>, ii) un grupo aceptor de enlace de hidrógeno (HBA) que interacciona con los residuos de Ser<sup>5,43</sup> y Asn<sup>6,55</sup>, iii) una región hidrofóbica (HYD) que interacciona con los residuos aromáticos que conforman un bolsillo hidrofóbico situado entre las hélices 3, 4 y 5 y iv) un anillo aromático (AR) que interacciona con Phe<sup>6,52</sup>.

Los modelos de farmacóforo y de interacción ligando-receptor propuestos permitirán un abordaje racional para el diseño de nuevos compuestos con afinidad y selectividad por el receptor 5-HT<sub>6</sub>.



<sup>1</sup> Catalyst, version 4.9; Molecular Simulations Inc.: San Diego, CA, 2003.

<sup>2</sup> López-Rodríguez, M. L. et al. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 4806.

<sup>3</sup> López-Rodríguez, M. L. et al. *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 5638.

<sup>4</sup> López-Rodríguez, M. L. et al. *J. Med. Chem.* **2005**, ASAP.

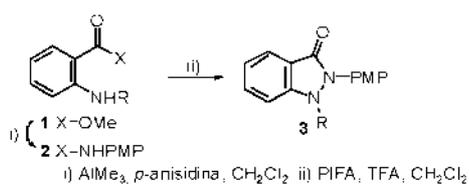
## SINTESIS DE INDAZOLONAS PROMOVIDA POR EL REACTIVO DE I(III) PIFA

Arkaitz Correa, Imanol Tellitu, Esther Domínguez, Isabel Moreno y Raul SanMartin.

*Kimika Organikoa II Saila, Zientzia eta Teknologia Fakultatea. UPV/EHU  
P.O Box 644. Bilbao qobconaa@lg.ehu.es*

El gran interés que despiertan los derivados indazolónicos se debe, principalmente, a la gran variedad de aplicaciones farmacológicas que presentan. Así, cabe citar, entre otras, su conocida actividad antimicrobiana,<sup>1</sup> antiinflamatoria y/o analgésica.<sup>2</sup> Por otra parte, algunas indazolonas N-alquilsustituidas, de estructura análoga a los derivados **3**, se han mostrado eficaces como agentes antihiperlipidémicos<sup>3</sup> permitiendo combatir así algunas enfermedades coronarias. En base a dichas aplicaciones terapéuticas y a la falta de metodologías generales que permitan su preparación, seleccionamos dichos heterociclos como objetivo sintético del presente trabajo.

Recientemente, nuestro grupo de investigación ha explorado la capacidad del reactivo de I(III) PIFA para oxidar determinados nitrógenos amídicos con el fin de acceder a compuestos N-heterocíclicos por formación de enlaces C-N.<sup>4</sup> En este contexto, presentamos los primeros resultados obtenidos en la síntesis de una serie de indazolonas N, N-disustituidas a través de la secuencia sintética indicada. Así, el tratamiento con PIFA de las amidas **2**, bajo condiciones no optimizadas, proporcionó los esqueletos objetivo con moderados rendimientos. Esta transformación implica, en primer lugar, la formación de un intermedio deficiente en electrones estabilizado por el grupo p-metoxifenilo, el cual sufre posteriormente el ataque intramolecular de la función amínica, dando lugar de este modo a la formación del nuevo enlace N-N.



R	3 (%)
Me	3a (54)
Ph	3b (48)
Bn	3c (43)
CH <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	3d (52)

<sup>1</sup> Chimbalkar, R. M.; Gururaja, R.; Kalluraya, B.; Vagdevi, H. *Indian J. Het. Chem.* **2003**, 12, 319-322.

<sup>2</sup> Abouzid, K. A. M.; El-Abhar, H. S. *Arch. Pharmacol Res.* **2003**, 26, 1-8.

<sup>3</sup> Wyrick, S. D.; Voorstad, P. J.; Cocolas, G.; Hall, I. H. *J. Med. Chem.* **1984**, 27, 768-772.

<sup>4</sup> a. Correa, A.; Tellitu, I.; Domínguez, E.; Moreno, I.; SanMartin, R. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 2256-2264. b. Serna, S.; Tellitu, I.; Domínguez, E.; Moreno, I.; SanMartin, R. *Org. Lett.* **2005**, ASAP.

## **CARTELES**



## NUEVOS ANÁLOGOS CONFORMACIONALMENTE RESTRINGIDOS DE Arg-Trp(NPS) y Trp(NPS)-Arg COMO BLOQUEANTES SELECTIVOS DEL RECEPTOR TRPV1

M<sup>a</sup> Angeles Bonachea, M<sup>a</sup> Jesús Pérez de Vega<sup>a</sup>, Carolina García Martínez<sup>b</sup>,  
Laura García de Diego<sup>b</sup>, Cristina Carreño<sup>c</sup>, Antonio Ferrer-Montiel<sup>b</sup>,  
M<sup>a</sup> Teresa García-López<sup>a</sup>, Rosario González-Muñiz<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Instituto de Química Médica (CSIC), Juan de la Cierva 3, 28006 Madrid

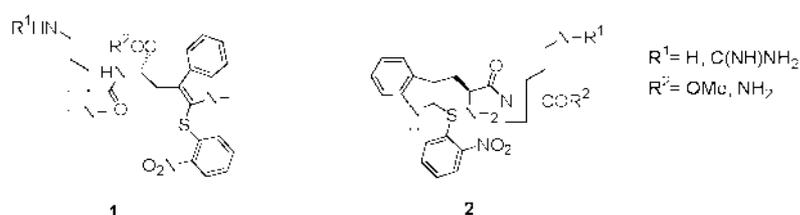
<sup>b</sup>Instituto de Biología Molecular, Universidad Miguel Hernández, 03202 Elche, Alicante

<sup>c</sup>DiverDrugs, S.L., 08850 Gavá, Barcelona

El receptor vainilloide es un canal iónico no selectivo, expresado principalmente en neuronas periféricas, que juega un papel importante en la señalización de ciertos estímulos nocivos. El descubrimiento de su implicación en el dolor y en la hiperalgesia, han hecho que este receptor sea considerado una diana biológica de primer interés para el descubrimiento de nuevos agentes analgésicos, principalmente para el tratamiento del dolor crónico y neuropático<sup>1</sup>. Recientemente, se ha descrito que péptidos ricos en Arg y diferentes N-alquilglicinas actúan como antagonistas no competitivos de este receptor<sup>2</sup>. Asimismo, los dipéptidos básicos Arg-Trp(NPS)-OMe y su análogo de secuencia inversa Trp(NPS)-Arg-NH<sub>2</sub>, que se habían identificado como analgésicos potentes in vivo<sup>3</sup>, son capaces de bloquear el canal iónico de los receptores TRPV1 y NMDA, ambos implicados en la percepción del dolor.

Con objeto de intentar obtener bloqueantes selectivos por los receptores NMDA o TRPV1 se han preparado análogos conformacionalmente restringidos de Arg-Trp(NPS) y Trp(NPS)-Arg, en los que el residuo de Arg se ha sustituido por aminoácidos no proteínogénicos, estructuralmente relacionados, con un anillo de azetidina.

En esta contribución se detallarán los aspectos sintéticos más relevantes de la preparación de los compuestos de fórmulas generales, **1** y **2** así como los resultados de su evaluación biológica.



<sup>1</sup>López-Rodríguez, M. L.; Viso, A.; Ortega-Gutierrez, S. *Mini Rev. Med. Chem.* **2003**, *3*, 733-752.

<sup>2</sup>García-Martínez, C.; Humet, M.; Planells-Cases, R.; Gomis, A.; Caprini, M.; Viana, F.; De la Peña, E.; Sánchez-Baeza, F.; Carbonell, T.; De Felipe, C.; Pérez-Payá, E.; Belmonte, C.; Messeguer, A.; Ferrer-Montiel, A. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2002**, *99*, 2374-2379.

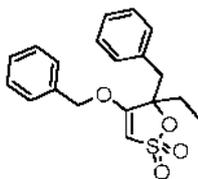
<sup>3</sup>García-López, M. T.; González-Muñiz, R.; Molinero, M. T.; Del Rio, J. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 295-300.

## DESCUBRIMIENTO DE UNA NUEVA FAMILIA DE INHIBIDORES DE LA REPLICACIÓN DE CITOMEGALOVIRUS HUMANO Y VIRUS VARICELA ZOSTER

Sonia de Castro<sup>1</sup>, Carlos García-Aparicio<sup>1</sup>, Graziela Andrei<sup>2</sup>, Robert Snoeck<sup>2</sup>, Erik De Clercq<sup>2</sup>, Jan Balzarini<sup>2</sup>, María José Camarasa<sup>1</sup> y Sonsoles Velázquez<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Química Médica (C.S.I.C.), 28006 Madrid, Spain, <sup>2</sup>Rega Institute for Medical Research, K.U. Leuven, B-3000 Leuven, Belgium

Dentro de un programa de búsqueda de nuevos compuestos antivirales a partir del esqueleto heterocíclico de b-ceto-g-sultona, surgió el compuesto prototipo ( $\pm$ )-5-Bencil-4-benciloxi-5-etil-1,2-oxatíol-2,2-dióxido 1, que mostró una actividad potente y específica frente a la replicación de CMVH y VVZ, no mostrando actividad frente a otros virus ADN o ARN. Su naturaleza heterocíclica anticipaba un mecanismo de acción diferente al resto de los fármacos aprobados para uso clínico<sup>1-3</sup> (la mayoría de naturaleza nucleosídica) y, por tanto, podrían representar una nueva familia de inhibidores específicos de CMVH y VVZ.



En la presente comunicación se han realizado diferentes modificaciones sobre el prototipo con el fin de, por un lado, determinar las características estructurales necesarias para la actividad anti-CMVH y anti-VVZ y establecer relaciones estructura actividad (SAR), y por otro, obtener compuestos con un mejor perfil farmacológico con los que poder estudiar su mecanismo de acción frente a la replicación de CMVH y VVZ.

---

<sup>1</sup>De Clercq, E. *Nature*, **2004**, 2, 704-720.

<sup>2</sup>Villarreal, E. C. *Progress in drugs research*, **2003**, 60, 264-307.

<sup>3</sup>Field, A, K. *Antiviral Chemistry chemotherapy*, **1999**, 10, 219-232.

## TSAO SUSTITUIDOS EN N-3

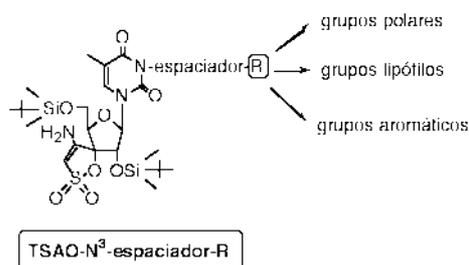
María-Cruz Bonache,<sup>a</sup> Cristina Chamorro,<sup>a</sup> Sonsoles Velázquez,<sup>a</sup> Erik De Clercq,<sup>b</sup>  
Jan Balzarini,<sup>b</sup> Fátima Rodríguez Barrios,<sup>c</sup> Federico Gago,<sup>c</sup> Maria-José Camarasa<sup>a</sup>  
y Ana San-Félix<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Instituto de Química Médica (C.S.I.C.), Madrid, Spain. <sup>b</sup>Rega Institute for Medical Research, K. U. Leuven, Leuven, Belgium. <sup>c</sup>Departamento de Farmacología, Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares, Madrid, Spain.

La enzima transcriptasa inversa (TI) del virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) es una importante diana terapéutica para el tratamiento del SIDA, ya que resulta esencial para la replicación viral. La forma activa de la enzima es un heterodímero formado por dos subunidades, p66 y p51. Las subunidades monoméricas son catalíticamente inertes.

Los derivados TSAO constituyen una familia peculiar y única de inhibidores específicos de la TI del VIH-1 descubiertos en nuestro grupo de trabajo cuyo prototipo es el derivado de timina, TSAO-T. Según nuestro actual modelo de interacción de los derivados TSAO con la TI, la posición N-3 de la timina quedaría orientada hacia el canal de la interfaz entre las subunidades p66 y p51 de tal manera que los sustituyentes sobre dicha posición se sitúan a lo largo de dicha interfaz. Por ello pensamos que la posición N-3 ofrece una oportunidad única para tratar de interaccionar con la interfaz dimérica de la TI de VIH-1 y obtener compuestos más potentes que el prototipo, TSAO-T.

En la presente comunicación se describe la síntesis y actividad antiviral de nuevos derivados TSAO portadores en posición N-3 del anillo de timina de grupos funcionales de distinta naturaleza. Todos los compuestos sintetizados mostraron una potente actividad frente a la replicación del VIH-1 mientras que ninguno fue activo frente a la replicación del VIH-2. Dentro de esta serie se encuentran los derivados TSAO más activos, tanto en cultivo celular como frente a la TI, obtenidos hasta el momento. Estos resultados biológicos podrían explicarse en base a una interacción adicional de los grupos funcionales presentes en N-3 con la interfaz dimérica, tal y como se sugirió en nuestra hipótesis de partida.



M.J. Camarasa, S. Velázquez, A. San-Félix, S. Velázquez, M.J. Pérez-Pérez, F. Gago and J. Balzarini. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, **2004**, 4, 945-963.

## HÍBRIDOS TACRINA – MELATONINA, NUEVAS MOLÉCULAS CON PROPIEDADES COLINÉRGICAS Y ANTIOXIDANTES PARA LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

M<sup>a</sup> Isabel Fernández-Bachiller<sup>a</sup>, Concepción Pérez<sup>a</sup>, Begoña Bartolomé<sup>b</sup>,  
Blanca Hernández-Ledesma<sup>b</sup>, M<sup>a</sup> Isabel Rodríguez-Francoa,\*

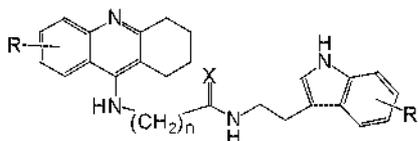
<sup>a</sup>Instituto de Química Médica (CSIC), Juan de la Cierva, 3 – 28006-Madrid.

<sup>b</sup>Instituto de Fermentaciones Industriales (CSIC), Juan de la Cierva, 3 – 28006-Madrid.

La enfermedad de Alzheimer, la demencia más frecuente en la población de edad avanzada, es un proceso neurodegenerativo múltiple del sistema nervioso central. Entre los signos patológicos se observa disminución de la transmisión colinérgica, aparición de depósitos proteicos (placas amiloides y ovillos neurofibrilares) y alteraciones oxidativas en estructuras celulares. En los últimos años se han seguido diferentes aproximaciones terapéuticas en la búsqueda de fármacos útiles para esta enfermedad: aumento del neurotransmisor acetilcolina (hipótesis colinérgica), inhibidores de la agregación y deposición del péptido b-amiloide (hipótesis amiloide), antioxidantes, neuroprotectores, etc. La aproximación que ha tenido más éxito ha sido la hipótesis colinérgica, ya que ha puesto en el mercado cuatro de los cinco fármacos comercializados hasta el momento, todos ellos inhibidores de acetilcolinesterasa.

Se presentan nuevas moléculas híbridas tacrina – melatonina, con interesantes actividades biológicas complementarias para la enfermedad de Alzheimer, como es la inhibición de acetilcolinesterasa y la capacidad de captación de radicales libres. Las nuevas moléculas serían capaces de atravesar la barrera hemato-encefálica y por lo tanto, podrían alcanzar sus dianas terapéuticas situadas en cerebro, de acuerdo con un método in vitro recientemente puesto a punto en nuestro laboratorio.

Por lo tanto, los nuevos híbridos tacrina – melatonina pueden ser considerados interesantes prototipos, ya que serían capaces de aumentar las capacidades intelectuales de los pacientes y aliviar simultáneamente el estrés oxidativo.



**Agradecimientos:** Los autores agradecen la financiación del Ministerio de Educación y Ciencia (SAF 2003/2262) y de la Comunidad de Madrid (8.5/53.1/2003), así como la Beca Predoctoral del CSIC (modalidad I3P) concedida a M. I. Fernández-Bachiller.

<sup>1</sup> Emre, M.; Qizilbash, N. *Expert Opin. Investig. Drugs* **2001**, 10, 607.

<sup>2</sup> Scarpini, E.; Scheltens, P.; Feldman, H. *Lancet Neurol.* **2003**, 2, 539.

## EL TRIPÉPTIDO N-TERMINAL DEL IGF-1 MODELO PARA EL DESARROLLO DE NUEVOS FÁRMACOS NEUROPROTECTORES. SÍNTESIS Y RELACIONES ESTRUCTURA-ACTIVIDAD DE GPE

Sergio A. Alonso de Diego<sup>a</sup>, M. Jesús Pérez de Vega<sup>a</sup>, Rosario Herranz<sup>a</sup>, Rosario González-Muñiz<sup>a</sup>, Mercedes Martín-Martínez<sup>a</sup>, M.Luisa Jimeno<sup>b</sup>, Diana Frechilla<sup>c</sup>, Edurne Cenarruzabeitia<sup>c</sup>, Joaquín Del Río<sup>c</sup> y M.Teresa García-López<sup>a</sup>.

<sup>a</sup>Instituto de Química Médica y <sup>b</sup>Centro de Química Orgánica Manuel-Lora Tamayo (CSIC), Juan de la Cierva, 3, 28006-Madrid, España. <sup>c</sup>Departamento de Farmacología, Universidad de Navarra, Irunlarrea 1, 31080-Pamplona, España.

Se conoce que el tripéptido Gly-Pro-Glu (GPE), correspondiente a la secuencia N-terminal del factor de crecimiento similar a insulina tipo 1 (IGF-1), posee efectos neuroprotectores, tanto in vitro como en diferentes modelos animales de enfermedades neurodegenerativas.<sup>1</sup> Aunque el mecanismo de acción de este tripéptido es aún desconocido, se ha demostrado que es capaz de desplazar la unión de glutamato a membranas sinápticas de cerebro de rata mediante fijación a receptores NMDA, postulándose que puede actuar como antagonista de dichos receptores.<sup>1,2</sup>

Con objeto de explorar nuevas estrategias para el futuro desarrollo de fármacos aplicables a dichas enfermedades, se describen tres series de estructuras peptídicas y pseudopeptídicas análogas del GPE, como posibles herramientas farmacológicas para profundizar en el mecanismo de la acción neuroprotectora de este tripéptido. La primera de estas series comprende diferentes sustituciones del anillo de Pro por estructuras cíclicas no proteinogénicas que aumentan o restringen la flexibilidad conformacional del tripéptido nativo. La segunda recoge la sustitución de la Gly por otros aminoácidos con el fin de estudiar la influencia en la actividad de factores estéricos y/o electrónicos de las distintas cadenas laterales. La última serie consiste en la sustitución de los enlaces peptídicos del GPE por el enlace pseudopeptídico metilénamino ( $\Psi[\text{CH}_2\text{NH}]$ ) con el fin de conferir resistencia frente a peptidasas a éstos análogos.

Los resultados obtenidos de la evaluación de la afinidad de estos análogos por receptores de glutamato así como de sus efectos neuroprotectores en cultivos neuronales sometidos a excitotoxicidad por NMDA, parecen indicar que el GPE no debe exclusivamente su efecto neuroprotector en este último ensayo a su unión a receptores NMDA, si no que debe existir uno o varios mecanismos adicionales responsables de dicho efecto.

---

<sup>1</sup> Sizonenko, S.V.; Sirimanne, E.S.; Williams, C.E.; Gluckman, P.D. *Brain Res.* **2001**, 922, 42.

<sup>2</sup> Sara, V.R.; Carlsson-Skwirut, C.; Bergman, T.; Jörnvall, H.; Roberts, P.J.; Crawford, M.; Nilsson Hakansson, L.; Civalero, I.; Norberg, A. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **1989**, 165, 766.

## RELACIONES ESTRUCTURA-AFINIDAD POR RECEPTORES DE GLUTAMATO DE ANÁLOGOS DEL TRIPÉPTIDO NEUROPROTECTOR GPE MODIFICADOS EN LA PROLINA

Sergio A. Alonso De Diego<sup>a</sup>, M. Jesús Pérez de Vega<sup>a</sup>, Rosario Herranz<sup>a</sup>, Rosario González-Muñiz<sup>a</sup>, Mercedes Martín-Martínez<sup>a</sup>, M.Teresa García-López<sup>a</sup>, Diego Casabona<sup>b</sup>, Carlos Cativiela<sup>b</sup>, Edurne Cenarruzabeitia<sup>c</sup>, Joaquín Del Río<sup>c</sup> y M.Luisa Jimeno<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Instituto de Química Médica y <sup>d</sup>Centro de Química Orgánica Manuel-Lora Tamayo (CSIC), Juan de la Cierva, 3, 28006-Madrid, España. <sup>b</sup>Departamento de Química Orgánica, ICMA, Universidad de Zaragoza-CSIC, 50009-Zaragoza, España. <sup>c</sup>Departamento de Farmacología, Universidad de Navarra, Irunlarrea 1, 31080-Pamplona, España.

Se ha descrito que el tripéptido Gly-Pro-Glu (GPE), correspondiente a la secuencia N-terminal del factor de crecimiento similar a insulina tipo 1 (IGF-1), posee efectos neuroprotectores, tanto in vitro como en diferentes modelos animales de enfermedades neurodegenerativas.<sup>1</sup> Aunque el mecanismo de acción de este tripéptido es aún desconocido, se ha demostrado que es capaz de desplazar la unión de glutamato a membranas sinápticas de cerebro de rata mediante fijación a receptores NMDA, postulándose que puede actuar como antagonista de dichos receptores.<sup>1,2</sup>

Nuestro interés en explorar nuevas estrategias aplicables a un futuro desarrollo de fármacos neuroprotectores, nos ha enfocado hacia el diseño, síntesis y estudio de análogos no peptídicos del GPE con mayor estabilidad metabólica, que puedan mimetizar sus efectos neuroprotectores. Teniendo en cuenta las peculiares características conformacionales de la prolina como único aminoácido proteinogénico con el grupo amino endocíclico, consideramos que este aminoácido debería desempeñar un papel clave en la conformación bioactiva del GPE y, por tanto, en su actividad biológica. Para determinar este papel, hemos sintetizado una quimioteca de análogos Gly-Xaa-Glu en los que el residuo de Pro del GPE se ha sustituido por diversos aminoácidos no proteinogénicos con distintos tipos de restricción conformacional. En esta comunicación se presenta la síntesis y relaciones estructura/conformación-afinidad por receptores de glutamato de esta serie de compuestos.

---

<sup>1</sup>Sizonenko, S.V.; Sirimanne, E.S.; Williams, C.E.; Gluckman, P.D. *Brain Res.* **2001**, 922, 42 y referencias ahí indicadas.

<sup>2</sup>Sara, V.R.; Carlsson-Skwirut, C.; Bergman, T.; Jörnvall, H.; Roberts, P.J.; Crawford, M.; Nilsson Hakansson, L.; Civalero, I.; Norberg, A. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1989, 165, 766.



## TIMIDINA FOSFORILASA Y ANGIOGÉNESIS: INHIBICIÓN ALOSTÉRICA PRODUCIDA POR KIN59 (5'-O-TRITILINOSINA) Y COMPUESTOS RELACIONADOS

Elena Casanova<sup>a</sup>, Ana-Isabel Hernández<sup>a</sup>, Eva-María Priego<sup>a</sup>, María-José Camarasa<sup>a</sup>,  
Sandra Liekens<sup>b</sup>, Jan Balzarini<sup>b</sup> y María-Jesús Pérez-Pérez<sup>a</sup>

<sup>a</sup>*Instituto de Química Médica (CSIC), 28006 Madrid, España*

<sup>b</sup>*Rega Institute for Medical Research, K.U.Leuven, B-3000 Leuven, Bélgica*

Timidina Fosforilasa (TF) es una de las enzimas involucradas en la biosíntesis y el catabolismo de 2'-desoxinucleósidos de pirimidinas. Esta enzima cataliza la fosforólisis reversible de 2'-desoxinucleósidos de pirimidinas a 2-desoxirribosa-1-fosfato y sus respectivas bases pirimidínicas. Además, reconoce distintos análogos nucleosídicos que están siendo usados clínicamente como antivirales o antitumorales.

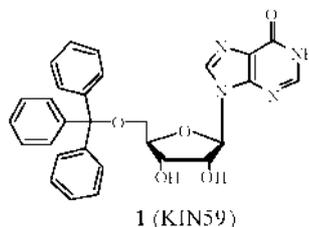
Según diversos estudios, TF estimula la migración endotelial *in vitro* y la angiogénesis *in vivo*, y juega un papel importante en el crecimiento tumoral y desarrollo de metástasis, siendo su actividad enzimática esencial para su efecto angiogénico. Los altos niveles de TF en distintos procesos tumorales se han correlacionado con un aumento en la densidad microvascular en cáncer de mama, ovario, colorrectal, endometrio y esófago.

La gran mayoría de los inhibidores de TF descritos hasta la fecha son análogos de pirimidina que interactúan con TF en el sitio de unión del nucleósido y muestran una inhibición competitiva con respecto a la timidina.

Recientemente hemos descrito que la 5'-O-tritilinosina (KIN59, **1**) un derivado nucleosídico de purina, ejerce una potente actividad inhibitoria frente a TF bacteriana y humana<sup>1</sup>. Estudios cinéticos enzimáticos de inhibición de KIN59 frente a TF determinaron que éste no compite con la timidina ni con el fosfato, por lo que la inhibición ejercida por el compuesto KIN59 es de tipo alostérico. Además, KIN59 produce un marcado efecto antiangiogénico en ensayos CAM que no va acompañado de inflamación o toxicidad visible.

En la presente comunicación se describirá la síntesis de una serie de análogos del compuesto KIN59 modificados en las posiciones 1, 2, 6 y 8 de la purina, así como su evaluación como inhibidores de la enzima TF humana.

**Agradecimientos:** Elena Casanova agradece la beca predoctoral a la Comunidad de Madrid. El presente trabajo ha sido financiado por la UE (QLRT-2001-01004) y el MEC (SAF2003-07219-C02-01).



<sup>1</sup>Liekens, S.; Hernandez, A. I.; Ribatti, D.; De Clercq, E.; Camarasa, M. J.; Pérez-Pérez, M. J.; Balzarini, J. *J. Biol. Chem.* **2004**, 279, 29598

## NUEVOS DERIVADOS DE TIMINA N<sup>1</sup>-SUSTITUIDOS COMO INHIBIDORES DE LA ENZIMA TIMIDINA QUINASA MITOCONDRIAL (TK-2)

Olga Familiar<sup>a</sup>, Ana-Isabel Hernández<sup>a</sup>, María-José Camarasa<sup>a</sup>, Jan Balzarini<sup>b</sup>  
y María-Jesús Pérez-Pérez<sup>a</sup>

<sup>a</sup>*Instituto de Química Médica (CSIC), 28006 Madrid, España.*

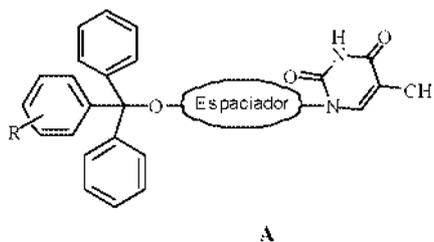
<sup>b</sup>*Rega Institute for Medical Research, K.U.Leuven, B-3000 Leuven, Bélgica.*

La timidina quinasa-2 (TK-2) es una enzima de localización mitocondrial que cataliza la fosforilación del nucleósido timidina a su correspondiente 5'-monofosfato. Estudios recientes sugieren que esta enzima parece tener un papel importante en la regulación de los niveles de los trifosfatos de los desoxinucleósidos necesarios para la síntesis del ADN mitocondrial<sup>1</sup>. De hecho, se han descrito graves desórdenes de tipo hereditario relacionados con mutaciones en el gen que codifica TK-2.

Por otra parte, es conocido que tratamientos prolongados con fármacos antivirales, como el AZT en pacientes de SIDA, pueden ir acompañados de una marcada toxicidad mitocondrial. Puesto que el AZT es fosforilado por TK-2, se ha sugerido que esta enzima podría estar implicada en la toxicidad mitocondrial asociada al AZT.

El disponer de inhibidores de la enzima TK-2 ayudaría al estudio de la toxicidad mitocondrial asociada a tratamientos prolongados con análogos de nucleósidos, y permitiría esclarecer el papel fisiológico de TK-2 así como su contribución a la regulación de los niveles de los trifosfatos de los desoxinucleósidos a nivel mitocondrial.

En nuestro grupo hemos descrito la primera familia de análogos acíclicos de nucleósidos inhibidores de TK-2, cuyo prototipo es la 1-[(Z)-4-(trifenilmetoxi)-2-butenil]timina<sup>2</sup>. En la presente comunicación se profundizará en las relaciones estructura-actividad de esta familia de compuestos mediante la síntesis y evaluación frente a TK-2 y en cultivo celular de nuevos derivados de timina de fórmula general A.



**Agradecimientos:** Olga Familiar agradece la beca predoctoral al Ministerio de Educación y Ciencia. El presente trabajo ha sido financiado por la UE (QLRT-2001-01004) y el MEC (SAF2003-07219-C02-01).

<sup>1</sup>Saada, A. *DNA Cell Biol.* **2004**, 23, 797-806.

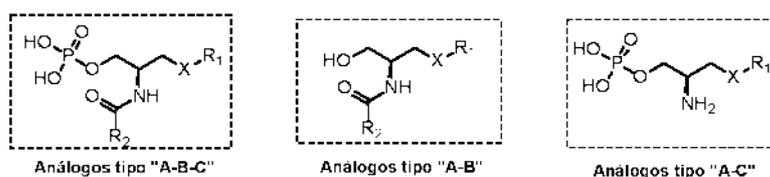
<sup>2</sup>Hernández, A. I.; Balzarini, J.; Karlsson, A.; Camarasa, M. J.; Pérez-Pérez, M. J. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 4254- 4263.

## SÍNTESIS DE ANÁLOGOS DE ESFINGOLÍPIDOS MEDIANTE SÍNTESIS PARALELA EN DISOLUCIÓN

Santiago Grijalvo<sup>a,b</sup>, Carmen Bedia<sup>a,b</sup>, Rosalía Pascual,<sup>c</sup> Obdulia Rabal,<sup>c</sup> Jordi Teixidó,<sup>c</sup>  
Josefina Casas,<sup>b</sup> Gemma Fabriàs<sup>b</sup>, Antonio Delgado\*<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Universitat de Barcelona, Facultat de Farmàcia, Unitat de Química Farmacèutica (Unitat Associada al CSIC), Avda. Juan XXIII, s/n, 08028 Barcelona, Spain. <sup>b</sup>Research Unit on Bioactive Molecules, Dept. de Química Orgànica Biològica, IIQAB-CSIC, Jordi Girona 18-26, 08034- Barcelona, Spain. <sup>c</sup>Grup d'Enginyeria Molecular, Institut Químic de Sarrià, Universitat Ramon Llull, Via Augusta 390, 08017-Barcelona, Spain. \*e-mail: adelgado@cid.csic.es.

La presente comunicación describe la metodología y posterior síntesis que se ha llevado a cabo para la obtención de bibliotecas combinatorias mediante química paralela en disolución de análogos de esfingolípidos; como ceramidas, esfingosinas y ceramidas-fosfato, reguladores todos ellos de diversos procesos esenciales para el funcionamiento celular<sup>1</sup>.



**Figura 1.** Aproximación modular a la síntesis combinatoria de análogos de esfingolípidos

La síntesis se ha llevado a cabo a partir del correspondiente precursor quiral. Previamente, la selección de los distintos fragmentos A, B y C a emplear en la síntesis de cada una de las bibliotecas fue realizado a partir de técnicas de diseño de bibliotecas virtuales mediante el programa Pralins.<sup>2,3</sup> Las variaciones en el fragmento A se han introducido mediante reacciones de sustitución nucleófila con diversos fenóxidos y tiolatos. Los fragmentos B se han introducido mediante reacciones de *N*-acilación con diversos cloruros de ácido y ácidos carboxílicos y el fragmento C se ha introducido a partir de reacciones de fosforilación. Por último cabe destacar los ensayos biológicos que se han realizado a los análogos sintetizados sobre diferentes tipos de enzimas como ceramidasa y liasas; sobre receptores tipo EDG y ensayos de proliferación celular.

<sup>1</sup> Kolter, T.; Sandhoff, K. *Angew. Chem.-Int. Edit.* **1999**, *38*, 1532-1568

<sup>2</sup> Pascual, R.; Mateu, M.; Gasteiger, J.; Borrell, J.I.; Teixidó, J. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **2003**, *43*, 199-207.

<sup>3</sup> Pascual, R.; Borrell, J. I.; Teixidó, J. *Molecular Diversity*, **2003**, 121-133.

## SÍNTESIS Y EVALUACIÓN DE NUEVOS INHIBIDORES DE LAS INTERACCIONES PROTEÍNA-PROTEÍNA DE LA nNOS

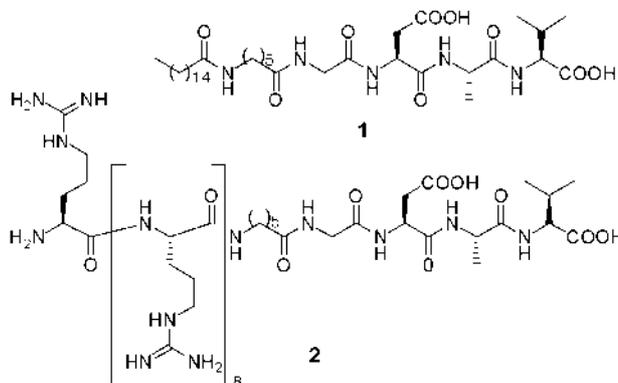
Javier Galindo Ángel<sup>a</sup>, José F. Domínguez Seglar<sup>a</sup>, José A. Gómez Vidal<sup>a</sup>,  
Ana M. Pérez López<sup>a</sup>, Rosario Sánchez Martín<sup>b</sup>, Mark Bradley<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Química Farmacéutica y Orgánica, Facultad de Farmacia, Campus de Cartuja s/n, 18071, Granada (España). <sup>b</sup>School of Chemistry, Chemical Biology section, University of Edinburgh, Joseph Black Building, West Mains Road, Edinburgh, EH9 3JJ (United Kingdom).

El óxido nítrico (NO) juega un papel importante en los mecanismos de transmisión de señales, tanto en el SNC como en el periférico. Los niveles de NO en el sistema nervioso central están fundamentalmente regulados por la isoenzima nNOS<sup>1</sup>. Esta isoenzima posee un dominio PDZ que media interacciones entre proteínas a través del reconocimiento de secuencias de aminoácidos del extremo carboxilo terminal de otras proteínas.

Las secuencias reconocidas son del tipo EIAV, G(D/E)AV y SDQL<sup>2</sup>. Esto sugiere que el uso de pequeñas moléculas capaces de interactuar selectivamente con la nNOS, pudieran ser de utilidad para bloquear la neurodegeneración mediada por el óxido nítrico<sup>3</sup>.

Se propone el diseño y la síntesis de compuestos con especificidad de unión hacia el dominio PDZ de la nNOS. Así, se han sintetizado péptidos con estructura general EIAV, G(D/E)AV y SDQL unidos a transportadores moleculares del tipo palmítico y poliarginina (**1** y **2**).



**Agradecimientos:** Este estudio ha sido financiado por el Instituto de Salud Carlos III (FIS, PI041683). J. G. A. agradece la beca FPI de la Junta de Andalucía.

<sup>1</sup> Stuehr, D. J. *Biochem. Biophys. Acta* **1999**, *1411*, 217-230.

<sup>2</sup> Stricker, N. L. *et al. Nature Biotech.* **1997**, *15*, 336-342.

<sup>3</sup> Arkin, Michelle R.; Wells, James A. *Nature Reviews.* **2004**, *3*, 301-317.

## INHIBICIÓN DE LAS INTERACCIONES PROTEINA-PROTEINA DE LA nNOS

Ana M<sup>a</sup> Pérez López, José F. Domínguez Seglar, José A. Gómez Vidal, Javier Galindo Ángel.

*Departamento de Química Farmacéutica y Orgánica, Facultad de Farmacia, Campus de Cartuja s/n, 18071 Granada (España).*

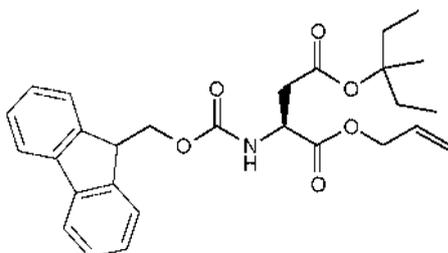
El óxido nítrico (NO) juega un papel importante en los mecanismos de transmisión de señales<sup>1</sup>. Los niveles de NO en el SNC, están regulados por la isoenzima óxido nítrico sintasa neuronal (nNOS). En algunas enfermedades neurodegenerativas, la sobreestimulación de ciertos tipos de receptores que interactúan con la nNOS provoca un incremento de NO.

El dominio PDZ de la nNOS reconoce selectivamente secuencias carboxilo terminal del tipo Asp/Glu-X-Val, que pudieran ser de utilidad para bloquear la interacción de la nNOS con el receptor NMDA y evitar así la neurodegeneración mediada por NO.

Desde el punto de vista biológico, para favorecer el paso a través de la membrana, se han obtenido conjugados con transportadores de membrana (ácido palmítico o nonarginina).

Un problema surgido durante la síntesis del nonapéptido natural (VSPDFGDAV), ha sido la reacción de la aspartimida, bajo condiciones ácidas o básicas. Esta reacción es especialmente problemática cuando se trata de una secuencia Asp-Gly, Asp-Ala y Asp-Ser.

Entre las estrategias aplicadas para evitar esta reacción hemos protegido el ácido carboxílico de la cadena lateral del ácido aspártico con 3-metil-3-pentanol.



Otra estrategia seguida ha sido la incorporación del grupo Hmb a otros aminoácidos, como grupo protector del enlace peptídico en el que participa el aspártico.

**Agradecimientos:** Este estudio ha sido financiado por el Instituto de Salud Carlos III (FIS, PI041683). JGA agradece la Beca FPI de la Junta de Andalucía.

---

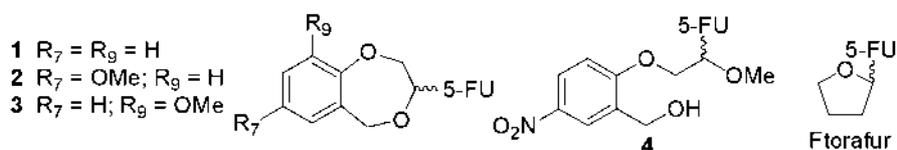
<sup>1</sup>Stuehr, D.J. Mammalian nitric oxide synthases. *Biochem. Biophys. Acta* **1999**, 1411, 217-230

## SÍNTESIS Y ACTIVIDAD ANTITUMORAL DE DERIVADOS DE 1-(2,3-DI-HIDRO-5H-4,1-BENZOXATIEPIN)-URACILO Y -TIMINA, Y DE SUS CO-RRESPONDIENTES SULFÓXIDOS Y SULFONAS

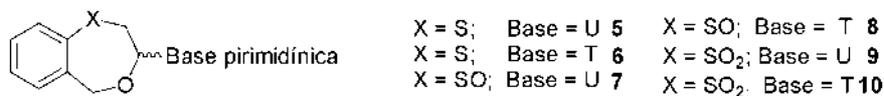
M. del Carmen Núñez,<sup>a</sup> Antonio Entrena,<sup>a</sup> Fernando Rodríguez-Serrano,<sup>b</sup> Juan A. Marchal,<sup>c</sup> Antonia Aránega,<sup>d</sup> Miguel Á. Gallo,<sup>a</sup> Antonio Espinosa,<sup>a</sup> Joaquín M. Campos<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Química Farmacéutica y Orgánica, Facultad de Farmacia, c/ Campus de Cartuja s/n, 18071 Granada. <sup>b</sup>Departamento de Biología Celular, Facultad de Ciencias, Avda. Severo Ochoa s/n, 18071 Granada. <sup>c</sup>Departamento de Ciencias de la Salud, Facultad de Ciencias Experimentales y de la Salud, Paraje de las Lagunillas s/n, 23071 Jaén. <sup>d</sup>Departamento de Ciencias Morfológicas, Facultad de Medicina, Avenida de Madrid s/n, 18071 Granada.

Los 1-(2,3-dihidro-5H-1,4-benzodioxepin-3-il)-5-fluorouracilos (**1-3**) han resultado ser buenos agentes antiproliferativos frente a la línea celular MCF-7 de cáncer de mama humano.<sup>1</sup> Por otra parte, **4**<sup>2</sup> actúa de una manera similar al Ftorafur, conocido profármaco del 5-fluorouracilo (5-FU). Estos *O,N*-acetales<sup>1</sup> y correspondientes análogos abiertos<sup>2</sup> no manifiestan toxicidad frente a los animales de experimentación.



Para apoyar nuestra hipótesis de que los compuestos **1-3** son fármacos *per se* y no simples profármacos del 5-FU, hemos diseñado un conjunto de análogos en los que se han llevado a cabo las siguientes modificaciones: a) los nuevos derivados son *O,N* acetales de bases pirimidínicas naturales, y b) el átomo de oxígeno de la posición 1 del anillo de siete miembros se ha sustituido por azufre y sus diferentes grados de oxidación, sulfóxido y sulfona.



Las síntesis y las actividades antitumorales de las moléculas objetivo **5-10** frente a la línea celular MCF-7 serán presentadas y discutidas.

Agradecimientos: Instituto Carlos III (Fondo de Investigaciones Sanitarias, PI03225, PI041206).

<sup>1</sup>Saniger, E.; Campos, J.; Entrena, A.; Marchal, J. A.; Suárez, I.; Aránega, A.; Choquesillo, D.; Niclós, J.; Gallo, M. A.; Espinosa, A. *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 5457.

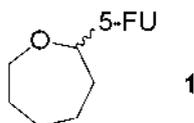
<sup>2</sup>Saniger, E.; Campos, J.; Entrena, A.; Marchal, J. A.; Houria, B.; Aránega, A.; Gallo, M. A.; Espinosa, A. *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 8017.

## NUEVAS ARMAS PARA CONTRARRESTAR A UN VIEJO ENEMIGO: CÁNCER DE MAMA

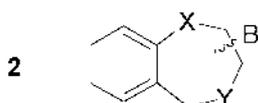
M. del Carmen Núñez,<sup>a</sup> Mónica Díaz-Gavilán,<sup>a</sup> Fernando Rodríguez-Serrano,<sup>b</sup>  
Juan A. Marchal,<sup>c</sup> Antonia Aránega,<sup>d</sup> Miguel Á. Gallo,<sup>a</sup> Antonio Espinosa,<sup>a</sup> Joaquín M. Campos<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Química Farmacéutica y Orgánica, Facultad de Farmacia, c/ Campus de Cartuja s/n, 18071 Granada. <sup>b</sup>Departamento de Biología Celular, Facultad de Ciencias, Avda. Severo Ochoa s/n, 18071 Granada. <sup>c</sup>Departamento de Ciencias de la Salud, Facultad de Ciencias Experimentales y de la Salud, Paraje de las Lagunillas s/n, 23071 Jaén. <sup>d</sup>Departamento de Ciencias Morfológicas, Facultad de Medicina, Avenida de Madrid s/n, 18071 Granada.

La moderna terapia anticancerosa, últimamente, está centrando su investigación en el ciclo celular y apoptosis. Tomando como referencia el 1-[(2-oxeapanil)]-5-fluorouracil **1** previamente preparado por nosotros,<sup>1</sup> nos propusimos aumentar la lipofilia de este aminorado derivado del 5-fluorouracilo (5-FU) y preparamos una serie de *O,N*-acetales de 5-FU en los que el anillo de siete miembros se encuentra fusionado a un resto de benceno, para el posterior estudio de sus actividades antiproliferativas frente a la línea humana de cáncer de mama MCF-7.<sup>2</sup>



El bioisosterismo ha jugado un papel importante como criterio de variabilidad estructural de compuestos líderes. En nuestro caso la sustitución de átomos o grupos de átomos por restos isoelectrónicos ha producido compuestos con notables propiedades terapéuticas. En esta comunicación se propone el nuevo prototipo **2** cuyos aspectos sintéticos y biológicos más interesantes serán expuestos y analizados.



X, Y = Bioisósteros del átomo de oxígeno  
B = Base pirimidínica o púrica, naturales o no

Los resultados experimentales proporcionan evidencias claras de una actividad antitumoral específica de estas nuevas sustancias y justifica la continuación de la investigación en modelos vivos de cáncer de mama para su posterior aplicación clínica.

**Agradecimientos:** Instituto Carlos III (FIS, PI03225, PI041206).

<sup>1</sup>Campos, J.; Domínguez, J. F.; Gallo, M. A.; Espinosa, A. *Curr. Pharm. Design*, **2000**, 6, 1797.

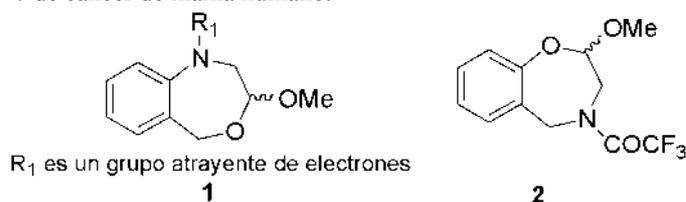
<sup>2</sup>Campos, J.; Saniger, E.; Marchal, J. A.; Aiello, S.; Suárez, I.; Boulaiz, H.; Aránega, A.; Gallo, M. A.; Espinosa, A. *Curr. Med. Chem.*, **2005**, 12, 000.

## PREPARACIÓN Y ACTIVIDAD ANTIPROLIFERATIVA DE O,O- Y O,N-ACETALES PIRIMIDÍNICOS DERIVADOS DE TETRAHIDRO-4,1-BENZOXAZEPINAS

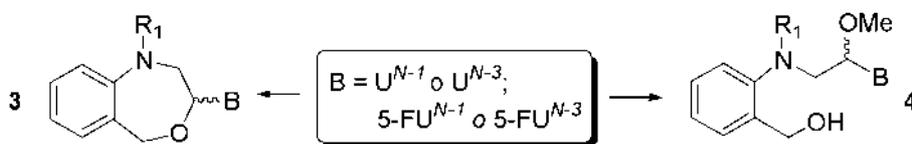
Mónica Díaz-Gavilán,<sup>a</sup> Fernando Rodríguez-Serrano,<sup>b</sup> Juan A. Marchal,<sup>c</sup> Antonia Aránega,<sup>d</sup> Miguel Á. Gallo,<sup>a</sup> Antonio Espinosa,<sup>a</sup> Joaquín M. Campos<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Química Farmacéutica y Orgánica, Facultad de Farmacia, c/ Campus de Cartuja s/n, 18071 Granada. <sup>b</sup>Departamento de Biología Celular, Facultad de Ciencias, Avda. Severo Ochoa s/n, 18071 Granada. <sup>c</sup>Departamento de Ciencias de la Salud, Facultad de Ciencias Experimentales y de la Salud, Paraje de las Lagunillas s/n, 23071 Jaén. <sup>d</sup>Departamento de Ciencias Morfológicas, Facultad de Medicina, Avenida de Madrid s/n, 18071 Granada.

Recientemente hemos publicado la síntesis de (RS)-3-metoxi-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxazepinas **1** y (RS)-2-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepinas **2**, ambos tipos con diferentes grupos atrayentes de electrones en el N1 o N4, respectivamente. Estas estructuras se diseñaron para servir como andamiaje para la preparación de O,N-acetales de bases pirimidínicas. Sin embargo, estos compuestos mostraron actividad antiproliferativa frente a la línea celular MCF-7 de cáncer de mama humano.



En esta comunicación se describe la síntesis de nuevos O,O-acetales que completan el estudio anterior,<sup>1</sup> junto con las síntesis, factores que influyen en el curso de las reacciones de condensación y actividades antitumorales de los O,N-acetales cíclicos **3** y correspondientes O,N-acetales acíclicos **4**, derivados de las bases pirimidínicas 5-fluorouracilo y uracilo, unidas al carbono hemiaminámico a través de N-1 o de N-3.



**Agradecimientos:** Instituto Carlos III (FIS, PI03225, PI041206).

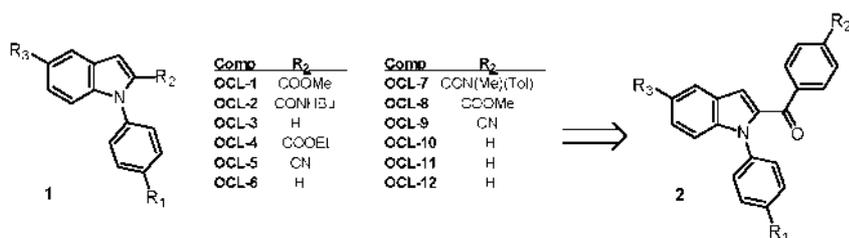
<sup>1</sup> Díaz-Gavilán, M.; Rodríguez-Serrano, F.; Gómez-Vidal, J. A.; Marchal, J. A.; Aránega, A.; Gallo, M. A.; Espinosa, A.; Campos, J. M. *Tetrahedron*, **2004**, 60, 11547.

## DERIVADOS 1-FENIL-2-BENZOILINDOLES COMO INHIBIDORES POTENTES Y SELECTIVOS DE COX-2

Olga Cruz-López,<sup>a</sup> Joaquín M. Campos,<sup>a</sup> Antonio Entrena,<sup>a</sup> Juan José Díaz-Mochón,<sup>a</sup> Aurelio Orjales,<sup>b</sup> Miguel A. Gallo,<sup>a</sup> Antonio Espinosa<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Química Farmacéutica y Orgánica, Facultad de Farmacia, Campus de Cartuja s/n, 18071 Granada. <sup>b</sup>Departamento de Investigación, FAES FARMA, S. A., Máximo Aguirre 14, 48940 Leioa, Vizcaya

La síntesis y evaluación biológica de nuevas estructuras *N*-fenilindólicas **1** como inhibidores de COX-2 nos ha permitido hacer un estudio de modelización a través del cual se propone el diseño de nuevos derivados con estructura de *N*-fenil-2-benzoilindoles **2** como inhibidores potentes y selectivos de COX-2.



Del análisis de los resultados obtenidos se propone la síntesis de derivados *N*-fenil-2-benzoilindoles con objeto de llenar el bolsillo de selectividad de forma adecuada, manteniendo la orientación encontrada en los compuestos selectivos.

La síntesis de estos compuestos se lleva a cabo mediante la modificación de Cham y Lam de la reacción de Ullmann entre el derivado 2-benzoilindol y el ácido fenil borónico correspondiente, de acuerdo con el procedimiento previamente publicado.<sup>1</sup> El derivado 2-benzoilindol se obtuvo por modificación del producto comercial 5-metilsulfonilindol-2-carboxilato de metilo.

Se obtuvieron cuatro compuestos que fueron evaluados biológicamente. Los resultados de actividad confirmaron las previsiones del estudio de modelización. Los cuatro compuestos presentaron unos valores de CI<sub>50</sub> frente a COX-2 de dos a diez veces superiores al rofecoxib y una elevada selectividad.

**Agradecimientos:** Junta de Andalucía por la concesión de una beca de Formación del Personal Docente e Investigador (FPDI) a O. C.-L.

<sup>1</sup> Mederski, W. K. R.; Lefort, M.; German, M.; Kux, D. *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 12757.

## DESCUBRIMIENTO DE NUCLEÓSIDOS TRICÍCLICOS CON ACTIVIDAD FRENTE AL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA TIPO 1

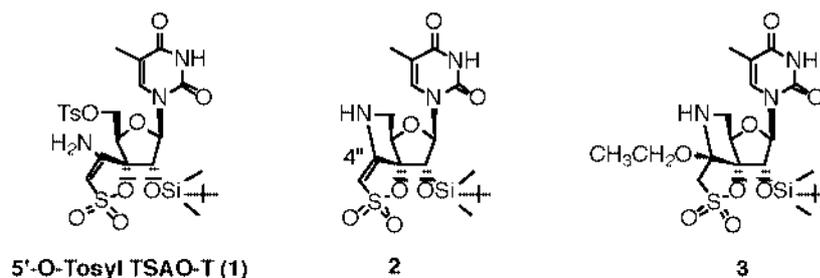
Alessandra Cordeiro,<sup>a</sup> María Cruz Bonache,<sup>a</sup> Ernesto Quesada,<sup>a</sup> Erik De Clercq,<sup>b</sup> Jan Balzarini,<sup>b</sup> María Jose Camarasa<sup>a</sup> y Ana San-Félix<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Instituto de Química-Médica (C.S.I.C.), Juan de la Cierva, 3, 28006. Madrid (España)

<sup>b</sup>Rega Institute, K.U. Leuven, Minderbroedersstraat 10, B-3000. Lovaina (Bélgica)

Recientemente, hemos descubier<sup>o</sup> que el tratamiento de 5'-O-Tosyl TSAO-T (**1**) con un medio básico no nucleófilo (K<sup>+</sup>CO<sup>-</sup>) conduce a la formación de la enamina cíclica **2** mediante un proceso de ciclación intramolecular en el que participa el anillo de 4-amino-1,2-oxatíol-2,2-dióxido. La reacción de **2** con etanol conduce a la formación del triciclo nucleósido **3**, resultante del ataque nucleófilo del alcohol al carbono C-4". Los compuestos **1-3** fueron evaluados como agentes antivirales frente a la replicación del virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH-1 y VIH-2). El compuesto **3** mostró actividad moderada pero significativa frente a la replicación del VIH-1 resultando inactivo frente al VIH-2 y otros virus por lo que se le puede considerar como un nuevo inhibidor específico de VIH-1.

En la presente comunicación se describe la síntesis y actividad antiviral de nuevos nucleósidos tricíclicos preparados a partir de **2** con el fin de explorar los requisitos estructurales mínimos necesarios para la actividad anti VIH-1 y así encontrar compuestos más potentes y menos tóxicos que el prototipo **3**.



1.- M. C. Bonache, C. Chamorro, A. Cordeiro, M. J. Camarasa, M. L. Jimeno and A. San-Félix, *J. Org. Chem.*, **2004**, 69, 8758-8766.

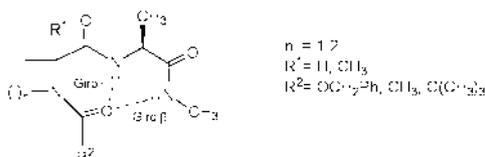
## ESTUDIO COMPARATIVO DE LA CAPACIDAD INDUCTORA DE GIROS INVERSOS DE DERIVADOS DE AZETIDINA Y PROLINA

José Luis Baeza, M<sup>a</sup> Jesús Pérez de Vega, Rosario González-Muñiz, M<sup>a</sup> Teresa García-López, Mercedes Martín-Martínez

*Instituto de Química Médica, CSIC. Juan de la Cierva, 3, 28006 Madrid*

Los giros inversos de la estructura secundaria peptídica suelen encontrarse en la superficie de péptidos y proteínas y constituyen frecuentemente puntos de reconocimiento molecular.<sup>1</sup> Por ello, la posibilidad de fijar estos elementos estructurales resulta especialmente atractiva en el campo de los peptidomiméticos. En nuestro grupo se ha desarrollado un procedimiento sintético sencillo y versátil para la preparación de una serie de azetidinas 2,2-disustituidas derivadas de aminoácidos.<sup>2</sup> Estas azetidinas poseen el ángulo dihedro  $\phi$  restringido en torno a 70 ó -70°, dependiendo de la configuración absoluta en C-2. Estos valores son similares a los de los ángulos  $\phi_2$  y  $\phi_3$  en los principales tipos de giro  $\beta$  y también son próximos a los del ángulo  $\phi$  del residuo central de giros  $\gamma$ .<sup>3</sup> Por lo tanto, cabría esperar que la incorporación de estas azetidinas en péptidos de mayor tamaño indujera a éstos a adoptar conformaciones de giro inverso.

Con objeto de explorar esta posibilidad, se han preparado una serie de derivados dipeptídicos sencillos, de estructura general R<sup>2</sup>CO-Azx-L-Ala-NHMe, en los que los sustituyentes R<sup>2</sup>CO y NHMe constituyen una simplificación de los residuos i e i+3 del giro, respectivamente. Adicionalmente, y a efectos comparativos, se han preparado los correspondientes derivados dipeptídicos, que incorporan un residuo de Pro y a-MePro en lugar del derivado de azetidina (Azx). La capacidad inductora de giros inversos en todos los derivados dipeptídicos se ha evaluado mediante estudios conformacionales por <sup>1</sup>H RMN y modelización molecular. Los resultados de estos estudios han puesto de manifiesto la importancia de la  $\alpha$ -disustitución del residuo de aminoácido heterocíclico para la inducción de giros inversos.



<sup>1</sup> Tyndall, J. D. A.; Pfeiffer, B.; Abbenante, G.; Fairlie, D. P. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 793.

<sup>2</sup> Gerona-Navarro G.; Bonache M.A.; Alias M.; Pérez de Vega, M.J.; García-López, M.T.; López, P.; Cativiela, C.; González-Muñiz, R. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2193.

<sup>3</sup> Rose, G. D.; Gierasch, L. M.; Smith, J. A. *Adv. Protein Chem.* **1985**, *37*, 1.

## BÚSQUEDA DE NUEVOS INHIBIDORES DE LA SINTETASA DEL ÓXIDO NÍTRICO (NOS) DERIVADOS DE INDAZOL

Carlos Pérez-Medina<sup>a</sup>, Marta Pérez-Torralba<sup>a</sup>, Concepción López<sup>a</sup>,  
Rosa M<sup>a</sup> Claramunt<sup>a</sup>, Pierre Nioche<sup>b</sup> y C. S. Raman<sup>b</sup>

<sup>a</sup> *Química Orgánica y Bio-Orgánica, Facultad de Ciencias, UNED, Senda del Rey n<sup>o</sup> 9, 28040 Madrid, Spain.* <sup>b</sup> *Structural Biology Research Center and Department of Biochemistry and Molecular Biology, University of Texas Medical School, Houston, TX 77030, USA*

El óxido nítrico (NO) es un mensajero gaseoso que regula la presión sanguínea en sujetos humanos sanos, participa en la neurotransmisión, y también en la respuesta inmune.<sup>1</sup> El NO es producido por tres isoformas de la sintetasa del óxido nítrico (NOS).<sup>2</sup> El 7-nitroindazol (7-NI) es un inhibidor de gran afinidad in vivo ( $K_d$  del orden nanomolar), específico de la isoforma neuronal de la NOS (nNOS).<sup>3</sup> La incapacidad del 7-NI de alterar la presión sanguínea sistémica es diagnóstico de la especificidad de este compuesto sobre dicha isoforma. Así, se ha encontrado que el 7-NI tiene propiedades neuroprotectoras en modelos animales de enfermedad de Parkinson e isquemia cerebral. Se ha demostrado que el 7-NI interacciona en el sitio activo de la NOS (extremo distal del cofactor hemo) e impide que los sustratos L-arginina y oxígeno molecular se unan. Además, el 7-NI es capaz de ocupar el sitio de unión del indispensable cofactor tetrahidrobiopterina. Empleando el esqueleto de indazol como plantilla, se han diseñado varios compuestos para esclarecer las bases moleculares por las cuales se alcanza la inhibición de la NOS.<sup>4</sup> Aquí se presenta la estructura cristalina de nuevos indazoles complejados con la isoforma endotelial de la NOS (eNOS), y se discute el diseño racional y los nuevos modos de unión de inhibidores de la NOS derivados de indazol desde la perspectiva de la forma y la reactividad química.



### Agradecimientos:

Este trabajo ha sido financiado por la DGI/MCyT (BQU2003-00976). C.P.M. agradece a la DGU-MEYc por una beca FPU.

<sup>1</sup> Richter-Addo, G.B., *et al.*, *Chem. Rev.*, **2002**, *102*, 857-60.

<sup>2</sup> Raman, C.S., *et al.*, *Cell*, **1998**, *95*, 939-50.

<sup>3</sup> Moore, P.K., *et al.*, *Br. J. Pharmacol.*, **1993**, *108*, 296-7.

<sup>4</sup> Claramunt, R.M.; *et al.*, *Drugs of the Future*, **2002**, *27*, Suppl. A, 177.

## SÍNTESIS DE PIRAZOLCARBOXAMIDA DERIVADOS DE FENTANILO CON POTENCIAL ACTIVIDAD CANNABINOIDE Y OPIOIDE

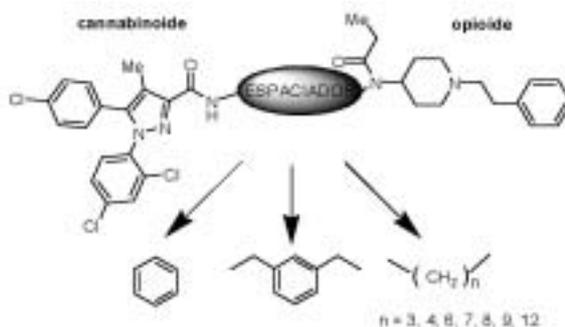
Cristina Fernández-Fernández<sup>a</sup>, Pilar Goya<sup>a</sup>, Nadine Jagerovic<sup>a</sup>,  
Luis F. Callado<sup>b</sup>, J. Javier Meana<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Instituto de Química Médica, C.S.I.C., C/ Juan de la Cierva 3, 28006, Madrid.

<sup>b</sup>Dpto. Farmacología, Facultad Medicina, Universidad del País Vasco, Campus Leioa, 48940 Leioa, Bizkaia.

Gracias a los esfuerzos realizados en el campo de los cannabinoides en los últimos años, se han puesto de manifiesto la existencia de interacciones bidireccionales entre los sistemas opioide y cannabinoide en la analgesia y en fenómenos de dependencia. Así pues, varios datos indicaron la participación del receptor cannabinoide CB<sub>1</sub> en el desarrollo de los fenómenos adictivos de la morfina. Además, estudios realizados en ratas tratadas crónicamente con morfina mostraron que antagonistas de los receptores cannabinoides CB<sub>1</sub> precipitan la sintomatología de abstinencia morfínica.<sup>1</sup>

La estrategia que proponemos consiste en incorporar en una misma molécula un antagonista cannabinoide CB<sub>1</sub> (Rimonabant) y un derivado opioide (Fentanilo). Así pues, se ha llevado a cabo la síntesis de pirazolcarboxamida derivados de fentanilo cuya estructura se encuentra reflejada en la figura siguiente:



Aunque los resultados farmacológicos son todavía muy preliminares, se ha demostrado que la combinación de ambos motivos farmacofóricos no impide su unión a los receptores cannabinoide CB<sub>1</sub> y opioide.

**Agradecimientos:** SAF (2003-08003-C02-02) y FIS (PI030498). C. F.-F.: beca I3P del C.S.I.C.

<sup>1</sup>Navarro, M. et al., *J. Neurosci.* **2001**, 21 (14), 5344; Fattore, L. et al., *Eu. J. Neurosci.* **2003**, 17, 1723. D. Viganò, D. et al., *Eu. J. Neurosci.* **2003**, 17, 1723; Cichewicz, D. *L. Life Sci.* **2004**, 74, 1317; Mas-Nieto, M. et al., *Br. J. Pharmacol.* **2001**, 132, 1809.

## SÍNTESIS DE NUEVOS ÁCIDOS 6-ARIL-4-OXOPIPECÓLICOS

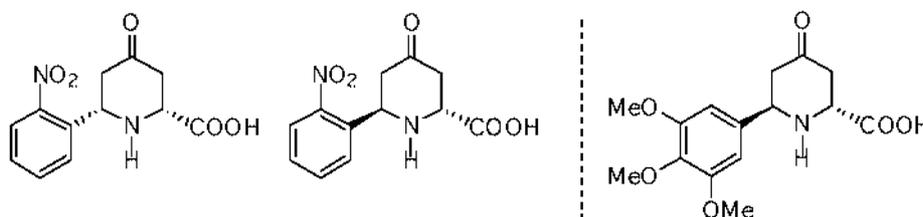
Esther Caballero, Javier Figueroa, Pilar Puebla, Manuel Medarde y Fernando Tomé

Laboratorio de Química Orgánica y Química Farmacéutica. Facultad de Farmacia.  
Universidad de Salamanca. Salamanca. escab@usal.es

Los alcaloides de la piperidina constituyen un importante grupo de productos naturales con interesantes propiedades biológicas. Entre los productos descritos en bibliografía se encuentran algunos 2,6-disustituidos en los cuales varía la estereoquímica relativa de ambos centros. Este es el caso de espectralina (2,6-*cis*) o julifloridina (2,6-*trans*)<sup>1</sup>.

Por otra parte el ácido 4-oxopipecólico es un  $\alpha$ -aminoácido no-proteinogénico poco frecuente. Recientemente se ha utilizado como intermedio en la síntesis de moduladores de tirosina fosfatasa, antagonistas del receptor NMDA e inhibidores de trombina. Se han desarrollado diversas estrategias sintéticas para la obtención de derivados piperidínicos de forma racémica o enantioméricamente pura<sup>2,3</sup>.

Con el fin de contribuir al desarrollo de este tipo de compuestos, accesibles a través de reacciones HeteroDiels-Alder entre butadienos e iminas, hemos realizado la síntesis de los ácidos *cis* y *trans*-6-aryl-4-oxopipecólicos a partir de 1-aryl-3-trialquilsiloxibutadienos y 2-bencilimino acetato de etilo. Se ha estudiado la influencia de los sustituyentes del grupo fenilo en la diastereoselectividad de la reacción HDA.



**Agradecimientos:** J.F. la concesión de una beca predoctoral a Grupo Santander-USAL. Al MEC - fondos FEDER (CTQ2004-00369), y a la Junta de Castilla y León (SA048/03) los fondos concedidos para la realización del proyecto.

<sup>1</sup>Schneider, M.J. In *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*; Pelletier, W.S., Ed.; Wiley: New York, 1996, vol. 10; pp 155-355.

<sup>2</sup>Weintraub, P.M.; Sabor, J.S.; Kane, J.M.; Borcharding, D.R. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2953-2989.

<sup>3</sup>Jorgensen, K.A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3558-3588.

## SÍNTESIS Y ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE DERIVADOS DE IMIDAZOL Y PIRAZOL

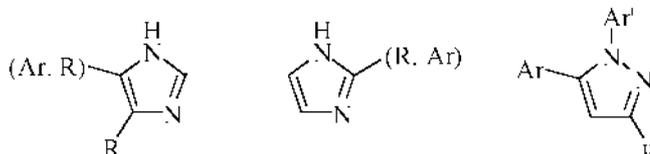
Esther Caballero<sup>a</sup>, Javier Figueroa<sup>a</sup>, Pilar Puebla<sup>a</sup>, Fernando Tomé<sup>a</sup>, Manuel Medarde<sup>a</sup>,  
Ana V. Ortiz de Urbina<sup>b</sup>, Asunción Morán<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Laboratorio de *Química Orgánica y Farmacéutica*. <sup>b</sup>Laboratorio de *Farmacognosia y Farmacología*. Facultad de Farmacia. Campus Miguel de Unamuno. 37007-Salamanca.  
E-mail: [puebla@usal.es](mailto:puebla@usal.es)

Los sistemas de imidazol y pirazol forman parte de muchos alcaloides de origen marino y de compuestos con diferentes actividades farmacológicas tales como antifúngicas, antimicrobianas, antiinflamatorias, citotóxicas ó hipotensoras. Entre los derivados de imidazol se encuentra capravirina, que es un inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa anti HIV-1, estando actualmente en fase III de desarrollo<sup>1</sup>. Otros compuestos imidazolínicos como clonidina ó moxonidina actúan sobre el tono simpático mediante un mecanismo central produciendo una disminución de catecolaminas plasmáticas y de la presión arterial.<sup>2</sup>

Entre los compuestos con anillos de pirazol podemos destacar los derivados de pirimidinil pirazol que han mostrado actividad antitumoral, inhibiendo la polimerización de tubulina.<sup>3</sup>

En esta comunicación se describe la preparación de diversos derivados imidazólicos y pirazólicos así como los resultados obtenidos en la evaluación de las actividades hipotensora y citotóxica.



**Agradecimientos:** Este Proyecto está financiado por la Junta de Castilla y León (SA048/03) y el MEC-Fondos FEDER (CTQ2004-00369). J.F. agradece al Grupo Santander-Universidad de Salamanca la concesión de una beca predoctoral. Los autores agradecen al Instituto Biomar S. A. (León) la realización de los ensayos de actividad citotóxica.

<sup>1</sup>Ren, J.; Nichols, C.; Bird, L.E.; Fujimara, T.; Sugimoto, H.; Stuart, D.I.; Stammers, D.K. *J. Biol. Chem.* **2000**, 275, 14361.

<sup>2</sup>Reid, J.L.; Zivin, J.A.; Kopin, I.J. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **1995**, 763, 673.

<sup>3</sup>Naito, H.; Ohsuki, S.; Atsumi, R.; Minami, M.; Mochizuki, M.; Hirotani, K.; Kumazawa, E.; Ejima, A. *Chem. Phar. Bull.*, **2005**, 53,153.

## SÍNTESIS Y ACTIVIDAD CITOTÓXICA DE DERIVADOS PIRROLOCARBAZÓLICOS

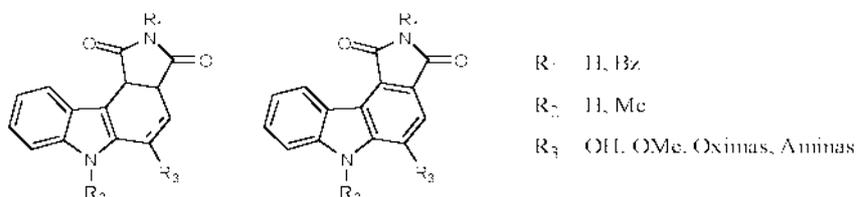
Fernando Tomé, Dulce Alonso, Esther Caballero, Manuel Medarde

Laboratorio de Química Orgánica y Farmacéutica. Facultad de Farmacia  
Campus Miguel de Unamuno. 37007 Salamanca. E-mail: frena@usal.es

Entre los productos naturales que presentan en su estructura el esqueleto básico de carbazol fusionado con otro sistema heterocíclico se encuentran los derivados de Elipticina, piri-do[4,3-*b*]carbazol, y los de Estaurosporina, indolo[2,3-*a*]carbazol<sup>1</sup>. A partir de la estructura básica de ambos tipos, se han preparado compuestos que presentan importantes propiedades antineoplásicas.

Otro alcaloide, Granulatimida ha sido aislado del organismo marino *Didemnum granulatum*, y presenta una estructura de imidazo[2,3-*a*]carbazol. Junto con su análogo posicional Isogranulatimida, representan una nueva clase de inhibidores de los controles de progresión del ciclo celular (transición G2-M)<sup>2</sup>.

En esta comunicación se presentará una nueva metodología de síntesis del sistema de pirrolo[3,4-*c*]carbazol, mediante la que se ha preparado una serie de derivados de dicha estructura que han sido evaluados como agentes citotóxicos. En estos compuestos se han introducido sobre el sistema base, distintas cadenas y restos aminados.



**Agradecimientos:** Al MEC (CTQ2004-00369), Fondos FEDER (CTQ 2004-00369/BQU) y a la Junta de Castilla y León (SA048/03) los fondos concedidos para la realización del proyecto. Al Instituto Biomar S.A. (León) la realización de los ensayos de citotoxicidad.

<sup>1</sup>Knölker, H.-J.; Reddy, K. R. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 4303-4427.

<sup>2</sup>Berlinck, R. G. S.; Britton, R.; Piers, E.; Lim, L.; Roberge, R.; Moreira da Rocha, R.; Andersen, R. J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9850.

## SÍNTESIS Y EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD LEISHMANICIDA DE DERIVADOS DE ESTILBENOIDES HETEROCÍCLICOS

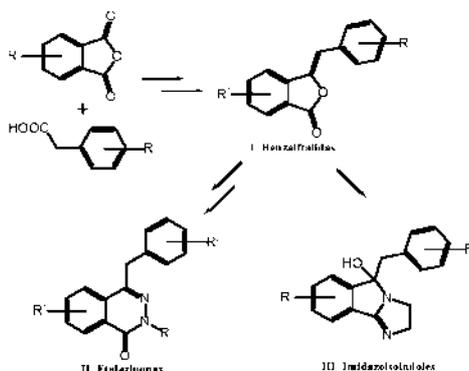
Ana E. García-Cadenas<sup>a</sup>, Esther del Olmo<sup>a</sup>, José L. López-Pérez<sup>a</sup>, Alberto Giménez<sup>b</sup>, Grace Ruiz<sup>b</sup> and Arturo San Feliciano<sup>a</sup>.

<sup>a</sup>Dpto. Química Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad de Salamanca, España.

<sup>b</sup>Inst. de Investig. Fármaco-Bioquímicas (IIFB), Univ. Mayor de San Andrés, La Paz, Bolivia.

La Leishmaniasis es una enfermedad parasitaria endémica de América, África y países asiáticos que afecta a unos doce millones de personas en el mundo, ocasionando dos millones de infecciones nuevas por año<sup>1</sup>. Existen tres formas principales de Leishmaniasis y es transmitida por la picadura de los flebótomos, (Géneros: *Phlebotomus* y *Lutzomyia*) hembra infectados<sup>1</sup>. El tratamiento de las distintas formas clínicas con los agentes de uso no es muy efectivo, debido al aumento de las resistencias y a la toxicidad y efectos secundarios inaceptables, que se produce a dosis casi terapéuticas<sup>2</sup>.

La búsqueda de nuevos agentes eficaces para su tratamiento constituye un objetivo importante y nuestro grupo de trabajo, sobre la base de resultados anteriores<sup>3</sup>, planteó una síntesis sencilla y rápida de nuevos compuestos, según se indica en el esquema, para evaluar su actividad frente a diferentes especies de *Leishmania*.



Se evaluaron en ensayos in vitro más de 50 compuestos pertenecientes a las familias I, II y III frente a *Leishmania amazonensis* (PH8), *L. braziliensis* (M 2903) y *L. donovani* (PP75), usando como referencia pentamidina. Los mejores compuestos mostraron actividades cuatro, seis, nueve e incluso doce veces superiores a la de pentamidina, siendo además selectivos, algunos de ellos, para alguna de las especies del parásito y menos tóxicos que el fármaco de referencia.

**Agradecimientos:** Financiación del Proyecto JCyL: SA 25/00B y AECE (Bolivia-España). AEGC agradece a la Junta de Castilla y León la beca predoctoral.

<sup>1</sup><http://www.who.int/leishmaniasis/burden/magnitude/burden-magnitude/en/index.html>

<sup>2</sup>Gallego M., Riera C. "Las Leishmaniasis Humanas: Leishmaniasis Autóctona por *Leishmania infantum*". Unidad de Parasitología, Dpto. de Microbiología y Parasitología, Facultad de Farmacia, Universidad de Barcelona.

<sup>3</sup>Barboza Stappung B., "Estilbenoides y compuestos heterocíclicos relacionados. Diseño, síntesis y bioevaluación". Tesis Doctoral, Universidad de Salamanca, 2003.

## SÍNTESIS Y ESTUDIO DEL MECANISMO DE ACCIÓN VASORRELAJANTE DE UNA NUEVA FTALAZINONA

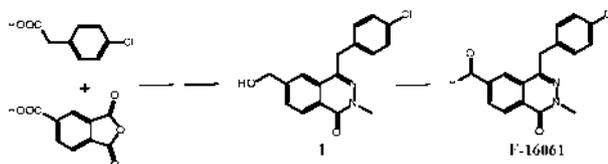
Ana E. García-Cadenas<sup>a</sup>, Esther del Olmo<sup>a</sup>, José L. López<sup>a</sup>, Albert Ferro<sup>b</sup>,  
Kalwant Authi<sup>b</sup> and Arturo San Feliciano<sup>a</sup>.

<sup>a</sup>Dpto. Química Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad de Salamanca, Spain.

<sup>b</sup>Cardiovascular Division, GKT Schools of Medicine and Biomedical Sciences,  
King's College, London, U.K.

La hipertensión arterial es un trastorno frecuente que, si no se trata eficazmente, aumenta en gran medida la probabilidad de que se produzcan trombosis coronaria, accidentes cerebrovasculares e insuficiencia renal<sup>1</sup>. Por ello, numerosos estudios han sido enfocados hacia el desarrollo de nuevos y eficaces agentes antihipertensivos. La relajación de la musculatura vascular, mediante diferentes mecanismos, es una de las dianas sobre las cuales se están desarrollando más trabajos. Está demostrado que derivados con estructura de ftalazinona presentan importantes actividades antihipertensivas y antiasmáticas<sup>2</sup>.

Nuestro grupo de investigación ha sintetizado una nueva familia de ftalazinonas con actividad vasorrelajante. Entre ellos, el compuesto **F-16061** mostró tener la mayor potencia vasorrelajante sobre anillos de aorta de rata pre-estimulados con fenilefrina. Dicha ftalazinona se preparó según se muestra en el esquema.



Con el fin de establecer el mecanismo de su acción vasorrelajante, se han llevado a cabo diferentes ensayos con dicho compuesto. Se ha examinado su actividad inhibitoria de la agregación plaquetaria sobre plaquetas humanas, así como los cambios en la concentración de calcio intracelular, utilizando el indicador fluorescente Fura 2-AM, y se ha estudiado la recaptación/liberación de <sup>45</sup>Ca<sup>2+</sup> sobre plaquetas permeabilizadas con saponina. Los resultados sugieren que la vasorrelajación e inhibición de la agregación plaquetaria producida por **F-16061** se produce mediante la inhibición de la liberación de calcio de las vesículas del retículo sarcoplasmático, debido a un bloqueo de los receptores de IP<sub>3</sub>, dando como resultado un descenso en la concentración de calcio intracelular.

**Agradecimientos:** Financiación del Proyecto JCyL: SA 25/00B. AEGC agradece a la Junta de Castilla y León la beca predoctoral y el soporte económico para las diferentes estancias en Londres.

<sup>1</sup>H.P. Rang, M.M. Dale, J.M. Ritter, P.K. Moore, *Pharmacology*, 5<sup>th</sup> ed., pp. 298-305. Churchill Livingstone. **2003**.

<sup>2</sup>S. Demirayak, A.C. Karaburun, R. Beis, *Eur. J. Med. Chem.* **2004**, 39, 1089-1095.

## ANÁLOGOS NITROGENADOS DEL ALDEHÍDO PODOFÍLICO CON ACTIVIDAD ANTINEOPLÁSICA SELECTIVA

Pablo Anselmo García<sup>a</sup>, M<sup>a</sup> Victoria Rojo<sup>a</sup>, M<sup>a</sup> Ángeles Castro<sup>a</sup>, José M<sup>a</sup> Miguel del Corral<sup>a</sup>,  
Marina Gordaliza<sup>a</sup>, Arturo San Feliciano<sup>a</sup> y Carmen Cuevas<sup>b</sup>.

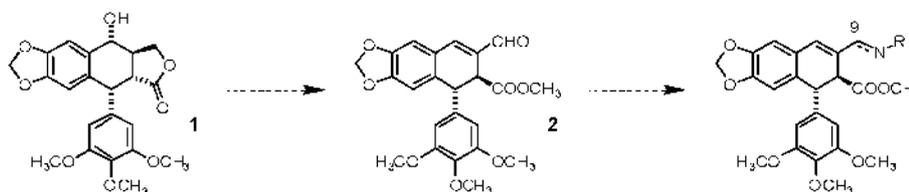
<sup>a</sup>Departamento de Química Farmacéutica de la Universidad de Salamanca.  
Campus Miguel de Unamuno, 37007 Salamanca. <sup>b</sup>PharmaMar S.A. Avda. de los Reyes, 1. P.  
I. La Mina-Norte, 28770 Colmenar Viejo (Madrid).

Podofilotoxina, **1**, y derivados (etopósido, tenipósido y etopofós) son ciclolignanos utilizados en clínica por sus propiedades antiviricas y antineoplásicas.<sup>1</sup> Estas propiedades hacen que estos compuestos sean objeto de numerosos trabajos científicos encaminados a la preparación de análogos con mejores índices terapéuticos.

Nuestro grupo de investigación ha obtenido numerosos derivados semisintéticos de podofilotoxina, entre los que destaca el aldehído podofílico (9-desoxi-9-oxo- a-apopicropodofilato de metilo), **2**, por presentar actividad antineoplásica selectiva sobre cáncer de colon, de SNC y de mama, convirtiéndose en un interesante “cabeza de serie”.<sup>2</sup>

En esta comunicación se presentan familias de compuestos análogos del “cabeza de serie” que presentan un grupo funcional nitrogenado sobre la posición C-9.

Por condensación del aldehído podofílico con diferentes aminas, hidroxilaminas e hidrazinas se obtuvieron las correspondientes iminas, oximas e hidrazonas. A partir de las iminas sintetizadas, se obtuvieron las aminas por reducción selectiva del grupo imino.



Todos los derivados preparados fueron evaluados frente a varias líneas celulares neoplásicas siendo todos ellos citotóxicos. Algunos resultaron más potentes que el propio aldehído podofílico frente a cáncer de colon HT-29, mostrando además un índice de selectividad mayor. Estudios sobre el mecanismo de acción confirmaron que estos compuestos presentan un mecanismo de acción semejante a podofilotoxina, inhibiendo la polimerización de tubulina e induciendo una apoptosis tardía en la célula.

**Agradecimientos:** DGICYT (PPQ2000-1111) y Junta de Castilla y León (SA-49/01).

<sup>1</sup> Ayres, D. C.; Loike, J. D. Lignans: Chemical, Biological and Clinical Properties. Cambridge University Press: London, 1990.

<sup>2</sup> Castro, M. A.; Miguel del Corral, J. M.; Gordaliza, M.; García, P. A.; Gómez-Zurita, M. A.; García-Grávalos, D.; de la Iglesia-Vicente, J.; Gajate, C.; An, F.; Mollinedo, F.; San Feliciano, A. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 1214.

## AMIDAS DERIVADAS DEL ALDEHÍDO PODOFÍLICO, CICLOLIGNANO ANTINEOPLÁSICO SELECTIVO

M<sup>a</sup> Victoria Rojo<sup>a</sup>, José M<sup>a</sup> Miguel del Corral<sup>a</sup>, M<sup>a</sup> Ángeles Castro<sup>a</sup>, Pablo Anselmo García<sup>a</sup>,  
Marina Gordaliza<sup>a</sup>, Arturo San Feliciano<sup>a</sup> y Carmen Cuevas<sup>b</sup>.

<sup>a</sup>Departamento de Química Farmacéutica de la Universidad de Salamanca. Campus Miguel de Unamuno, 37007 Salamanca. <sup>b</sup>PharmaMar S.A. Avda. de los Reyes, 1. P. I. La Mina-Norte, 28770 Colmenar Viejo (Madrid).

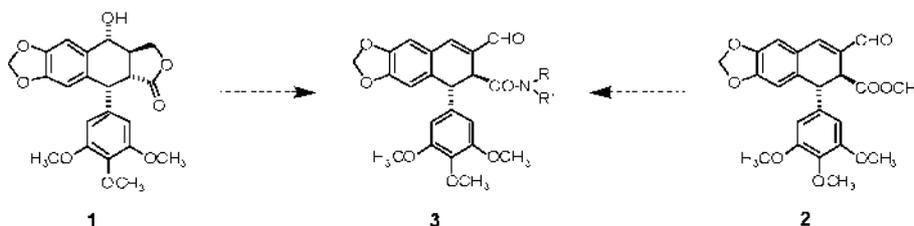
En nuestro grupo de investigación se viene trabajando desde hace más de una década en la semisíntesis de ciclolignanos derivados de podofilotoxina, **1**, con el objetivo de obtener nuevos compuestos terapéuticamente útiles más selectivos y, a poder ser, menos tóxicos que podofilotoxina y derivados.<sup>1</sup>

Entre los compuestos obtenidos destaca por sus propiedades antineoplásicas selectivas sobre distintas líneas tumorales, el aldehído 9-desoxi-9-oxo-a-apopicropodofilato de metilo (aldehído podofilico, **2**),<sup>2</sup> que ha sido el “cabeza de serie” elegido para las modificaciones estructurales que se presentan en esta comunicación.

Estas modificaciones incluyen la sustitución del grupo éster del aldehído podofilico por grupos amida tal y como se representa en la estructura general **3**.

Las N-alquilamidas han sido sintetizadas a partir de podofilotoxina por reacción con la correspondiente amina alifática y posterior oxidación de Swern de la dihidroxiamida formada.

En cuanto a las N-arilamidas, se han obtenido a partir del aldehído podofilico previa protección del grupo formilo y posterior saponificación del grupo éster.



Los compuestos obtenidos han sido ensayados frente a distintas líneas celulares para evaluar su actividad antineoplásica.

**Agradecimientos:** DGICYT (PPQ2000-1111) y Junta de Castilla y León (SA-49/01).

<sup>1</sup> Castro, M. A.; Miguel del Corral, J. M.; Gordaliza, M.; Gómez-Zurita, M. A.; García, P. A.; San Feliciano, A. *Phytochemistry Rev.* **2003**, 2, 219.

<sup>2</sup> Castro, M. A.; Miguel del Corral, J. M.; Gordaliza, M.; García, P. A.; Gómez-Zurita, M. A.; García-Grávalos, D.; de la Iglesia-Vicente, J.; Gajate, C.; An, F.; Mollinedo, F.; San Feliciano, A. *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 1214.

## AZABUTIROFENONAS CONFORMACIONALMENTE RESTRINGIDAS COMO ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS POTENCIALES

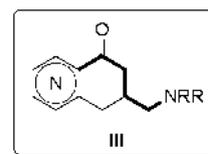
María Barceló,<sup>a</sup> Laura Carro,<sup>a</sup> Reyes Aranda,<sup>a</sup> Christian F. Masaguer,<sup>a</sup> Enrique Raviña,<sup>a</sup> María I. Loza<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Química Orgánica, <sup>b</sup>Departamento de Farmacología. Facultad de Farmacia, Universidad de Santiago de Compostela. 15706-Santiago de Compostela.

Los antipsicóticos atípicos representan una mejora en el tratamiento de la esquizofrenia combinando la eficacia con una menor propensión a producir efectos secundarios indeseables a nivel del SNC. Recientemente la atención en este campo se ha centrado en el desarrollo de compuestos que actúen sobre receptores de dopamina y de serotonina. El carácter atípico de estos compuestos se ha relacionado con la capacidad de fijación a los receptores mediante la relación de  $pK_i$  5-HT<sub>2A</sub>/D<sub>2</sub>, de forma que los antipsicóticos atípicos como la clozapina muestran una relación mayor a 1.12, mientras que en los neurolépticos típicos como el haloperidol esta relación es inferior a 1.09.<sup>1</sup> Además, se ha visto que el bloqueo de los receptores 5-HT<sub>2C</sub> y/o la eficacia como agonista inverso es otro importante rasgo para discriminar entre antipsicóticos clásicos y atípicos. El bloqueo de los receptores 5-HT<sub>2C</sub> se ha relacionado con los efectos extrapiramidales relativamente suaves de los antipsicóticos atípicos.<sup>2</sup>



Publicaciones previas de nuestros Laboratorios<sup>3</sup> describen la síntesis de distintas series de antipsicóticos atípicos basadas en la estructura butirofenónica donde la cadena de aminobutirofenona se incorpora parcialmente en un fragmento conformacionalmente restringido de benzo- o hetero-cicloalcanona (I, II). Estos compuestos mostraron buena afinidad sobre receptores D<sub>2</sub> y 5-HT<sub>2A</sub> con valores de relación de  $pK_i$  en el rango de 1.08-1.40, y algunos de ellos no exhibieron actividad cataléptica significativa. En esta comunicación describimos la síntesis y evaluación farmacológica *in vitro* de diversas azabutiropfenonas (III) como potenciales agentes antipsicóticos.



<sup>1</sup> Meltzer, H. Y.; Matsubara, S.; Lee, J. C. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1989**, *251*, 238.

<sup>2</sup> (a) Reavill, C.; Kettle, A.; Holland, V.; Riley, G.; Blackburn, T.P. *Br. J. Pharmacol.* **1999**, *126*, 572. (b) Di Matteo, V.; De Balsi, A.; Di Giulio, C.; Esposito, E. *Trends Pharmacol. Sci.* **2001**, *22*, 229.

<sup>3</sup> (a) Brea, J.; Rodrigo, J.; Carrieri, A.; Sanz, F.; Cadavid, M. I.; Villazón, M.; Mengod, G.; Caro, Y.; Masaguer, C. F.; Raviña, E.; Centeno, N. B.; Carotti, A.; Loza, M. I. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 54-71, y referencias allí citadas. (b) Caro, Y.; Torrado, M.; Masaguer, C. F.; Raviña, E.; Padín, F.; Brea, J.; Loza, M. I. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 585.

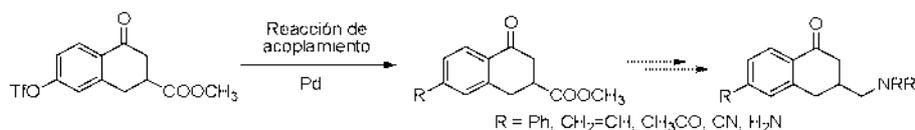
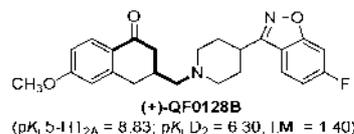
## PREPARACIÓN DE BUTIROFENONAS CONFORMACIONALMENTE RESTRINGIDAS VÍA REACCIONES DE ACOPLAMIENTO CATALIZADAS POR Pd

Reyes Aranda, María Torrado, Christian F. Masaguer, Enrique Raviña

Departamento de Química Orgánica, Facultad de Farmacia, Universidad de Santiago de Compostela. 15782-Santiago de Compostela.

Las butirofenonas, cuyo prototipo es el haloperidol, constituye uno de los grupos de neurolépticos más ampliamente utilizados en el tratamiento de la esquizofrenia. Sin embargo, a pesar de sus buenas características terapéuticas, este grupo de antipsicóticos presenta importantes desventajas como es su ineficacia en el tratamiento de los síntomas negativos de la enfermedad o su propensión a producir síntomas extrapiramidales. Debido a estos inconvenientes en las últimas décadas se ha acentuado la búsqueda de nuevos agentes antipsicóticos (“atípicos”) con mejores propiedades que los hoy utilizados.

En los últimos años, en nuestro Grupo de Investigación hemos trabajado en la modulación del sistema butirofenónico con el objeto de combinar el antagonismo sobre receptores de dopamina D<sub>2</sub> y de serotonina 5-HT<sub>2</sub> en una sola estructura.<sup>1</sup> En esta búsqueda de compuestos con buenas propiedades antipsicóticas, hemos descrito la síntesis y estudio farmacológico de diversas 3-aminometil-6-metoxitetralonas (butirofenonas conformacionalmente restringidas), entre las que destaca (+)-QF0128B, compuesto con un buen perfil de antipsicótico atípico potencial como indica su valor de índice de Meltzer (I.M.)<sup>2</sup> de 1.40.<sup>3</sup> En la presente comunicación daremos cuenta de la síntesis de análogos de este compuesto con diferentes sustituyentes en el anillo tetralónico, preparados vía reacción de acoplamiento catalizada por paladio partiendo de un intermedio sintético común.



<sup>1</sup> (a) Raviña, E.; Masaguer, C. F. *Curr. Med. Chem.: CNS Agents* **2001**, *1*, 43–62. (b) Brea, J.; Rodrigo, J.; Carrieri, A.; Sanz, F.; Cadavid, M. I.; Enguix, M. J.; Villazón, M.; Mengod, G.; Caro, Y.; Masaguer, C. F.; Raviña, E.; Centeno, N. B.; Carotti, A.; Loza, M. I. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 54–71.

<sup>2</sup> (a) Meltzer, H. Y.; Matsubara, S.; Lee, J. C. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1989**, *251*, 238. (b) Roth, B. L.; Tandra, S.; Meltzer, Y. H. *Psychopharmacology* **1995**, *120*, 365.

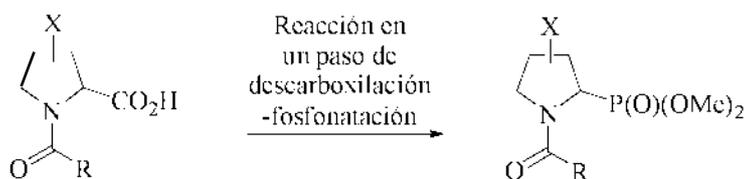
<sup>3</sup> Caro, Y.; Torrado, M.; Masaguer, C. F.; Raviña, E.; Padín, F.; Brea, J.; Loza, M. I. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 585–589.

## SINTESIS EN UN PASO DE $\alpha$ -AMIDO FOSFONATOS A PARTIR DE DERIVADOS DE AMINOLES Y AMINO ÁCIDOS.

Juan A. Gallardo, Carlos J. Saavedra, Alicia Boto y Rosendo Hernández

*Instituto de productos Naturales y Agrobiología del C.S.I.C., Avda. Astrofísico Francisco Sánchez, 3-38206-La Laguna (TENERIFE).*

Los  $\alpha$ -amino fosfonatos tienen bastante interés en Química Médica por sus importantes actividades biológicas.<sup>1</sup> En esta comunicación se describe un método para obtener amidofosfonatos, en un solo paso, a partir de derivados de aminoles y amino ácidos. Los sustratos de partida son comerciales o se pueden obtener fácilmente en el laboratorio.



X - H, alquil, O-alquil,  
O-acilo, NH-acilo, etc.  
R - alquilo, arilo, O-alquilo,  
O-arilo, etc.

**Agradecimientos:** Al apoyo prestado por FAES FARMA, S. A. y su financiación del contrato de J. A. G. y la beca de C. J. S. También agradecemos la contribución del proyecto PPQ2003-01379 del Plan Nacional de Investigación Científica, Desarrollo e Innovación Tecnológica, Ministerios de Ciencia y Tecnología y de Educación y Ciencia, y de los fondos FEDER.

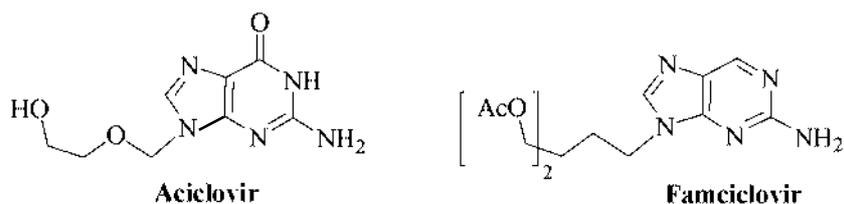
<sup>1</sup> (a) Moonen, K.; Laureyn, I., Stevens, C. V. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 6177–6215; (b) Ver también: Palacios, F.; Alonso, C.; de los Santos, J. M. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 899–931.

## SINTESIS DE NUCLEÓSIDOS ACÍCLICOS A PARTIR DE CARBOHIDRATOS.

Dácil Hernández, Rosendo Hernández y Alicia Boto

*Instituto de productos Naturales y Agrobiología del C.S.I.C., Avda. Astrofísico Francisco Sánchez, 3-38206-La Laguna (TENERIFE).*

La importante actividad antiviral de algunos nucleósidos acíclicos<sup>1</sup> ha estimulado la investigación sobre la síntesis de estos compuestos y los estudios sobre la relación estructura-actividad. Por ejemplo, el aciclovir,<sup>1a</sup> ganciclovir<sup>1a</sup> y famciclovir<sup>1b</sup> tienen una potente actividad antiherpes. Estos compuestos han mostrado que la actividad biológica puede mantenerse aún con cambios importantes en la unidad de carbohidrato. El cambio en la base ha sido también estudiado, con el fin de obtener nucleósidos con mejor biodisponibilidad,<sup>2</sup> así como para conseguir otras actividades de interés (ej: algunos fungicidas triazolilo usados en agricultura).<sup>2</sup>



En esta comunicación se comparan dos metodologías, en un paso y en dos pasos, que hemos desarrollado para la síntesis de nucleósidos acíclicos a partir de carbohidratos. El método da rendimientos satisfactorios y excelentes estereoselectividades.



**Agradecimientos:** A los programas PPQ2000-0728 y PPQ2003-01379 del Plan Nacional de Investigación Científica, Desarrollo e Innovación Tecnológica, Ministerios de Ciencia y Tecnología y de Educación y Ciencia, así como al apoyo financiero de fondos FEDER. Dácil Hernández agradece una beca FPU al Ministerio de Educación y Ciencia.

<sup>1</sup>(a) Gao, H.; Mitra, A. K. *Synthesis* **2000**, 329–351; (b) Freer, R.; Geen, G. R.; Ramsay, T. W.; Share, A. C.; Slater, G. R.; Smith, N. M. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 4589–4595.

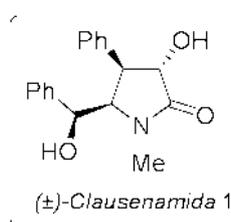
<sup>2</sup>(a) Robins, M. J.; Hatfield, P. W. *Can. J. Chem.* **1982**, *60*, 547–553; (b) Im, D. S.; Cheong, C. S.; Lee, S. H.; Youn, B. H.; Kim, S. C. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1309–1314.

## NUEVA RUTA DE ACCESO A (±)-CLAUSENAMIDA Y ANÁLOGOS

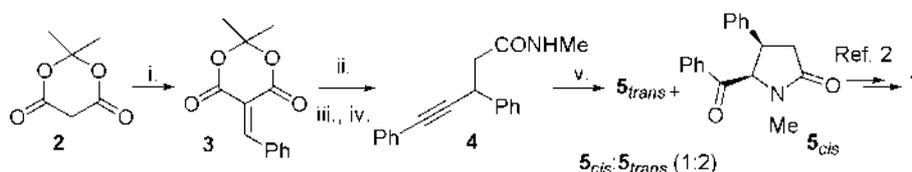
Sonia Serna, Imanol Tellitu, Raul SanMartin, Isabel Moreno y Esther Domínguez.

*Departamento de Química Orgánica II. Facultad de Ciencia y Tecnología.  
Universidad del País Vasco. Apdo. 644 48080 Bilbao.  
qobsepes@lg.ehu.es*

El alcaloide (±)-*Clausenamida 1* es el principal componente del extracto de las hojas secas de *Clausena lansium*, una planta empleada en la medicina tradicional china, su aplicación en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer se encuentra bajo estudio.<sup>1</sup> Esta interesante actividad farmacológica unida a su baja concentración en el medio natural han convertido a dicho alcaloide en un importante objetivo sintético.



En el Esquema 1 se muestra la síntesis de **5<sub>cis</sub>**, intermedio en la síntesis total de **1**,<sup>2</sup> empleando como paso clave una reacción de amidación de alquinos mediada por el reactivo de yodo hipervalente [bis(trifluoroacetoxi)yodo]benceno (PIFA) que recientemente, ha permitido a nuestro grupo de investigación la construcción de pirrolidin-2-onas.<sup>3</sup> La síntesis tiene lugar en pocos pasos, con buen rendimiento y a partir de sustratos sencillos como el ácido de Meldrum **2**, benzaldehído y fenilacetileno, lo que debe permitir la síntesis de análogos con variación en las posiciones 4,5 de manera sencilla, simplemente empleando precursores con diferente sustitución.



**Esquema 1. Reactivos y condiciones:** i. PhCHO, EtOH,  $\text{H}^+$ ; ii. fenilacetileno,  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ , ascorbato sódico,  $\text{H}_2\text{O}$ :  $t\text{-BuOH}$  (10:1); iii. DMF:  $\text{H}_2\text{O}$  (10: 1), 100 °C. iv.  $\text{NH}_2\text{Me}\cdot\text{HCl}$ , EDC·HCl, HOBT,  $\text{NEt}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  v. PIFA,  $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ .

**Agradecimientos:** Sonia Serna agradece al Gobierno Vasco la concesión de una beca predoctoral. Esta investigación ha sido financiada por la Universidad del País Vasco (9/UPV 41.310-13656/2001) y el Ministerio de Ciencia y Tecnología (MCYT BQU 2001-0313).

<sup>(1)</sup> Zhang, J. et al. US Patent 20030207935, *Chem. Abstr.* **2003**, 139, 364766.

<sup>(2)</sup> Hartwig, W.; Born, L. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 4352.

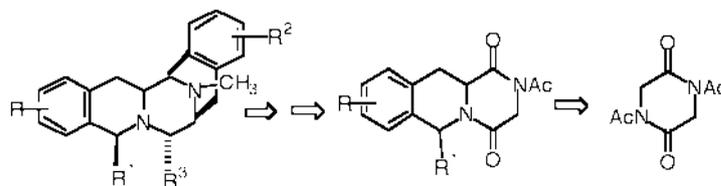
<sup>(3)</sup> Serna, S.; Tellitu, I.; Domínguez, E.; Moreno, I.; SanMartin, R. *Org. Lett.* **2005**, en prensa.

## SÍNTESIS Y ACTIVIDAD DE ANÁLOGOS DE SAFRAMICINAS, FTALASCIDINA Y CRIBROSTATINA IV

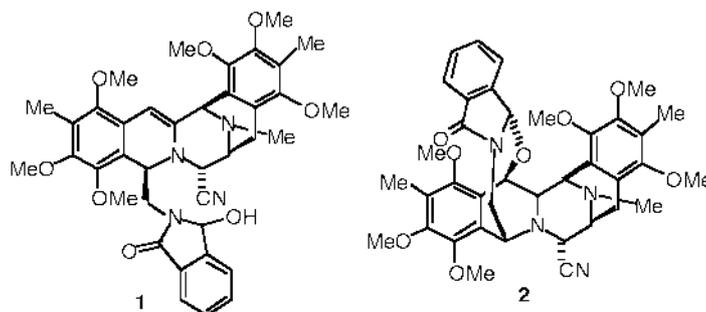
Juan Francisco González Matilla, Elena de la Cuesta Elósegui, Carmen Avendaño López

*Depto. de Q. Orgánica y Farmacéutica, F. de Farmacia, U. Complutense de Madrid*

Se está culminando el desarrollo de un método que permite obtener análogos de antibióticos antitumorales de estructura isoquinolinica de forma diastereocontrolada y relativamente sencilla. El esquema de síntesis permite una gran diversidad de sustituyentes.



Se comentará específicamente la síntesis de análogos de ftalascidina ( $R^1$  = ftalimido-metilo), como son los compuestos **1** y **2**,<sup>1</sup> los problemas relacionados con la estereoquímica y la manipulación de grupos funcionales, los primeros resultados en la asimetrización del proceso, y la actividad biológica de ciertos compuestos.



**Agradecimientos:** Los autores agradecen la financiación de la CICYT (Proyecto SAF2003-03141) y una beca predoctoral (J. F. González) así como la colaboración de la empresa PharmaMar S. A.

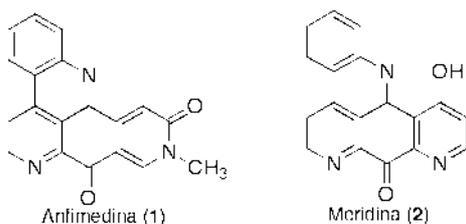
<sup>1</sup> J.F. González, L. Salazar, E. de la Cuesta, C. Avendaño, *Tetrahedron*, en prensa.

## ESTUDIOS SOBRE EL MECANISMO DE LA ACCIÓN ANTITUMORAL DE ANÁLOGOS DE ALCALOIDES MARINOS

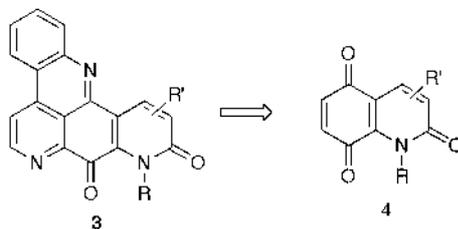
Carmen Avendaño,<sup>a</sup> J. Domingo Sánchez,<sup>a</sup> Christian Bailly,<sup>b</sup> Jérôme Kluza,<sup>b</sup> Paul Peixoto,<sup>b</sup> Verena Dirsch,<sup>c</sup> Angelika M. Vollmar,<sup>d</sup> Jesús Ángel de la Fuente,<sup>c</sup> J. Carlos Menéndez<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Química Orgánica y Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense, 28040 Madrid, España. <sup>b</sup>INSERM U-524, Laboratoire de Pharmacologie Antitumorale. IRCL, Place de Verdun 59045 Lille cedex, France <sup>c</sup>Department of Pharmacognosy, University of Vienna, Althanstrasse 14, A-1090 Vienna, Austria. <sup>d</sup>Department of Pharmacy, Center of Drug Research, University of Munich, Butenandtstrasse 5-13, D-81377 Munich, Germany. <sup>e</sup>Instituto Biomar. Polígono Industrial, edificio CEI, 24231 Onzonilla, León, España.

Los ecosistemas marinos han dado lugar a una amplísima variedad de productos naturales con interesantes actividades biológicas.<sup>1</sup> Entre ellos destacan los alcaloides derivados del sistema de piridoacridina, como la anfimedina (1) y la meridina (2).



En esta comunicación describimos la síntesis de los compuestos 3, que pueden considerarse como regioisómeros de ambos productos naturales, a través de una estrategia basada en el uso de reacciones hetero Diels-Alder a partir de las quinonas 4.<sup>2</sup> También se ha realizado un estudio preliminar de los siguientes aspectos relacionados con su actividad antitumoral: a) Citotoxicidad in vitro frente a varias líneas tumorales. b) Capacidad de inducción de apoptosis. c) Inhibición de topoisomerasa II. d) Capacidad de generación de radicales oxigenados. e) Fragmentación de cadenas de ADN. f) Efectos sobre el ciclo celular.



<sup>1</sup> Algunas revisiones: a) Skyler, D.; Heathcock, C. H. *J. Nat. Prod.* **2002**, 65, 1573-81. b) Marshall, K. M.; Barrows, L. R. *Nat. Prod. Rev.* **2004**, 21, 731-751.

<sup>2</sup> Blanco, M. M.; Avendaño, C.; Menéndez, J. C. *Synlett*, **2000**, 689-691.

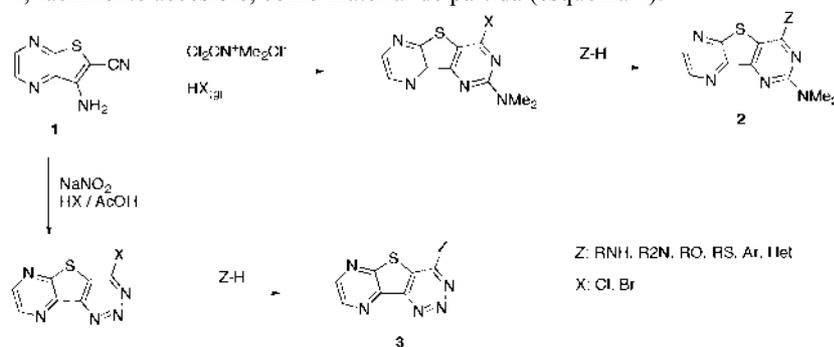
## SINTESIS DE NUEVAS PIRAZINOTIENO[3,2-d]-PIRIMIDINAS Y DE PIRAZINOTIENO[3,2-d]-1,2,3-TRIAZINAS FUNCIONALIZADAS

Gerardo Blanco, Carlos Peinador, José María Quintela

*Departamento de Química Fundamental. Facultad de Ciencias. Universidad de A Coruña.  
Campus de A Zapateira s/n. 15071. A Coruña. jqoqf@udc.es*

El asma bronquial es una enfermedad inflamatoria crónica que, en casos graves, puede llegar a amenazar la vida. Afecta a una parte importante de la población y el número de pacientes asmáticos es cada vez mayor.<sup>1</sup> La búsqueda de nuevos fármacos que actúen como inhibidores de la liberación de histamina o de otros mediadores vasoactivos, como los leucotrienos o las prostaglandinas, constituye un campo muy importante de investigación relacionado con el tratamiento efectivo del asma. En el diseño de nuevos agentes antiasmáticos se ha observado que diferentes compuestos tricíclicos como imidazonaftiridinas, imidazoquinolinas, imidazoquinazolininas, bencimidazoloquinazolininas o bencimidazolopiridinas son compuestos potencialmente útiles.<sup>2</sup> Durante los últimos años, nuestro grupo ha estado interesado en la síntesis y estudio de nuevos heterociclos isómeros, con anillos de pirazina y de tiofeno, como parte de la búsqueda de nuevos compuestos farmacológicamente activos.<sup>3</sup>

Con el fin de estudiar su actividad broncodilatadora, en esta comunicación presentamos los resultados iniciales de la preparación de nuevas pirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]pirimidinas **2** y pirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]1,2,3-triazinas **3** funcionalizadas, tomando al  $\beta$ -enamini-trilo **1**, fácilmente accesible, como material de partida (esquema 1).



Esquema 1

**Agradecimientos:** Este trabajo ha sido financiado por el MCYT (BQU2003-00754) y la Xunta de Galicia (PGIDIT04PXIC10307PN).

<sup>1</sup> Persson, C. J. A. *Eur. J. Respir. Dis.* **1980**, *61*, 7.

<sup>2</sup> Bahekar, R. H.; Rao, A. R. *R. Arzneim.-Forsch.* **2001**, *51*, 294 y referencias allí citadas.

<sup>3</sup> Quintela, J. M.; Peinador, C.; González, L.; Devesa, I.; Ferrándiz, M. L.; Alcaraz, M. J.; Riguera, R. *Biorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 863 y referencias allí citadas.

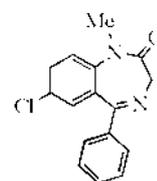
## SÍNTESIS Y EVALUACION DE LA ACTIVIDAD ANSIOLÍTICA DE BENZALFTALIDAS Y OTROS COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS

Esther del Olmo<sup>a</sup>, Alejandro Zamilpa<sup>a,b</sup> Maribel Herrera<sup>b</sup>,  
José L. López-Pérez<sup>a</sup>, Jaime Tortoriello<sup>b</sup> y Arturo San Feliciano<sup>a</sup>

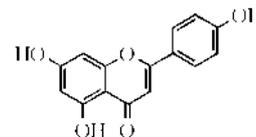
<sup>a</sup>Dpto. de Química Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad de Salamanca.

<sup>b</sup>Centro de Investigación Biomédica del Sur (CIBIS), IMSS, Xochitepec, Morelos, México.

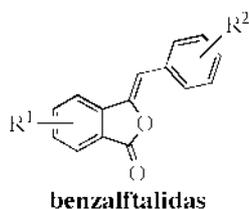
La ansiedad patológica es muy frecuente en nuestros días, tanto en países desarrollados, como en los que se encuentran en vías de desarrollo<sup>1</sup>. Entre las manifestaciones de esta enfermedad, generalmente de tipo crónico, se presentan alteraciones ansiosas generalizadas, alteraciones compulsivo-obsesivas, pánico, estrés y fobias sociales o específicas<sup>2</sup>. El tratamiento más común de estas alteraciones se basa en el uso de 1,4-benzodiazepinas (BDZ), como el **diazepam** (DZP), de agentes que actúan a nivel de los receptores 5-HT<sub>1A</sub>O de inhibidores selectivos de la recaptación de 5-HT. Estos agentes terapéuticos suelen ocasionar efectos no deseables, como sedación, tolerancia, habituación, etc., que podrían relacionarse con la presencia de átomos de nitrógeno en la molécula; de ahí el interés creciente en la búsqueda de sustancias ansiolíticas no nitrogenadas. Por estas razones, se han ensayado numerosos flavonoides naturales (**apigenina**) y sintéticos y otros cromenoides, que han demostrado poseer propiedades ansiolíticas actuando sobre receptores de GABA<sup>3</sup>.



**Diazepam**



**Apigenina**



Las benzalftalidas (BZF) pueden considerarse estructuralmente relacionadas con los flavonoides y cromenoides, lo que sugiere que puedan presentar el mismo tipo de actividad.

En este trabajo se describe, por primera vez, la actividad ansiolítica de algunas BZF y de otros compuestos heterocíclicos relacionados, evaluada sobre ratones, mediante el ensayo del laberinto elevado (*plus maze*), utilizando DZP como referencia, observándose efectos ansiolíticos significativos para varios de los compuestos ensayados.

**Agradecimientos:** Trabajo financiado por el Proyecto JCyL: SA 25/00B y realizado en el Marco de Cooperación CYTED, Sub-programa X; Proyecto X.7. AZ agradece al CIS-IMSS (México) la concesión de una beca post-doctoral para realizar este trabajo.

<sup>1</sup> Airaksinen, E.; Larsson, M.; Forsell, Y. *J. Psychiatry Research* **2005**, 39, 207.

<sup>2</sup> Barkow, K.; Jun, R.; Üstün, T.B.; Berger, M.; Bermejo, I.; Gaebel, W.; Härter, M.; Schneider, F.; Stieglitz, R.; Maier, W. *Eur. Psych.* **2004**, 19, 250.

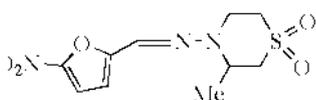
<sup>3</sup> Halla, B.J.; Chebibb, M.; Hanrahanb, J.R.; Johnston, G.A.R. *Eur. J. Pharmacol.* **2004**, 491, 1.

## OBTENCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD TRIPANOCIDA DE DERIVADOS HETEROCÍCLICOS DE ESTILBENOS

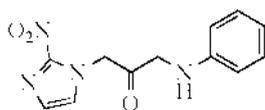
Esther del Olmo<sup>a</sup>, Ana E. García-Cadenas<sup>a</sup>, José L. López-Pérez<sup>a</sup>,  
Alberto Giménez<sup>b</sup>, Patricia Oporto<sup>b</sup> y Arturo San Feliciano<sup>a</sup>.

<sup>a</sup>Dpto. Química Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad de Salamanca, España.

<sup>b</sup>Inst. de Investig. Fármaco-Bioquímicas (IIFB), Univ. Mayor de San Andrés, La Paz, Bolivia.



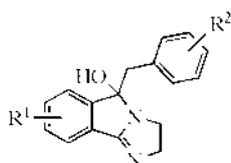
**Nifurtimox**



**Benzonidazol**

La enfermedad de Chagas o Tripanosomiasis americana, causada por el protozoo flagelado *Trypanosoma cruzi*, se transmite por la picadura de insectos de género *Triatoma*. Aproximadamente, dieciocho millones de personas en América Latina están infectadas<sup>1</sup>, de las cuales entre dos y tres millones manifiestan los síntomas característicos de los estados avanzados de la enfermedad y más de veinte mil personas mueren cada año<sup>1</sup>. Solo se conocen dos fármacos útiles para el tratamiento de la enfermedad, el **nifurtimox** y el **benzonidazol**, que además de no ser muy eficaces, originan serios problemas de toxicidad renal y cardíaca. De aquí la necesidad de encontrar nuevos agentes más seguros y eficaces.

Adicionalmente, las transfusiones sanguíneas están consideradas como la segunda vía más frecuente de transmisión de la enfermedad en zonas endémicas<sup>2</sup>; ya que *T. cruzi* puede sobrevivir en la sangre durante 21 días a 4°C y las técnicas de detección no se suelen aplicar correctamente. El violeta de genciana (VG) destruye los tripomastigotes y es el único agente utilizado en los bancos de sangre, aunque su uso presenta una serie de inconvenientes, por lo cual, existe también una gran necesidad de desarrollar nuevos fármacos útiles para la desinfección de la sangre de donantes.



**Imidazo-isoindoles**

Sobre la base de resultados anteriores<sup>3</sup>, nuestro grupo de trabajo se planteó una síntesis sencilla y rápida de nuevos compuestos, que ha dado lugar a tres familias de compuestos heterocíclicos, que han sido sometidos a ensayos in vitro sobre epimastigotes y tripomastigotes de *T. cruzi*. Algunos de ellos mostraron una actividad hasta doce veces superior a benzonidazol frente a epimastigotes y hasta tres veces superior al VG frente a tripomastigotes.

**Agradecimientos:** Financiación del Proyecto JCyL: SA 25/00B y AEIC-ICI (Bolivia-España). AEGC agradece a la Junta de Castilla y León la beca predoctoral.

<sup>1</sup> World Health Organization (OMS) Rapport sur la Santé dans le Monde, 2004; Geneve, 2004.

<sup>2</sup> Pan, A.A.; Winkler, M.A. *Lab. Med.* **1997**, *28*, 269.

<sup>3</sup> Barboza Stappung B., "Estilbenoides y compuestos heterocíclicos relacionados. Diseño, síntesis y bioevaluación". Tesis Doctoral, Universidad de Salamanca, **2003**.

## ACTIVIDAD ANTI-VIH DE FTALIDAS, FTALAZINONAS Y OTROS COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS FUSIONADOS

Esther del Olmo<sup>a</sup>, Ana E. García-Cadenas<sup>a</sup>, Luis M. Bedoya<sup>b</sup>, Rocío Sancho<sup>c</sup>,  
José L. López-Pérez<sup>a</sup>, José Alcamí<sup>b</sup>, Eduardo Muñoz<sup>c</sup> y Arturo San Feliciano<sup>a</sup>

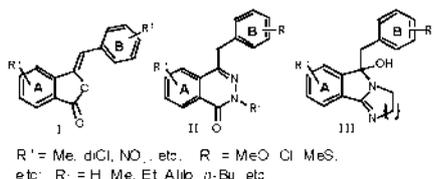
<sup>a</sup>Dpto. Química Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad de Salamanca

<sup>b</sup>Centro de Biología Fundamental. ISCIII. Majadahonda, Madrid

<sup>c</sup>Depto. de Biol. Celular, Fisiología e Inmunología, Facultad de Medicina. Univ. de Córdoba

El SIDA constituye actualmente una pandemia que afecta a más de cuarenta millones de personas, mayoritariamente de países poco desarrollados y que, asociada a patologías infecciosas oportunistas de diversa índole, entre las que destaca la tuberculosis, provoca anualmente unos tres millones de muertes<sup>1</sup>. El panorama del tratamiento antiretroviral, centrado en los inhibidores de la Transcriptasa Inversa, de la Proteasa Aspártica y de la Fusión del virus con la célula hospedadora, presenta lagunas considerables en cuanto a accesibilidad, toxicidad, resistencia y efectos adversos. Por estas causas, la búsqueda y desarrollo de nuevos compuestos con mejores cualidades terapéuticas y la mejora de los métodos de evaluación, están mereciendo un gran esfuerzo en la industria farmacéutica y la academia<sup>2</sup>.

Nuestros grupos han obtenido y evaluado conjuntamente varias series de compuestos de origen natural y sintético y han descrito algunas sustancias con efecto anti-VIH<sup>3</sup>. En este trabajo se presentan los resultados de evaluación anti-VIH, a través de bioensayos de inhibición de NF-κB, de la proteína Tat y de la replicación de virus VIH recombinante, de tres series de compuestos con estructura de benzalftalida (**I**), de ftalazinona (**II**) y de isoindol fusionado con sistemas imidazólico o pirimidínico (**III**).



Los resultados de las evaluaciones han demostrado que varios compuestos de estas series presentan actividad específica antiretroviral, inhibiendo la replicación del VIH y la funcionalidad de las dianas mencionadas.

### Reconocimientos:

Proyecto Coordinado, financiado por el MCyT (SAF2001-0037-C04, a JA, EM y ASF) y el FIS-(G03-173: RIS. Red de Investigación en SIDA). AEGC agradece el contrato FIS-RIS.

<sup>1</sup> ONUSIDA. Informe sobre la epidemia mundial de SIDA 2004. Ginebra. 2004.

<sup>2</sup> De Clercq, E. *J. Med. Chem.*, **2005**, *48*, 1297 y referencias incluidas.

<sup>3</sup> a) Sancho, R.; Medarde, M.; Sánchez-Palomino, S.; Madrigal, B.M.; Alcamí, J.; Muñoz, E.; San Feliciano, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 4483. b) Márquez, N.; Sancho, R.; Bedoya, L.M.; Alcamí, J.; López-Pérez, J.L.; San Feliciano, A.; Fiebich, B.L.; Muñoz, E. *Antiviral Res.* **2005**, *66*, 137

## DETERMINACIÓN *IN VITRO* DE LA ABSORCIÓN ORAL Y DE LA PENETRACIÓN EN SNC DE MOLÉCULAS CON SOLUBILIDAD LIMITADA

M<sup>a</sup> Isabel Rodríguez-Franco\* y Gumersindo Abellán

*Instituto de Química Médica (CSIC), Juan de la Cierva, 3 – 28006-Madrid.*

Poner un fármaco en el mercado es un proceso largo y costoso que suele compararse con un embudo, con el extremo ancho representando la fase de descubrimiento y el estrecho, el lanzamiento del nuevo medicamento. Miles de compuestos entran en el extremo ancho para ser probados, pero la mayoría fallan en diferentes etapas del desarrollo farmacéutico. El mayor porcentaje de fracasos (39%) se debe a problemas ADME (absorción, distribución, metabolismo y excreción), por lo que la determinación de estas propiedades en las etapas iniciales de la investigación supone un gran ahorro en los costes de los programas de investigación y desarrollo farmacéutico. En los últimos años ha aumentado el interés por desarrollar métodos *in vitro* que, sin necesidad de emplear animales de experimentación, sean capaces de predecir propiedades ADME.

Conocer el grado de absorción gastro-intestinal de un candidato es muy importante, ya que la vía oral es la preferida para la administración de medicamentos. También lo es conocer si atraviesa o no la barrera hemato-encefálica. Así, cuando se trabaja en enfermedades relacionadas con el sistema nervioso central es imprescindible que la molécula sea capaz de alcanzar los receptores centrales y ejercer su acción terapéutica. Por el contrario, cuando lo que se pretende es desarrollar medicamentos que actúen en otros órganos, su distribución en el cerebro no es deseable porque frecuentemente aparecen efectos secundarios, debido a interacciones no deseadas con receptores centrales.

En este trabajo se presentan aportaciones de nuestro grupo en el desarrollo de métodos experimentales para la determinación de propiedades ADME, en particular, sobre absorción oral y penetración de la barrera hemato-encefálica.<sup>1,2</sup> Se han puesto a punto diferentes condiciones experimentales para poder evaluar moléculas de solubilidad limitada, validando los métodos con productos comerciales, de los que se conoce su grado de absorción y de penetración en SNC.

**Agradecimientos:** Los autores agradecen la financiación del Ministerio de Educación y Ciencia (SAF 2003/2262) y de la Comunidad de Madrid (8.5/53.1/2003), así como el Contrato de Trabajo en Prácticas del CSIC (modalidad I3P) concedido a G. Abellán.

---

<sup>1</sup>Presentado, en parte, en el XVIII th International Symposium on Medicinal Chemistry, 2004, Copenhagen & Malmoe (Poster 337).

<sup>2</sup>Pavón, F. J.; Hernández-Folgado, L.; Bilbao, A.; Cippitelli, A.; Jagerovic, N.; Serrano, A. Macías, M.; Abellán, G.; Rodríguez-Franco, M. I.; Goya, P.; Rodríguez de Fonseca, F. *Neuropharmacology* 2005, 000.

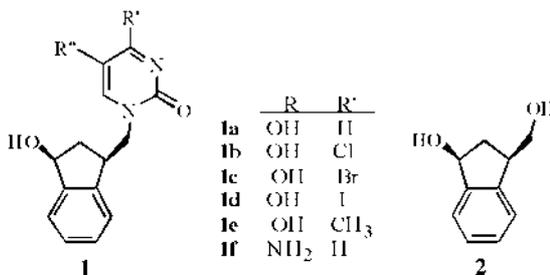
## SINTESIS DE NUEVOS 5'-NOR-1'-HOMOPYRIMIDINIL-CARBO-NUCLEOSIDOS DERIVADOS DE INDANOL.

X. García-Mera,<sup>a</sup> F. Fernández,<sup>a</sup> M. M. Morales<sup>a</sup> y J. E. Rodríguez-Borges<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Química Orgánica, Facultad de Farmacia, Universidade de Santiago de Compostela. 15782- Santiago de Compostela (España). <sup>b</sup>CIQ, Departamento de Química, Faculdade de Ciências, Universidade do Porto, 4169-007-Porto (Portugal).

Los análogos carbocíclicos de nucleósidos (CANs), en los que el anillo de D-ribosa de los nucleósidos ha sido reemplazado por un carbociclo, presentan un amplio rango de propiedades biológicas, incluyendo las actividades antiviral y antitumoral.<sup>1</sup> Los CANs resisten la hidrólisis de las fosforilasas e hidrolasas que rompen el enlace glicosídico de los nucleósidos y por ello, una vez que penetran en la célula, son más estables y retienen más tiempo la actividad biológica que los propios nucleósidos.<sup>2</sup> Asimismo la sustitución del oxígeno endocíclico del anillo furánico por un grupo metileno genera compuestos menos tóxicos.<sup>3</sup>

Durante la pasada década, la aparición de cepas de VIH resistentes a los fármacos anti-VIH aprobados por la FDA,<sup>4</sup> estimuló el desarrollo de nuevos análogos nucleosídicos capaces de superar dichas resistencias. En particular, la actividad anti-VIH del Carbovir y de su derivado Abacavir<sup>5</sup> atrajo el interés hacia los CANs derivados de ciclopenteno. En nuestro laboratorio venimos trabajando en los últimos años en la síntesis y estudio de la actividad biológica de nuevos CANs en los que el anillo de ciclopenteno está incluido en un anillo de indano.<sup>6</sup> En esta comunicación describimos la síntesis de una nueva serie de 5'-nor-1'-homo-pirimidinilcarbo-nucleósidos, **1**, preparados a partir de (±)-cis-3-hidroximetil-1-indanol, **2**.



1 Para revisiones recientes, véase: (i) Rodríguez, J.B.; Comin, M.J. *Mini Rev. Med. Chem.* **2003**, *3*, 95. (ii) Schneller, S. W. *Curr. Top. Med. Chem.* **2002**, *2*, 1807.

2 Bricaud, H.; Herdewijn, P.; De Clercq, E. *Biochem. Pharmacol.* **1983**, 3583.

3 Cookson, R.; Dudfield, P.; Newton, R.; Ravenscroft, P.; Scopes, D.; Cameron, J. *Eur. J. Med. Chem., Chim. Therap.* **1985**, *20*, 375.

4 Arts, E.J.; Wainberg, M.A. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1996**, *40*, 527.

5 (i) Vince, R.; Hua, M. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 17. (ii) Daluge, S. M.; Martin, M. T.; Sickles, B. R.; Livingston, D. A. *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids* **2000**, *19*, 297.

6 (i) Fernández, F.; García-Mera, X.; Morales, M.; Vilariño, L.; Caamaño, O.; De Clercq, E. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9245, y referencias allí recogidas.

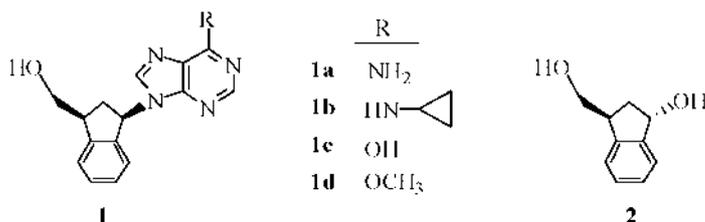
## SÍNTESIS DE 6-SUSTITUIDOS PURINILCARBANUCLEÓSIDOS CON PSEUDOAZÚCAR DE INDANILMETANOL.

M. M. Morales, B. Trastoy, F. Fernández y X. García-Mera.

*Departamento de Química Orgánica, Facultad de Farmacia. Universidad de Santiago de Compostela. 15782-Santiago de Compostela (España).*

La búsqueda y desarrollo de nuevos agentes con capacidad mimética de los nucleósidos naturales constituye uno de los temas de investigación más activos en el campo de la terapia antiviral y antitumoral. En este grupo de nuevos compuestos se encuentran los análogos carbocíclicos de nucleósidos (ACN).<sup>1</sup>

Hasta el momento no existe ninguna sistematización que relacione con carácter general, la estructura de los análogos de nucleósidos, potencialmente interesantes desde el punto de vista terapéutico, con su actividad biológica. Sin embargo, y tras la realización de estudios estructurales con diferentes compuestos con actividad anti-VIH, se admite que las moléculas dispuestas en forma de alas de mariposa tienen una gran capacidad de interacción con la transcriptasa inversa.<sup>2</sup> Sobre esta base Mackenzie preparó nuevos derivados benzo-condensados de la Estavudina, portadores de un sistema pseudoazúcar de tipo benzo[c]furano,<sup>3</sup> algunos de los cuales presentaron perfiles farmacológicos interesantes. Este hecho, unido a la interesante actividad anti-VIH presentada por los carbonucleósidos Carbovir y Abacavir,<sup>4</sup> originó el desarrollo de nuestra línea de investigación de los últimos años dirigida a la preparación de nuevos ACN derivados del indano. Como parte de este trabajo, describimos, en esta comunicación, la preparación de una serie de nuevos purinilcarbonucleósidos derivados de indanilmetanol, **1**, a partir del diol (±)-trans-3-hidroxi-1-indanilmetanol, **2**.



<sup>1</sup> Para revisiones recientes, véase: (a) Rodríguez, J.B.; Comin, M.J. *Min Rev. Med Chem.* **2003**, *3*, 95. (b) Schneller, S. W. *Curr. Top. Med. Chem.* **2002**, *2*, 1087. (c) Ichikawa, E.; Kato, K. *Curr. Med. Chem.* **2001**, *8*, 385. (d) Zhu, X.-F. *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acid* **2000**, *19*, 651.

<sup>2</sup> (a) Schaefer, W. and cols. *J. Med. Chem.* 1993, *36*, 726. (b) Ragno, R.; Frasca, S.; Manetti, F.; Brizzi, A.; Massa, S. *J. Med. Chem.* 2005, *48*, 200.

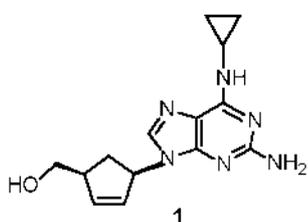
<sup>3</sup> (a) Swing, D.F.; Fahmi, N.; Mackenzie, G.; Pranzo, A. *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids* **1999**, *18*, 559. (b) Swing, D.F.; Fahmi, N.; Len, C.; Mackenzie, G.; Pranzo, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **2000**, *21*, 3561.

<sup>4</sup> (i) Vince, R.; Hua, M. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 17. (ii) Daluge, S. M.; Martin, M. T.; Sickles, B. R.; Livingston, D. A. *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids* **2000**, *19*, 297.

## SÍNTESIS DE NUEVOS ANÁLOGOS DE ABACAVIR CON UN SISTEMA DE CICLOPENTA[b]PIRAZINA

Carmen Balo, Carmen López, Franco Fernández, Isabel Pérez-Castro

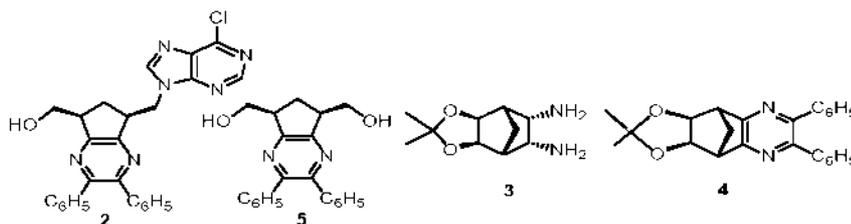
*Departamento de Química Orgánica, Facultade de Farmacia, Universidade de Santiago de Compostela. 15782-Santiago de Compostela . España.*



Las potenciales actividades antivirales y especialmente anti-HIV del abacavir (1),<sup>1</sup> nos ha llevado a investigar, en nuestro grupo de trabajo, una serie de carbonucleósidos análogos a éste, en los cuales la parte plana del doble enlace entre los carbonos C2' y C3' de **1**, ha sido integrada en un anillo carbo o heteroaromático. Se han explorado también modificaciones estructurales que corresponden a 1'(N)-homoderivados 6-arilsustituídos en el anillo de purina, que presentan interesantes propiedades citotóxicas para determinadas líneas celulares.<sup>2</sup>

El trabajo que aquí se presenta corresponde a la síntesis de uno de dichos análogos, en los que la parte aromática es un derivado de pirazina (**2**).

El proceso sintético se inició con una reacción de Diels-Alder entre ciclopentadieno y la *N,N*-diacetilimidazol-2-ona. La posterior dihidroxilación del doble enlace del aducto, protección de los hidroxilo y posterior condensación de la diamina **3** con bencilo, permitió obtener el derivado heteroaromático **4**. La hidrólisis de este acetónido, seguida de una ruptura oxidativa con NaIO<sub>4</sub> sobre gel de sílice y reducción posterior, condujo a una mezcla de alcoholes racémicos *cis* y *trans* en proporciones 5:1, que pudo ser resuelta sin dificultad. Finalmente, el compuesto **2** se obtuvo por reacción de la 6-cloropurina con un derivado convenientemente funcionalizado del *cis*-diol racémico **5**. El compuesto **2** es el intermedio clave necesario para la obtención tanto de derivados de adenina y/o hipoxantinas como purinas 6-arilsustituídas.



**Agradecimientos:** Los autores agradecen la financiación del proyecto a la *Xunta de Galicia PGIDIT02BTF20305PR*.

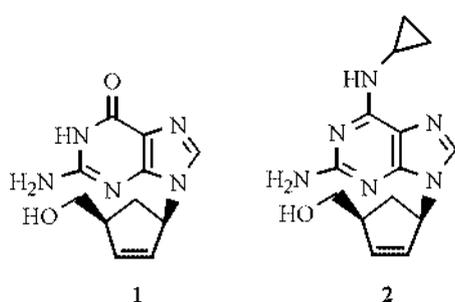
<sup>1</sup> Dando, T. M.; Scott, L. J. *Drugs*, **2005**, *65*, 285-302.

<sup>2</sup> Fernández, F.; García-Mera, X.; Morales, M.; Rodríguez-Borges, J. E.; De Clercq, E. *Synthesis*, **2002**, 1084-1090.

## SÍNTESIS DE (±)-cis- Y (±)-trans-4-AMINO-5,6-DIHIDRO-4H-CICLO-PENTA[b]TIOFENO-6-METANOL (3) Y (4) COMO PRECURSORES DE CARBONUCLEÓSIDOS TIOFENOCONDENSADOS

P. Abeijón, J. M. Blanco, F. Fernández, M. D. García.

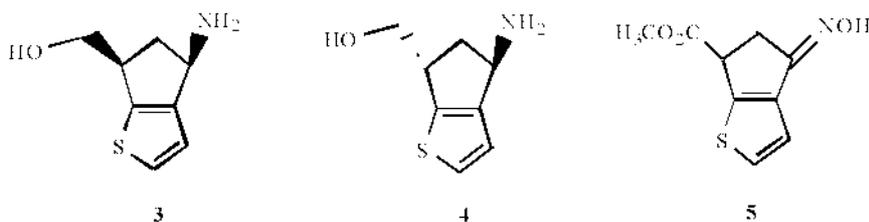
*Departamento de Química Orgánica, Facultad de Farmacia, Universidad de Santiago de Compostela, Campus Sur E-15782. Santiago de Compostela.*



Las interesantes propiedades anti-SIDA del carbovir (1)<sup>1</sup> y del abacavir (2),<sup>2</sup> este último un nucleósido carbocíclico de potente actividad antirretrovírica introducido en clínica hace pocos años, ha conducido a la investigación sobre numerosos análogos. En este contexto, en nuestro grupo de investigación venimos estudiando análogos de los mencionados carbonucleósidos antivirales, por modificación de su anillo de ciclopenteno.<sup>3</sup>

En esta comunicación se describe la síntesis de los aminoalcoholes (±)-3 y (±)-4, precursores adecuados para la preparación de una serie de carbonucleósidos análogos de 1 y 2, de cuya estructura derivan por condensación de un anillo de tiofeno sobre el doble enlace de su fragmento de ciclopenteno.

Los aminoalcoholes (±)-3 y (±)-4 se prepararon eficientemente a partir del ácido 2-tienilsuccínico vía 4-hidroxiimino-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-6-carboxilato de metilo (5). La reducción directa de 5 con AlH en THF a reflujo rindió la mezcla de los aminoalcoholes 3 y 4, que bajo la forma de los correspondientes N-monoacetil derivados fueron eficientemente separados por cromatografía flash.



<sup>1</sup> Vince, R.; Hua, M. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 17.

<sup>2</sup> Daluge, S. M.; Martin, M. T.; Sickles, B. R.; Livingston, D. A. *Nucleosides Nucleotides & Nucleic Acids* **2000**, *19*, 297.

<sup>3</sup> Fernández, F.; García-Mera, X.; Morales, M.; Rodríguez-Borges, J. E. *Synthesis* **2001**, *2*, 239.

## DISEÑO, SÍNTESIS Y RELACIÓN ESTRUCTURA ACTIVIDAD DE ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS DERIVADOS DE PIRIDAZIN-3(2H)-ONA

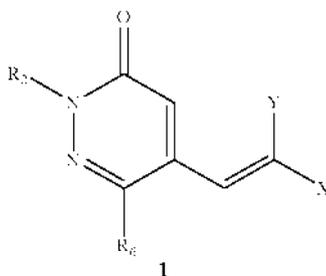
Alberto Coelho,<sup>1</sup> Eddy Sotelo,<sup>1</sup> Abel Crespo,<sup>1</sup> Abdelaziz El Maatougi,<sup>1</sup> Nuria Fraiz,<sup>2</sup> Matilde Yáñez,<sup>2</sup> Reyes Laguna,<sup>2</sup> Ernesto Cano<sup>2</sup> y Enrique Raviña<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Departamento de Química Orgánica, Laboratorio de Química Farmacéutica.*

<sup>2</sup>*Departamento de Farmacología. Facultad de Farmacia, Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, 15782.*

Los fármacos antiagregantes plaquetarios presentan un fuerte impacto en la terapia cardiovascular,<sup>1</sup> y en concreto en el tratamiento de procesos pre-trombóticos o tromboembólicos venosos profundos con posterior fallo cardíaco. A pesar del importante lugar que ocupan en terapéutica y del creciente conocimiento de la participación de las plaquetas en estas afecciones, el arsenal terapéutico actualmente disponible para tratar exitosamente las diferentes afecciones antes mencionadas, es relativamente escaso.<sup>2</sup>

Como continuación de nuestros trabajos en este área,<sup>3</sup> en esta comunicación se describen los procesos de lead-optimization realizados sobre diferentes cabeza de serie referibles a la estructura general **1**, que han permitido el desarrollo de potentes antiagregantes plaquetarios. Adicionalmente se discutirán los aspectos más significativos de la relación estructura actividad en esta serie.



<sup>1</sup> Davies, M. J.; Thomas, A. C.; *Br. Heart J.* **1985**, *53*, 363. Fuster, V.; Badimon, L.; Badimon, J. J.; Chesebro, J. H.; *N. Engl. J. Med.* 1992, 326, 242.

<sup>2</sup> *Pharmaceutical Substances: Synthesis, Patents, Applications*, Kleemann, A., Engel, J., Thieme, Stuttgart, 4th Ed. **2001**.

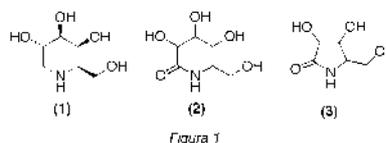
<sup>3</sup> Sotelo, E., Fraiz, N., Yáñez, M., Laguna, R., Cano, E., Brea, J., Raviña, E., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2002**, *10*, 1575. Sotelo, E., Fraiz, N., Terrades, V., Yáñez, M., Laguna, R., Cano, E., Raviña, E., *Bioorg. Med. Chem.*, **2002**, *10*, 2873. Coelho, A., Sotelo, E., Fraiz, N., Yáñez, M., Laguna, R., Cano, E., Raviña, E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2004**, *14*, 321.

## SÍNTESIS DE PIRROLIDINAS Y PIPERIDINAS MEDIANTE AMIDOHIDROXILACIÓN DE OLEFINAS PROMOVIDA POR PIFA.

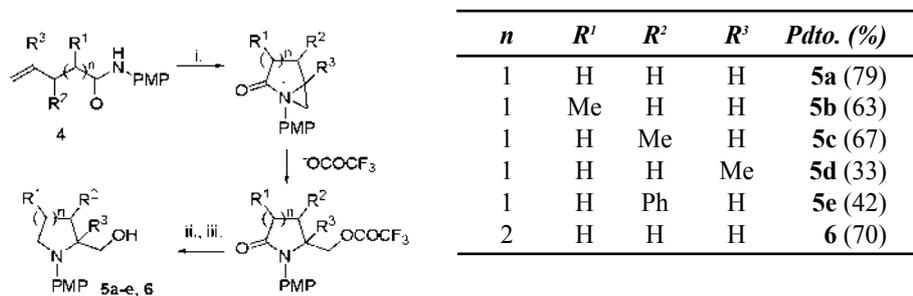
Andrea Urrejola, Sonia Serna, Imanol Tellitu, Esther Domínguez, Isabel Moreno, María Teresa Herrero y Raul SanMartín.

Departamento de Química Orgánica II. Facultad de Ciencia y Tecnología.  
Universidad del País Vasco. Apdo. 644 48080 Bilbao. qoburfra@lg.ehu.es

Las pirrolidinas y piperidinas polihidroxiadas conocidas como aza-azúcares (Figura 1), son compuestos estructuralmente relacionados con los monosacáridos, en los que el oxígeno del anillo se ha sustituido por un átomo de nitrógeno. Estos compuestos imitan a los azúcares naturales e inhiben competitiva y selectivamente la acción de glicosidasas y glicotransferasas.<sup>1</sup> Su acción terapéutica ha sido estudiada en el tratamiento de la diabetes de tipo II, en procesos cancerígenos y en infecciones virales.<sup>2</sup>



En nuestro grupo de investigación hemos desarrollado una novedosa reacción de amidohidroxiación de olefinas.<sup>3</sup> Así, el tratamiento de las 4,5- y 5,6- alquenilamidas **4** con el reactivo de yodo hipervalente [bis(trifluoroacetoxi)yodo]benceno (PIFA), proporcionó las pirrolidinas y piperidinas objetivo. La heterociclación ocurre con la incorporación simultánea de un grupo hidroxilo en la posición terminal del doble enlace, lo que demuestra su potencial aplicación para el acceso a aza-azúcares y compuestos relacionados.



Esquema 1. i. PIFA, CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH, -20 °C. ii. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ac. iii. BH<sub>3</sub>·SMe<sub>2</sub>, THF, t.a. (PMP: *p*-metoxifenilo)

**Agradecimientos:** Andrea Urrejola y Sonia Serna agradecen a la Universidad del País Vasco y al Gobierno Vasco la concesión de becas predoctorales. Esta investigación ha sido financiada por la Universidad del País Vasco (9/UPV 41.310-13656/2001) y el Ministerio de Ciencia y Tecnología (MCYT BQU 2001-0313).

<sup>1</sup> Butters, T. D.; Dwek, R. A.; Platt, F. M. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 4683-4696.

<sup>2</sup> Asano, N.; Nash, R. J.; Molineux, R. J.; Fleet, G. W. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 1645-1680.

<sup>3</sup> Serna, S.; Tellitu, I.; Domínguez, E.; Moreno, I.; SanMartín, R. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 3483-3486.

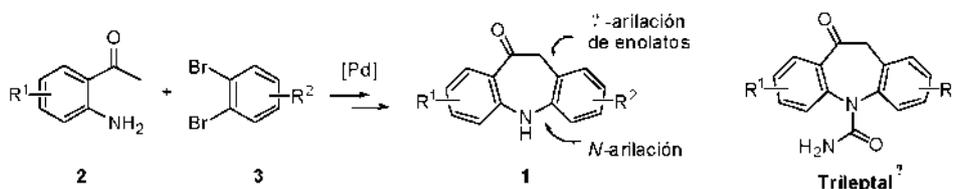
## NUEVA RUTA DE ACCESO A ANÁLOGOS DEL TRILEPTAL

Mónica Carril, Raul SanMartin, Imanol Tellitu, Esther Domínguez

*Kimika Organikoa II Saila, Zientzia eta Teknologia Fakultatea, UPV/EHU.  
Leioako Kanpusa, Sarriena auzoa z/g, 48940 Leioa (Bizkaia)*

Actualmente el Trileptal® (Esquema 1) es el fármaco de uso más extendido para el tratamiento de la epilepsia.<sup>1a</sup> Además, en estudios recientes también ha demostrado resultar de gran utilidad como analgésico y en el tratamiento de desórdenes maníacos y de comportamiento.<sup>1b</sup> Su estructura relativamente sencilla así como su potencial farmacológico hacen del Trileptal® un objetivo sintético sumamente atractivo.<sup>2</sup> Recientemente en nuestro grupo de investigación hemos puesto a punto una metodología que permite el acceso al esqueleto tricíclico de dicho fármaco en pocos pasos de síntesis.<sup>3</sup>

El conocimiento obtenido en la estrategia sintética conducente al Trileptal® nos ha permitido acceder a una serie de análogos estructurales con posible aplicación terapéutica, partiendo de sustratos fácilmente accesibles, con un elevado rendimiento global y empleando en las etapas clave procesos catalíticos en medios parcialmente acuosos, con las ventajas medioambientales que tal protocolo comporta.



En la presente comunicación se describirá la síntesis de una serie de análogos estructurales del Trileptal a partir de sustratos comerciales o de fácil preparación, así como las condiciones empleadas y los cambios observados en el desarrollo de las etapas clave de a-arilación de cetonas y arilación intramolecular de aminas catalizadas por paladio.

**Agradecimientos:** El presente trabajo ha sido financiado por la Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea (UPV 41.310-13656) y el Ministerio de Ciencia y Tecnología (MCYT BQ2001-031). M. C. agradece la beca predoctoral al Ministerio de Educación y Ciencia.

<sup>1</sup>(a) Clemens, B.; Menes, A.; Nagy, Z. *Acta Neurol. Scand.* **2004**, *109*, 324. (b) Hopwood, M.; Manning, D. WO Patent Application 2004035041; *Chem. Abstr.* **2004**, *140*, 363050.

<sup>2</sup>Kauffmann, D.; Fünfschilling, P.; Beutler, U.; Hoehn, P.; Lohse, O.; Zaugg, W. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5275.

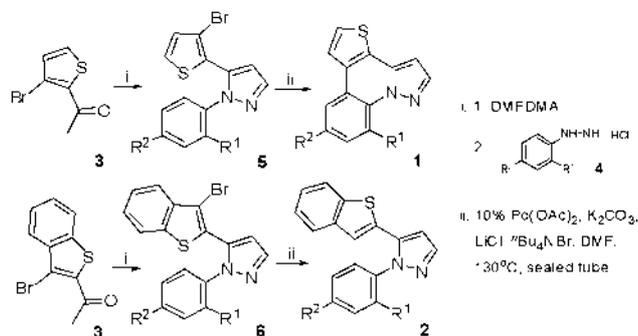
<sup>3</sup>Carril, M.; SanMartin, R.; Churruca, F.; Tellitu, I.; Domínguez, E. *Org. Lett.* en revisión.

## HETEROARILACIÓN DE ARENOS CATALIZADA POR PALADIO: UN PROCEDIMIENTO EFICIENTE PARA LA CONSTRUCCIÓN DE NUEVAS PIRAZOLO(BENZO)TIENOQUINOLINAS

Susana Hernández, Raul SanMartin, Esther Domínguez, I. Tellitu

*Kimika Organikoa II Saila, Zientzia eta Teknologia Fakultatea, UPV/EHU.  
Leioako Kanpusa, Sarriena auzoa z/g, 48940 Leioa (Bizkaia)*

Además del conocido fármaco Ibudilast,<sup>1</sup> las excelentes propiedades farmacológicas mostradas por varias estructuras de tipo pirazolopiridínico y pirazoloquinolínico<sup>2</sup> han atraído el interés hacia la búsqueda de nuevos análogos con una posible mayor actividad.<sup>3</sup> Continuando con nuestras investigaciones en el campo de la preparación de nuevos sistemas pirazoloheterocíclicos a través de acoplamientos mediados por paladio,<sup>4</sup> presentamos ahora la síntesis directa de las pirazolo[1,5-*a*](benzo)tieno[2,3-*c*]quinolinas **1** y **2** a partir de sustratos simples como 2-bromo(benzo)tienil metil cetonas **3** y arilhidrazinas **4**. Debe destacarse en lo que respecta al último paso de la secuencia, que mientras que el campo de aplicación de la reacción Mizoroki-Heck abarca hoy en día un gran número de alquenos, haluros de arilo y heteroarenos, el empleo de haluros de heteroarilo todavía no había sido suficientemente explorado,<sup>5</sup> habiendo sido en



nuestro caso este último la clave para la simplicidad, alto rendimiento global y ventajas medioambientales que ha comportado el proceso. Se mostrarán asimismo más detalles sobre las condiciones de reacción, la secuencia sintética en su conjunto y la influencia relativa de factores electrónicos en la reacción de acoplamiento final.

<sup>1</sup>El inhibidor de la fosfodiesterasa Ibudilast es un agente antidilatador y antiplaquetario de uso común en diferentes afecciones sanguíneas y de las paredes vasculares. Véase: Kishi, Y.; Ohta, S.; Kasuya, N.; Sakita, S.; Ashikaga, T.; Isobe, M. *Cardiovasc. Drug. Res.* **2001**, *19*, 215.

<sup>2</sup>Bettinetti, L.; Schlotter, K.; Huebner, H.; Gmeiner, P. J. *Med. Chem.* **2002**, *45*, 4594.

<sup>3</sup>Francisco, M. E. Y.; Burgess, J. P.; George, C.; Bailey, G. S.; Gilliam, A. F.; Seltzman, H. H.; Thomas, B. F. *Magn. Res. Chem* **2003**, *41*, 265.

<sup>4</sup>Hernández, S.; SanMartin, R.; Tellitu, I.; Domínguez, E. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1095-1098.

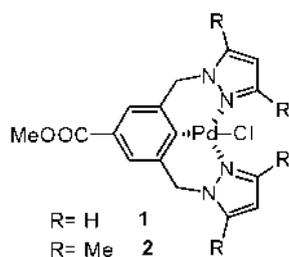
<sup>5</sup>De hecho, solo se ha descrito tres ejemplos hasta el momento. Véase: Zhang, Y-M.; Razler, T.; Jackson, P. F. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8235.

## EMPLEO DE PALADACICLOS EN REACCIONES DE FORMACIÓN DE UNIDADES BIARÍLICAS CON INTERÉS FARMACOLÓGICO

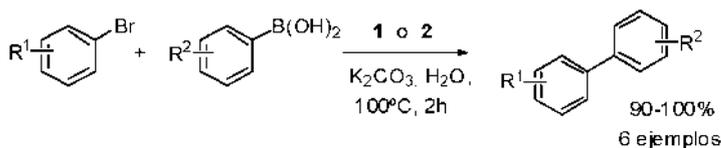
Fátima Churruca, Raul SanMartin, Imanol Tellitu, Blanca Inés, Esther Domínguez

*Kimika Organikoa II Saila, Zientzia eta Teknologia Fakultatea, UPV/EHU.  
Leioako Kanpusa, Sarriena auzoa z/g, 48940 Leioa (Bizkaia)*

A pesar de su relativa escasez en la naturaleza como metabolitos secundarios, existen multitud de agentes farmacológicos que incorporan unidades biarílicas,<sup>1,2,3</sup> por lo que la búsqueda de metodologías eficientes y generales para la formación de enlaces biarílicos constituye un campo de trabajo con plena actualidad en química terapéutica.<sup>4</sup> Continuando con nuestras investigaciones en el empleo de catalizadores de paladio para promover reacciones de acoplamiento<sup>5</sup> entre centros  $sp^2$ , se ha puesto a punto un protocolo para llevar a cabo reacciones de tipo Suzuki-Miyaura entre ácidos arilborónicos y bromuros de arilo incorporando como novedad los paladaciclos **1** que portan una unidad de ligando tridentada de tipo NCN. Tanto los excelentes rendimientos



obtenidos o las exiguas cantidades de catalizador empleado (TONs de hasta  $8 \cdot 10^6$ ) como las condiciones suaves que implican el uso de medios exclusivamente acuosos y por lo tanto medioambientalmente ventajosas invitan a emplear esta metodología para el acceso a otros compuestos biarílicos de mayor complejidad. Se presentarán tanto las condiciones de reacción optimizadas como las diferentes estructuras biarílicas a las que se ha accedido, en algunos casos de forma cuantitativa.



**Agradecimientos:** El presente trabajo ha sido financiado por la Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea (UPV 41.310-13656) y el Ministerio de Ciencia y Tecnología (MCYT BQ2001-031).

<sup>1</sup>La presencia de biarilos en la naturaleza se halla descrita en: Bringmann, G.; Gunther, C.; Ochse, M.; Schupp, O.; Tasler, S. *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.* **2001**, *82*, 1.

<sup>2</sup>Zhou, J.; Klaess, T.; Johnson, K. M.; Giberson, K. M.; Kozikowski, A. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 2461.

<sup>3</sup>Park, H-G.; Choi, J-Y.; Kim, M-H.; Choi, S-H.; Park, M-K.; Lee, J.; Suh, Y-G.; Cho, H.; Oh, U.; Kim, H-D.; Joo, Y. H.; Shin, S. S.; Kim, J. K.; Jeong, Y. S.; Koh, H-J.; Park, Y-H.; Jew, S-S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 631.

<sup>4</sup>Kuroboshi, M.; Takeda, T.; Motoki, R.; Tanaka, H. *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 530.

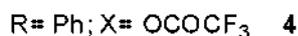
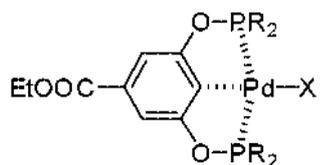
<sup>5</sup>Hernández, S.; SanMartin, R.; Tellitu, I.; Domínguez, E. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1095.

## UNA NUEVA VIA DE ACCESO A TRIARILETANONAS ANÁLOGAS AL TAMOXIFENO BASADA EN EL USO DE PALADACICLOS

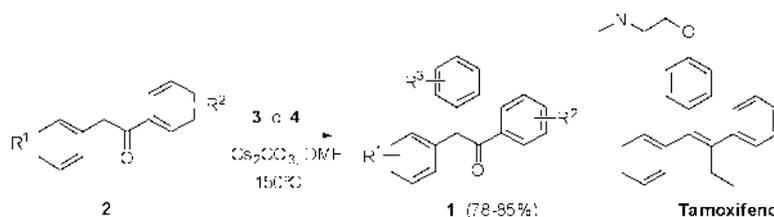
Fátima Churruca, Raul SanMartin, Imanol Tellitu, Blanca Inés, Esther Domínguez

*Kimika Organikoa II Saila, Zientzia eta Teknologia Fakultatea, UPV/EHU.  
Leioako Kanpusa, Sarriena auzoa z/g, 48940 Leioa (Bizkaia)*

A pesar de la controversia que suscita, el tamoxifeno sigue siendo uno de los fármacos más importantes en la terapia del cáncer de mama y diferentes desarreglos hormonales.<sup>1,2,3</sup> Es precisamente el problema de los efectos secundarios atribuidos a este fármaco de uso tan extendido el que alienta la búsqueda de análogos estructurales.<sup>4</sup> En este contexto, y como complemento a la síntesis de 1,2,2-triariletanonas **1** recientemente publicada por nuestro grupo,<sup>5</sup>



queremos presentar un nuevo protocolo para la  $\alpha$ -arilación de desoxibenzoínas **2** catalizada por paladio consistente en el empleo de los catalizadores paladacíclicos **3** y **4** en la reacción entre 1,2-diariletanonas y bromuros de arilo. Además del interés intrínseco de los productos obtenidos, no puede obviarse que el procedimiento mostrado constituye el primer ejemplo del empleo de complejos con ligandos tridentados de tipo “pincer” en reacciones de  $\alpha$ -arilación de enolatos de cetonas.



**Agradecimientos:** El presente trabajo ha sido financiado por la Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea (UPV 41.310-13656) y el Ministerio de Ciencia y Tecnología (MCYT BQ2001-031).

<sup>1</sup>Nabha, S.M.; Glaros, S.; Hong, M.; Lykkesfeldt, A.E.; Schiff, R.; Osborne, K.; Reddy, K.B. *Oncogene* **2005**, *24*, 3166.

<sup>2</sup>Saltzstein, D.; Sieber, P.; Morris, T.; Gallo, J. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* **2005**, *8*, 75.

<sup>3</sup>Milewicz, T.; Gregoraszcuk, E.L.; Sztéfko, K.; Augustowska, K.; Krzysiek, J.; Rys, J. *Growth Horm. IGF Res.* **2005**, *15*, 140.

<sup>4</sup>Laxmi, Y.R.; Suzuki, N.; Kim, S.Y.; Shibutani, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 4051.

<sup>5</sup>Churruca, F.; SanMartin, R.; Carril, M.; Tellitu, I.; Domínguez, E. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2393.

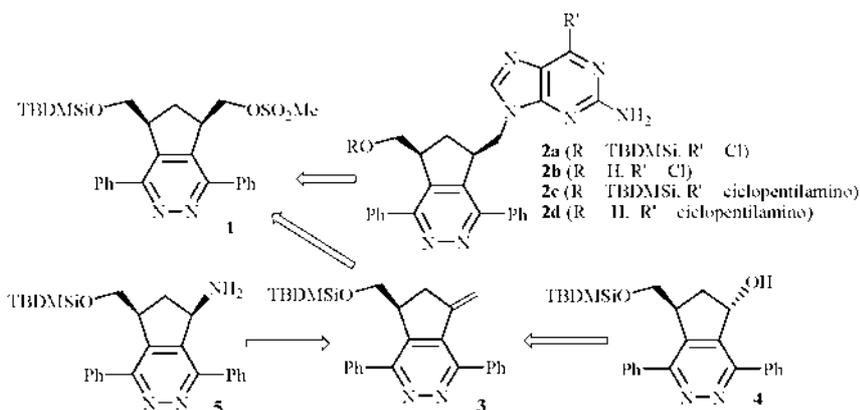
## CARBONUCLEÓSIDOS PORTADORES DE UN ANILLO DE CICLOPENTA[d]PIRIDAZINA: SÍNTESIS DE SUS PRECURSORES Y DE 2-AMINOPURINIL-1'(N)-HOMODERIVADOS

Isabel Pérez-Castro,<sup>a</sup> Olga Caamaño,<sup>a</sup> M. D. García,<sup>a</sup> Generosa Gómez,<sup>b</sup> Franco Fernández,<sup>a</sup>  
Carmen López.<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Química Orgánica, Facultade de Farmacia, Universidade de Santiago, Campus Sur, E-15782, Santiago de Compostela. <sup>b</sup>Departamento de Química Orgánica, Facultade de Química, Universidade de Vigo, Lagoas-Marcosende, E-36200 Vigo.

Como parte de nuestra investigación en la búsqueda de 1'(N)-homocarbonucleósidos como posibles agentes dotados de actividad antiviral y anticancerígena, nos encontramos investigando la síntesis y posterior evaluación de la actividad biológica de purinil-1'(N)-homocarbonucleósidos con estructura de ciclopentano fusionado con un anillo de piridazina.<sup>1</sup>

En esta línea, el desplazamiento nucleófilo del mesilato **1** por la 2-amino-6-cloropurina, permitió preparar el 2-aminopurinil-1'-homocarbonucleosido **2a**, acompañado en todos los ensayos realizados de una pequeña cantidad del correspondiente derivado de eliminación **3**. Este último compuesto constituye un intermediario adecuado para la preparación del diol protegido **4** o del correspondiente aminoalcohol **5**, ambos precursores de interés para la preparación de carbonucleósidos,<sup>2</sup> ya que ésta se aborda generalmente a través de dos alternativas sintéticas, que se diferencian en el sistema mediante el cual se introduce la base heterocíclica: 1) la anteriormente mencionada reacción de sustitución nucleófila; 2) construcción de la base heterocíclica a partir de un carbociclo portador de un grupo amino.



**Agradecimientos:** A la Xunta de Galicia por la financiación del proyecto PGIDT02BTF20305PR.

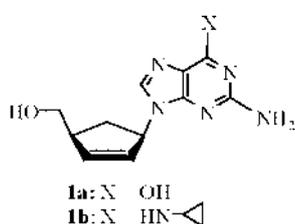
<sup>1</sup>O. Caamaño, G. Gómez, F. Fernández, M. García, X. García-Mera, *Synthesis* **2004**, 2855.

<sup>2</sup>A. D. Borthwick, K. Biggadike, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 571.

## 1'(N)-HOMOCARBONUCLEÓSIDOS DERIVADOS DE CICLO PENTA[c]PIRAZOL. PARTE 1: SÍNTESIS VÍA DESPLAZAMIENTO NUCLEÓFILO SOBRE UN DIOL FUNCIONALIZADO.

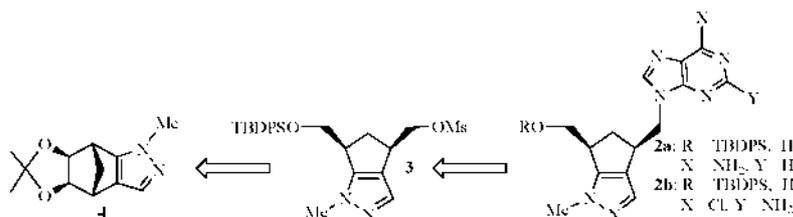
Marcos D. García, Olga Caamaño, Franco Fernández, Elena Valea.

*Departamento de Química Orgánica, Facultad de Farmacia, Universidade de Santiago, Campus Sur, E-15782, Santiago de Compostela.*



Los nucleósidos carbocíclicos, surgidos de la sustitución del oxígeno de la unidad de azúcar de los nucleósidos naturales por un grupo metileno, exhiben interesantes propiedades en el campo de la terapia antivírica. En este contexto, destacan compuestos como el carbovir (**1a**) y abacavir (**1b**) por su actividad anti-VIH.<sup>1</sup> Asimismo algunos compuestos análogos a los anteriores, del tipo 1'(N)-homoderivados, construidos sobre esqueletos de indano<sup>2</sup> o ciclopenta[c]pirazol<sup>3</sup>, presentan interesantes actividades frente a citomegalovirus y virus de la varicela zoster.

En la búsqueda de nuevas estructuras relacionadas con las anteriores, que puedan presentar actividades de este tipo, se presenta la síntesis de los carbonucleósidos **2**, en los que el anillo de ciclopenteno se encuentra condensado con un anillo de pirazol-N-metilado. Utilizando una estrategia de tipo divergente, el derivado de ciclopenta[c]pirazol **3**, accesible tras el procesamiento del tetrahidroindazol **4**, se ha utilizado como intermediario sintético clave para la preparación de los derivados púricos **2** por desplazamiento nucleófilo del grupo mesilato. Los derivados de tipo **2** han sido sometidos a ensayos in vitro de actividad antiviral frente a diversos virus de ADN y ARN.



**Agradecimientos:** A la Xunta de Galicia por la financiación del proyecto PGIDT02BTF20305PR.

<sup>1</sup>a) A. A. Krayevsky and K. A. Watanabe, "Modified Nucleosides as Anti-AIDS Drugs: Current Status and Perspectives"; Bioinform, Moscow, 1993. b) S. Thomas, J. E. McDowall, V. Cheah, A. Bye and M. B. Segal, "The Entry of Abacavir into the Guinea-pig Brain: Comparison with Other Reverse Transcriptase Inhibitors". Presented at the 12th World AIDS Conference, Geneva, 1998.

<sup>2</sup>F. Fernández, X. García-Mera, M. Morales, J. E. Rodríguez-Borges, *Synthesis* **2001**, 239.

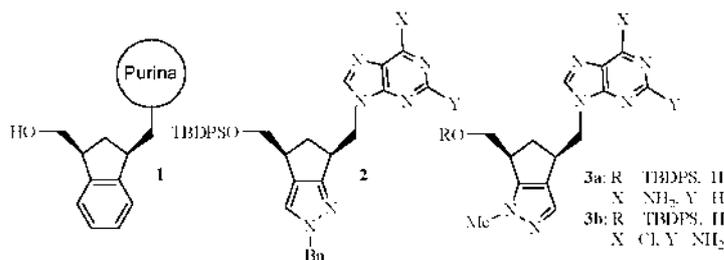
<sup>3</sup>M. D. García, O. Caamaño, F. Fernández, C. López, E. De Clercq, *Synthesis* **2004**, 925.

## 1'(N)-HOMOCARBONUCLEÓSIDOS DERIVADOS DE CICLOPENTA[c]PIRAZOL. PARTE 2: SÍNTESIS VÍA CONSTRUCCIÓN DE LA BASE HETEROCÍCLICA SOBRE UN GRUPO AMINO.

Marcos D. García,<sup>a</sup> Olga Caamaño,<sup>a</sup> Franco Fernández,<sup>a</sup> Erik De Clercq<sup>b</sup>.

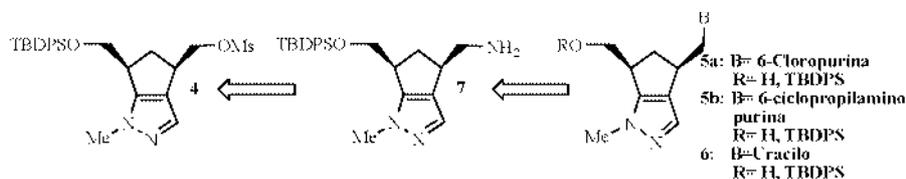
<sup>a</sup>Departamento de Química Orgánica, Facultad de Farmacia, Universidade de Santiago, Campus Sur, E-15782, Santiago de Compostela. <sup>b</sup>Rega Institute for Medical Research, Katholieke Universiteit Leuven, B-3000 Leuven, Belgium.

Como resultado de la interesante actividad de 1'(N)-homocarbonucleósidos de los tipos 1<sup>1</sup> y 2<sup>2</sup>, frente a virus de la varicela zóster y citomegalovirus, dos de las infecciones más letales en pacientes con SIDA, se ha explorado recientemente en nuestro grupo de investigación la síntesis de 1'(N)-homoderivados púricos de tipo 3<sup>3</sup> construídos sobre un esqueleto de ciclo-penta[c]pirazol metilado en posición N1 del heterociclo.



Como alternativa y/o complemento a la síntesis de 1'(N)-homoderivados de tipo 3<sup>3</sup> a través de rutas sintéticas de tipo divergente, en las que la base heterocíclica es introducida por desplazamiento nucleófilo del mesilato 4, se presenta la síntesis de los derivados púricos 5 y pirimidínicos 6 por construcción de la unidad heterocíclica a partir del aminoalcohol 7. Éste fue fácilmente preparado a partir del mesilato 4 por sustitución nucleófila con azida sódica y reducción del grupo azido resultante con PPh<sub>3</sub> en THF acuoso.

Los compuestos 5 y 6 fueron evaluados como antivirales frente a diversos virus de ADN y ARN.



**Agradecimientos:** A la Xunta de Galicia por la financiación del proyecto PGIDT02BTF20305PR.

<sup>1</sup>F. Fernández, X. García-Mera, M. Morales, J. E. Rodríguez-Borges, *Synthesis* **2001**, 239.

<sup>2</sup>M. D. García, O. Caamaño, F. Fernández, C. López, E. De Clercq, *Synthesis* **2004**, 925.

## IMPORTANCIA DEL RESIDUO DE TRP6.48 EN LA ACTIVACIÓN DEL RECEPTOR SEROTONINÉRGICO 5-HT<sub>1A</sub>

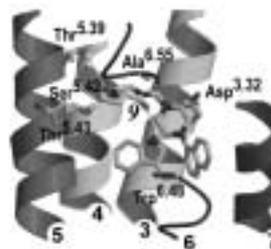
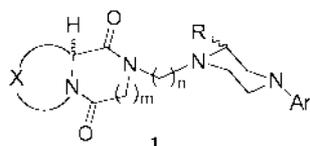
Bellinda Benhamú<sup>a</sup>, María L. López-Rodríguez<sup>a</sup>, Margarita Valhondo<sup>a</sup>, Mercedes Campillo<sup>b</sup>, Leonardo Pardo<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Química Orgánica I, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Complutense, 28040 Madrid. <sup>b</sup>Unitat de Bioestadística, Institut de Neurociències, Universitat Autònoma, 08913 Cerdanyola del Vallès, Barcelona

Utilizando los modelos computacionales de interacción ligando-receptor y los estudios QSAR realizados con anterioridad,<sup>1,2</sup> en este trabajo<sup>3</sup> hemos diseñado y sintetizado una nueva serie de arilpiperazinas de estructura general **1** con elevada afinidad 5-HT<sub>1A</sub> y selectividad frente al receptor  $\alpha_1$ . Los nuevos ligandos 5-HT<sub>1A</sub> selectivos contienen una hidantoína (m=0) o dicetopiperazina (m=1) y un anillo de piperazina, ambas subunidades separadas por un espaciador de una unidad metilénica (n=1), así como un sistema bicíclico como sustituyente aromático de la piperazina (Ar).

Desde el punto de vista farmacológico, el compuesto más interesante ha sido CSP-2503 [X=-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, m=1, n=1, Ar=1-naftilo; 5-HT<sub>1A</sub>: K<sub>i</sub>=4,1 nM;  $\alpha_1$ : K<sub>i</sub>>1.000 nM], caracterizado funcionalmente como un agonista potente del receptor 5-HT<sub>1A</sub> con propiedades ansiolíticas y acción neuroprotectora tanto in vitro como in vivo.

El modelo de simulación computacional del complejo entre el nuevo agonista CSP-2503 y el dominio transmembranal del 5-HT<sub>1A</sub> R predice interacciones moleculares con los residuos de Asp<sup>3.32</sup>, Thr<sup>5.39</sup>, Ser<sup>5.42</sup> y Trp<sup>6.48</sup>. Recientemente, se ha descrito que el residuo de Trp<sup>6.48</sup> pasa de estar orientado hacia la hélice 7 en la conformación inactiva gauche<sup>+</sup> a orientarse hacia la hélice 5 en la conformación activa trans en el proceso de activación del receptor.<sup>4</sup> Sugerimos que el enlace de hidrógeno entre el grupo carbonilo de la dicetopiperazina y el Trp<sup>6.48</sup> provoca el cambio conformacional de este residuo, desencadenando así la activación del receptor 5-HT<sub>1A</sub>. Debido a la conservación total de este residuo en la familia de neurotransmisores, este mecanismo de activación debe ser común y, por tanto, de gran interés para el desarrollo de agonistas de dichos receptores.



<sup>1</sup> López-Rodríguez, M. L. et al. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 198.

<sup>2</sup> López-Rodríguez, M. L. et al. *Mol. Pharmacol.* **2002**, *62*, 15.

<sup>3</sup> (a) López-Rodríguez, M. L. et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 1429. (b) López-Rodríguez, M. L. et al. *J. Med. Chem.* ASAP.

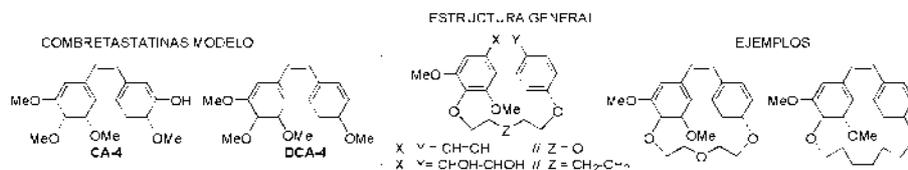
<sup>4</sup> (a) Shi, L. et al. *J. Biol. Chem.* **2002**, *277*, 40989. (b) Ruprecht, J. J. et al. *EMBO J.* **2004**, *23*, 3609.

## ANÁLOGOS MACROCÍCLICOS DE COMBRETASTATINAS. ACTIVIDAD INHIBITORIA DE LA POLIMERIZACIÓN DE TUBULINA.

Carmen Mateo, Concepción Pérez-Melero, Rafael Peláez, Manuel Medarde

Laboratorio de Química Orgánica y Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad de Salamanca. Campus Miguel de Unamuno. 37007. Salamanca.

La preparación de derivados cíclicos como método para explorar el espacio conformational de compuestos activos, es una de las posibilidades para preparar compuestos que presenten una modulación adecuada de la potencia y la selectividad. Con el fin de conocer la disposición preferida para la unión de las combretastatinas y otros agentes antimitóticos que se unen a la tubulina en el sitio de la colchicina, hemos preparado una serie de derivados cíclicos<sup>1</sup> que se han ensayado como inhibidores de la polimerización de la proteína. Los compuestos ensayados poseen estructura de paraciclofanos relacionada con las combretastatinas más potentes: combretastatina A-4 (**CA-4**) y su desoxi derivado (**DCA-4**).



Los compuestos se han ensayado a concentraciones  $\leq 40 \mu\text{M}$ , observándose que el compuesto con puente olefinico y espaciador hexametileno es el más potente ( $\text{CI}_{50} > 30 \mu\text{M}$ ). A dicha concentración, **CA-4** ( $\text{CI}_{50} = 3 \mu\text{M}$ ) y **DCA-4** ( $\text{CI}_{50} = 2 \mu\text{M}$ ) inhiben totalmente la polimerización de tubulina *in vitro* y afectan notablemente la proliferación celular ( $\text{CI}_{50} = 4 \text{ nM}$ ).<sup>2</sup>

Conclusión. El bloqueo conformational producido por la introducción de un espaciador entre 4'-4" de cinco o seis eslabones afecta negativamente a la actividad inhibidora de polimerización de tubulina de las combretastatinas. La disminución de potencia no puede atribuirse a la ausencia del grupo hidroxilo en posición-3" ni al mayor tamaño del sustituyente en 4", ya que combretastatinas con estas variaciones mantienen una actividad apreciable.<sup>3</sup>

**Agradecimientos.** Los autores agradecen al MEC-DGI (BTQ2004-00369) y a la UE (Fondos FEDER) la financiación recibida.

1 Ver comunicación de los mismos autores

2 Maya, A. B. S.; Perez-Melero, C.; Mateo, C.; Alonso, D.; Fernandez, J. L.; Gajate, C.; Mollinedo, F.; Pelaez, R.; Caballero, E.; Medarde, M.; *J. Med. Chem.*; **2005**, *48* (2); 556-568.

3 Nam, N.H. *Curr. Med. Chem.* **2003**, *10*, 1697-1722.

**ENFERMEDAD DE ALZHEIMER. NUEVOS TIOFENOS  
POLISUSTITUIDOS COMO INHIBIDORES DE GLICOGENO  
SINTASA QUINASA (GSK-3 $\beta$ )**

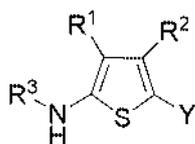
Santiago Conde, Mariana P. Arce

*Instituto de Química Médica (CSIC), Juan de la Cierva 3, 28006 Madrid.*

La enzima glicógeno sintasa quinasa beta (GSK-3 $\beta$ ) juega un papel importante en la enfermedad de Alzheimer (EA) como principal responsable de la fosforilación aberrante de la proteína tau.<sup>1</sup> Tau, en estado normal, es una proteína asociada a microtúbulos, con la función fisiológica de estabilizar el citoesqueleto. En la situación patógena de EA, tau resulta hiperfosforilada, pierde su función estructural y forma unos agregados llamados ovillos neurofibrilares, característicos de EA, con resultado final de apoptosis neuronal. En consecuencia, la inhibición de GSK-3 $\beta$  se puede considerar una vía potencialmente útil en el tratamiento de dicha enfermedad.

Una primera serie de  $\alpha$ -halometilarilcetonas<sup>2</sup> mostró buena actividad como inhibidores de GSK-3 $\beta$  con IC<sub>50</sub> en el rango micromolar y buenas características farmacológicas.<sup>3</sup> Dicha primera serie se ha tomado como referencia para el diseño y síntesis de nuevos compuestos tiofénicos polisustituidos, con el objetivo de evaluar su actividad biológica como inhibidores de GSK-3 $\beta$  y establecer una relación estructura- actividad lo mas precisa posible.

Los nuevos compuestos se sintetizaron mediante una condensacion Dieckmann o Thorpe-Ziegler a temperatura ambiente en medio básico.<sup>4</sup>



R<sup>1</sup>= Ac, PhCO, CO<sub>2</sub>Et, CN

R<sup>2</sup>= CH<sub>3</sub>, Ph, CO<sub>2</sub>Et, NH<sub>2</sub>, OH

R<sup>3</sup>= Aril, Alquil

Y= Ac, AcCl

<sup>1</sup> Cohen, P.; Goedert, M. *Nature Reviews* **2004**, *3*, 479.

<sup>2</sup> Conde, S.; Pérez, D.I.; Martínez, A.; Pérez, C.; Moreno, F. *J. Med.Chem.* **2003**, *46*, 4631.

<sup>3</sup> Patente PCT WO2003055479 y resultados no publicados

<sup>4</sup> Sommen, G.; Comel, A.; Kirsch, G. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 1557.

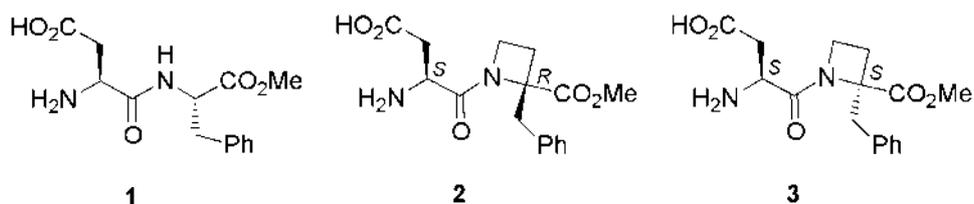
## ANÁLOGOS DE ASPARTAME QUE INCORPORAN FENILALANINAS CON ESQUELETO DE AZETIDINA: SÍNTESIS Y ANÁLISIS CONFORMACIONAL.

Miriam Alías,<sup>a</sup> Guillermo Gerona-Navarro,<sup>b</sup> M<sup>a</sup> Ángeles Bonache,<sup>b</sup> José Ignacio García<sup>a</sup>,  
Pilar López,<sup>a</sup> Rosario González-Muñiz,<sup>b</sup> Carlos Cativiela<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Instituto de Ciencia de Materiales de Aragón, CSIC-Universidad de Zaragoza, Departamento de Química Orgánica y Química Física, Pedro Cerbuna 12, 50009 Zaragoza, España. <sup>b</sup>Instituto de Química Médica (CSIC), Juan de la Cierva 3, 28006 Madrid, España.

El éster metílico de la *α*-L-aspartil-L-fenilalanina, comúnmente llamado Aspartame (**1**), es un dipéptido que resulta ser unas 150-200 veces más potente que el azúcar de mesa.<sup>1</sup> Desde su descubrimiento casual, miles de análogos han sido sintetizados en un intento de obtener derivados más potentes y/o más estables, pero también con objeto de elucidar el mecanismo de la respuesta dulce.<sup>2</sup> En este sentido, los aminoácidos conformacionalmente restringidos constituyen una herramienta de indudable valor para el estudio del mecanismo de interacción entre un ligando y su receptor, y son varios los casos descritos en la literatura en los que fenilalaninas restringidas han sido incorporadas a estos dipéptidos con este objetivo.<sup>3</sup>

En el trabajo que aquí se presenta se describe la síntesis y análisis conformacional de dos análogos de Aspartame que incorporan fenilalaninas restringidas con esqueleto de azetidina (**2** y **3**).



<sup>1</sup> Mazur, R. H.; Schlatter, J. M.; Goldkamp, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* 1969, 91, 2684-2691.

<sup>2</sup> Sweeteners: Discovery, Molecular Design and Chemoreception (Eds.: Walters, D. E.; Orthofer, F. T.; Dubois, G. E.), ACS, Washington, DC, 1991.

<sup>3</sup> a) Mapelli, C.; Newton, M. G.; Ringold, C. E.; Stammer, C. H. *Int. J. Pept. Protein Res.* 1987, 30, 498-510.

b) Avenzoa, A.; París, M.; Peregrina, J. M.; Alías, M.; López, P.; García, J. I.; Cativiela, C. *Tetrahedron* 2002, 58, 4899-4905.

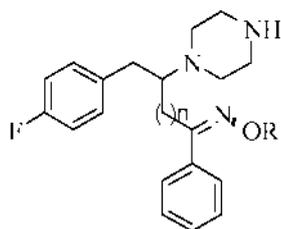
c) Alías, M.; Lasa, M.; López, P.; García, J. I.; Cativiela, C. *Tetrahedron* 2005, 61, 2913-2929.

## COMPUESTOS CON AFINIDAD POR EL TRANSPORTADOR DE SEROTONINA Y OTROS RECEPTORES

Aurelio Orjales, Ramón Mosquera, Luisa Alonso-Cires, Inés Tapia, Pedro López-Tudanca, Roberto Olivera, Luis Labeaga, Inés Artaiz, Ana Innerarity

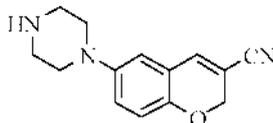
FAES FARMA, S. A., Departamento de Investigación, Apartado 555, 48080 Bilbao, España  
E-mail: di-secre@faes.es

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina son ampliamente utilizados en el tratamiento de la depresión, sin embargo, presentan un período largo de instauración del efecto (2-4 semanas), eficacia limitada y algunos efectos secundarios. Se han abordado nuevas aproximaciones para mejorar el potencial terapéutico actual, principalmente buscando nuevos compuestos a través de estrategias multidiana, que implican otros transportadores neuronales (ej: IRNA, IRDA) y otros receptores (NK, 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2</sub>,  $\alpha_2$ )<sup>1</sup>. Nuestro trabajo ha sido orientado hacia la obtención de derivados 1 y 2 que presenten inhibición de la recaptación de serotonina, y además actúen como antagonistas del receptor NK<sup>2</sup>o, tengan afinidad por el receptor 5-HT<sub>1A</sub>. El cromeno 2 ha sido elegido como estructura líder (K<sub>i</sub> IRS: 19,7nM) tras la evaluación de un numeroso grupo de compuestos.



n = 1,2  
R = H, Me, Et, alilo,  
2-(N,N'-diethylamino)etil

1



2

Se estudió la afinidad de las oximas 1 y los derivados del cromeno 2 por los transportadores de serotonina, dopamina y noradrenalina, y por receptores del sistema nervioso central (5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2</sub>,  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ , D<sub>2</sub>). Algunas oximas mostraron afinidad moderada por el transportador de serotonina (K<sub>i</sub>: 103-184 nM) y débil antagonismo frente al receptor NK (pA<sub>1</sub><5). Los cromenos exhibieron moderada afinidad por el receptor 5-HT<sub>2</sub> (K<sub>i</sub>:33,5<sub>1A</sub>-

56,8 nM), y algunos de ellos se mostraron activos a 10 mg/Kg p.o. en el ensayo de suspensión por la cola en ratón.

**Agradecimientos:** Este trabajo ha sido financiado en parte por el Ministerio de Ciencia y Tecnología de España (PROFIT) y el Departamento de Industria, Comercio y Turismo del Gobierno Vasco (INTEK).

<sup>1</sup>M. J. Millan. *Eur. J. Pharmacol.*, **2004**, *500*, 371-384

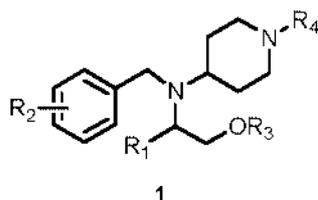
<sup>2</sup>T. Ryckmans, L. Balançon, O. Berton, C. Genicot, Y. Lamberty, B. Lallemand, P. Pasau, N. Pirlot, L. Quére, P. Talaga. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2002**, *12*, 261-264

## POTENCIALES ANTIDEPRESIVOS CON ACCIÓN DUAL POR EL RECEPTOR 5-HT<sub>2A</sub> Y POR EL TRANSPORTADOR DE SEROTONINA

Aurelio Orjales, Ramón Mosquera, Luisa Alonso-Cires, Inés Tapia, Pedro López-Tudanca, Roberto Olivera, Luis Labeaga, Ana Innerarity

FAES FARMA, S. A., Departamento de Investigación, Apartado 555, 48080 Bilbao, España  
E-mail: di-secre@faes.es

Como parte de un programa de búsqueda de nuevos antidepresivos que disminuyan el período de instauración del efecto y mejoren la eficacia de los actualmente utilizados en clínica, hemos abordado el diseño y síntesis de compuestos que combinen la inhibición de la recaptación de serotonina (IRS) con la afinidad por el receptor de serotonina 5-HT<sub>2A</sub>, un perfil mixto que se postula puede mejorar el potencial terapéutico de los IRS selectivos<sup>1,2</sup>. Con este objetivo, se han sintetizado y valorado farmacológicamente una serie de derivados de 4-bencilaminopiperidina **1**.



R<sub>1</sub>: H, 4-MeOPh, 2-MeOPh

R<sub>2</sub>: H, 4-F

R<sub>3</sub>: H, fenil, 4-metilfenil, 4-clorofenil,  
4-fluorofenil, 3,5-dimetilfenil.

R<sub>4</sub>: H, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H

**1**

La introducción de un grupo carbonilo en R<sup>1</sup> conduce a derivados con afinidad moderada por el receptor 5-HT<sub>2A</sub> (K<sub>i</sub>: 56,1-74,9 nM) sin acción por el transportador 5-HT. Contrariamente, la sustitución en R<sub>1</sub> por un grupo arilo, aumenta la afinidad por el transportador de 5-HT pero conlleva una disminución de la misma por el receptor 5-HT<sub>2A</sub>. La alquilación del nitrógeno piperidínico con un grupo metilencarboxílico (R<sub>4</sub>: CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H) implica la pérdida de afinidad 5-HT<sub>2A</sub>. Estos resultados se están utilizando para una mejor caracterización del fármaco en este tipo de moléculas.

**Agradecimientos:** Este trabajo ha sido financiado en parte por el Ministerio de Ciencia y Tecnología de España (PROFIT) y el Departamento de Industria, Comercio y Turismo del Gobierno Vasco (INTEK).

<sup>1</sup> D. Spinks, G. Spinks. *Curr. Med. Chem.*, **2002**, *9*, 799-810

<sup>2</sup> I. A. Pullar, S. L. Carney, E. M. Colvin, V. L. Lucaites, D. L. Nelson, S. Wedley. *Eur. J. Pharm.*, **2000**, *407*, 39-46

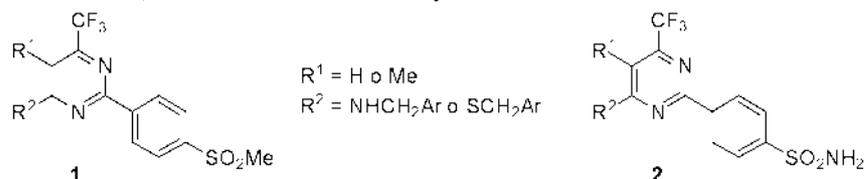
## 2-(4-METILSULFONILFENIL) Y 2-(4-SULFAMOÍLFENIL) PIRIMIDINAS COMO INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA COX-2

A. Orjales, R. Mosquera, R. Olivera, B. López, L. Labeaga y M. T. Núñez

FAES FARMA S.A., Departamento de Investigación, Apdo. 555, 48080 Bilbao, España.

E-mail: [di-secre@faes.es](mailto:di-secre@faes.es)

Nuestro grupo de investigación ha estado trabajando últimamente en derivados pirimidínicos, en particular nuevas 2-arilpirimidinas<sup>1</sup>, que se han revelado como estructuras interesantes capaces de inhibir selectivamente la COX-2. Se había encontrado que la presencia como sustituyente de un grupo 4-metil-sulfonil o 4-sulfamoil en el arilo en posición 2 es clave en la estructura del farmacóforo.<sup>1b</sup> Con el objetivo de generalizar este resultado y realizar un estudio comparativo de la influencia de los grupos SO<sub>2</sub>Me y SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> en la actividad, se han sintetizado las series **1** y **2**.



Ha sido preparada una colección de 34 compuestos de fórmulas **1** o **2** a partir de productos comerciales empleando métodos de síntesis conocidos. La capacidad para inhibir la COX-2 ha sido evaluada para cada uno de ellos mediante ensayos en enzima purificado (EP) y sangre completa humana (SCH) y las CI<sub>50</sub> calculadas (valores de CI<sub>50</sub> en SCH >10 mM-2 nM).

Del análisis de los datos obtenidos se puede concluir que:

- Se confirma que los grupos SO<sub>2</sub>Me o SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> son necesarios en la estructura del farmacóforo.
- De forma general, en el ensayo en EP los productos **2** presentan valores de CI<sub>50</sub> iguales o inferiores a los de los compuestos **1**.
- Por el contrario, en el ensayo en SCH los valores de CI<sub>50</sub> de la serie **2** son mucho mayores que los correspondientes a los compuestos **1**. Sin embargo, estos últimos mantienen e incluso mejoran apreciablemente su CI<sub>50</sub> respecto de la CI<sub>50</sub> para EP.
- La drástica pérdida de actividad observada para las estructuras **2** en el ensayo en SCH podría deberse a una baja penetración celular de estas sulfonamidas.

Tanto el grupo SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> como el SO<sub>2</sub>Me se encuentran frecuentemente en moléculas inhibitoras selectivas de la COX-2; sin embargo en nuestro caso únicamente aquellos compuestos con sustituyente SO<sub>2</sub>Me (**1**) dan valores de CI<sub>50</sub> para SCH que permiten seleccionarlos como posibles inhibidores selectivos de la COX-2.

**Agradecimientos:** Este trabajo ha sido financiado en parte por el Ministerio de Ciencia y Tecnología de España (PROFIT) y el Departamento de Industria, Comercio y Turismo del Gobierno Vasco (INTEK).

<sup>1</sup> a) Orjales A., Mosquera R., Labeaga L., Berisa A., Núñez M. T., López B., Diéguez M.C. Comunicación al XVIII International Symposium on Medicinal Chemistry, Copenhagen, 2004; b) Orjales A., Mosquera R., Labeaga L., Núñez M. T., Olivera R., López B. Comunicación al Joint Meeting on Medicinal Chemistry, Viena, 2005.

## ADME EN LA SELECCIÓN PRIMARIA DE FÁRMACOS APLICACIÓN EN COMPUESTOS INHIBIDORES COX-2

Mónica Betanzos<sup>a</sup>, Ana Alejandro<sup>a</sup>, Haydee Blanco<sup>b</sup>, Edurne Corta<sup>b</sup>, M<sup>a</sup> Luisa Lucero<sup>b</sup>, Aurelio Orjales<sup>b</sup>

<sup>a</sup>GAIKER Centro Tecnológico, Parque tecnológico, Edificio 202, 48170 Zamudio.

<sup>b</sup>FAES FARMA, S.A., Máximo Aguirre 14, 48940 Leioa

El conocimiento de las propiedades relacionadas con la absorción tales como solubilidad y permeabilidad (transporte activo) y la estabilidad metabólica hepática en las primeras fases de selección de futuros fármacos que pretenden ser administrados por vía oral hacen que ésta sea menos arriesgada. La determinación de la permeabilidad intestinal de los productos, implica tener correctamente caracterizado el estado cristalino del sólido empleado.

En el presente trabajo se han determinado la solubilidad acuosa a los diferentes pH's fisiológicos (1,1; 3; 4,5; 5,5 y 7,4), la calorimetría diferencial de barrido DSC para la caracterización cristalina, la permeabilidad intestinal in vitro en monocapas celulares CACO-2 y el metabolismo in vitro en microsomas hepáticos humanos, de un grupo de 15 compuestos inhibidores selectivos de la COX-2. Los resultados obtenidos fueron empleados en el primer filtro de la selección de compuestos con mejor perfil para un futuro desarrollo por vía oral.

La clasificación de la solubilidad se realizó en base a la concentración disuelta, al rango de dosis estimado para el humano (10 a 100 mg) y un volumen de 250 ml de medio acuoso. Para la permeabilidad se ha empleado el propranolol como referencia de alta permeabilidad.

Compuesto	Papp (nm/s)	Metabolismo (%)	Concentración disuelta Cs (µg/ml)						DSC	
			Agua	pH 1,1	pH 3	pH 4,5	pH 5,5	pH 7,4	Fusión °C	(# picos)
F-40316-LO	267,5	NM	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1	194,91	(1 pico)
F-30414-LO	92,9	14	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1	167,04	(1 pico)
F-20324-LO	153,0	NM	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1	193,23	(1 pico)
F-70309-LO	187,73	22	1,6	≥ 20	≥ 20	8,6	2,5	< 1	142,23	(1 pico)
F-50306-LO	136,9	NM	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1	190,24	(1 pico)
F-60325-LO	168,23,2	29,5	1,8	≥ 20	≥ 20	8,6	3,8	1,6	138,87	(1 pico)
F-60309-LO	484,6,3	7	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1	193,50	(2 picos)
F-70325-LO	142,1,2	9,5	< 1	≥ 20	≥ 20	1,8	< 1	< 1	199,91	(1 pico)
F-10413-OT	20,8	25	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1	123,13	(2 picos)
F-40418-LO	227,2	34	4,64	≥ 20	7,92	1,53	1,56	2,36	123,62	(1 pico)
F-00416-LO	53,6	41	< 1	≥ 20	17,6	< 1	< 1	< 1	143,74	(1 pico)
F-80314-LO	315	NM	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1	203,02	(1 pico)
F-00420-LO	210,2	26	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1	154,01	(2 picos)
F-10426-LO	506,6	23,5	< 1	≥ 20	15,3	< 1	< 1	< 1	200,54	(1 pico)
F-40411-LO	272,1	30	4,5	≥ 20	5,7	2,7	2,7	3,3	126,50	(1 pico)

NM= Metabolismo no significativo ( $\leq 5\%$ )

Este trabajo ha sido financiado en parte por el Ministerio de Ciencia y Tecnología de España (PROFIT) y el Departamento de Industria, Comercio y Turismo del Gobierno Vasco (INTEK).

## METABOLISMO PRESISTÉMICO DEL F-91506-RR EN RATAS WISTAR HEMBRA y MACHO

Ana Gonzalo, M<sup>a</sup> Luisa Lucero, Aurelio Orjales

*FAES FARMA S.A., Departamento de Investigación, Apdo. 555, 48080 Bilbao, España.*

*E-mail: [di-secre@faes.es](mailto:di-secre@faes.es).*

Se ha estudiado la farmacocinética del compuesto F-91506-RR1 en ratas Wistar de ambos sexos tras su administración intrarterial, intravenosa y hepato-portal a dosis de 2,5 mg/kg y oral a dosis de 150 mg/kg, con objeto de conocer su metabolismo presistémico y evaluar la relativa contribución de la mucosa gastrointestinal, el hígado y los pulmones a la disposición in vivo del producto.

Se tomaron muestras de sangre hasta 7 horas después de cada administración del producto. Los niveles de F-91506-RR en sangre fueron cuantificados por un método analítico validado de HPLC-fluorescencia, realizando una extracción líquido-líquido para la preparación de muestras previa al análisis.

Los ratios de extracción del tracto gastrointestinal (E<sub>g</sub>), hígado (E<sub>h</sub>) y pulmones (E<sub>p</sub>) fueron calculados comparando las áreas bajo las curvas concentración-tiempo (AUC), normalizadas por la dosis, de las vías hepato-portal y oral, intravenosa y hepato-portal e intrarterial e intravenosa, respectivamente, según las relaciones establecidas por Cassidy y Houston 2.

E<sub>g</sub> fue 99,41% en rata macho y 98,84% en rata hembra, E<sub>h</sub> fue 50,90% en rata macho y 27,94% en rata hembra y E<sub>p</sub> fue 55,70% en rata macho y 53,74% en rata hembra.

Estos ratios de extracción dan idea de la capacidad intrínseca de los órganos estudiados como lugares individuales de metabolismo, destacando la elevada capacidad del tracto gastrointestinal para metabolizar F-91506-RR. El hígado y el pulmón también tienen una importante capacidad intrínseca para metabolizar F-91506-RR; sin embargo sus contribuciones al metabolismo total de primer paso son muy bajas (<0,5%) debido a que sólo el 0,6% del producto en rata macho y un 1,2% en rata hembra escapa del efecto de primer paso producido en el tracto gastrointestinal.

Los resultados de este estudio permiten concluir que el F-91506-RR sufre un importante efecto de primer paso cuando se administra por vía oral en ratas, ya que sólo el 0,13% de la dosis administrada en macho y el 0,39% en hembra aparece inalterada en la circulación sistémica.

Este trabajo fue subvencionado en parte por la Dirección General de Industria y Tecnología del Ministerio de Ciencia y Tecnología (Ministerio de Industria y Energía) y el Departamento de Industria, Comercio y Turismo del Gobierno Vasco.

---

<sup>1</sup>Orjales, A.; Rubio, V. EP Appl. 580541

<sup>2</sup>Cassidy, M.K.; Houston, J.B. J. Pharm. Pharmacol. **1980**, 32, 57.

## ESTUDIO DEL MODO DE UNIÓN DE MODULADORES SELECTIVOS DEL RECEPTOR ESTROGÉNICO (SERMs)

S. Martín-Santamaría,<sup>a</sup> E. Soriano,<sup>b</sup> J. J. Rodríguez,<sup>a</sup> A. Ramos,<sup>a</sup> B. de Pascual-Teresa<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Química. Facultad de Farmacia, Universidad San Pablo CEU, Urbanización Montepríncipe, 28668- Madrid. <sup>b</sup>Laboratorio de Resonancia Magnética, Instituto de Investigaciones Biomédicas, CSIC, c/ Arturo Duperier 4, 28029-Madrid

El diseño de moduladores selectivos de receptores de estrógenos (selective estrogen receptor modulators, SERMs) es una de las estrategias de mayor actualidad en el desarrollo de fármacos para la prevención y tratamiento de cánceres de mama dependientes de estrógenos, así como de la osteoporosis y otras enfermedades propias de la postmenopausia.<sup>1</sup>

El mecanismo de acción a un nivel molecular de los SERMs no está totalmente establecido. Para explicar la selectividad observada frente a distintos tejidos a un nivel molecular, es importante conocer con detalle el modo de interacción entre el receptor y los diferentes ligandos. Hay que tener también en cuenta que no se conoce perfectamente la contribución de cada uno de los subtipos de RE a la actividad biológica de los SERMs. El RE $\alpha$  se encuentra en mama y útero, y en menor cantidad en otras células, mientras que en las células óseas se encuentra el RE $\beta$ . Resulta por ello de especial interés diseñar ligandos que puedan activar o inhibir selectivamente cada uno de los subtipos de receptores.<sup>2</sup>

En nuestro grupo de trabajo, se han diseñado los compuestos **1**, **2**, **3** y **4**, como cabezas de serie para llevar a cabo el diseño y síntesis de nuevos SERMs no esteroídicos. En un estudio preliminar, se ha realizado un docking de dichos compuestos en el RE, y se ha comprobado que se unen al centro activo, estableciendo interacciones con los tres aminoácidos cruciales para la unión al receptor: Glu353, Arg394 e His524.



<sup>1</sup> Jordan, V. C. Antiestrogens and Selective Estrogen Receptor Modulators as Multifunctional Medicines. 2. Clinical Considerations and New Agents. *Journal of Medicinal Chemistry* **2003**, 46, 1081-1111.

<sup>2</sup> a) Katzenellenbogen, J. A. et al. Nature of the ligand-binding pocket of estrogen receptor  $\alpha$  and  $\beta$ : The search for subtype-selective ligands and implications for the prediction of estrogenic activity. *Pure and Applied Chemistry* **75**, 2397-2403. b) Manas, E. S. et al. Structure-Based Design of Estrogen Receptor- $\beta$  Selective Ligands. *Journal of the American Chemical Society* **2004**, 126, 15106-15119.

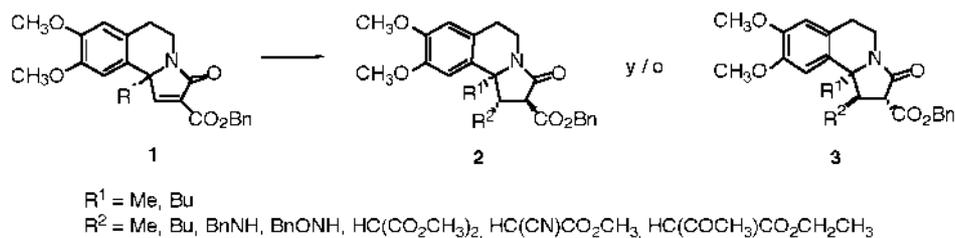
## SÍNTESIS DIASTEREOSELECTIVA DE PIRROLO[2,1-a]ISOQUINOLINAS POLISUSTITUIDAS

Cristina Camarero, Nuria Sotomayor y Esther Lete

*Departamento de Química Orgánica II, Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea, Facultad de Ciencia y Tecnología, Apdo. 644. 48080 Bilbao (Spain).  
E-mail: qobcagac@lg.ehu.es*

Las pirrolo[2,1-a]isoquinolinas constituyen una subunidad de los alcaloides de Erythrina con actividad farmacológica significativa. Entre otras, estos compuestos poseen actividad cardiovascular y antiinflamatoria, así como propiedades antidepresivas y antileucémicas. La posibilidad de llevar a cabo sobre ellos estudios de relaciones estructura-actividad con objeto de encontrar compuestos de mayor eficacia o menores efectos secundarios, hace que la síntesis de pirrolo[2,1-a]isoquinolinas sea un interesante campo de trabajo.

Nuestro grupo ha demostrado que los  $\alpha$ -litiiditioacetales dan reacciones de adición conjugada diastereoselectivamente sobre la unidad de lactama  $\alpha,\beta$ -insaturada de pirrolo[2,1-a]isoquinolonas, pudiéndose ejercer un completo control de la diastereoselectividad en función del  $\alpha$ -litiiditioacetal empleado.<sup>1</sup> Con objeto de disponer de sistemas pirrolo[2,1-a]isoquinolónicos que incorporen diferentes tipos de sustituyentes en posiciones 1, 2 y 10b, se decidió extender el estudio de este tipo de reacciones empleando diversos nucleófilos, prestando especial atención al control de la estereoquímica. Así, se estudió la reacción de adición conjugada de aniones estabilizados tales como litiomalonato de dimetilo, así como con organocupratos, aminas e hidroxilaminas. Los rendimientos obtenidos fueron altos y las diastereoselectividades de moderadas a buenas, dependiendo de la estructura del nucleófilo.



<sup>1</sup>Etxarri, B.; González-Temprano, I.; Manteca, I.; Sotomayor, N.; Lete, E. *Synlett* **1999**, 1486

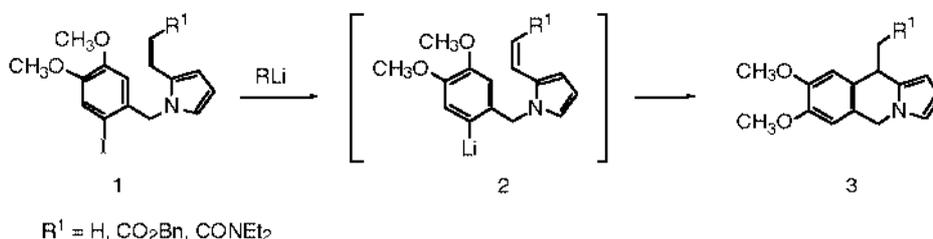
## SÍNTESIS DE PIRROLO[1,2-*b*]ISOQUINOLINAS MEDIANTE REACCIONES DE CARBOLITIACIÓN INTRAMOLECULAR

Sergio Lage, Nuria Sotomayor y Esther Lete

*Departamento de Química Orgánica II, Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea, Facultad de Ciencia y Tecnología, Apdo. 644. 48080 Bilbao (Spain). E-mail: qoblam@lg.ehu.es*

Las reacciones de ciclación intramolecular que utilizan aril-litios obtenidos mediante intercambio litio-halógeno como intermedios son conocidas como ciclaciones Parham.<sup>1</sup>

En este contexto, decidimos explorar la aplicación de este tipo de ciclación aniónica a la síntesis del esqueleto de pirrolo[1,2-*b*]isoquinolina, presente en alcaloides de interés como los Amarillydaceae o los alcaloides fenantroindolicidínicos.<sup>2</sup> Así, nuestro grupo ha puesto a punto recientemente una ruta eficaz de acceso a este esqueleto mediante ciclación Parham de *N*-(*o*-iodobencil)pirrol-2-carboxamidas.<sup>3</sup> Con objeto de ampliar las posibilidades sintéticas de este método con diferentes tipos de electrófilos internos, nos planteamos estudiar las reacciones de carbolitación de bencilpirroles **1**. Así, se ha evaluado la posibilidad de generar un aril-litio **2** en presencia de un alqueno, que incorpora o no un grupo aceptor de electrones. La ciclación de estos intermedios proporciona pirrolo[1,2-*b*]isoquinolinas **3**.



<sup>1</sup> Revisiones: (a) Parham, W. E.; Bradsher, C. K. *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 300 (b) Ardeo, A.; Collado, M. I.; Osante, I.; Ruiz, J.; Sotomayor, N.; Lete, E. En *Targets in Heterocyclic Systems Vol. 5*; Atanassi, O.; Spinelli, D., Eds.; Italian Society of Chemistry: Rome; 2001; pp. 393-418. (c) Sotomayor, N.; Lete, E. *Curr. Org. Chem.* **2003**, *7*, 275.

<sup>2</sup> Hoshino, O. En Cordell, G. A. Ed.; *The Alkaloids*; Academic Press: San Diego, 1998, Vol. 51, pp. 324-424.

<sup>3</sup> Ruiz, J.; Ardeo, A.; Ignacio, R.; Sotomayor, N.; Lete, E. *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 3125.

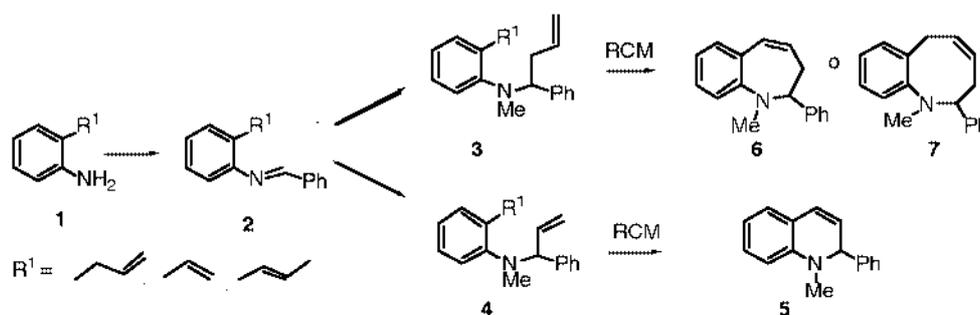
## METÁTESIS DE ALQUENOS EN LA SÍNTESIS DE QUINOLINAS, BENZO[b]AZEPINAS Y BENZO[b]AZOCINAS

Unai Martínez, Nuria Sotomayor y Esther Lete

Departamento de Química Orgánica II, Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea, Facultad de Ciencia y Tecnología, Apdo. 644. 48080 Bilbao (Spain).  
E-mail: qobmaesu@lg.ehu.es

La reacción de metátesis de alquenos se ha convertido en una importante herramienta sintética para la preparación de sistemas carbocíclicos y heterocíclicos.<sup>1</sup>

En conexión con nuestros trabajos previos,<sup>2</sup> decidimos estudiar la posibilidad de acceder a sistemas nitrogenados de 6, 7 u 8 miembros mediante reacción de metátesis de alquenos sobre N-arilbencilaminas **3** y **4**, que incorporan un resto alilo o vinilo, utilizando como precursor común las iminas **2**. A su vez, las anilinas **1** se obtienen a través de reacciones de acoplamiento de Stille y Suzuki. La incorporación de diferentes sustituyentes en la anilina permite acceder a quinolinas **5**, benzo[b]azepinas **6**, o benzo[b]azocinas **7** utilizando catalizadores de Grubbs de primera o segunda generación, con buenos rendimientos (53-75%). Este tipo de estructuras poseen interesantes propiedades biológicas. En concreto, algunas 2-arilquinolinas poseen actividad antimalárica y antitumoral.



<sup>1</sup> Algunas revisiones recientes: Grubbs, R. H., Ed. Handbook of Methathesis, Wiley: New York, 2003. Grubbs, R. H. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7117.

<sup>2</sup> Para una síntesis de pirrolobenzoazepinas y pirrolobenzoazocinas mediante ciclación Parham, ver: Ruiz, J.; Ardeo, A.; Ignacio, R.; Sotomayor, N.; Lete, E. *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 3125.

## PAPEL DEL IÓN $\text{Ca}^{2+}$ EN LA INHIBICIÓN DE LA ACTIVIDAD CATALÍTICA DE COLINA QUINASA

Lara Milanese,<sup>a</sup> Antonio Entrena,<sup>b</sup> Miguel A. Gallo,<sup>b</sup> Antonio Espinosa,<sup>b</sup> Joaquín M. Campos<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Estancia predoctoral con permiso del “Dipartimento di Chimica e Tecnologia del Farmaco. Università di Perugia, Italia”.

<sup>b</sup>Departamento de Química Farmacéutica y Orgánica, Facultad de Farmacia, c/ Campus de Cartuja s/n, 18071 Granada

La colina quinasa (ChoK) cataliza la fosforilación dependiente de ATP de la colina, la primera etapa en la ruta CDP-colina de biosíntesis de la fosfatidilcolina. Se ha publicado que la colina quinasa regula esta ruta biosintética.<sup>1</sup> La Fosforilcolina (PCho) es un segundo mensajero involucrado en la transmisión de la señal mitogénica hasta el núcleo celular.<sup>2</sup> Se ha encontrado que en células tumorales, los niveles de PCho y de la enzima responsable de su biosíntesis (ChoK) son más elevados que las concentraciones correspondientes existentes en células sanas.<sup>3</sup>

Por estas razones, la inhibición de la colina quinasa se ha convertido en un nuevo blanco terapéutico y el desarrollo de inhibidores de la misma supone una nueva estrategia para la búsqueda de nuevas moléculas con capacidad antiproliferativa.<sup>4</sup>

Recientemente se ha publicado la estructura cristalina de la colina quinasa de *C. Elegans* y se han identificado algunos residuos importantes para la actividad catalítica de esta enzima.<sup>5</sup> Asimismo se ha encontrado que el ión  $\text{Ca}^{2+}$  inhibe la actividad catalítica de la colina quinasa, aunque el ión calcio se halla situado a una distancia de 10 Å de los hipotéticos sitios de unión del ATP y de la colina.<sup>6</sup>

En esta comunicación describimos los resultados teóricos obtenidos en los estudios de dinámica molecular sobre complejos de ChoK, con ATP y colina, en presencia y ausencia de ión  $\text{Ca}^{2+}$ , en el rango del ns, efectuados sobre un modelo de homología de la colina quinasa humana. Dichos estudios confirman la bondad de los sitios de unión propuestos para ambos sustratos así como el papel inhibitorio del ión  $\text{Ca}^{2+}$ .

---

<sup>1</sup>Kent, C. Prog. Lipid Res. 1990, 29, 87.

<sup>2</sup>Cuadrado, A.; Carnero, A.; Dolfi, F.; Jimenez, B.; Lacal, J.C. *Oncogene* **1993**, 8, 2959.

<sup>3</sup>Nakagami K, Uchida T, Ohwada S, Koibuchi Y, Suda Y, Sekine T, Morishita Y., *Jpn. Cancer Res.* **1999**, 90, 419.

<sup>4</sup>Conejo-García, A.; Campos, J. M.; Sánchez-Martín, R. M.; Gallo, M. A.; Espinosa, A. *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 3754.

<sup>5</sup>Peisach, P.; Gee, P.; Kent, C.; Xu, Z. *Structure* **2003**, 11, 703.

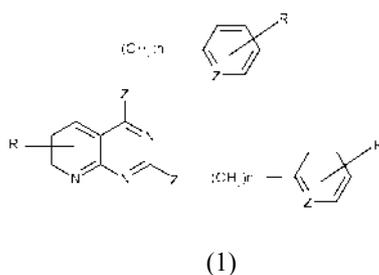
<sup>6</sup>Yuan, C.; Kent, C. *J. Biol. Chem.* **2004**, 279, 17801.

## ESTUDIO Y PROPUESTA DEL MECANISMO DE ACCIÓN ANTITUMORAL DE UN NUEVO DERIVADO DE PIRIDO[2,3-d]PIRIMIDINA

Lucía Cordeu<sup>a</sup>, Elena Cubedo<sup>a</sup>, Carmen Sanmartín<sup>b</sup>, Juan Antonio Palop<sup>b</sup>,  
Jesús García-Foncillas<sup>a</sup>; María Font<sup>c</sup>.

<sup>a</sup>Laboratorio de Biotecnología y Genómica, Área de Terapia Celular, Clínica Universitaria de Navarra. <sup>b</sup>Sección de Síntesis y <sup>c</sup>Sección de Modelización Molecular, Dpto Química Orgánica y Farmacéutica. Universidad de Navarra 31080. Pamplona.

A partir de los datos obtenidos en el screening como antitumorales realizado para un conjunto de derivados de pirido[2,3-d]piridina, de estructura general (1), sintetizados tras un proceso iterativo de ciclos de diseño, síntesis, evaluación biológica, establecimiento de relaciones estructura-actividad, reorientación de objetivos sintéticos y optimización de estructuras, se selecciona un producto líder, de referencia HC-6.



Se comprueba que HC-6 muestra dos comportamientos diferentes en las líneas tumorales; así, a bajas concentraciones (0,5-0,8  $\mu\text{M}$ ) afecta preferentemente al desarrollo del ciclo celular, provocando inhibición del mismo en la fase G2/M, sin afectar a la viabilidad celular. A concentraciones mayores (5-8  $\mu\text{M}$ ), provoca inducción de apoptosis independiente de transcripción. Esta respuesta apoptótica cursa con degradación de fragmentos oligonucleosomales y activación de caspasa-3.

Por otra parte, la capacidad de HC-6 de inducir descenso en los niveles proteicos de Bcl-2 y Bcl-XL y sobreexpresión de la proteína Bax, indican el papel fundamental que juega la mitocondria en la respuesta apoptótica producida por este compuesto. El análisis del efecto apoptótico se realizó mediante tecnología microarray y RT-PCR en tiempo real, revelando cambios en una proporción muy pequeña de genes.

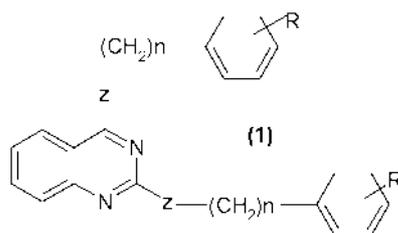
Los datos obtenidos permiten valorar que HC-6 es un potencial antineoplásico con un interesante perfil de actividad.

## ESTUDIO DEL MECANISMO DE ACCIÓN ANTITUMORAL DE UN NUEVO DERIVADO DE QUINAZOLINA

Elena Cubedo<sup>a</sup>, Lucía Cordeu<sup>a</sup>, Carmen Sanmartín<sup>b</sup>, Juan Antonio Palop<sup>b</sup>,  
Jesús García-Foncillas<sup>a</sup>; María Font<sup>c</sup>.

<sup>a</sup>Laboratorio de Biotecnología y Genómica, Área de Terapia Celular, Clínica Universitaria de Navarra. <sup>b</sup>Sección de Síntesis y <sup>c</sup>Sección de Modelización Molecular, Dpto Química Orgánica y Farmacéutica. Universidad de Navarra 31080. Pamplona.

Como continuación de nuestros esfuerzos<sup>1,2</sup> en la búsqueda de nuevos antitumorales se han sintetizado una serie de derivados de quinazolina 2,4-disustituidos de estructura general (1). A partir de los datos biológicos obtenidos y tras el establecimiento de las oportunas relaciones estructura-actividad y reorientación de objetivos sintéticos se ha seleccionado un compuesto líder de referencia JRF-12.



Para la profundización sobre el mecanismo de acción de este compuesto, que había mostrado citotoxicidad en 3 líneas celulares tumorales ( $IC_{50}$  1.79-5.96  $\mu$ M) y mínima toxicidad en células no malignas, se realizaron los siguientes estudios: inducción de apoptosis en el tiempo e implicación de caspasas, caracterización morfológica, desarrollo del ciclo celular y una evaluación de la afectación de la expresión génica mediante las técnicas PCR en tiempo real y cDNAmicroarrays.

JRF12 induce activación de caspasa-3 y degradación oligonucleosomal, parada del ciclo celular en G2, sin afectación global en la expresión génica, por lo proponemos que su acción se lleva a cabo principalmente por mecanismos postranscripcionales,

<sup>1</sup>Sanmartín, C.; Echeverría, M.; Mendivil, B.; Cordeu, L.; Cubedo, E.; Garcia-Foncillas, J.; Font, M.; Palop, J.A. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 2031.

<sup>2</sup>Sanmartín, C.; Ardaiz, E.; Cordeu, L.; Cubedo, E.; Garcia-Foncillas, J.; Font, M.; Palop, J.A. *Letters Drug Design and Discovery* (in press).

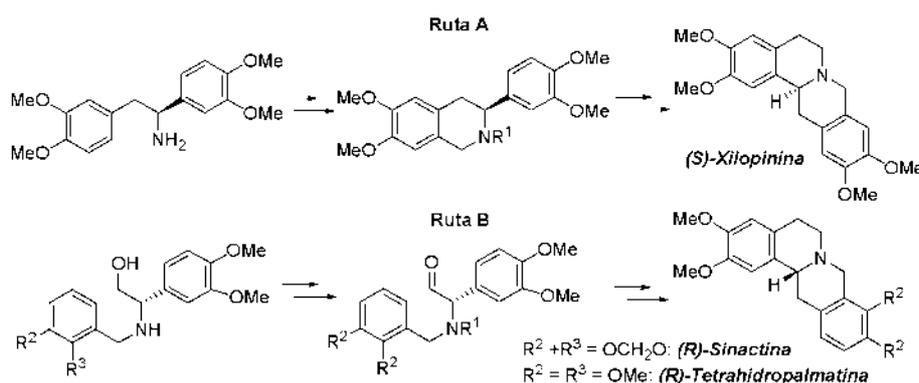
## SÍNTESIS ESTEREOCONTROLADA DE BERBINAS ASISTIDA POR $\beta$ -AMINOALCOHOLES QUIRALES

Efraim Reyes, Eneritz Anakabe, Luisa Carrillo, Dolores Badía\* y Jose L. Vicario.

Departamento de Química Orgánica II, Facultad de Ciencia y Tecnología, Universidad del País Vasco, Leioa.(Bizkaia), P.O. Box. 644, 48080, Bilbao (Spain).

Se ha puesto a punto una metodología general de síntesis estereocontrolada de berbinas a partir de 3-ariltetrahydroisoquinolinas, mediante la que se ha accedido, entre otros, a derivados naturales tales como (*R*)-tetrahidropalmatina, (*R*)-sinactina y (*S*)-xilopinina con elevados excesos enantioméricos empleando (*S*)-(+)-fenilglicinol o (*S,S*)-(+)-seudoefedrina como fuentes de quiralidad.

La preparación de los precursores 3-ariltetrahydroisoquinolínicos se ha llevado a cabo mediante dos rutas complementarias<sup>1</sup> para poder acceder a berbinas con diferente patrón de sustitución en el anillo D.



Si bien a partir de las 3-ariltetrahydroisoquinolinas 6,7-disustituidas se accede a berbinas 10,11-disustituidas mediante una ruta sencilla en cuyo paso clave está implicada una ciclación Pictet-Spengler, ruta A, esta metodología no es aplicable a la síntesis de los correspondientes derivados 9,10-disustituidos debido a los requerimientos electrónicos inherentes a dicho proceso de ciclación. Por ello, el acceso a los precursores inmediatos de estas berbinas, las 3-ariltetrahydroisoquinolinas 7,8-disustituidas, ruta B, se llevo a cabo mediante una hidroxialquilación aromática de los adecuados  $\beta$ -aminoaldehidos obtenidos mediante el empleo, como “building block”, de arilglicinoles quirales<sup>1b</sup>.

**Agradecimientos.** Este trabajo ha sido financiado por la UPV/EHU, el Gobierno Vasco y el MCyT.

<sup>1</sup> (a) L. Carrillo, D. Badía, E. Domínguez, J. L. Vicario e I. Tellitu. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6716. (b) E. Anakabe, J. L. Vicario, D. Badía, L. Carrillo, V. Yoldi. *Eur. J. Org. Chem.*, **2001**, 4343

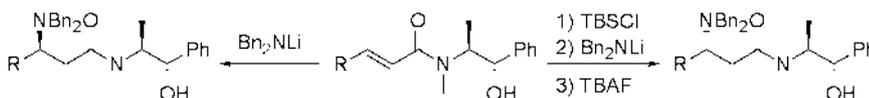
## SÍNTESIS ESTEREODIVERGENTE DE 2-ALQUILPIPERIDINAS USANDO (S,S)-(+)-SEUDOEFEDRINA COMO AUXILIAR QUIRAL

Nerea Ruiz, Juan Etxebarria, Jose L. Vicario, Dolores Badía,\* Luisa Carrillo y Ainara Iza

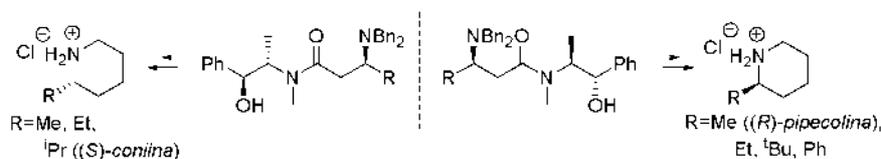
*Departamento de Química Orgánica II, Facultad de Ciencia y Tecnología, Universidad del País Vasco, Leioa.(Bizkaia), P.O. Box. 644, 48080, Bilbao (Spain).*

El sistema heterocíclico de piperidina es una unidad estructural presente en numerosos productos con interesantes actividades biológicas. En concreto, la familia de las 2-alkilpiperidinas ha constituido un objetivo sintético de especial interés para los químicos orgánicos y en este sentido se han desarrollado diversos métodos para su síntesis de manera estereocontrolada.<sup>1</sup> Compuestos como la (S)-(+)-coniina y la (R)-(-)-pípecolina constituyen ejemplos representativos de 2-alkilpiperidinas ópticamente activas cuya síntesis asimétrica ha despertado el interés de un gran número de grupos de investigación.

En nuestro grupo hemos desarrollado un método extremadamente eficaz para llevar a cabo reacciones aza-Michael asimétricas empleando el aminoalcohol (S,S)-(+)-seudoefedrina como auxiliar quiral unido al aceptor conjugado.<sup>2</sup> Recientemente hemos constatado que, en esta reacción, el hecho de llevar a cabo una simple modificación en la estructura del auxiliar como es la protección del grupo hidroxilo en forma de éter de sililo voluminoso, conduce a una inversión en el sentido de la inducción asimétrica con respecto al obtenido empleando el auxiliar sin proteger. Esto permite sintetizar selectivamente cualquiera de los dos posibles diastereoisómeros partiendo de la misma fuente de información quiral.



Los aductos obtenidos de manera diastereodivergente en la reacción de aza-Michael se han empleado como precursores sintéticos directos de alcaloides 2-alkilpiperidínicos mediante reacciones sencillas y de alto rendimiento, tal y como se muestra en el siguiente esquema.



**Agradecimientos.** Este trabajo ha sido financiado por la UPV/EHU, el Gobierno Vasco y el MCyT.

<sup>1</sup> Reviews: (a) Buffat, M. G. P. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1701. (b) Wientraub, P. M.; Sabd, J. S.; Kane, J. M.; Borcharding, D. R. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2953.

<sup>2</sup> Etxebarria, J.; Vicario, J. L.; Badía, D.; Carrillo, L. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2588.

## UN MÉTODO SIMPLE Y CARENTE DE RACEMIZACIÓN PARA LA OXIDACIÓN SELECTIVA DE β-AMINO ALCOHOLES

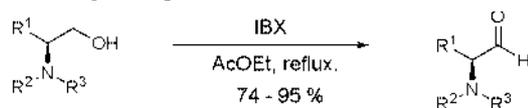
Marta Ocejo, Jose L. Vicario, Dolores Badía, Luisa Carrillo y Efraim Reyes

*Departamento de Química Orgánica II, Facultad de Ciencia y Tecnología, Universidad del País Vasco, Leioa. (Bizkaia), P.O. Box. 644, 48080, Bilbao (Spain).*

Los α-amino aldehídos enantioméricamente puros son intermedios sintéticos particularmente importantes en química orgánica.<sup>1</sup> Estos compuestos presentan una gran versatilidad debido a la presencia del grupo formilo así como un grupo amino convenientemente protegido. Una de las maneras más empleadas para la preparación de estos compuestos consiste en la oxidación controlada de los correspondientes β-amino alcoholes, en muchos casos disponibles comercialmente. De los métodos publicados para la reducción de β-amino alcoholes hasta α-amino aldehídos destacan la oxidación de Swern, la oxidación aeróbica catalizada por TEMPO y el empleo del reactivo de Dess-Martin. Sin embargo, está descrito que en muchos casos estos métodos cursan con apreciable epimerización en el centro estereogénico del producto final.

Con estos precedentes, y en conexión con nuestros estudios recientes en el campo de la reacción aldólica bajo condiciones de doble inducción asimétrica,<sup>2</sup> decidimos explorar una alternativa sintética que nos permitiera preparar α-amino aldehídos quirales de manera enantio-pura y a gran escala, de un modo más eficiente que los mencionados anteriormente. En este contexto, ya que el ácido *o*-iodobenzoico (IBX) ha mostrado recientemente ser de utilidad en la oxidación selectiva de alcoholes a aldehídos,<sup>3</sup> decidimos aplicarlo a este caso en particular.

De este modo, el tratamiento de con IBX en AcOEt a reflujo de diversos β-amino alcoholes, diferentemente protegidos y con distintos patrones de sustitución, proporcionó de manera limpia y los esperados α-amino aldehídos con excelentes rendimientos y sin apenas epimerización en el centro estereogénico presente en la molécula



El procedimiento experimental es extremadamente simple, no precisa de condiciones de reacción particularmente estrictas ni de operar en medio anhidro y, además, los productos finales se obtienen prácticamente puros tras un simple filtrado del crudo de reacción seguido de la eliminación de los volátiles en el rotavapor.

**Agradecimientos.** Este trabajo ha sido financiado por la UPV/EHU y el MCyT.

<sup>1</sup> Reviews: (a) Gryko, D.; Chalko, J.; Jurzac, J. *Chirality* 2003, 15, 514. (b) Alcaide, B.; Al-mendros, P. *Chem. Soc. Rev.* 2001, 30, 226. (c) Liang, X.; Andersch, J.; Bols, M. J. *Chem. Soc. Perkin Trans. I* 2001, 2136. (d) Reetz, M. T. *Chem. Rev.* 1999, 99, 1121.

<sup>2</sup> Vicario, J. L.; Rodríguez, M.; Badía, D.; Carrillo, L.; Reyes, E. *Org. Lett.* 2004, 6, 3171.

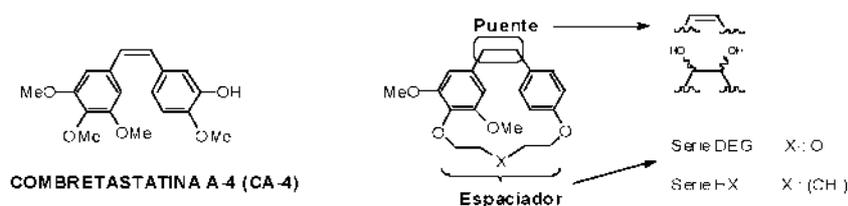
<sup>3</sup> Review: Wirth, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2001, 40, 2812.

## APROXIMACIÓN A LA SÍNTESIS DE ANÁLOGOS MACROCÍCLICOS DE COMBRETASTATINAS

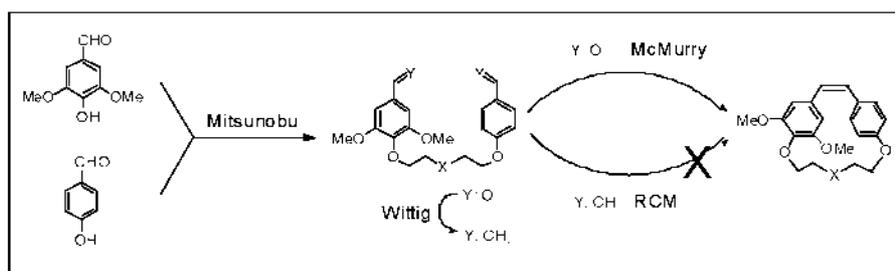
Carmen Mateo, Concepción Pérez-Melero, Rafael Peláez, Manuel Medarde.

*Dpto. Química Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad de Salamanca. 37007, Salamanca.*

La Combretastatina A-4 (CA-4) es un compuesto ampliamente conocido por su actividad citotóxica. Su unión a tubulina en el sitio de unión de la Colchicina hace que se comporte como un potente agente antimitótico, inhibiendo la polimerización de los dímeros de tubulina. En el empeño de encontrar nuevos agentes quimioterápicos se ha abordado la preparación de análogos macrocíclicos de combretastatinas, cuya síntesis se presenta en esta comunicación.



El objetivo sintético principal ha sido la preparación de análogos con puente olefinico, que son los más parecidos a CA-4, utilizando como espaciadores: 3-oxapentametileno y hexametileno. La síntesis se planteó a través de una reacción de metátesis (catalizador de Grubb) o mediante la reacción de McMurry. Ésta última dio lugar las olefinas y los derivados dihidroxilados. En ambos casos, los compuestos intermedios se obtienen mediante la reacción de Mitsunobu.



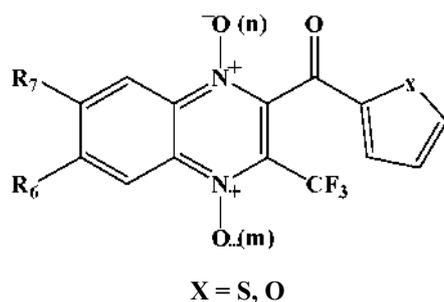
**Agradecimientos:** Trabajo financiado por MEC-DGI (CTQ2004-00369) y UE (Fondos FEDER).

## SÍNTESIS Y EVALUACIÓN BIOLÓGICA DE NUEVOS DERIVADOS DE 2-FURIL(TIENIL)-3-TRIFLUOROMETIL 1,4-DI-N-ÓXIDOS DE QUINOXALINA

Silvia Pérez Silanes, Adoración Marín, Beatriz Solano, Andrés Jaso, Belén Zarranz, Esther Vicente, Lidia M. Lima, Ignacio Aldana y Antonio Monge.

*Unidad en Investigación y Desarrollo de Medicamentos. Centro de Investigación en Farmacobiología Aplicada (CIFA), Universidad de Navarra, 31080, Pamplona. Spain.*

Continuando con la línea de investigación de nuestro departamento en derivados de 1,4-di-N-óxido de quinoxalina<sup>1</sup> y con el mismo objetivo de encontrar nuevos agentes anticancerosos para su futura aplicación en tratamientos quimioterápicos, se han sintetizado nuevas series de 2-furil y 2-tienil-3-trifluorometil 1,4-di-N-óxidos de quinoxalina de acuerdo con la estructura general:



Los compuestos sintetizados son seleccionados y ensayados por el National Cancer Institute (NCI, Bethesda, USA).

Todos los compuestos han mostrado actividad antitumoral *in vitro* contra 3 líneas celulares<sup>2</sup>: MCF7 (mamarias), NCI-H460 (pulmonares) y SF-268 (SNC).

Se ha evaluado también su actividad contra 60 líneas celulares tumorales humanas procedentes de 9 tipos de cáncer<sup>3</sup>.

Finalmente los compuestos seleccionados serán ensayados *in vivo* (hollow fiber assays).

**Agradecimientos:** Agradecemos al Gobierno de Navarra su contribución a la financiación de este proyecto titulado: “Nuevos fármacos para dianas terapéuticas modernas. Cáncer”.

Agradecemos al Instituto Nacional del Cancer (NCI, Bethesda, USA) la evaluación de la actividad anticancerosa de los productos sintetizados.

<sup>1</sup> Belén Zarranz, Andrés Jaso, Ignacio Aldana y Antonio Monge. *Biorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 3711-3721

<sup>2</sup> M. R. Boyd. *Principles and Practice of Oncology.* **1989**, 1-12.

<sup>3</sup> A. Monks, D. Scudiero, P. Skehaan, R. Shoemaker, K. Paull, D. Vistica, C. Hose, J. Langley, P. Cronise, A. Vaigro-Wolff, M. Gray-Goodrich, H. Campbell, J. Mayo y M.R. Boyd. *J. Natl. Cancer Inst.* **1991**, *83*, 757.

## SÍNTESIS Y EVALUACIÓN BIOLÓGICA DE NUEVOS DERIVADOS DE ARILSULFONAMIDOMETILFENILO COMO ANTAGONISTAS NPY HY5 PARA EL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD

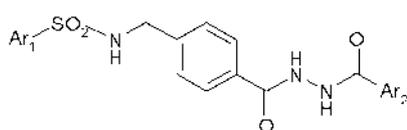
Silvia Galiano<sup>a</sup>, Laura Juanenea<sup>a</sup>, Nuria Cirauqui<sup>a</sup>, Javier Ceras<sup>a</sup>, Silvia Pérez<sup>a</sup>, Ignacio Aldana<sup>a</sup> y Antonio Monge<sup>a</sup>.

<sup>a</sup>Unidad en Investigación y Desarrollo de Medicamentos, CIFA. Universidad de Navarra. 31080 Pamplona. España.

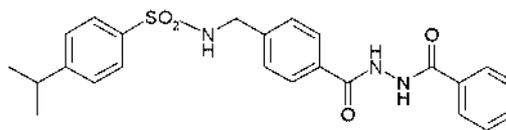
La obesidad es una epidemia a nivel mundial, lo que hace que el tratamiento de esta enfermedad sea una de las dianas terapéuticas más atractivas<sup>1</sup>.

Investigaciones recientes han mostrado que existen muchos neurotransmisores implicados en el control del comportamiento alimentario. El neuropéptido Y (NPY) ha demostrado jugar un papel muy importante en la regulación de la ingesta de alimentos y el balance de energía, siendo el péptido orexígeno más potente identificado hasta la fecha<sup>2</sup>. Datos farmacológicos sugieren que el receptor Y5 del NPY es el “principal receptor de la ingesta” mediando la estimulación del apetito vía NPY-érgica<sup>3</sup>.

Con esta base y como parte de un proyecto global de búsqueda de nuevos compuestos<sup>4</sup> para el tratamiento de la obesidad, se ha llevado a cabo la síntesis y evaluación biológica de nuevos derivados de arilsulfonamidometilfenilo (estructura I). Con el fin de establecer relaciones estructura-actividad de los mismos, se introducen diferentes sustituyentes Ar<sub>1</sub> en los restos arilsulfonamido e hidrazida y se llevan a cabo ensayos de afinidad de los compuestos frente a los receptores Y<sub>1</sub> e Y<sub>5</sub>. El compuesto N-{4-[N'-benzoylhydrazinocarbonylbenzyl]-4-isopropilbencensulfonamida (compuesto 1) mostró la mejor actividad antagonista con una IC<sub>50</sub> de 3.47 nM en su unión al receptor Y<sub>5</sub>.



Estructura I



1

<sup>1</sup>Bray GA, Tartaglia LA. Nature 2000; 404: 672-677.

<sup>2</sup>Blevins JE, Schwartz MW, Baskin DG. Can. J. Physiol. Pharm. 2002; 80: 396-406.

<sup>3</sup>Polidori C, Ciccocioppo R, Regoli D, Massi M. Peptides 2000; 21: 29-35.

<sup>4</sup>S. Galiano, O. Erviti, A. Moreno, L. Juanenea. Drugs Fut. 2004, 29 (Suppl.A): XVIIIth Int. Symp. on Medicinal Chemistry. Copenhagen (Dinamarca) & Malmö (Suecia). 15-19 de Agosto de 2004.

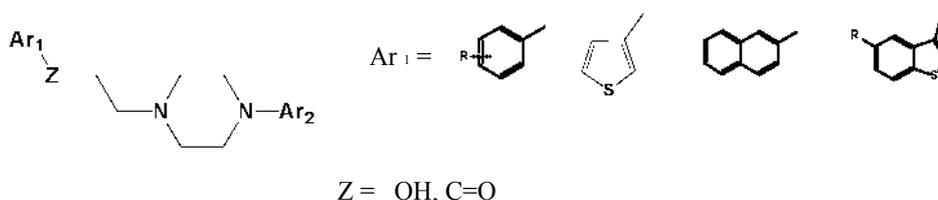
## DISEÑO Y SÍNTESIS DE NUEVOS DERIVADOS DE ARILPIPERAZINA CON AFINIDAD POR EL TRANSPORTADOR DE SEROTONINA Y LOS RECEPTORES 5-HT<sub>7</sub>

Silvia Pérez Silanes, Luis Berrade, Paula Egea, Silvia Galiano, Ignacio Aldana y Antonio Monge.

*Unidad en Investigación y Desarrollo de Medicamentos. Centro de Investigación en Farmacobiología Aplicada (CIFA), Universidad de Navarra, 31080, Pamplona. Spain.*

La implicación de la serotonina en la depresión se lleva investigando desde hace décadas y ha generado terapias muy interesantes. El uso de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI) como terapia en la depresión ha resultado muy efectivo en numerosos pacientes. Sin embargo, uno de los problemas todavía pendientes de resolver, es el largo periodo de latencia hasta la instauración del efecto terapéutico. Con el fin de reducir este tiempo de latencia, nuestro grupo ha estado trabajando en la síntesis de nuevos compuestos duales, con actividad inhibitoria de la recaptación de serotonina a la vez que antagonistas de los receptores 5-HT<sub>1A</sub>, obteniendo excelentes resultados de actividad<sup>1,2</sup>.

Nuevas investigaciones en el terreno de la farmacología han llevado al reciente descubrimiento de los receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>7</sub> y está siendo evaluada la utilización de agonistas y antagonistas de este receptor en el tratamiento de alteraciones a nivel de SNC y SNP, entre ellas la depresión<sup>3,4</sup>. En la búsqueda de nuevas terapias antidepresivas, se plantea la hipótesis de que moléculas duales: inhibitorias de la recaptación de 5-HT antagonistas del receptor 5-HT<sub>7</sub> aporten interesantes ventajas en este campo. De este modo se han diseñado, sintetizado y evaluado nuevos derivados de 1-aril-3-[4-arilpiperazin-1-il] propanona y propanol, de acuerdo con la fórmula general:



<sup>1</sup>Pérez, S.; Martínez, J.; Oficialdegui, A. M.; Villanueva, H.; Orús, L.; Monge, A. *J. Het. Chem.* **2001**, *38*, 1025.

<sup>2</sup>Pérez S., Orús L., Oficialdegui A. M., Martínez J., Lasheras B., Del Río J. y Monge A.; 2004. *Pharmazie*, *59*, 7: 499.

<sup>3</sup>Hedlund P. B. and Sutcliffe J. G. 2004, *Trends In Pharmacol. Sci.*, *25* (9), 481.

<sup>4</sup>Slassi A., Isaac M. and Xin. T. 2004, *Expert. Opin. Ther. Patents.*, *14* (7), 1009.

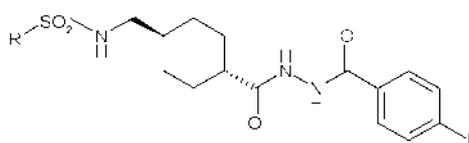
## SÍNTESIS Y EVALUACIÓN BIOLÓGICA PRELIMINAR DE NUEVOS DERIVADOS DE 4-YODOFENILCARBOHIDRAZIDA COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR Y5 DEL NEUROPEPTIDO Y

Laura Juanenea<sup>a</sup>, Silvia Galiano<sup>a</sup>, Javier Ceras<sup>a</sup>, Nuria Cirauqui<sup>a</sup>, Silvia Pérez<sup>a</sup>, Ignacio Aldana<sup>a</sup> y Antonio Monge<sup>a</sup>.

<sup>a</sup>Unidad en Investigación y Desarrollo de Medicamentos, Centro de Investigación en Farmacobiología Aplicada (CIFA), Universidad de Navarra, Pamplona, España.

La búsqueda de nuevas moléculas capaces de modular alguno de los mecanismos implicados en la ingesta de alimentos o en el gasto calórico es en estos momentos un reto importante dada la inexistencia de fármacos eficaces de elección. El neuropéptido Y (NPY), que interviene en distintos procesos fisiológicos desempeñando diversas funciones, juega un papel importante en el control de la ingesta de alimentos a través de su receptor Y5, receptor considerado como el principal responsable de la estimulación de la ingesta<sup>1,2</sup>. Por ello, y como parte de un proyecto global de búsqueda de compuestos para el tratamiento de la obesidad, se ha llevado a cabo la síntesis y evaluación biológica preliminar de una serie de nuevos derivados de 4-yodofenilcarbohidrazida, cuya estructura se ajusta a un esquema común, y que han resultado ser potenciales antagonistas del receptor Y5 del Neuropéptido Y.

Con el fin de evaluar los compuestos sintetizados y poder así establecer relaciones estructura-actividad de los mismos, se llevan a cabo pruebas de afinidad de los compuestos a los receptores Y1 e Y5 del Neuropéptido Y. Los resultados obtenidos hasta el momento indican que varios compuestos poseen muy buena actividad antagonista frente al receptor Y5, llegando a valores de IC<sub>50</sub> < 10 nM, y destacando entre todos ellos los compuestos 1 y 2 (1,28 nM y 8,40 nM respectivamente).



Comp.	R
1	2-Bromofenil
2	4-Clorofenil

<sup>1</sup>Parker, E.; Van Heek, M.; Stamford, A. *European Journal of Pharmacology* **2002**, 440, 173-187.

<sup>2</sup>Silva, A.; Cavadas, C.; Grouzmann, E. *Clinica Chimica Acta* **2002**, 326, 3-25.

## SÍNTESIS DE DERIVADOS DE 1,4-DI-N-ÓXIDO DE QUINOXALINA DISEÑADOS COMO CANDIDATOS A AGENTES ANTIMALÁRICOS

Lidia M. Lima<sup>1,2</sup>, Esther Vicente<sup>1</sup>, Beatriz Solano<sup>1</sup>, Adoración Marín<sup>1</sup>, Belén Zarranz<sup>1</sup>,  
Silvia Pérez<sup>1</sup>, Ignacio Aldana<sup>1</sup> y Antonio Monge<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad en Investigación y Desarrollo de Medicamentos. Centro de Investigación en Farmacobiología Aplicada (CIFA), Universidad de Navarra, 31080, Pamplona. Spain.

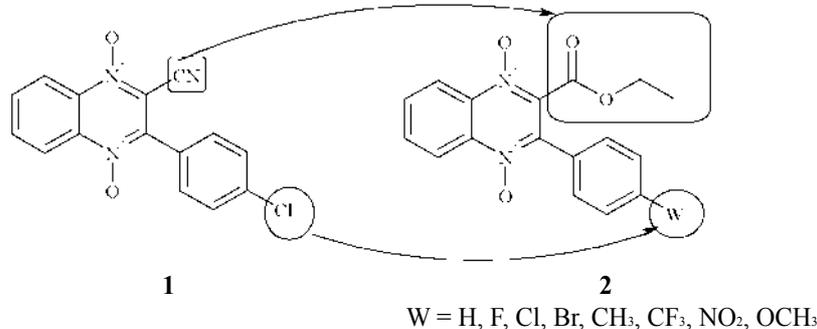
<sup>2</sup>Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas (LASSBio), Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, PO Box 68024, RJ 21944-970, Brazil

Nuestro grupo de investigación ha descrito recientemente la preparación y evaluación farmacológica de distintos derivados de 1,4-di-N-óxidos de quinoxalina con diversas actividades biológicas: antichagas<sup>1</sup>, anticáncer<sup>2</sup>, antituberculosis<sup>3</sup> y antimalaria<sup>4</sup>.

En un intento de optimizar la actividad antimalárica del compuesto **1**<sup>5</sup>, se ha llevado a cabo la síntesis de derivados de 1,4-di-N-óxido de 3-fenilquinoxalina-2-carboxilato de etilo **2**, que presentan distintos sustituyentes (tanto electrodonantes como electroatrayentes) en la posición 4 del grupo fenilo (W).

Con el objetivo de obtener estos derivados de ésteres etílicos de quinoxalina, se ha estudiado la condensación básica del benzofuroxano con benzoilacetato de etilo en distintas condiciones: utilizando carbonato potásico (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) como catalizador en un medio de acetona; y en fase sólida, utilizando fluoruro de potasio sobre alúmina (KF/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) para catalizar la reacción.

Los rendimientos de reacción obtenidos cuando se utilizan estos dos nuevos métodos de síntesis son moderadamente buenos y superiores a los que se venían utilizando hasta ahora<sup>5</sup>.



<sup>1</sup>G. Aguirre, H. Cerecetto, R. Di Maio, M. González, M. E. Alfaro, A. Jaso, B. Zarranz, M.A. Ortega, I. Aldana and A. Monge. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14(14), 3835-3839

<sup>2</sup>B. Zarranz, A. Jaso, I. Aldana and A. Monge. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12(13), 3711-3721

<sup>3</sup>A. Jaso, B. Zarranz, I. Aldana and A. Monge. *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, 38(9), 791-800.

<sup>4</sup>B. Zarranz, A. Jaso, I. Aldana, A. Monge, S. Maurel, E. Deharo, V. Jullian and M. Sauvain. *Arzneim-Forsch./Drug Res.* **2005** (In press).

<sup>5</sup>L. M. Lima, B. Zarranz, A. Marín, B. Solano, E. Vicente, S. Pérez Silanes, I. Aldana and A. Monge. *J. Heterocycl. Chem.* **2005** (In press).

## NUEVOS AGENTES ANTIMALÁRICOS DERIVADOS DE 1,4-DI-N-ÓXIDO-3-FENIL-QUINOXALINA-2-CARBONITRILO

Esther Vicente<sup>a</sup>, Andrés Jaso<sup>a</sup>, Belén Zarranz<sup>a</sup>, Adoración Marín<sup>a</sup>, Beatriz Solano<sup>a</sup>, Lidia M. Lima<sup>a</sup>, Séverine Maurel<sup>b</sup>, Valérie Jullian<sup>b</sup>, Eric Deharo<sup>b</sup>, Michel Sauvain<sup>b</sup> Ignacio Aldana<sup>a</sup> y Antonio Monge<sup>a</sup>

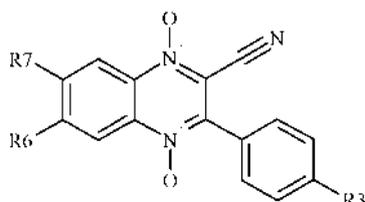
<sup>a</sup>Unidad en Investigación y Desarrollo de Medicamentos. Centro de Investigación en Farmacobiología Aplicada (CIFA), Universidad de Navarra, 31080, Pamplona. Spain.

<sup>b</sup>UMR 152 Pharmacochimie des Substances Naturelles et Pharmacophores Redox. Institut de Recherche pour le Développement - Université Toulouse III, 31062 Toulouse cedex 04 France.

Cada año se registran entre 300 y 500 millones de casos clínicos de malaria (o paludismo), siendo una enfermedad que provoca la muerte de más de 2 millones de personas a nivel mundial. La principal preocupación en el tratamiento de esta plaga es la resistencia, cada vez mayor, del *Plasmodium falciparum* al limitado arsenal de drogas antimaláricas. Esta situación muestra la necesidad de una investigación prioritaria en nuevos fármacos con estructuras originales accesibles a las poblaciones afectadas, de escasos recursos económicos.

Por esta razón, nuestros equipos de investigación franco-españoles han estudiado la actividad antimalárica *in vitro* de derivados de 1,4-di-N-óxidos de quinoxalina pertenecientes a nuestra biblioteca y que previamente habían demostrado buena actividad antituberculosa<sup>1</sup>.

Hemos sintetizado recientemente una nueva serie de derivados de 1,4-di-N-óxido-3-fenil-quinoxalina-2-carbonitrilo **1** que han demostrado buena actividad antipalúdica<sup>2</sup>. La evaluación fue realizada *in vitro* en *P. falciparum*. Las actividades de los compuestos también fueron evaluadas con la prueba de inhibición de la biomineralización de la ferriprotoporfirina IX (FBIT)<sup>3</sup>. Su eficacia contra parásitos de la malaria *P. berghei* fue estudiada en ratones.



R3 = H, Cl, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, COOCH<sub>3</sub>

**1**

**Agradecimientos:** Agradecemos al Ministerio de Educación y Ciencia la beca concedida a Esther Vicente y su contribución a la financiación de este proyecto (SAF 2002-00073).

<sup>1</sup> Zarranz B, Jaso A, Aldana I, Monge A. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*(10), 2149-2156.

<sup>2</sup> Zarranz B, Jaso A, Aldana I, Monge A, Maurel S, Deharo E, Jullian V, Sauvain M. *Arzneimittel Forschung*. (In press)

<sup>3</sup> Deharo E, Garcia R, Oporto P, Giménez A, Sauvain M, Jullian V, Ginsburg H. *Experimental Parasitology* **2002**, *100*, 4, 252-6.

## SÍNTESIS Y EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD ANTIMALÁRICA DE NUEVOS DERIVADOS DE 1,4-DI-N-ÓXIDO DE 2-ALQUILCARBONIL-3-TRIFLUOROMETILQUINOXALINA

Adoración Marín<sup>a</sup>, Andrés Jaso<sup>a</sup>, Belén Zarranz<sup>a</sup>, Esther Vicente<sup>a</sup>, Beatriz Solano<sup>a</sup>, Lidia M. Lima<sup>a</sup>, Séverine Maurel<sup>b</sup>, Michel Sauvain<sup>b</sup>, Ignacio Aldana<sup>a</sup> y Antonio Monge<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Unidad en Investigación y Desarrollo de Medicamentos. Centro de Investigación en Farmacobiología Aplicada (CIFA), Universidad de Navarra, 31080, Pamplona. España.

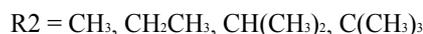
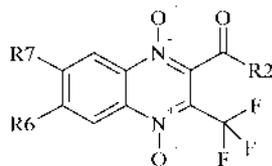
<sup>b</sup>UMR 152 Pharmacochimie des Substances Naturelles et Pharmacophores Redox. Institut de Recherche pour le Développement - Université Toulouse III, 31062 Toulouse cedex 04 France.

La malaria es una enfermedad parasitaria que afecta a 300 millones de personas cada año, y cerca de dos millones perecen por su causa directa. Transmitida por las hembras del mosquito Anopheles y causada por protozoos del género Plasmodium, su erradicación se complica por el desarrollo de resistencias del parásito a los fármacos antimaláricos existentes, y del mosquito vector a los insecticidas. A esto se suma, que el tratamiento farmacológico de la malaria es insuficiente, de elevado coste, y en algunos casos, presenta unos niveles de reacciones adversas inaceptables.

Por esta razón, nuestros equipos de investigación franco-españoles han estudiado la actividad antimalárica in vitro de derivados de 1,4-di-N-óxidos de quinoxalina pertenecientes a nuestra biblioteca y que previamente habían demostrado buena actividad antituberculosa<sup>1</sup>.

Recientemente hemos sintetizado una nueva serie de derivados de 1,4-di-N-óxido de 2-alkilcarbonil-3-trifluorometilquinoxalina **1** que demuestran buena actividad antimalárica<sup>2</sup>.

Su evaluación biológica fue realizada en cultivos de la línea celular FcB1 (cloroquina-resistente) de *P. falciparum* y, posteriormente, los compuestos más interesantes también se evaluaron en células del tumor MCF7 para comprobar la selectividad de los mismos.



**1**

**Agradecimientos:** Agradecemos al Ministerio de Educación y Ciencia (proyecto SAF 2002-00073), al Institut de Recherche pour le Développement por su contribución a la financiación de esta investigación; y al Gobierno de Navarra, la beca concedida a Adoración Marín.

<sup>1</sup>Jaso A, Zarranz B, Aldana I, Monge A. Synthesis of new 2-acetyl and 2-benzoyl quinoxaline 1,4-di-N-oxide derivatives as anti-Myco bacterium tuberculosis agents. *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, 38(9), 791-800.

<sup>2</sup>Zarranz B, Jaso A, Aldana I, Monge A, Maurel S, Sauvain M. Antimalarial activity of some 3-trifluoromethyl-2-carbonylquinoxaline di-N-oxide derivatives. *Il Farmaco.* **2005** (In press).

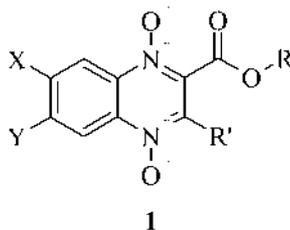
## SÍNTESIS DE NUEVOS DERIVADOS DE 1,4-DI-N-ÓXIDO DE QUI- NOXALINA COMO AGENTES ANTITUBERCULOSOS

Andrés Jaso, Belén Zarranz, Adoración Marín, Beatriz Solano, Esther Vicente, Lidia M. Lima, Silvia Pérez, Ignacio Aldana y Antonio Monge.

*Unidad en Investigación y Desarrollo de Medicamentos. Centro de Investigación en Farmacobiología Aplicada (CIFA), Universidad de Navarra, 31080, Pamplona. Spain.*

La tuberculosis (TB), infección por *Mycobacterium tuberculosis*, sigue siendo la principal causa de muerte mundial de entre enfermedades infecciosas: anualmente, 3 millones de personas en el mundo mueren de TB y hay 8 millones de casos nuevos estimados cada año.

Los derivados del quinoxalina presentan actividades biológicas muy interesantes: antibacteriana, antivírica, antifúngica, insecticida, etc.<sup>1</sup>. Hemos sintetizado veintinueve nuevos derivados de 1,4-di-N-óxido de quinoxalina-2-carboxilato 1, cuya actividad antituberculosa ha sido evaluada por el TAACF (Tuberculosis Antimicrobial Acquisition and Coordinating Facility)



En general, la actividad *in vitro* se ve afectada perceptiblemente por los sustituyentes en el núcleo de quinoxalina, influyendo principalmente los sustituyentes en el grupo del carboxilato (R). Han sido seleccionados catorce compuestos para su análisis en macrófagos y el ensayo de toxicidad MTD (in vivo). Además, también son activos en la línea resistente de *M. tuberculosis* H37Rv. En conclusión, la potencia, selectividad y baja citotoxicidad de estos compuestos los hacen válidos como cabezas de serie en la síntesis de nuevos compuestos que optimicen su actividad<sup>2</sup>.

**Agradecimientos:** Los datos de actividad antimycobacterina han sido proporcionados por el TAACF (por el Dr. Joseph A. Maddry y su equipo) a través de un contrato de investigación y desarrollo del Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas de EEUU.

<sup>1</sup>Zarranz B, Jaso A, Aldana I, Monge A. Synthesis and antimycobacterial activity of new quinoxaline-2-carboxamide 1,4-di-N-oxide derivatives. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*:2149-56.

<sup>2</sup>Jaso A, Zarranz B, Aldana I, Monge A. Synthesis of new quinoxaline-2-carboxylate 1,4-dioxide Derivatives as Anti-*Mycobacterium tuberculosis* Agents. *J. Med. Chem.* **2005**; *48*(6); 2019-2025.

## SÍNTESIS TOTAL DEL ÁCIDO ELÁGICO A PARTIR DEL ÁCIDO GÁLICO

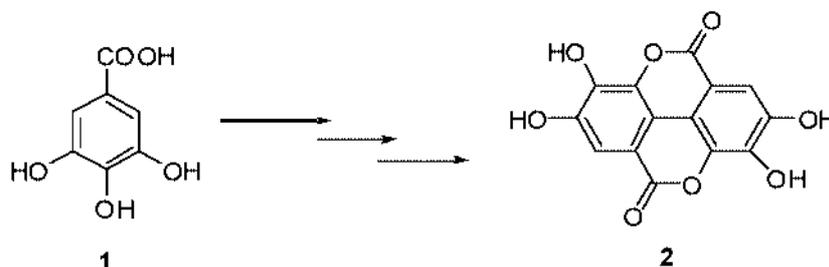
I. Sánchez, S. Saelices, A. Frutos, M. D. Pujol\*

Laboratori de Química Farmacèutica. Facultat de Farmàcia. Universitat de Barcelona. Av. Diagonal 643. 08028-Barcelona. e-mail:mdpujol@ub.edu

Muchas investigaciones ponen énfasis en llevar dietas adecuadas que sean aliados activos contra el cáncer. Estas dietas parten de enzimas y sustancias antioxidantes de determinados alimentos que son ricos en componentes como los fenoles. Los mecanismos son diversos y van desde la inhibición hasta una reacción más activa del sistema inmunológico en general.

El ácido elágico es un dímero del ácido gálico que presenta poder citotóxico tanto *in vitro* como *in vivo* e inhibe la acción carcinogénica de los hidrocarburos policíclicos aromáticos. La actividad antitumoral ha promovido el interés para el estudio semisintético del ácido elágico y análogos pero no se conoce una síntesis total para dicho compuesto.

La síntesis del ácido elágico (2) parte del ácido gálico (1) transcurre a través de distintas etapas intermedias de protección y desprotección de los grupos fenoles. Los pasos claves lo constituyen la bromación indirecta a través de metalación<sup>1</sup> y la etapa de formación del enlace C-C.



Este trabajo expone la síntesis total del ácido elágico a partir del ácido gálico.

**Agradecimientos:** Agradecemos al Ministerio de Ciencia y Tecnología (MCYT, BQU2002-00148) la ayuda económica.

---

<sup>1</sup>Mills, R. J.; Snieckus, V. J. *Org. Chem.* **1983**, *48*, 1566.

## SÍNTESIS DE NUEVOS DERIVADOS DE TIADIAZINAS FUSIONADAS COMO INHIBIDORES SELECTIVOS DE FOSFODIESTERASA 7

Tania Castaño Calduch<sup>a</sup>, M<sup>a</sup> José Jerez Cabello<sup>a</sup>, Félix Calderón Romo<sup>a,5</sup>,  
Carmen Gil Ayuso-Gontán<sup>a</sup>, Ana Castro Morera<sup>a,8</sup>

<sup>a</sup>Instituto de Química Médica (CSIC), Juan de la Cierva 3, 28006 Madrid.

<sup>5</sup>Dirección actual: Instituto de Química Orgánica General (CSIC), Juan de la Cierva 3, 28006 Madrid.

<sup>8</sup>Dirección actual: Neuropharma, S.A., Avda de la Industria 52, 28760 Tres Cantos, Madrid.

Las fosfodiesterasas (PDEs) son enzimas responsables de la hidrólisis de la adenosina monofosfato (AMPC) y guanosina monofosfato (GMPc) que se encuentran en el espacio intracelular. Su actividad está asociada con una gran variedad de enfermedades como aquellas que afectan al sistema nervioso, al sistema cardiovascular, a la adhesión celular e incluso a aquellos procesos metabólicos y antiinflamatorios de las células del sistema inmune.<sup>1</sup> La importancia de los inhibidores de PDE reside en su capacidad para inhibir esta enzima, produciendo un aumento del AMPC intracelular, que actúa regulando numerosos procesos celulares a diferentes niveles.<sup>2</sup> En la actualidad hay descritas once familias de PDEs, destacando la presencia de 3B, 4A, 4B, 4D y 7A1 en células del sistema inmune. Inhibidores de PDE4 han probado su eficacia para inhibir la proliferación de linfocitos cooperadores Th1 y aunque no se dispone de muchos inhibidores específicos de PDE7, se ha podido demostrar también el potencial para inhibir la actividad de células Th1, bloqueando la actividad de esta enzima.<sup>3</sup> De ahí, que la inhibición de PDE7 constituya una aproximación de gran interés para el tratamiento de enfermedades mediadas por linfocitos Th1. Derivados de guanina, iminotiadiazoles, derivados espirotríclicos, dihidroisoquinolinas y derivados de sulfonamidas se han descrito recientemente como inhibidores de PDE7.<sup>4</sup>

Dentro de este contexto, los derivados de benzotiadiazina desarrollados en nuestro grupo de trabajo, fueron los primeros inhibidores heterocíclicos selectivos de PDE7.<sup>5</sup> Así, continuando con este trabajo se han sintetizado nuevos derivados de los mismos con el fin de mejorar su actividad.

**Agradecimientos:** Los autores agradecen a T. Doménech y A. Nueda de los laboratorios Almirall Prodesfarma S. A. la realización de los ensayos de inhibición enzimática.

<sup>1</sup> Antoni, FA. *Front Neuroendocrinol.* **2000**, *21*, 103-132.

<sup>2</sup> Essayan, D.M. *Biochem. Pharmacol.* **1999**, *57*, 965-973.

<sup>3</sup> a) Li, L.; Yee, C.; Beavo, J. A. *Science*, **1999**, *283*, 848-851. b) Nakata A.; Ogawa, K.; Sasaki, T.; Koyama, N.; Wada, K.; Kotera, J.; Kikkawa, H.; Omori, K.; Kaminuma, O. *Clin. Exp. Immunol.* **2002**, *128*, 460-466.

<sup>4</sup> Castro, A.; Jerez, MJ.; Gil, C.; Martínez, A. *Med. Res. Rev.* **2005**, *25*, 229-244.

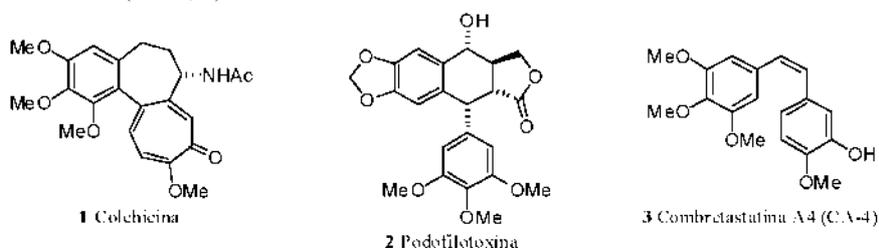
<sup>5</sup> a) Martínez, A.; Castro, A.; Gil, C.; Miralpeix, M.; Segarra, V.; Doménech, T.; Beleta, J.; Palacios, J.; Ryder, H.; Miró, X.; Bonet, C.; Casacuberta, J.; Azorín, F.; Piña, B.; Puigdoménech, P. *J. Med. Chem.*, **2000**, *43*, 683-689. b) Castro, A.; Abasolo, M. I.; Gil, C.; Segarra, V.; Martínez, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2001**, *36*, 333-338.

## ESTUDIO DE LA ESTRUCTURA Y CONFORMACION ANÁLOGOS MACROCÍCLICOS DE COMBRETASTATINAS

Rafael Peláez, Carmen Mateo, Concepción Pérez-Melero, Manuel Medarde

Laboratorio de Química Orgánica y Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad de Salamanca. 37007 Salamanca

Las combretastatinas son una familia de productos naturales que tienen un efecto anti-mitótico por inhibir la polimerización de tubulina. Las combretastatinas se unen a la tubulina en el llamado sitio de la colchicina (**1**), donde también se une la podofilotoxina (**2**). Todos estos compuestos se caracterizan estructuralmente por presentar dos anillos aromáticos no coplanares, siendo los sustituyentes que conducen a una máxima potencia los que presenta la combretastatina A4 (CA-4, **3**).



En estos compuestos, la disposición de los anillos al interaccionar con tubulina es variable, como se observa en las estructuras de rayos X de los complejos de tubulina con podofilotoxina y colchicina. En las combretastatinas, la barrera energética para la rotación de los fenilos es muy baja, por lo que pueden acceder a una gran variedad de conformaciones. A fin de establecer las conformaciones activas de las combretastatinas, hemos preparado análogos macrocíclicos de las mismas, hemos estudiado su estructura y su actividad biológica.



En esta comunicación se describen las estructuras de los compuestos indicados y sus conformaciones deducidas mediante mecánica molecular, datos de RMN y difracción de rayos X y se comparan con las de las combretastatinas naturales.

**Agradecimientos:** Los autores agradecen al MEC-DGI (BTQ2004-00369) y la UE (fondos FEDER) la financiación recibida.

## SÍNTESIS DE ANÁLOGOS DE QUINOXALINA MEDIANTE IRRADIACIÓN MICROONDAS

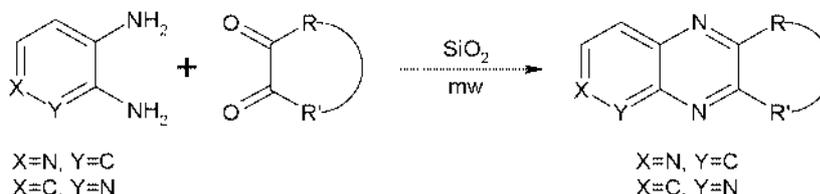
L. Soler; M. P. Matía; J. L. Novella; J. Alvarez-Builla\*

*Planta Piloto de Química Fina. Universidad de Alcalá.  
28871 Alcalá de Henares. Madrid.*

Las quinoxalinas funcionalizadas representan una importante clase de heterociclos nitrogenados. Aunque raramente se encuentran en la naturaleza, las quinoxalinas sintéticas son muy utilizadas en la industria farmacéutica, ya que se ha demostrado sus derivados presentan un amplio espectro de actividades biológicas incluyendo antiviral, antibacteriana y como inhibidores de Kinasa<sup>1</sup>.

En el presente trabajo se describe una síntesis rápida de análogos de quinoxalina<sup>2</sup> a partir de 2,3 o 3,4-diaminopiridinas y compuestos 1,2-dicarbonilos bajo irradiación microondas.

En trabajos previos se habían llevado a cabo estas reacciones en un microondas casero. En el presente trabajo se ha empleado un microondas focalizado (CEM explorer). Se han empleado 1,2-dicarbonilos tanto simétricos como asimétricos.



**Esquema 1**

Las reacciones se llevan a cabo sin disolvente, soportando los reactivos sobre SiO<sub>2</sub>, lo que facilita el aislamiento de las mismas, obteniéndose los productos buscados por simples lavados de dicha SiO<sub>2</sub>. Cuando estas reacciones se realizan bajo calentamiento térmico convencional se obtienen productos de polimerización y se disminuye notablemente el rendimiento<sup>3</sup>.

### Referencias:

- <sup>1</sup>. Y. B. Kim; Y. H. Kim; J. Y. Park; S. K. Kim. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 541.
- <sup>2</sup>. D. Villemin; B. Martín. *Synth. Común.*, **1995**, *25(5)*, 2319.
- <sup>3</sup>. Z. Zhao; D. D. Wisnoski; S. E. Wolkenberg; W. H. Leister; Y. Wang; C. W. Lindsley. *Tetrahedron Letters* **2004**, *45*, 4873.

## INFLUENCIA DE LA P-GLICOPROTEÍNA EN LA FARMACOCINÉTICA DEL COMPUESTO F-98214-TA EN LA RATA

Nerea Leal<sup>ab</sup>, Mónica Rodríguez<sup>ab</sup>, Fátima Ortega<sup>ab</sup>, Alvaro Ganza<sup>c</sup>, M<sup>a</sup> Luisa Lucero<sup>c</sup>, Aurelio Orjales<sup>c</sup>

<sup>a</sup>*Dynakin, S.L. Parque Tecnológico Ed 801-B, 48160 Derio.* <sup>b</sup>*Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina y Odontología, Universidad del País Vasco, 48940 Leioa.*  
<sup>c</sup>*FAES FARMA, S.A. Máximo Aguirre 14, 48940 Leioa.*

La identificación temprana de los factores que influyen en la variabilidad en el efecto farmacológico de nuevos compuestos, constituye un objetivo cada vez más importante en las fases de desarrollo de un fármaco. La P-glicoproteína (P-gp) es una proteína localizada en la membrana plasmática celular que actúa transportando contracorriente gran variedad de sustratos. Se expresa en múltiples tejidos (mucosa gastrointestinal, endotelio capilar cerebral, etc.) y ha sido identificada como una fuente importante de variabilidad de los procesos cinéticos<sup>1</sup> de los fármacos sustrato. El objetivo del presente estudio es valorar la posible influencia de la P-gp en la farmacocinética (FC) del producto F-98214-TA, un agente antidepresivo en fase de desarrollo preclínico.

Se han utilizado ratas macho de la cepa Wistar, de pesos comprendidos entre 250 y 400 g. Los animales se dividieron en dos grupos: control (C; n=5) y pretratado con valsopodar (inhibidor específico de P-gp) mediante infusión intravenosa de 10 mg/kg (V; n=6). Todos los animales recibieron una dosis oral de 100 mg/kg de F-98214-TA mediante sonda gástrica. Se extrajeron muestras sanguíneas arteriales (300 µL) a intervalos de tiempo entre 10 y 480 min. La cuantificación de los niveles plasmáticos de F-98214-TA se llevó a cabo mediante una técnica validada de cromatografía líquida de alta resolución acoplada a espectrometría de masas (HPLC-MS) tras la precipitación de proteínas y extracción en fase sólida de las muestras plasmáticas. El análisis farmacocinético de los datos se realizó con el programa informático (Win-Nonlin, versión 1,5 *Pharsight*).

Se observó una disminución significativa ( $p < 0,05$ ) en el tiempo ( $T_{\text{máx}} = 70$  min en V vs 120 min en C) necesario para alcanzar la concentración máxima ( $C_{\text{máx}}$ ). En los parámetros correspondientes a la biodisponibilidad en magnitud  $C_{\text{máx}}$  y ABC (área bajo la curva de concentraciones plasmáticas) no se observaron diferencias significativas entre los dos grupos. El valor de la constante de absorción ( $K_a$ ), fue ligeramente superior ( $0,034 \text{ min}^{-1}$ ) en el grupo que ha recibido un tratamiento previo de valsopodar (V) que en el C ( $0,030 \text{ min}^{-1}$ ), aunque esta diferencia no resultó significativa.

Se puede concluir que la modulación P-gp tiene una escasa influencia en la cinética plasmática de F-98214-TA.

**Agradecimientos:** Este trabajo ha sido financiado en parte por el Ministerio de Ciencia y Tecnología de España y el Departamento de Industria, Comercio y Turismo del Gobierno Vasco

---

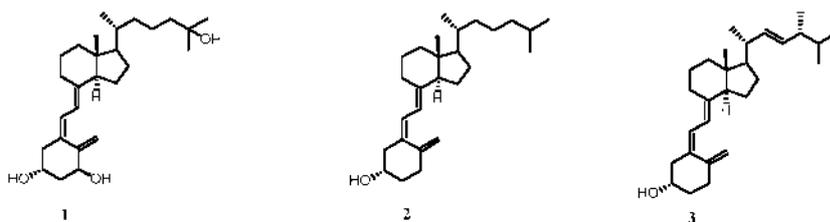
<sup>1</sup> Lin, JH.; Yamazaki, M. *Clin Pharmacokinet* **2003**; 42: 59-98.

## SÍNTESIS ESTEREOSELECTIVA DE 25(OH)- $\Delta^{22}$ (Z) VITAMINA D<sub>2</sub>

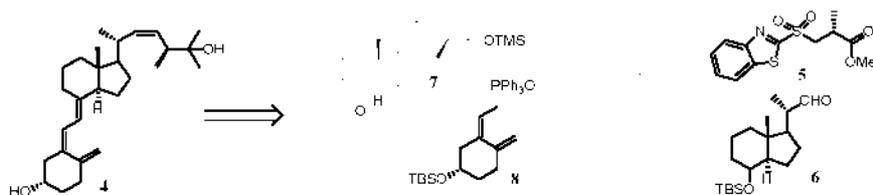
Generosa Gómez, Zoila Gándara, Pedro Lois Suárez, Miguel Puente, Carmen Lago  
Manuel Pérez y Yagamare Fall.

*Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química, Universidad de Vigo, 36200  
Vigo, Pontevedra. España.*

A lo largo de las últimas décadas se ha establecido de forma definitiva que la hormona 1 $\alpha$ ,25-dihidroxivitamina D<sub>3</sub> (1 $\alpha$ , 25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>, **1**, calcitriol) constituye la forma activa de la vitamina D<sub>3</sub> (**2**, calciferol)<sup>1</sup> y es responsable de la absorción de calcio intestinal (ACI) y de la movilización del calcio óseo (MCO). Estas dos funciones han quedado relegadas a un segundo plano, al descubrirse recientemente que la hormona **1** también es capaz de diferenciar células normales y de inhibir la proliferación de tumores .



El metabolismo de la vitamina D<sub>2</sub> (**3**, ergocalciferol), forma no natural obtenida por irradiación del ergosterol es idéntico al de la vitamina D<sub>3</sub><sup>2</sup>. Los metabolitos de **3** presentan propiedades biológicas interesantes.<sup>3</sup> En esta comunicación se describe la primera síntesis de 25(OH)- $\Delta^{22}$ (Z) vitamina D<sub>2</sub> (**4**), metabolito de la vitamina D<sub>3</sub> (Esquema 1).



**Esquema 1**

**Agradecimientos:** financiado por la Xunta de Galicia (PGIDIT04BTF301031PR)

<sup>1</sup>Bouillon, R.; Okamura, W. H.; Norman, A. W. *Endocr. Rev.* **1995**, *16*, 200.

<sup>2</sup>(a) Norman, A. W. *Vitamin D: The Calcium Homeostatic Steroid hormone*; Academic Press: New York. **1979**.; (b) Weckler, W. R.; Norman, A. W. *J. Steroid Biochem.* **1980**, *13*, 977.; (c) Deluca, H. F.; Paaren, H. E.; Schnoes, H. K. *Top. Curr. Chem.* **1979**, *83*, 1.

<sup>3</sup>Torneiro, M.; Fall, Y.; Castedo, L.; Mouriño, A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6344.

## SÍNTESIS DE ANÁLOGOS DE ISONUCLEÓSIDOS DERIVADOS DE TETRAHIDROPIRANO

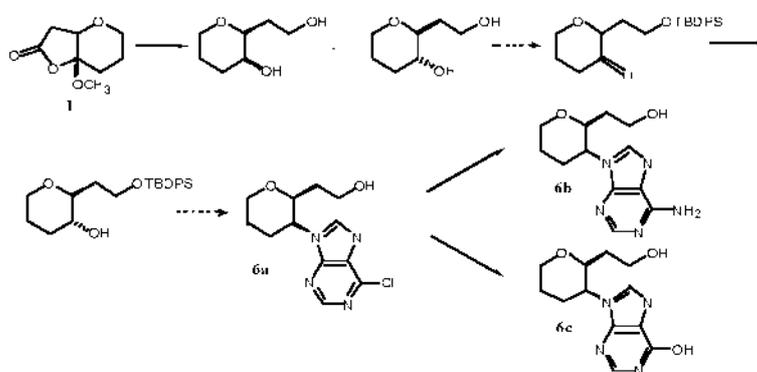
Laura Estévez,<sup>a</sup> Pilar Canoa,<sup>a</sup> Generosa Gómez,<sup>a</sup> Maykel Pérez,<sup>a,b</sup> Isela Pintos,<sup>a</sup> Marta Teijeira,<sup>a</sup> Carmen Terán<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Química Orgánica, Universidad de Vigo, 36200-Vigo.

<sup>b</sup>Departamento de Diseño de Fármacos, Centro de Bioactivos Químicos, Universidad Central Las Villas, Santa Clara, Villa Clara, Cuba.

La búsqueda de nuevos análogos de nucleósidos con actividad antiviral o anticáncer es un campo de investigación muy prolífico en Química Farmacéutica.<sup>1</sup> En este ámbito, y como continuación a nuestros trabajos sobre el estudio del potencial terapéutico de los análogos de nucleósidos 1,2-disustituídos,<sup>2</sup> esta comunicación describe la síntesis de una nueva serie de derivados nucleosídicos de estereoquímica *cis*, en los que el azúcar es un anillo de tetrahidropirano (compuestos **6a-c**). Estos compuestos están relacionados estructuralmente con los 3'-isonucleósidos,<sup>3</sup> pero poseen un grupo metileno adicional en la cadena hidroximetilica, y así mantienen los cuatro átomos de carbono entre la base heterocíclica y el grupo hidroxilo primario, característicos de los nucleósidos clásicos.

Los isonucleósidos **6** se han obtenido a partir de la lactona bicíclica **1**<sup>4</sup> y de acuerdo con la estrategia sintética mostrada en el esquema, cuya etapa clave es la reacción de Mitsunobu.



**Agradecimientos:** Xunta de Galicia (proyecto PGIDIT04BTF301031PR)

<sup>1</sup> a) *Acyclic, Carbocyclic and L-Nucleosides*, Agrofoglio L.A.; Challand S. R., Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, **1998**. b) *Nucleoside Mimetics Their Chemistry and their Biological Properties*; Simons C., Gordon and Breach Science Publishers, Amsterdam, **2001**.

<sup>2</sup> a) Besada P.; González-Moa M. J.; Terán C.; Santana L.; Uriarte E. *Synthesis*, **2002**, 16, 2445. b) González-Moa M. J.; Besada P.; Teijeira M.; Terán C.; Uriarte E. *Synthesis* **2004**, 4, 543.

<sup>3</sup> *Antiviral Isonucleosides: Discovery, Chemistry and Chemical Biology*, Nair V. Ed: Chu C. K. *Recent Advances in Nucleosides*. Elsevier Science B.V., Amsterdam, **2002**.

<sup>4</sup> Alonso D.; Pérez M.; Gómez, G.; Covelo B.; Fall Y. *Tetrahedron* **2005**, 61, 2021.

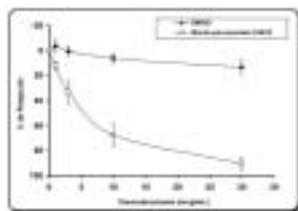
## ACTIVIDAD VASCULAR DE FENILCUMARINAS NATURALES DE MARILA PLURICOSTATA

Juan A. Morán<sup>a</sup>, Estela I. Guerrero<sup>a</sup>, Dionisio Olmedo<sup>b</sup>, M. José. Montero<sup>c</sup>, M. Angeles Sevilla<sup>c</sup>, Esther del Olmo<sup>d</sup>, Mahabir P. Gupta<sup>b</sup>, José L. López-Pérez<sup>d</sup>.

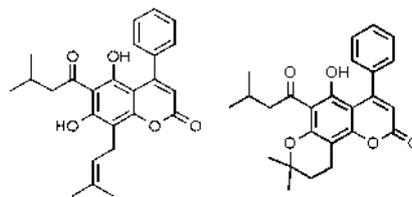
<sup>a</sup>Dpto. Farmacología, Facultad de Medicina, <sup>b</sup>Centro de Investigaciones Farmacognósticas de la Flora Panameña, Facultad de Farmacia, Universidad de Panamá, Panamá. <sup>c</sup>Dpto. Fisiología y Farmacología, <sup>d</sup>Dpto. Química Farmacéutica, Facultad de Farmacia, CISET, Universidad de Salamanca.

Las plantas constituyen una fuente de nuevos productos con una diversidad estructural mayor que la de las colecciones de compuestos utilizadas en los cribados de alta eficacia. Dentro de un programa encaminado hacia el estudio fitoquímico y farmacológico de la flora panameña utilizada en la Medicina Tradicional, se ha llevado a cabo, sobre una serie de plantas previamente seleccionadas, ensayos de reactividad vascular en anillos de aorta de ratas macho Sprague-Dawley (220-250g), precontraídos con  $1 \times 10^{-6}$  M de fenilefrina. Los resultados obtenidos mostraron una actividad vasodilatadora significativa del extracto bruto de *Marila pluricostata*.

A la vista de los resultados se realizó un fraccionamiento siguiendo un protocolo bioguiado, que condujo a la selección de la fracción de polaridad intermedia, para un posterior estudio de su composición química sobre la base de su actividad vasodilatadora ( $E_{\max} = 90.2 \pm 5.0$ ; Figura 1). El estudio fitoquímico de esta fracción ha dado cuenta de la presencia de varias 4-fenilcumarinas como responsables de la acción farmacológica, que posteriormente han sido aisladas, purificadas y caracterizadas<sup>1</sup>. La preparación sintética de compuestos relacionados ha permitido mejorar la actividad con respecto a los productos naturales y con ello, el establecimiento de relaciones entre la estructura y la actividad de esta serie de compuestos.



**Figura 1.** Efecto del extracto de polaridad intermedia de *M. pluricostata* sobre aorta precontraída con fenilefrina



Fenilcumarinas naturales de *M. pluricostata*

**Agradecimientos:** Proyecto financiado por el SENACYT (No 13-2004); desarrollado en el ámbito de Cooperación Iberoamericana del Programa CYTED (SubPrograma X) y de la AEIC. Juan A. Morán agradece al SENACYT la beca concedida.

<sup>1</sup> Lopez-Perez JL.; Olmedo DA; del Olmo E.; Vásquez, Y., Solis, P., Gupta, MP., San Feliciano, A. Cytotoxic 4-phenylcoumarins from the leaves of *Marila pluricostata*. *J. Nat. Prod.*, **2005**, *68*, 369-373.

## 4-FENILCUMARINAS ACTIVAS FRENTE A CEPAS RESISTENTES DE MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS

José L. López-Pérez<sup>a</sup>, Dionisio Olmedo<sup>b</sup>, Esther del Olmo<sup>a</sup>, Isidro de Paz Palacios<sup>c</sup>,  
Julieta Luna Herrera<sup>c</sup>, Arturo San Feliciano<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Dpto. Química Farmacéutica, Facultad de Farmacia, CISET, Universidad de Salamanca.

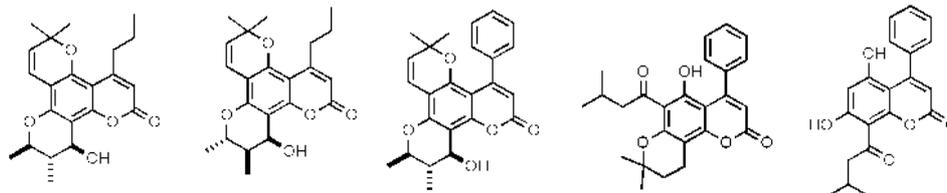
<sup>b</sup>Centro Investigaciones Farmacognósticas de la Flora Panameña, Universidad de Panamá.

<sup>c</sup>Instituto Politécnico Nacional, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, 11340-México DF.

Se estima que un tercio de la población mundial está infectada por *Mycobacterium tuberculosis*. En los últimos 30 años no se han desarrollado nuevas clases de agentes antituberculosos TB que actúen por mecanismos diferentes a los establecidos. La aparición de cepas multirresistentes junto a la pandemia del VIH, ha agudizado este problema. Como consecuencia, sería deseable encontrar agentes con actividad dual anti-VIH y anti-TB, con el fin de tratar las cepas resistentes que generalmente acompañan a los infectados por el VIH.

Algunas 4-fenilcumarinas y 4-propilcumarinas han mostrado simultáneamente actividad anti-VIH y anti-TB, como por ejemplo las Calanolidas A y B, entre las 4-alkilcumarinas y Soulattrolida<sup>1</sup>, entre las 4-fenilcumarinas.

Estudios realizados en nuestro laboratorio han conducido al aislamiento e identificación de nuevas 4-fenilcumarinas de *Marila pluricostata*<sup>2</sup> que también poseen actividad dual anti-VIH<sup>3</sup> y anti-TB. Posteriores modificaciones estructurales llevadas a cabo sobre estas fenilcumarinas han proporcionado compuestos más potentes que los naturales y unas cinco veces más potentes que el fármaco de referencia etambutol.



Calanolida A

Calanolida B

Soulattrolida

Compuestos de *M. pluricostata*

**Agradecimientos:** Proyecto financiado por el MCYT (SAF 2001-0037-CO4); desarrollado en el ámbito de Cooperación Iberoamericana del Programa **CYTED** (SubPrograma X, PROGRAMA X.11 PIBATUB)

<sup>1</sup>Xu Z.Q., Barrow W.W., Suling W.J., Westbrook L., Barrow E., Lin Y.M., Flavin M.T. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 1199-207.

<sup>2</sup>López-Pérez J.L., Olmedo D.A., Del Olmo E., Vásquez Y., Solís P.N., Gupta M.P., San Feliciano A. *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 369-73.

<sup>3</sup>Márquez N., Sancho R., Bedoya L.M., Alcami J., Lopez-Perez J.L., San Feliciano A., Fiebich B.L., Muñoz E. *Antiviral Res.* **2005**, *66*, 137-45.

## SÍNTESIS DE TRISACÁRIDOS HÍBRIDOS

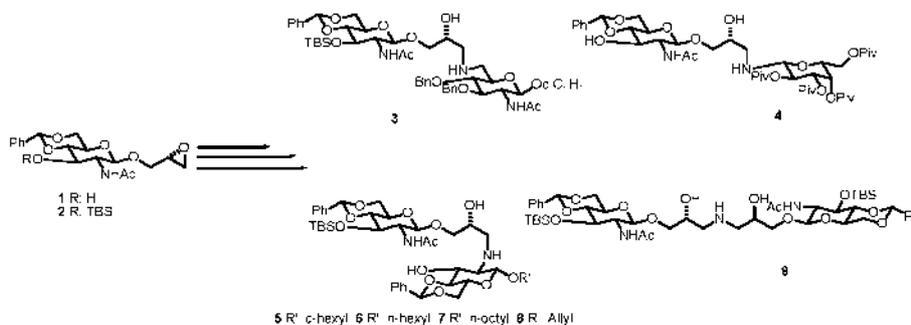
José M. Vega Pérez, José I. Candela, Eugenia Blanco, Margarita Vega, Felipe Alcudia y Fernando Iglesias Guerra

*Departamento de Química Orgánica y Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad de Sevilla, 41071 Sevilla*

Las porciones de carbohidratos de los glicoconjugados juegan un papel esencial en muchos procesos de reconocimiento biológico tales como adhesión celular, inflamación, respuesta inmune e infecciones virales/bacterianas.<sup>1</sup> Dado que la síntesis de estos glicoconjugados presenta una gran complejidad, resultaría interesante sintetizar estructuras más sencillas que nos permitieran estudiar las interacciones anteriormente mencionadas.

En nuestro grupo de investigación recientemente hemos desarrollado una estrategia para acceder a un amplio rango de compuestos derivados del glicosil glicidol estereoquímicamente puros,<sup>2</sup> a través de una oxidación estereoselectiva de alquénil glicósidos. Pensamos que dichos derivados podrían ser utilizados como donadores de glicosilo para la síntesis de oligosacáridos poco frecuentes tras su reacción con aceptores de glicosilo tales como 1-amino-1-desoxi, 2-amino-2-desoxi y 6-amino-6-desoxi azúcares o incluso aminoazúcares de mayor complejidad.

Por tanto en esta comunicación presentamos un método general para la síntesis de una nueva clase de trisacáridos híbridos **3-9**, tanto simétricos como no simétricos (esquema 1), que podrían tener un gran interés posterior como transportadores de fármacos tales como el clorambucilo.



Esquema 1

**Agradecimientos:** Agradecemos al Ministerio de Educación y Ciencia por la concesión del proyecto CTQ2004-1057

<sup>1</sup>Fukuda, M.; Hindsgaul, O. In *Molecular Glycobiology*; Eds.; Oxford University Press: New York, 1994.

<sup>2</sup>Vega-Pérez, J.M.; Candela J.I.; Blanco E.; Iglesias-Guerra, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2471–2483.

## ESTEREOQUÍMICA DE LA EPOXIDACIÓN DE DIVERSOS AL QUENIL DERIVADOS DE AZÚCAR. INFLUENCIA DEL SUSTITUYENTE

Felipe Alcudía, Margarita Vega, Fernando Iglesias Guerra, José I. Candela, Eugenia Blanco, José M. Vega Pérez

*Departamento de Química Orgánica y Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad de Sevilla, 41071 Sevilla*

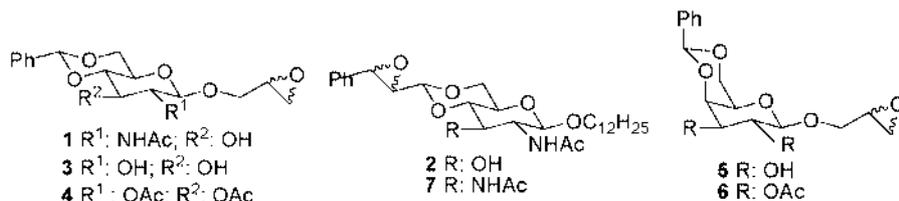
Debido al importante papel de los oxiranos como intermediarios en la síntesis asimétrica de compuestos quirales 1,2-difuncionalizados, una parte de nuestra línea de investigación está centrada en la epoxidación estereoselectiva de olefinas empleando carbohidratos como auxiliares quirales. Los epoxicompuestos quirales obtenidos son empleados como precursores de diversos compuestos biológicamente activos, tales como sistemas transportadores de agentes alquilantes, isoserinas modificadas, etc.

Los epóxidos derivados de alquenil glucopiranosídeos **1** y alquenil acetales **2** preparados por reacción con *m*-CPBA se obtienen con elevados excesos diastereoisoméricos. El grupo acetamido presente en el precursor de **1** y el hidroxilo en el de **2** juegan un papel determinante en el stereocontrol del proceso, debido a la formación de un puente de hidrógeno con el peroxiácido en el estado de transición.<sup>1,2</sup>

Presentamos aquí nuestros resultados preliminares en la epoxidación con *m*-CPBA de derivados de alil glucosa, obteniendo **3** y **4**. El reemplazo del grupo acetamido en **1** por un grupo hidroxilo o su acetil derivado, proporciona un curso estereoquímico diferente.

De forma similar al reemplazar el hidroxilo en **2** por un grupo acetamido, compuesto **7**, apreciamos diferencias en la estereoquímica del proceso.

La relación entre la configuración del carbono 4 del azúcar y el patrón estereoquímico del proceso se estudió al sintetizar los compuestos **5** y **6**.



**Agradecimientos:** Al Ministerio de Educación y Ciencia y al programa FEDER (CTQ2004-1057)

<sup>1</sup> Vega-Pérez, J.M.; Vega, M.; Blanco, E.; Iglesias-Guerra, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3617-3666 y referencias citadas.

<sup>2</sup> Peter, M.G.; Boldt, P.C.; Petersen, S. *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 1275-1279

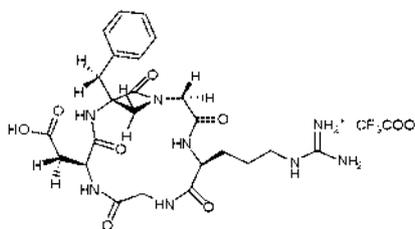
## CICLO[Arg-Gli-Asp-( $\beta$ -LACTAMA)]: ACTIVIDAD INHIBITORIA DE ANGIOGÉNESIS

Claudio Palomo Nicolau<sup>a</sup>, Jesús M<sup>a</sup> Aizpurua Iparragirre<sup>a</sup>, José I. Ganboa<sup>a</sup>,  
José Luis Castrillo<sup>b</sup>, Iraida Loinaz<sup>a</sup>

<sup>a</sup>UPV/EHU, Departamento de Química Orgánica I, Facultad de Química, Paseo Manuel de Lardizabal s/n, 20.018, San Sebastian.. <sup>b</sup>CBM "Severo Ochoa" Universidad Autónoma de Madrid, Cantoblanco 28040 Madrid.

La formación de las metástasis desde el tumor primario, así como los procesos de angiogénesis asociados al crecimiento tumoral, pueden ser inhibidos mediante anticuerpos que bloqueen el centro activo de las integrinas o mediante peptidomiméticos de pequeño tamaño que actúan como ligandos de estos receptores. La respuesta de un gran número de integrinas se puede inhibir mediante la utilización de pequeños péptidos que poseen la secuencia Arg-Gli-Asp (RGD) como base de reconocimiento por el receptor. La incorporación de esta secuencia a péptidos cíclicos y lineales ha dado como resultado la obtención de inhibidores de integrinas potentes y selectivos<sup>1</sup>.

Nuestro grupo de investigación ha descrito la utilización de  $\beta$ -lactamas como betágenos de tipo II<sup>2</sup> en una secuencia peptídica de cadena abierta. El diseño consiste en la unión del átomo de carbono C (i+1) y el átomo de nitrógeno del residuo i+2 de un tetrapéptido lineal mediante un puente metileno<sup>3</sup>.



La combinación de estos resultados con la reconocida capacidad del tripéptido RGD para inhibir la respuesta biológica de las integrinas, nos ha conducido al diseño del siguiente ciclopentapéptido  $\beta$ -lactámico: Este compuesto que se obtiene fácilmente por síntesis peptídica convencional, muestra excelentes resultados de actividad biológica<sup>4</sup>.

Los ensayos "in vitro" de inhibición de la adhesión y del crecimiento celular utilizando células endoteliales humanas HUVEC, junto a los ensayos "in vivo" con ratones "xenograph" inmunodeprimidos, revelan actividad a concentración micromolar ligeramente superior al producto de referencia en esta área: Cilengitide<sup>5</sup>. Por otra parte, en los ensayos preliminares "in vivo" se detecta una relación directa entre la disminución del tamaño del tumor y la cantidad de ciclopéptido administrada, así como la inhibición de los marcadores génicos de la angiogénesis.

<sup>1</sup>Shimaoka M. y col. *Nature Reviews* **2003**, 2, 703.. Kessler H. y col. *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 4166.

<sup>2</sup>*Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 3056

<sup>3</sup>Palomo C. y col. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 16243

<sup>4</sup>J.M. Aizpurua, J.I. Ganboa, C. Palomo, I. Loinaz, J.I. Miranda Patente PCT/ES2004/000481.

<sup>5</sup>Ciclo-[Arg-Gli-Asp-D-Phe-N(Me)-Val], Kessler H y col. *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 3033.

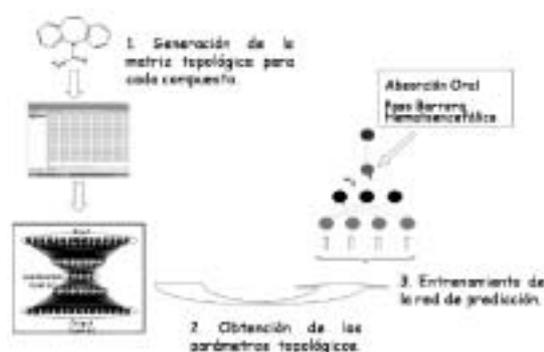
## APLICACIÓN DE REDES NEURONALES ARTIFICIALES A PROBLEMAS DE LA QUÍMICA MÉDICA

Ángela Guerra<sup>a</sup>, Nuria Eugenia Campillo<sup>a</sup>, Juan Antonio Páez<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Instituto de Química Médica (CSIC), Juan de la Cierva 3, 28006 Madrid

Las Redes Neuronales Artificiales (RNAs) son una herramienta muy útil en la solución de problemas de la Química Orgánica, especialmente en el campo de la Química Médica y son empleadas tanto para la predicción de propiedades, ya sean fisicoquímicas o farmacocinéticas, como en la predicción de la actividad biológica de nuevos compuestos. De este modo, los modelos de RNAs se integran dentro de los estudios QSPR y QSAR, siendo la codificación de las estructuras y los métodos matemáticos empleados lo que comporta las principales diferencias metodológicas<sup>1</sup>.

En el IQM se ha desarrollado un programa llamado CODES basado en redes neuronales para la definición de moléculas desde un punto de vista topológico<sup>2</sup>. En la figura se esquematiza la metodología seguida para el establecimiento de QSPR mediante el uso de RNAs.



En el presente trabajo se emplea esta metodología para la predicción de propiedades ADMET tales como la absorción oral y el paso de la barrera hematoencefálica de un grupo de moléculas químico y biodiversas.

**Agradecimientos:** Queremos agradecer la dedicación de Emilia Bayo, que ha contribuido en gran medida al desarrollo de este trabajo.

<sup>1</sup>Peterson, K.L. In *Reviews in Computational Chemistry*; Lipkowitz, K. H. and Boyd, D. B., Ed.; Wiley-VCH: New York, 2000, vol. 16; pp 53-140.

<sup>2</sup>Ochoa, C.; Rodríguez, J.; Rodríguez, M.; Chana, A.; Stud, M.; Alonso-Villalobos, P.; Martínez-Grueiro, M. M. *Med. Chem. Res.* **1998**, 7, 530.

®CODES: idea original del Prof. Manfred Stud (CSIC).

## APLICACIÓN DE LA DISPERSIÓN EN FASE SÓLIDA PARA LA DETERMINACIÓN DE NUEVAS DROGAS FARMACÉUTICAS EN CEREBRO DE RATA

L.A. Berrueta<sup>a</sup>, M.B. Sánchez<sup>a</sup>, I. Crespo-Ferrer<sup>a</sup>, B. Gallo<sup>a</sup>, F. Vicente<sup>a</sup>,  
M.L. Lucero<sup>b</sup>, y A. Orjales<sup>b</sup>.

<sup>a</sup>*Departamento de Química Analítica, Facultad de Ciencia y Tecnología, Universidad del País Vasco, Apartado de Correos 644, 48080 Bilbao, España.*

<sup>b</sup>*FAES FARMA, S. A., Departamento de Investigación, Apartado de Correos 555, 48080 Bilbao, España.*

Los métodos para separar compuestos de matrices biológicas, tales como tejidos o excrementos, comienzan frecuentemente con un proceso diseñado para destruir la estructura general de la muestra (mezcla mecánica o molienda con abrasivos). La sonicación y la adición de reactivos químicos surfactantes o enzimas puede ayudar a obtener una mezcla homogénea apropiada. La extracción líquido-líquido, extracción en fase sólida, extracción en contracorriente, centrifugación y/o cromatografía de columna se usan para purificar estas mezclas homogéneas antes de su introducción en los sistemas cromatográficos. Estos procesos de limpieza o purificación, son generalmente muy laboriosos gastando gran cantidad de reactivos y tiempo. A menudo, el gran número de manipulaciones conduce a una baja recuperación.

Para reducir el número de etapas en la limpieza de la muestra son necesarias técnicas más eficaces. En este sentido, la “Matriz de Dispersión en Fase Sólida (MSPD)” puede ser una ayuda importante para el tratamiento previo de muestras biológicas sólidas ó semisólidas. Esta técnica utiliza la molienda de la muestra con sorbentes sólidos de sílice (C<sub>18</sub> y otros), empaquetamiento de la muestra dentro de una “jeringuilla de columna cilíndrica”, lavado con un disolvente adecuado, elución y reconstitución con otro disolvente, para la inyección posterior directa en el cromatógrafo.

En este trabajo, presentamos un procedimiento MSPD para la determinación por cromatografía líquida de drogas farmacéuticas, F-98214-TA, en cerebro de rata y perro. Han sido estudiados los efectos en la recuperación de las variables empíricas tales como la naturaleza del sorbente y disolventes de elución y reconstitución así como el volumen necesario de los mismos.

Las recuperaciones más altas se alcanzaron usando un sorbente C<sub>18</sub> encapsulado, 2 x 10 ml de metanol puro como solvente de lavado y 8 ml de disolución de NH<sub>3</sub> en MeOH al 1,8% (m/v) como líquido de elución. Los extractos se evaporaron hasta sequedad y se reconstituyeron en fase móvil. El análisis se realizó por HPLC/MS equipado con una columna Discovery RP-amida C16.

El método empleado para análisis de F-98214-TA en cerebro de rata y perro, permite alcanzar recuperaciones del 69,5% en un rango de concentraciones (5-500 ng/g), con valores de precisión (intradías < 3% y entredías < 15%).

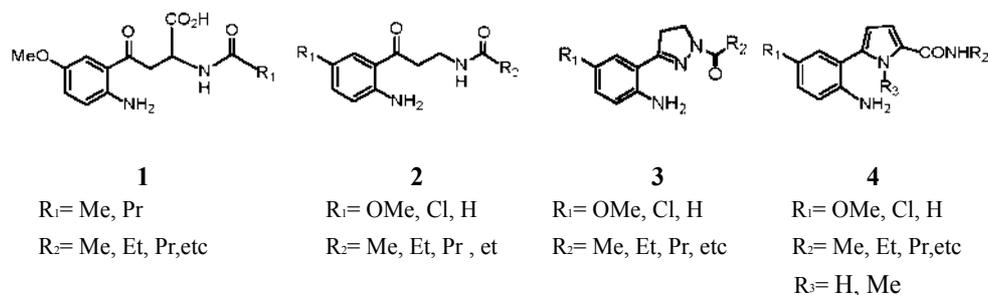
## SÍNTESIS Y EVALUACIÓN BIOLÓGICA DE NUEVOS DERIVADOS PIRRÓLICOS FRENTE A ÓXIDO NÍTRICO SINTASA

Luisa C. López Cara,<sup>a</sup> María D. Carrión Peregrina,<sup>a</sup> M. Encarnación Camacho Quesada,<sup>a</sup> Antonio J. Entrena Guadix,<sup>a</sup> Miguel A. Gallo Mezo,<sup>a</sup> Antonio Espinosa Úbeda,<sup>a</sup> Darío Acuña Castroviejo,<sup>b</sup> Víctor Tapias Molina<sup>b</sup>.

<sup>a</sup>Departamento de Química Farmacéutica y Orgánica, Universidad de Granada, 18071 Granada, España. <sup>b</sup>Departamento de Fisiología, Instituto de biotecnología, Universidad de Granada, 18071 Granada, España.

Con anterioridad nuestro equipo ha descrito una serie de derivados kinurenínicos **1**,<sup>1</sup> kinurenamínicos **2**<sup>2</sup> y análogos de estos últimos con estructura fenilpirazolílica **3**,<sup>3</sup> que han mostrado ser inhibidores potentes y selectivos de la isoforma neuronal de NOS. A partir de ellos hemos desarrollado un modelo de farmacóforo de nNOS.<sup>1,3</sup> Con objeto de seguir avanzando y profundizando en el estudio y desarrollo de este modelo presentamos unos nuevos derivados fenilpirrólicos **4**, con notables modificaciones estructurales. La formación del anillo de pirrol en el sistema fenilpirrólico de estos derivados se ha llevado a cabo mediante la reacción de Hemetsberger.<sup>4</sup>

Estos nuevos compuestos también han sido ensayados frente a iNOS y nNOS, mostrando valores diferentes frente a las dos isoformas de la NOS,



<sup>1</sup> Camacho, E.; León, J.; Carrión, A.; Entrena, A.; Escames, G.; Khaldy, H.; Acuña-Castroviejo, D.; Gallo, M. A.; Espinosa, A. Inhibition of nNOS Activity in Rat Brain by Synthetic Kynurenes: Structure-Activity Dependence. *J. Med. Chem.*, **2002**, 45, 263-274.

<sup>2</sup> Velasco, G. Kinurenaminas y Productos Reaccionados Activos en El Sistema Nervioso Central. *Tesis Doctoral*. Universidad de Granada. **2002**.

<sup>3</sup> Camacho, M. E.; León, J.; Entrena, A.; Velasco, G.; Carrión, M. D.; Escames, G.; Vivó, A.; Acuña, D.; Gallo, M. A.; Espinosa, A. 4,5-dihydro-1H-pyrazole Derivatives with Inhibitory nNOS Activity in Rat Brain: Synthesis and Structure-Activity Relationships. *J. Med. Chem.*, **2004**, 47, 5641-565.

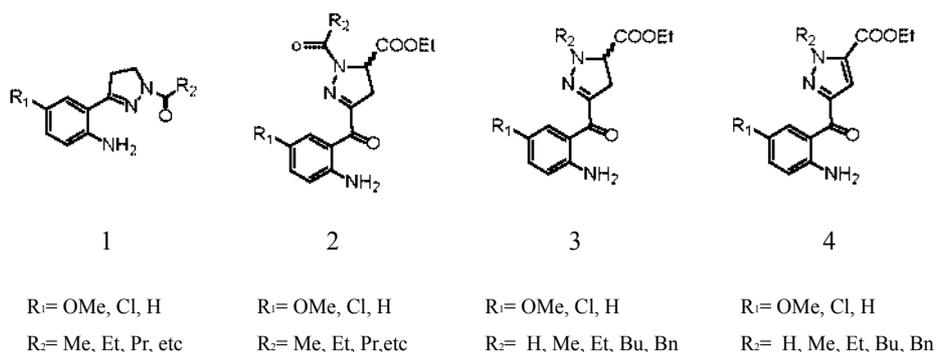
<sup>4</sup> Hemetsberger, H.; Knittel, D. Synthese und Thermolyse von  $\alpha$ -Azidoacrylestern. *Monatshefte für Chemie*, **1972**, 103, 194-204.

## NUEVOS DERIVADOS BENZOILPIRAZÓLICOS COMO INHIBIDORES DE ÓXIDO NÍTRICO SINTASA

Luisa C. López Cara<sup>a</sup>, María D. Carrión Peregrina<sup>a</sup>, M. Encarnación Camacho Quesada<sup>a</sup>, Antonio J. Entrena Guadix<sup>a</sup> Miguel A. Gallo Mezo<sup>a</sup>, Antonio Espinosa Úbeda<sup>a</sup>, Darío Acuña Castroviejo<sup>b</sup>, Víctor Tapias Molina<sup>b</sup>.

<sup>a</sup>Departamento de Química Farmacéutica y Orgánica, Facultad de Farmacia, Campus de Cartuja s/n, 18071 Granada (España). <sup>b</sup>Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Avda. Madrid s/n, 18071 Granada (España).

La inhibición selectiva de alguna de la isoformas de la NOS (nNOS e iNOS), ha sido objeto de numerosas investigaciones, debido a que existen desórdenes de características fisiopatológicas diferentes en los que es una isoenzima la que se implica mayoritariamente. Con anterioridad nuestro equipo ha descrito compuestos con estructura fenilpirazolinica **1** selectivos frente a nNOS<sup>1</sup> y compuestos con estructura general benzoilpirazolinica acilados en posición 1 del anillo de pirazol **2**<sup>2</sup> selectivos de la isoforma inducible iNOS.



Ahora hemos desarrollado y ampliado este grupo de compuestos con la síntesis de estructuras benzoilpirazolinicas **3** y benzoilpirazólicas **4**, alquiladas en posición 1 del heterociclo, con el fin de seguir avanzando en el estudio del comportamiento inhibitorio de estas moléculas. El método empleado en la formación del sistema benzoilpirazolinico es la reacción de cicloadición 1,3-dipolar<sup>2</sup>. Los nuevos compuestos **3** y **4** sintetizados muestran valores diferentes de inhibición frente a las distintas isoformas de la NOS.

<sup>1</sup> Camacho, M. E.; León, J.; Entrena, A.; Velasco, G.; Carrión, M. D.; Escames, G.; Vivó, A.; Acuña, D.; Gallo, M. A.; Espinosa, A. 4,5-dihydro-1*H*-pyrazole Derivatives with Inhibitory nNOS Activity in Rat Brain: Synthesis and Structure-Activity Relationships. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 5641-5650.

<sup>2</sup> Carrión, M. D.; Camacho, M. E.; León, J.; Escames, G.; Tapias, V.; Acuña, D.; Gallo, M. A.; Espinosa, A. Synthesis and iNOS/nNOS Inhibitory Activities of New Benzoylpyrazoline Derivatives. *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 4051-4069.

## APLICACIONES DE LAS CICLOADICIONES [3+2] A LA SÍNTESIS DE DESINTEGRINAS CON ACTIVIDAD ANTIMETASTÁTICA

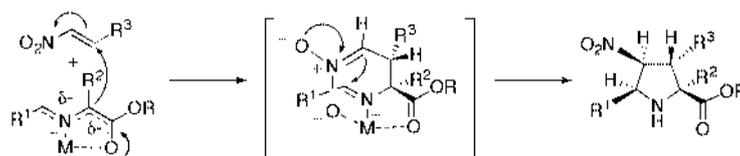
Aizpea Zubia<sup>a</sup>, Lorea Mendoza<sup>b</sup>, Silvia Vivanco<sup>c</sup>, Eneko Aldaba<sup>c</sup>, Teresa Carrascal<sup>b</sup>, Begoña Lecea<sup>c</sup>, Ana Arrieta<sup>c</sup>, Tahl Zimmerman<sup>a</sup>, Fernando Vidal<sup>c</sup> y Fernando P. Cossío<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), 28029 Madrid

<sup>b</sup> Dominion Pharmakine Ltd., 48170 Zamudio

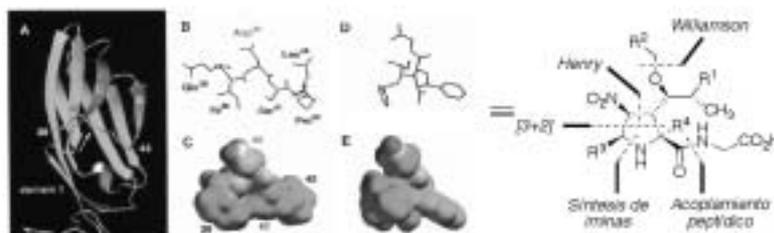
<sup>c</sup> Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea

Estudios llevados a cabo en nuestro laboratorio<sup>1</sup> han mostrado que la reacción entre alquenos  $\pi$ -deficientes y azometinos tiene lugar a través de mecanismos por etapas, consistiendo en una reacción en tándem de tipo Henry-Michael con stereocontrol endo (Esquema 1):



Esquema 1

Esta metodología se ha extendido<sup>2</sup> a la síntesis de moléculas del tipo **1** (Figura 1), que mimetizan las propiedades del loop activo de VCAM-1, ligando natural de la integrina VLA-4. La actividad antimetastática y antiadhesiva de los compuestos **1** ha sido demostrada in vitro e in vivo en un modelo animal de metástasis hepática de melanoma B16M, cuya vinculación a la interacción VLA-4/VCAM-1 es conocida.



**Figura 1.** (A): Diagrama del dominio 1 de VCAM-1. (B): Estructura del loop activo de VCAM-1, responsable de su unión a VLA-4. (D) Estructura general de los inhibidores sintéticos. (C) y (E): Potenciales electrostáticos proyectados sobre la densidad electrónica del *loop activo* (C) y un inhibidor (E), mostrando la similitud entre ambos.

<sup>1</sup> Vivanco, S.; Lecea, B.; Arrieta, A.; Prieto, P.; Morao, I.; Linden, A.; Cossío, F. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6078.

<sup>2</sup> (a) Mendoza, L.; Cossío, F. P.; Zubia, A.; Vivanco, S.; Carrascal, T.; Vidal-Vanaclocha, F. *Clin. Cancer Res.* **2003**, *9*, 61858. (b) Cossío, F. P.; Zubia, A.; Vivanco, S.; Vidal-Vanaclocha, F.; Mendoza, L. *Pat. Esp.*, **2003**, No. Reg. 200300837. (c) Zubia, A.; Mendoza, L.; Vivanco, S.; Aldaba, E.; Carrascal, T.; Lecea, B.; Arrieta, A.; Zimmerman, T.; Vidal-Vanaclocha, F.; Cossío, F. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2903.



## **RELACIÓN DE PARTICIPANTES**



## PARTICIPANTES

Abad Reyes, José André	<b>O-11</b>
Abeijón Martínez, Paula	C-43, <b>O-1</b>
Alcaide Alañón, Benito	
Alcudia González, Felipe	C-90, <b>C-91</b> , O-6
Aldana Moraza, Ignacio	C-73, C-74, C-75, C-76, C-77, C-78, C-79, C-80, <b>CI-2</b> , O-12
Alías Niño, Miriam	<b>C-56</b>
Alonso Cascón, María Mercedes	
Alonso de Diego, Sergio Alvar	<b>C-5</b> , <b>C-6</b>
Andrés Gil, José Ignacio	<b>CP-3</b>
Andreu Martínez, David	
Aranda Fernández-Nespral, Reyes	C-28, <b>C-29</b>
Arce García, Mariana Paula	<b>C-55</b>
Arévalo Aldaba, Eneko	C-97
Arribas Mocoroa, Enrique María	
Arrieta Ayestarán, Ana	C-97
Avendaño López, María del Carmen	<b>C-33</b> , C-34
Ayerbe Díaz, Mirari	
Badía Urrestarazu, María Dolores	C-69, C-70, C-71, O-7
Baeza García, José Luis	<b>C-18</b>
Barceló Caldas, María	<b>C-28</b>
Benhamú Salama, Bellinda	C-53, O-15
Berrade Urbano, Luis	<b>C-75</b>
Betanzos Avellaneda, Mónica	<b>C-60</b>
Blanco García, Damián	O-8
Bonache de Marcos, María Ángeles	<b>C-1</b> , C-56
Bonache de Marcos, María Cruz	C-3, C-17, <b>O-2</b>
Bordell Martín, Maravillas	
Boto Castro, Alicia	C-30, C-31
Caamaño Santos, María Olga	C-50, C-51, <b>C-52</b>
Caballero Salvador, Esther	<b>C-21</b> , C-22, C-23
Caignard, Daniel-Henri	
Camarasa Rius, María José	C-2, C-3, C-8, C-9, C-17, O-2
Camarero García, Cristina	<b>C-63</b>
Campillo, Mercedes	C-53, O-15
Campos Rosa, Joaquín María	C-13, <b>C-14</b> , C-15, C-16, C-66

Cano Ramos, Carolina	
Carro Santos, Laura	C-28
Casanova Malpica, Elena	C-8
Castaño Calduch, Tania	<b>C-82</b>
Castillo Nieto, Juan Carlos del	
Castro de la Osa, Sonia de	<b>C-2</b>
Castro Morera, Ana	C-82, O-10
Ceras Arrese, Javier	C-74, C-76
Cirauqui Díaz, Nuria	C-74, C-76
Cisneros Trigo, José Antonio	
Cordeiro Machado, Alessandra	<b>C-17, O-2</b>
Correa Navarro, Arkaitz	<b>O-16</b>
Cruz López, Olga María	<b>C-16</b>
Cuesta Elósegui, María Elena de la	C-33
Cumella Montánchez, Jose María	
Delgado Cirilo, Antonio	C-10
Díaz Gavilán, Mónica	C-14, <b>C-15</b>
Díez Pascual, Anna	
Domínguez Pérez, Esther	C-32, C-45, <b>C-46, C-47</b> , C-48, C-49, O-16
Domínguez Seglar, José Francisco	C-11, C-12
Egea de Esteban, Paula	<b>C-75</b>
Entrena Guadix, Antonio José	C-13, C-16, C-66, C-95, C-96, <b>O-5</b>
Familiar Silva, Olga	<b>C-9</b>
Fernández Bachiller, María Isabel	<b>C-4</b>
Fernández Fernández, Cristina	<b>C-20</b>
Fernández Fernández, Isabel	
Fernández Gadea, Francisco Javier	<b>CP-2</b>
Fernández González, Franco	C-40, C-41, C-42, C-43, C-50, C-51, C-52, O-1
Fernández Masaguer, Christian	C-28, C-29
Fuente Mendizábal, Tania de la	<b>O-15</b>
Galiano Ruiz, Silvia	<b>C-74, C-75, C-76</b>
Galindo Ángel, Javier	<b>C-11, C-12</b>
Gallardo Naranjo, Juan Antonio	<b>C-30</b>
Gamboa Landa, José Ignacio	<b>C-92</b>
García Álvarez, Isabel	<b>O-9</b>
García Cadenas, Ana Esther	<b>C-24, C-25</b> , C-37, C-38

García García, Mario Alberto	<b>O-13</b>
García García, Pablo Anselmo	<b>C-26</b> , C-27
García López, María Teresa	C-1, C-5, C-6, C-7, C-18
García Mera, Xerardo Xusto	<b>C-40</b> , C-41
García Romero, Marcos Daniel	C-43, C-50, <b>C-51</b> , C-52
Gargallo Viola, Domingo	<b>CI-3</b>
Gil Ayuso-Gontán, Carmen	C-33, C-82, <b>O-10</b>
Gómez Ovalles, Ángel	
Gómez Pacios, María Generosa	C-50, <b>C-86</b> , <b>C-87</b>
Gómez San Juan, Asier	
Gómez Vidal, José Antonio	C-11, C-12
González Muñiz, Rosario	C-1, C-5, C-6, C-18, C-56
González Muñoz, Gema Cristina	
González Vera, Juan Antonio	<b>C-7</b>
Gonzalo Gorostiza, Ana	<b>C-61</b>
Goya Laza, Pilar	C-20
Gradillas Nicolás, Ana	
Grijalvo Torrijo, Santiago	<b>C-10</b>
Guerra Álvarez, Ángela	<b>C-93</b>
Hernández Mesa, Dácil	<b>C-31</b>
Hernando García, Juan	<b>O-14</b>
Herranz Herranz, Rosario	C-5, C-6, C-7
Iglesias Guerra, Fernando	C-90, C-91, <b>O-6</b>
Inés Tejedor, Blanca	<b>C-48</b> , <b>C-49</b>
Jagerovic, Nadine	C-20
Jimeno Herranz, María Luisa	C-5, C-6, O-2
Juanenea Irurueta, Laura	C-74, <b>C-76</b>
Lage Medina, Sergio	<b>C-64</b>
Leal Eguiluz, Nerea	<b>C-85</b>
Lecea Arana, Begoña	C-97
Lete Expósito, Esther	C-63, C-64, C-65
López Cara, Luisa Carlota	<b>C-95</b> , <b>C-96</b>
López Cobeñas, Alberto Enrique	
López Ortega, Beatriz	C-59, <b>O-3</b>
López Otín, Carlos	<b>CP-inaugural</b>
López Pérez, José Luis	C-24, C-25, C-36, C-37, C-38, <b>C-88</b> , <b>C-89</b> , O-11
López Rodríguez, María Luz	C-53, <b>CI-1</b> , O-15,

López Santamaría, María del Carmen	<b>C-42</b> , C-50
Lucero de Pablo, María Luisa	C-60, C-61, C-85, C-94
Marín López, Adoración	C-73, C-77, C-78, <b>C-79</b> , C-80, <b>O-12</b>
Martínez Estibalez, Unai	<b>C-65</b>
Martín-Fontecha Corrales, María del Mar	
Mateo Mateos, Carmen	C-54, <b>C-72</b> , C-83
Matía Martín, Paz	C-84, O-14
McGuigan, Chris	<b>CP-5</b>
Medarde Agustín, Manuel	C-21, C-22, C-23, C-54, C-72, C-83
Medina Muñoz, Rocío Almudena	
Monge Vega, Antonio	C-73, C-74, C-75, C-76, C-77, C-78, C-79, C-80, O-12
Morales Aguilera, Melvin Manuel	C-40, <b>C-41</b>
Mormeneo Julián, David	
Mosquera Pestaña, Ramón	C-57, C-58, <b>C-59</b> , O-3
Muñoz Muriedas, Jordi	<b>O-8</b>
Nieto López, Ofelia	O-9
Núñez Carretero, María del Carmen	<b>C-13</b> , C-14
Ocejo López de Guereña, Marta	<b>C-71</b>
Olivera Tizne, Roberto	<b>C-57</b> , <b>C-58</b> , C-59, O-3
Olmo Fernández, Esther del	C-24, C-25, <b>C-36</b> , <b>C-37</b> , C-38, C-88, C-89, O-11
Orjales Venero, Aurelio	C-16, C-57, C-58, C-59, C-60, C-61, C-85, C-94, O-3
Otaegui Ansa, Dorleta	
Palomo Nicolau, Claudio	C-92, <b>CP-clausura</b>
Pampín Casal, Carme	
Pardo Carrasco, Leonardo	C-53, O-15
Pardo Gutiérrez del Cid, María del Carmen	
Pascual-Teresa Fernández, Beatriz de	<b>C-62</b> , O-13
Pazos Carro, Ángel	<b>CP-1</b>
Peláez Lamamie de Clairac Arroyo, Rafael	C-54, C-72, <b>C-83</b>
Pérez Castro, Isabel	C-42, <b>C-50</b>
Pérez de Vega, María Jesús	C-1, C-5, C-6, C-18
Pérez López, Ana María	C-11, <b>C-12</b>
Pérez Medina, Carlos	<b>C-19</b>
Pérez Pérez, María Jesús	C-8, C-9, O-2
Pérez Silanes, Silvia	<b>C-73</b> , C-74, C-75, C-76, C-77, C-80, O-12
Puebla Ibáñez, Pilar	C-21, <b>C-22</b>
Puig Durán, Carlos	

Quesada del Sol, Ernesto	C-17, O-2
Quintana Ruiz, Jordi	
Quintela López, Jose María	<b>C-35</b>
Ramos González, Ana	C-62, O-13
Raviña Rubira, Enrique	C-28, C-29, <b>C-44</b>
Reviriego Picón, Felipe	
Reyes Martín, Efraím	<b>C-69, C-71, O-7</b>
Rodríguez Franco, María Isabel	C-4, C-39
Rodríguez Martín, José Juan	C-62, O-13
Rojo Manteca, María Victoria	C-26, <b>C-27</b>
Roldós Serrano, Virginia	O-13
Romañach Ferrer, Magali	
Rubio Arrieta, Laura	
Ruiz Gallardo, Nerea	<b>C-70</b>
Saavedra Fernández, Carlos Javier	<b>C-30</b>
Salas Fernández, José Antonio	<b>CP-3</b>
San Feliciano Martín, Arturo	C-24, C-25, C-26, C-27, C-36, C-37, <b>C-38</b> , C-89, O-11
San Félix García, Ana Rosa	<b>O-2</b> , C-3, C-17
Sánchez Martínez de Ilarduya, María Belén	<b>C-94</b>
Sánchez Rodríguez, Isabel	<b>C-81</b>
Sanmartín Grijalba, María del Carmen	<b>C-67, C-68</b>
Sanz Carreras, Ferran	<b>CI-4</b>
Serna Pereda, Sonia	<b>C-32</b> , C-45
Solano Etayo, Beatriz	C-73, C-77, C-78, C-79, <b>C-80</b> , O-12
Soler Juan, Lucía	<b>C-84</b>
Suárez Cortés, Tatiana	<b>O-4</b>
Tomé Escribano, Fernando	C-21, C-22, <b>C-23</b>
Turrado García, Carlos	
Uría Pujana, Uxue	O-7
Urrejola Fresno, Andrea	<b>C-45</b>
Valhondo Falcón, Margarita	<b>C-53</b>
Vara Salazar, Yosú	
Vega Noverola, Salvador	
Vega Pérez, José Manuel	<b>C-90</b> , C-91, O-6
Vicente Cemboráin, Esther	C-73, <b>C-77, C-78</b> , C-79, C-80, O-12
Zubia Olascoaga, Aizpea	<b>C-97</b>