

Biocáncer 5, 2011

# SÍNTESIS Y EVALUACIÓN DE NUEVOS ANTITUMORALES. UNA OPORTUNIDAD PARA EL DESARROLLO Y LA INNOVACIÓN

---

**Fernando García Tellado**

Instituto de Productos Naturales y Agrobiología, CSIC, Departamento de Química Biológica y Biotecnología, Astrofísico Francisco Sánchez 3, 38206 La Laguna, Tenerife, España; Instituto Canario de Investigación del Cáncer, Grupo de Síntesis y Evaluación de Nuevos Antitumorales, Torre Agustín Arévalo- 7ª Planta (PCTT), Avda. de la Trinidad s/n, 38204 La Laguna, Tenerife, España.

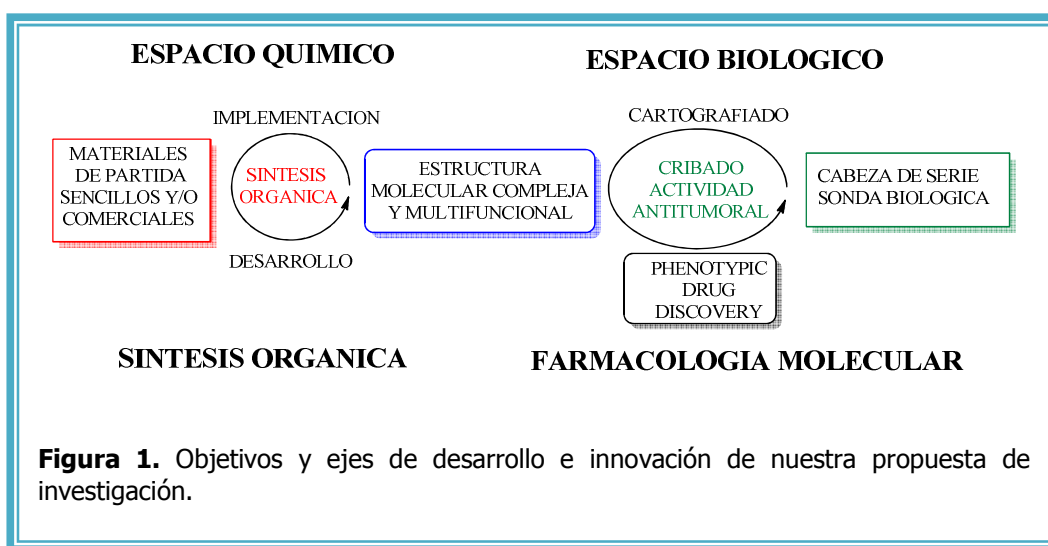
---

## **ÍNDICE:**

- 1. INTRODUCCIÓN:**
  - 2. ORGANOCATÁLISIS A LA INTERFACE ORGÁNICO-AGUA**
  - 3. SÍNTESIS MODULAR Y ORIENTADA A LA DIVERSIDAD DE MOLÉCULAS PEQUEÑAS.**
  - 4. AGRADECIMIENTOS**
  - 5. REFERENCIAS**
-

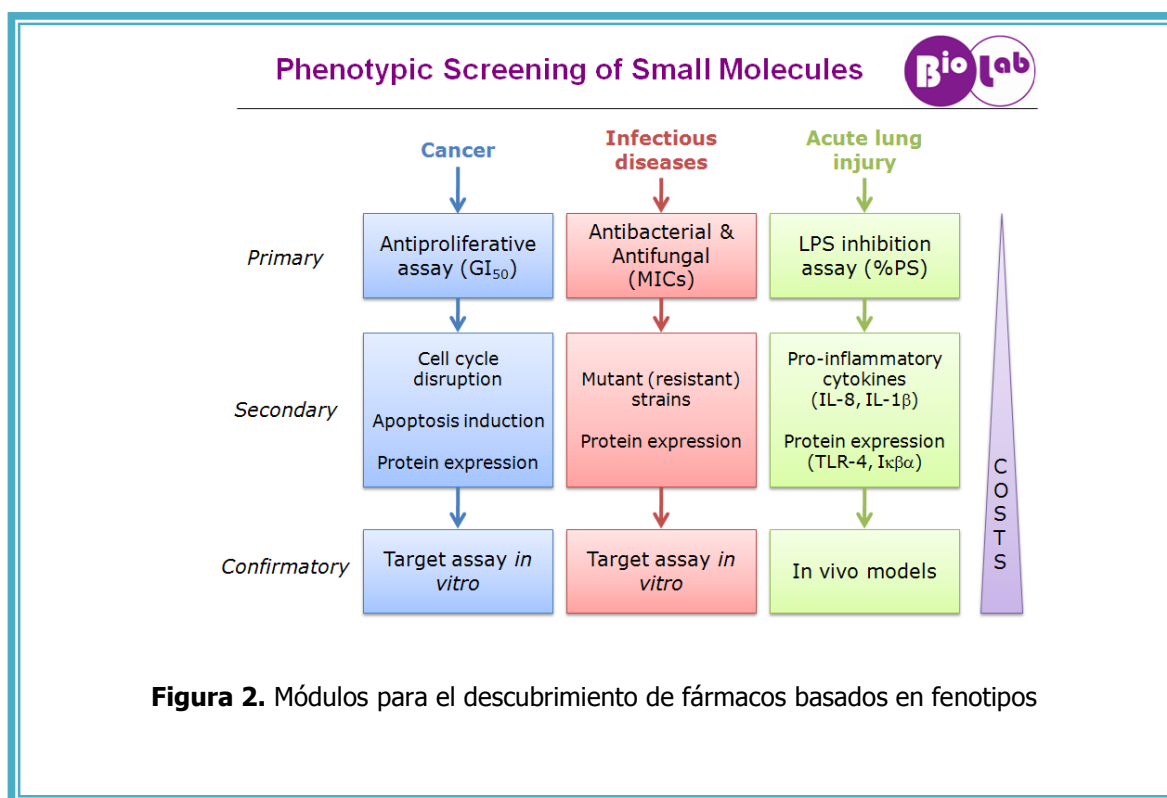
## 1. INTRODUCCIÓN.

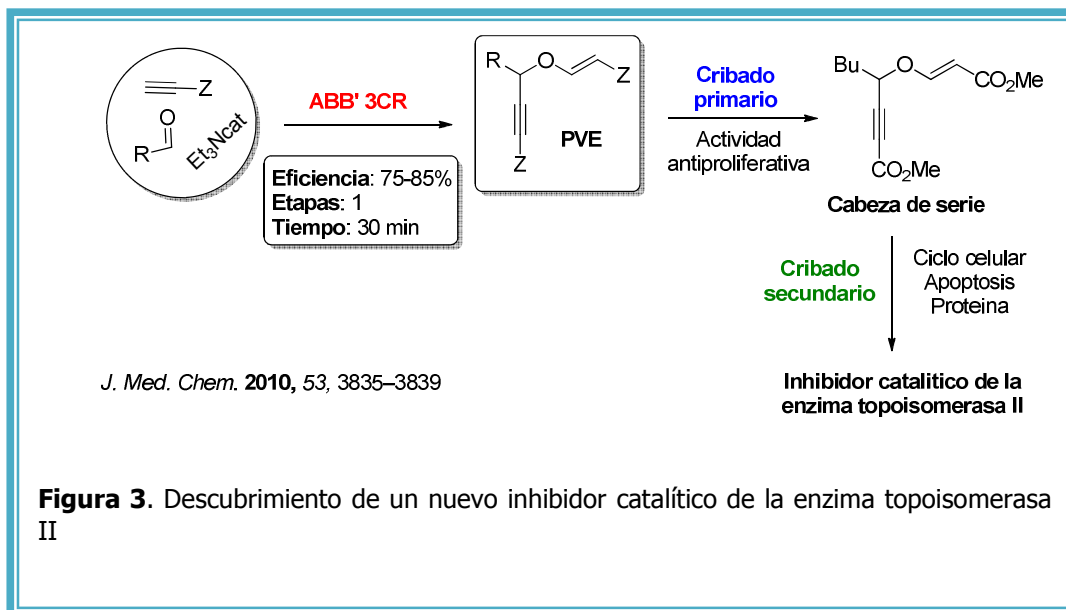
La investigación que hemos venido realizando estos años, como grupo coordinado de investigación adscrito al ICIC, ha estado basada en lo que se conoce como la aproximación de la molécula pequeña en el descubrimiento y desarrollo de fármacos y de sondas químicas. Nuestra propuesta de investigación utiliza la síntesis orgánica y la farmacología molecular como ejes principales de desarrollo e innovación. Desde esta perspectiva, nuestro interés científico ha estado ligado al diseño y desarrollo de metodologías sintéticas nuevas que permitan implementar procesos de construcción molecular de manera eficiente (buen rendimiento global), rápida (no más de algunas horas) y directa (menos de tres etapas sintéticas). Estas metodologías, una vez desarrolladas, las aplicamos tanto a la síntesis de estructuras moleculares nuevas (síntesis orientada a la diversidad), como a la síntesis de productos naturales y homólogos estructurales (síntesis orientada a una molécula). Finalmente, las estructuras moleculares generadas son utilizadas para cartografiar la bioactividad antitumoral en el espacio químico, con el fin de encontrar nuevos cabeza de serie para el desarrollo de nuevos antitumorales o sondas biológicas de interés biomédico (Figura 1).



La hipótesis de trabajo que hemos manejado en los proyectos que hemos ido desarrollando en estos años ha estado sustentada en nuestra dilatada experiencia tanto en el campo de la síntesis orgánica como en el de la farmacología molecular. En cuanto a la síntesis orgánica, nuestros descubrimientos más innovadores vienen de las áreas de la catálisis química (metálica y orgánica), de la química dominó (multicomponente) y de la química orgánica en la

interface orgánico-agua, así como de sus extensiones a la síntesis de moléculas orgánicas de pequeño tamaño. Éstas incluyen, entre otras, productos naturales y sus homólogos, motivos estructurales privilegiados y estructuras sintéticas de *novo*. En cuanto al área de la farmacología molecular, nuestro grupo ha desarrollado módulos de cribado para cáncer, enfermedades infecciosas y pulmón basados en la aproximación denominada "Phenotypic Drug Discovery" (descubrimiento de fármacos basados en fenotipos) (Figura 2). Los módulos son complementarios y se ejecutan en paralelo. Hasta el momento, hemos cribado unas 2.000 moléculas orgánicas con diferentes patrones de diversidad estructural y diferentes perfiles de actividad biológica. Fruto de estos esfuerzos ha sido, entre otros, el descubrimiento de un nuevo inhibidor catalítico de la enzima topoisomerasa II (1), utilizando una pequeña librería molecular de propargil vinil éteres (PVEs) construida utilizando el nuevo concepto de reacción tricomponente **ABB'** (2), diseñado y desarrollado por nuestro grupo de investigación (Figura 3). La reacción construye unidades de PVE de forma directa (1 sola etapa), eficiente (75-90%) y rápida (30 min) a partir de reactivos comerciales y en condiciones organocatalíticas (3).

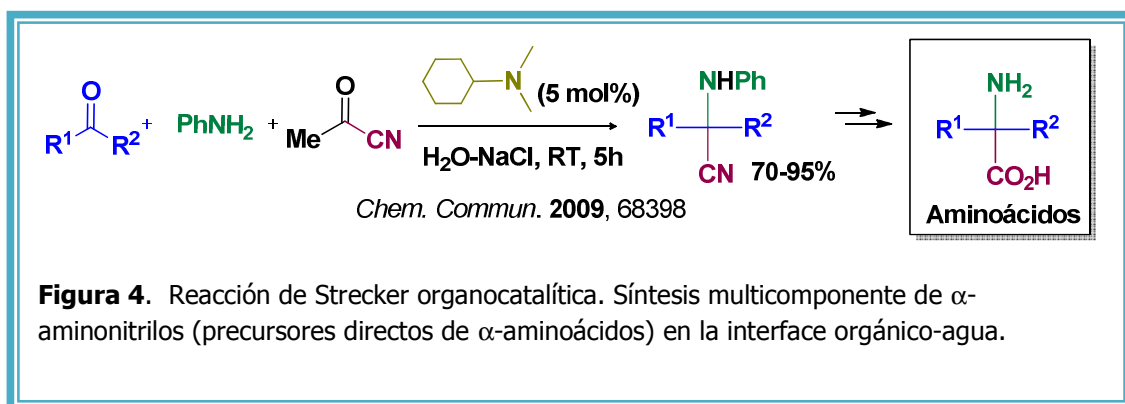




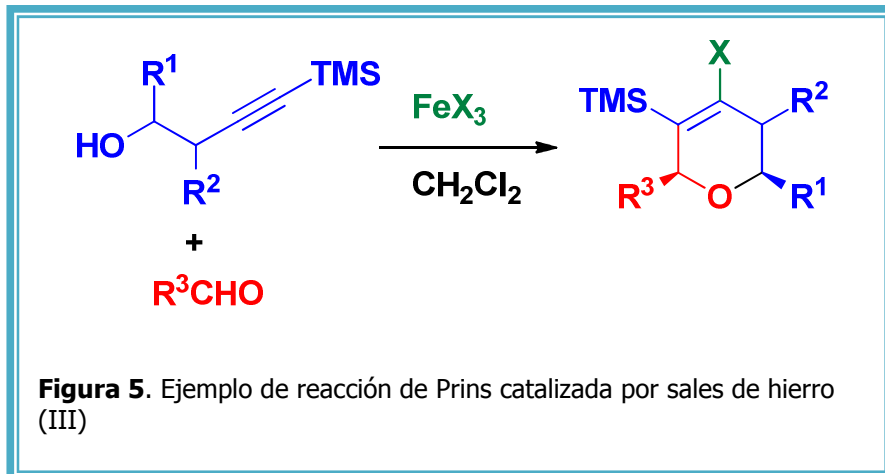
En estos años hemos diseñado y desarrollado metodologías sintéticas muy eficientes basadas en procesos catalíticos (orgánicos y metálicos) y/o dominó para la síntesis de colecciones moleculares de moléculas pequeñas. Como ejes de innovación para la construcción molecular y el descubrimiento de nuevos cabezas de serie, nuestro grupo de investigación ha desarrollado estrategias sintéticas basadas en estas metodologías y las ha implementado con éxito en el campo de la síntesis orientada a una estructura (producto natural) (TOS), de la síntesis de estructuras homólogas a partir de intermedios avanzados comunes (DTS) y de la síntesis orientada a la diversidad (DOS). Además, hemos desarrollado algunas de estas metodologías utilizando como medio de reacción la interface orgánico-agua, lo cual nos permite trabajar en condiciones de respeto ambiental y desarrollo sostenible.

## 2. ORGANOCATÁLISIS A LA INTERFACE ORGÁNICO-AGUA.

Hemos desarrollado un modelo heurístico para el diseño de sistemas químicos capaces de operar en la interface orgánico-agua. El modelo utiliza la estructura de puentes de hidrógeno que el agua estructural (tri-coordinada) pone a disposición de los reactivos y productos en la interface. El modelo ha permitido la implementación de tres reacciones multicomponente y organocatalíticas en esta interface (4,5,6).



**Catálisis metálica.** Bajo el paradigma de la eficiencia química y el uso de promotores químicos respetuosos con el medio ambiente, nuestro grupo ha desarrollado una metodología general para la síntesis de ciclos de 6 miembros a partir de alcoholes homoalílicos u homopropargílicos, aldehídos y un catalizador de hierro (Figura 5) (7,8,9,10,11,12)

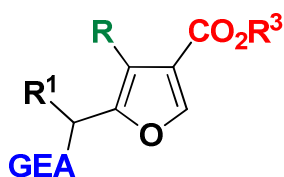


Además, hemos desarrollado la versión nitrogenada del método y la hemos aplicado a la síntesis de heterociclos nitrogenados de 5 miembros (13).

### 3. SÍNTESIS MODULAR Y ORIENTADA A LA DIVERSIDAD DE MOLÉCULAS PEQUEÑAS.

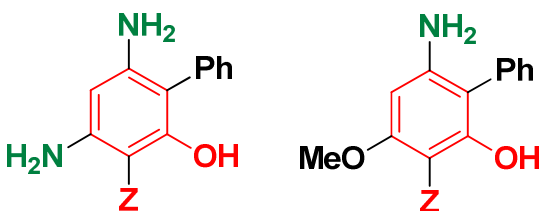
Hemos desarrollado nuevas reacciones multicomponente quimio-diferenciantes y las hemos utilizado como herramienta sintética para el acceso modular y orientado a la diversidad de estructuras sintéticas de relevancia química/biológica (14,15,16,17,18). Estas estructuras sintéticas han resultado ser bloques de construcción importantes para el acceso, en formato dominó y modular, a motivos estructurales privilegiados tales como:

- **Furanos** con cadena lateral funcionalizada.



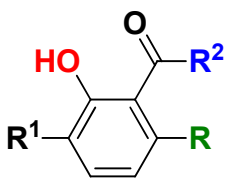
**GEA = ESTER, AMIDA** *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4422 (19)

- **Fenoles y benceno 1,3-diaminas** multifuncionalizadas



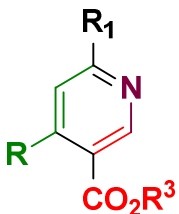
*Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 9571. (20)

- Derivados de **salicialdehído** multifuncionalizados



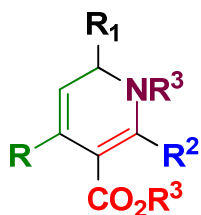
*Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 3318. (21)

- Derivados del **ácido 3-piridinacarboxílico**



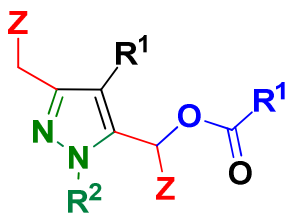
*Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6582. (22)

- Derivados de **1,2-dihidropiridina-3-carboxilatos de alquilo**



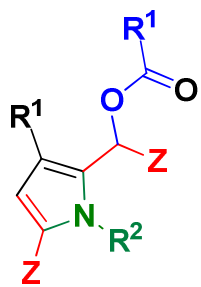
*Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 428. (23)

- **Pirazoles** multisustituidos con cadena lateral funcionalizada



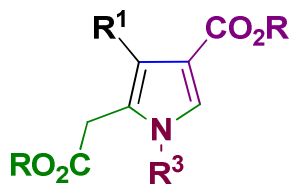
*Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 3276. (24)

- **Pirroles** multisustituidos con cadena lateral funcionalizada



*Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 838 (25)

- **Pirroles** multisustituidos

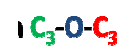
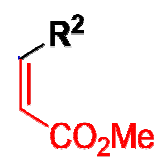


*J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8390. (26)

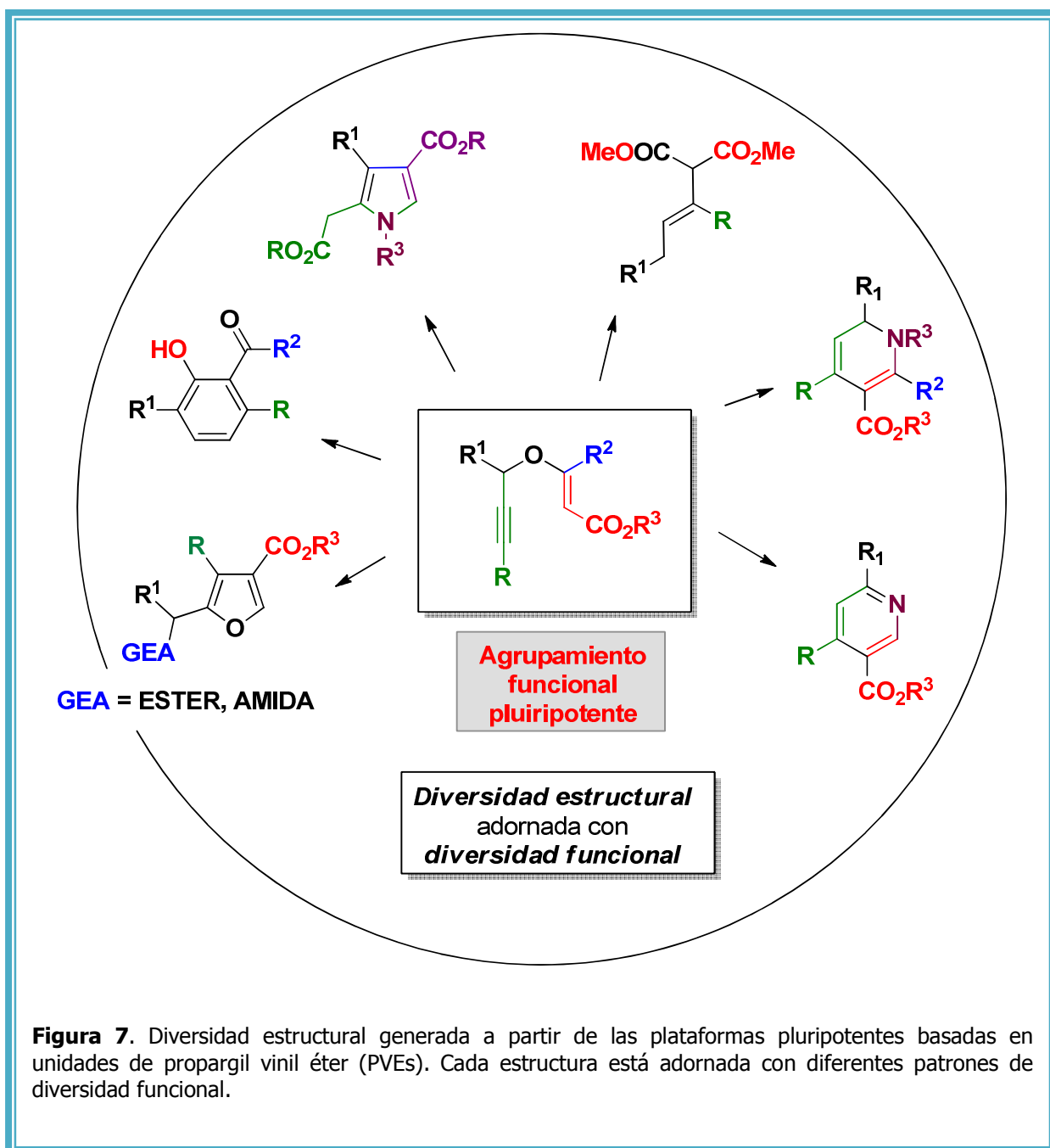
Estos estudios nos han conducido a la introducción de una nueva variante conceptual del término pluripotencia química: aquella asignada a la propiedad de un agrupamiento de funcionalidades químicas, interconectadas de forma química y/o espacial (plataforma funcional), de expresar más de un perfil de reactividad (más de una vía de reacción). Ejemplos de tales plataformas son aquellas formadas por dos unidades de alquinoato de alquilo conectadas mediante un carbono  $sp^3$  terciario armado con una función oxigenada en forma de éster (diinos terciarios alternados), o aquella otra formada por una unidad de vinil propargil éter (Figura 6). Ambas plataformas han sido plenamente desarrolladas en nuestro grupo para la generación de diversidad estructural (Figuras 7 y 8).

presar

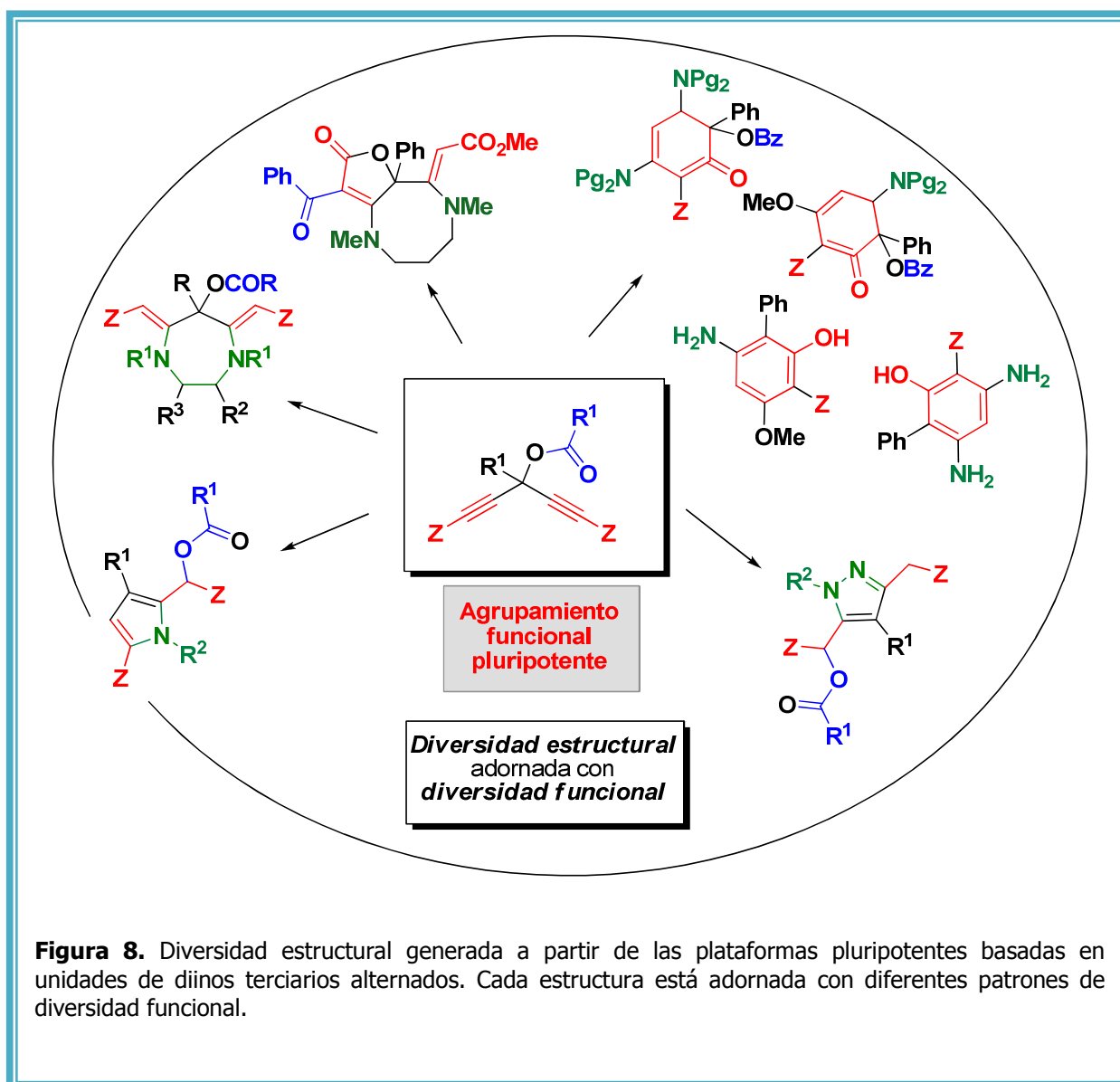
éteres







**Figura 7.** Diversidad estructural generada a partir de las plataformas pluripotentes basadas en unidades de propargil vinil éter (PVEs). Cada estructura está adornada con diferentes patrones de diversidad funcional.



**Figura 8.** Diversidad estructural generada a partir de las plataformas pluripotentes basadas en unidades de dienos terciarios alternados. Cada estructura está adornada con diferentes patrones de diversidad funcional.

#### **4. AGRADECIMIENTOS.**

Como coordinador del Grupo de *Grupo de Síntesis y Evaluación de Nuevos Antitumorales*, quiero expresar mi agradecimiento a los doctores Pedro de Armas González, David Tejedor Aragón, Tomás Martín Ruíz y Juan Ignacio Padrón Peña por su labor como investigadores principales de los diferentes proyectos que hemos realizado en el área de la síntesis orgánica, así como al doctor José Manuel Padrón Carrillo (BioLab), investigador principal de nuestro programa de farmacología molecular. También quisiera expresar mi agradecimiento a todos los doctores y alumnos de doctorado que han participado de forma muy activa y entusiasta en los diferentes proyectos que hemos realizado en estos años en nuestro grupo de investigación. Sus nombres y contribuciones están en las publicaciones que a lo largo de este breve resumen han sido citadas. También quiero expresar mi agradecimiento a los Ministerios de Educación y Ciencia (MEC), de Ciencia e Innovación (MICINN), de Sanidad y Consumo (MSC ISCIII, RETICS), al Gobierno de Canarias (Consejería de Educación y FUNCIS) y a la Fundación Instituto Canario de Investigación del Cáncer (ICIC) por la financiación continuada de nuestro trabajo de investigación. Finalmente, quiero expresar mi agradecimiento al Profesor Víctor S. Martín por su inestimable ayuda en la concepción y desarrollo de nuestros proyectos de investigación.

## 5. REFERENCIAS

1. L. G. León, C. Ríos-Luci, D. Tejedor, E. Pérez-Roth, J. C. Montero, A. Pandiella, F. García-Tellado, J. M. Padrón, *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 3835–3839.
2. D. Tejedor, F. García-Tellado, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 484-491.
3. a) D. Tejedor, S. López-Tosco, F. Cruz-Acosta, G. Méndez-Abt, F. García-Tellado, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 2090–2098. b) D. Tejedor, D. González-Cruz, A. Santos-Expósito, J. J. Marrero-Tellado, P. de Armas, F. García-Tellado, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 3502–3510; c) D. Tejedor, F. García-Tellado, J. J. Marrero-Tellado, P. de Armas, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 3122–3131; d) P. de Armas, F. García-Tellado, J. J. Marrero-Tellado, D. Tejedor, M. A. Maestro, J. González-Platas, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1905-1908.
4. D. González-Cruz, D. Tejedor, P. de Armas and F. García-Tellado. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 4823.
5. F. Cruz-Acosta, A. Santos-Expósito, P. de Armas and F. García-Tellado. *Chem. Commun.*, **2009**, 6839-6841.
6. F. Cruz-Acosta, P. de Armas, F. García-Tellado. *Synlett*, **2010**, (16), 2421-2424.
7. P. O. Miranda, D. D. Díaz, J. I. Padrón, M. A. Ramírez and V. S. Martín. *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*(1), 57–62.
8. P. O. Miranda, M. A. Ramírez, V. S. Martín and J. I. Padrón. *Org. Lett.*, **2006**, *8*(8), 1633–1636.
9. R. M. Carballo, M. A. Ramírez, M. L. Rodríguez, V. S. Martín and J. I. Padrón. *Org. Lett.*, **2006**, *8*(17), 3837–3840.
10. P. O. Miranda, R. M. Carballo, V. S. Martín and J. I. Padron. *Org. Lett.*, **2009**, *11*(2), 357–360.
11. P. O. Miranda, M. A. Ramírez, V. S. Martín, J. I. Padrón. *Chem. Eur. J.*, **2008**, *14*(20), 6260–6268.
12. R. M. Carballo, G. Valdomir, M. Purino, V. S. Martín, J. I. Padrón. *Eur. J. Org. Chem.*, **2010**, *12*, 2304–2313.
13. R. M. Carballo, M. Purino, M. A. Ramírez, V. S. Martín and J. I. Padrón. *Org. Lett.*, **2010**, *12* (22), 5334–5337.
14. D. Tejedor, S. López-Tosco, J. González-Platas and F. García-Tellado. *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*(14), 5454–5456.
15. D. Tejedor, A. Santos-Expósito, D. González-Cruz, J. J. Marrero-Tellado and F. García-Tellado. *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*(3), 1042–1045.
16. D. Tejedor, A. Santos-Expósito and F. García-Tellado. *Chem. Commun.*, **2006**, 2667-2669.
17. D. Tejedor, A. Santos-Expósito, F. García-Tellado. *Chem. Eur. J.*, **2007**, *13*(4), 1201–1209.
18. D. Tejedor, D. González-Cruz, A. Santos-Expósito, J. J. Marrero-Tellado, P. de Armas. *Chem. Eur. J.*, **2005**, *11*(12), 3502–3510.
19. D. Tejedor, L. Cotos and F. García-Tellado. *Org. Lett.*, **2011**, *13*(16), 4422–4425.

20. D. Tejedor, S. López-Tosco, J. González-Platas, F. García-Tellado. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17(35), 9571-9575.
21. D. Tejedor, G. Méndez-Abt, L. Cotos, M. A. Ramírez and F. García-Tellado. *Chem. Eur. J.*, **2011**, 17(12), 3318-3321.
22. D. Tejedor, G. Méndez-Abt, F. García-Tellado. *Eur. J. Org. Chem.*, **2010**, 34, 6582-6587.
23. D. Tejedor, G. Méndez-Abt, F. García-Tellado. *Chemistry-A European Journal*. **2010**, 16(2), 428-431.
24. D. Tejedor, S. López-Tosco, J. González-Platas, F. García-Tellado. *Chem. Eur. J.*, **2010**, 16(11), 3276-3280.
25. D. Tejedor, S. López-Tosco, J. González-Platas, F. García-Tellado. *Chem. Eur. J.*, **2009**, 15(4), 838-842.
26. D. Tejedor, D. González-Cruz, F. García-Tellado, J. J. Marrero-Tellado and M. López Rodríguez. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126(27), 8390-8391.