

# DESARROLLO DE NUEVAS ESTRATEGIAS ORIENTADAS AL DISEÑO RACIONAL Y SINTESIS DE HETEROCICLOS TRICICLICOS FUSIONADOS DE INTERES TERAPEUTICO

Tesista: **Steingruber, Hugo Sebastián. Area II (Química Orgánica)**

Director: **Gerbino, Darío César. Área II (Química Orgánica).Departamento de Química. Universidad Nacional del Sur.**

Los heterociclos tricíclicos fusionados desempeñan un papel importante en el diseño y descubrimiento de nuevos compuestos farmacológicamente activos.

Las acridonas una subclase de acridinas, son tipificadas por la presencia de un sistema de anillo dibenzopiperidin-4-ona. Cada anillo está conectado en una formación fusionada impidiendo la libre rotación alrededor de las uniones carbono-carbono.

Esta estructura única junto con el tipo y posición de los grupos funcionales enlazados define el perfil terapéutico de esta clase de andamiajes<sup>1</sup> (Figura 1).

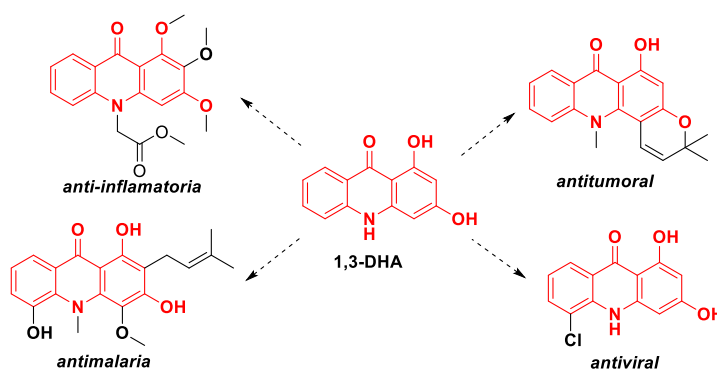
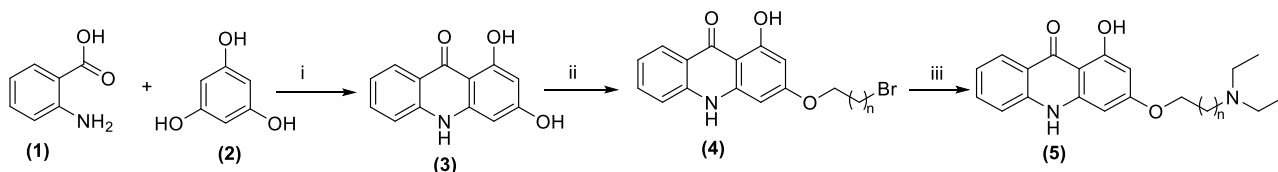


Figura 1. 1,3-DHA como intermediario estratégico en la síntesis de acridonas bioactivas.

## 1. Síntesis de derivados 1,3-DHA

La síntesis de los derivados 1,3-dihidroxiacridona (1,3-DHA) se llevó a cabo en 3 etapas<sup>2</sup>, siguiendo la ruta sintética ilustrada en la Figura 2, la construcción del esqueleto 1,3 DHA (**3**) tuvo lugar por condensación de ácido antranílico (**1**) y floroglucinol (**2**) empleando  $ZnCl_2$  como agente deshidratante, cuya posterior eterificación selectiva del grupo hidroxilo en posición 3 rindió los aductos O-alkilados (**4**). La subsecuente aminación de (**4**) condujo a los derivados 1,3-DHA (**5**).



(i)  $\text{ZnCl}_2$ , *n*-butanol a reflujo 48 h. (ii)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , 1,5 dibromobutano, acetona a reflujo. (iii) Dietilamina, temperatura ambiente, 48 h  $n = 3,4,5$

**Figura 2. Esquema sintético de los derivados 1,3-DHA**

## **1.2 Derivados de 1,3-DHA como inhibidores de ACE**

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno neurodegenerativo que se manifiesta como el deterioro cognitivo y trastorno conductuales asociado a personas de edad avanzada<sup>3</sup>. Para su tratamiento, la terapia actual se basa en el empleo de inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa (ACE). Debido a la baja efectividad, apremia la necesidad de buscar nuevos fármacos líderes para el tratamiento de EA.

Guiados por técnicas de modelado molecular tales como docking y dinámica molecular, se preparó una serie de nuevos derivados de 1,3-DHA siguiendo el protocolo descrito en el punto anterior. Adicionalmente, fue posible comprender y racionalizar el modo de acción de los compuestos de referencia frente a la enzima ACE.

Los derivados de 1,3-DHA sintetizados a partir del diseño racional fueron evaluados biológicamente siguiendo el método de Ellman<sup>4</sup>.

## **1.3 Derivados de 1,3-DHA como inhibidores de Akt**

Las Akt quinasas son proteínas claves en el proceso de supervivencia y proliferación celular. La regulación ascendente de Akt depende de la activación previa de PI3K. La ruta PI3K / Akt es un objetivo terapéutico que representa una alternativa atractiva e importante para el desarrollo de nuevos agentes antitumorales<sup>5</sup>.

Teniendo en cuenta la analogía estructural de los derivados de 1,3-DHA con los inhibidores de referencia de Akt, se llevaron a cabo pruebas biológicas en células vivas mediante ensayos de transferencia de Western en monocapas de cultivos de células de músculo esquelético proliferantes de la línea C2C12. Se pudo observar una inhibición exitosa de la activación de AKt, sin observar toxicidad en la línea C2C12 en todas las condiciones utilizadas.

## **REFERENCIA BIBLIOGRAFICA**

- [1]. Akanitapichat, P.; Lowden, C.T.; Bastow, K.F. *Antiviral Research*, **2000**, *45*, 123. Lowden,
- [2]. Grover, P.K.; Shah, G.D.; Shah, R.C. *J. Chem. Soc.* **1955**, 3982.
- [3]. Bermúdez, L. *et al. J. Curr. Med. Chem.* **2011**, *8*, 1122-1136..
- [4] George, L Ellman, *et al. Biochemical Pharmacology*, **1961**, *7*, 88-95
- [5]. Kashi, V. P., Hatley, M. E., & Galindo, R. L. *Cancer*, **2015**, *15* (7), 426–439