



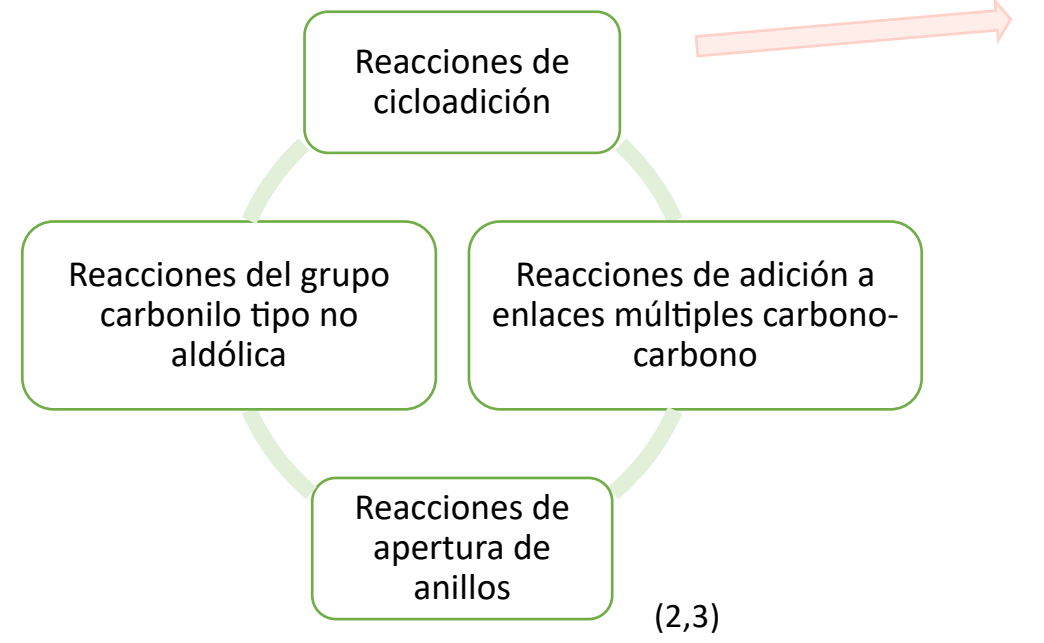
# QUÍMICA CLICK EN EL DISEÑO Y SÍNTESIS DE DERIVADOS DE LA PODOFILOTOXINA

Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid.  
Claudia Caro Sánchez

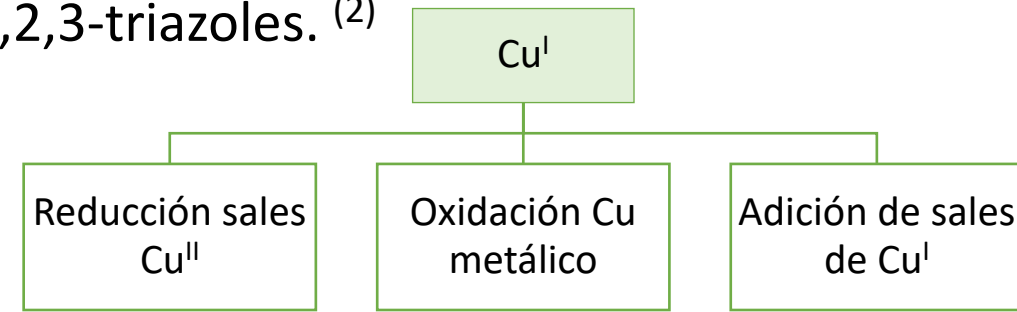
## INTRODUCCIÓN

### ¿Qué es la química click?

La química click es un concepto que consiste en reacciones simples y de alta eficiencia, con materiales de partida y reactivos fácilmente disponibles, en las cuales no pueden usarse ningún disolvente o en caso de usarlos no deben ser tóxicos o deben ser fácilmente eliminables, y presentan un fácil aislamiento. Además, deben ser estables en condiciones fisiológicas<sup>(1)</sup>.



La más característica es la cicloadición de Huisgen 1,3-dipolar de azidas y alquinos terminales. Reacción catalizada por Cu<sup>I</sup> y cuyo resultado es la formación de 1,2,3-triazoles.<sup>(2)</sup>



### Metabolismo de las células cancerosas

- Estas células presentan el metabolismo de la glucosa acelerado, por esto la absorción y el consumo de este azúcar es mayor que en células normales.
- El transporte de la glucosa hacia el citosol es llevado a cabo por transportadores GLUT, sobreexpresados en diferentes neoplasias.
- Una buena terapia contra el cáncer es crear agentes citotóxicos con residuos de glucosa que se absorban a través de GLUT, en mayor parte por las células cancerosas debido a esa sobreexpresión.<sup>(8,9,10)</sup>

### ¿Qué es la podofilotoxina?

- Es un compuesto aislado de la podofilina, extraída de diferentes especies del género *Podophyllum*. Compuesto procedente de la familia de los lignanos.
- Presenta importantes propiedades antineoplásicas y antivirales.
- Existen derivados semisintéticos que han mejorado su actividad farmacológica: etopósido, el tenipósido y el etopofos.<sup>(Figura 2)</sup>
- Actividad antitumoral → El mecanismo de acción de la podofilotoxina es mediante inhibición de la polimerización de la tubulina, mientras que sus derivados semisintéticos presentan otro mecanismo diferente, en el cual se inhibe la topoisomerasa II.
- Principal problema: falta de selectividad entre células cancerosas y sanas, que provoca la aparición de numerosos efectos adversos limitando su utilidad clínica.<sup>(5,6,7)</sup>

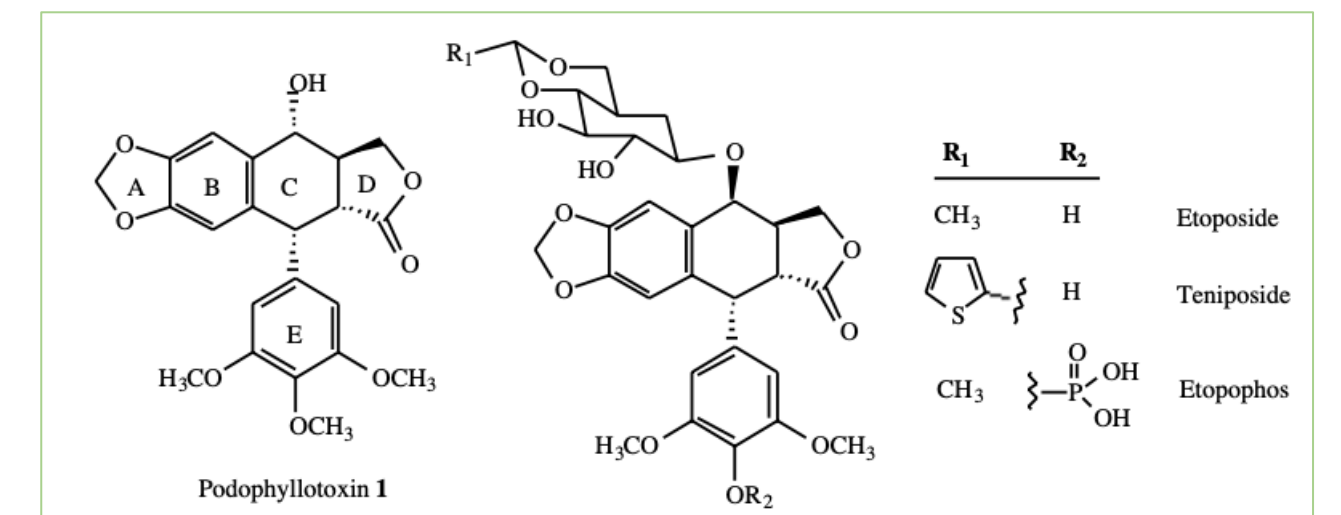


Figura 2. (7)

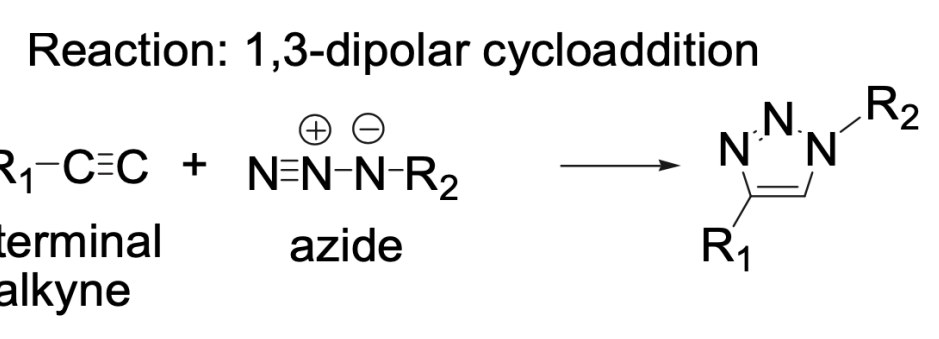


Figura 1 (4)

## OBJETIVOS

Ver cómo mediante cicloadición 1,3-dipolar se diseñan y sintetizan diferentes derivados de la podofilotoxina, los cuales van a presentar actividad anticancerígena.

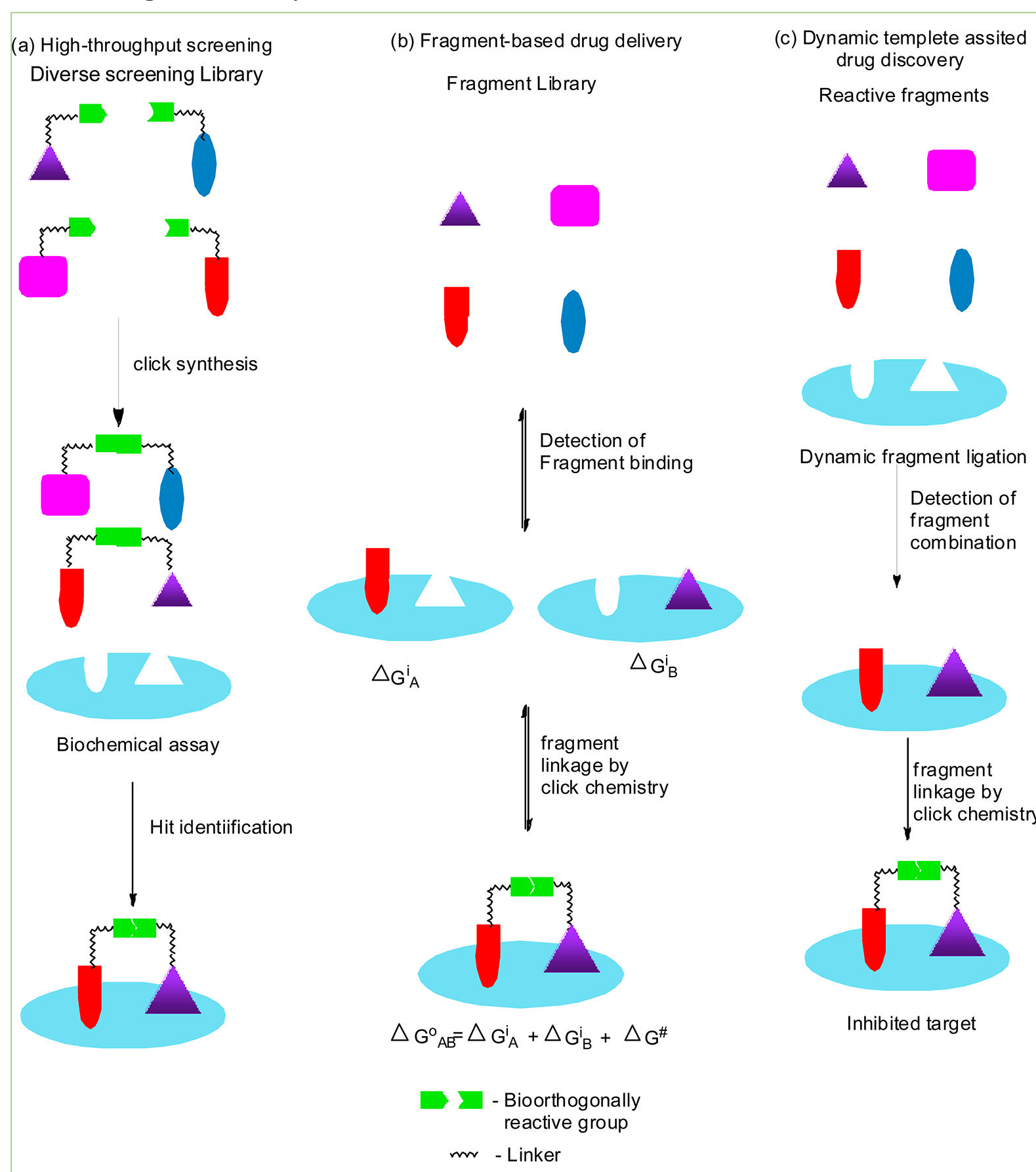
## MATERIAL Y MÉTODOS



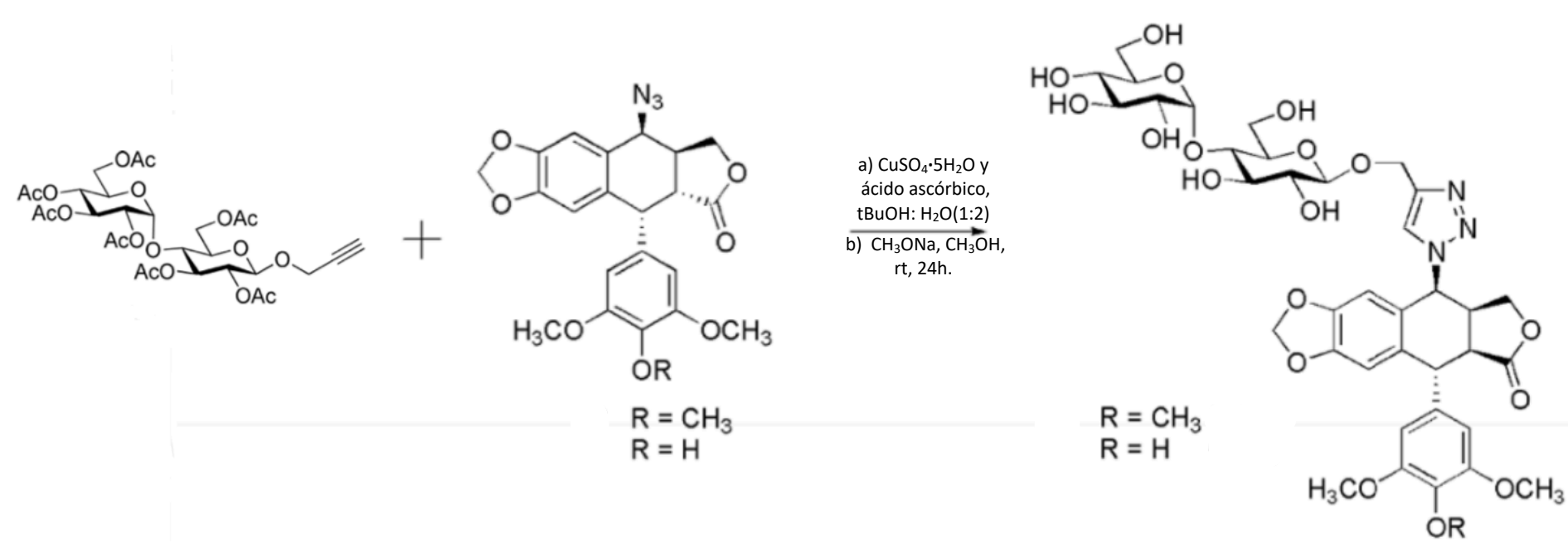
## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### Estrategias para el descubrimiento de "leads"

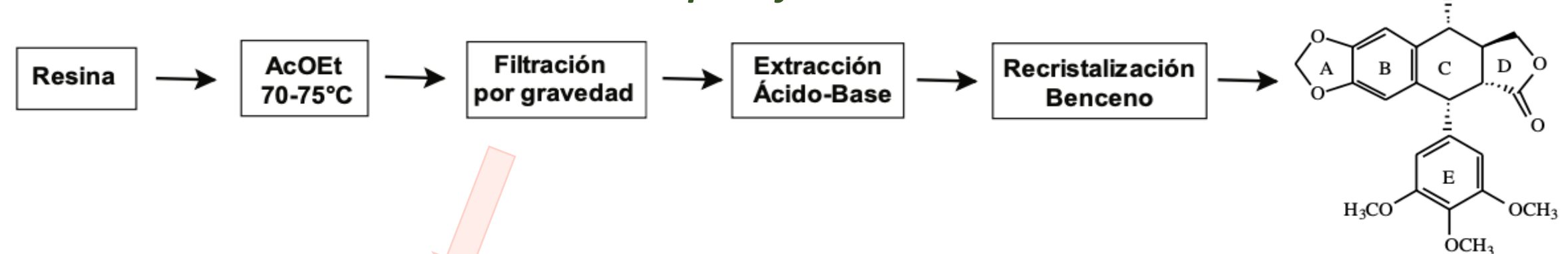
- Cribado de alto rendimiento o High-Throughput Screening (HTS): análisis de grandes bases de datos de compuestos químicos frente a una diana terapéutica mediante automatización.
- Descubrimiento de fármacos basado en fragmentos (FBDD): la energía libre de la unión de un ligando a su receptor resulta de la unión de sus componentes moleculares.
- Técnicas dinámicas de fragmentos asistidas por plantillas: se usa una técnica dinámica y asistida por una plantilla, una proteína diana, utilizada para seleccionar y/o ensamblar los fragmentos óptimos.<sup>(11)</sup>



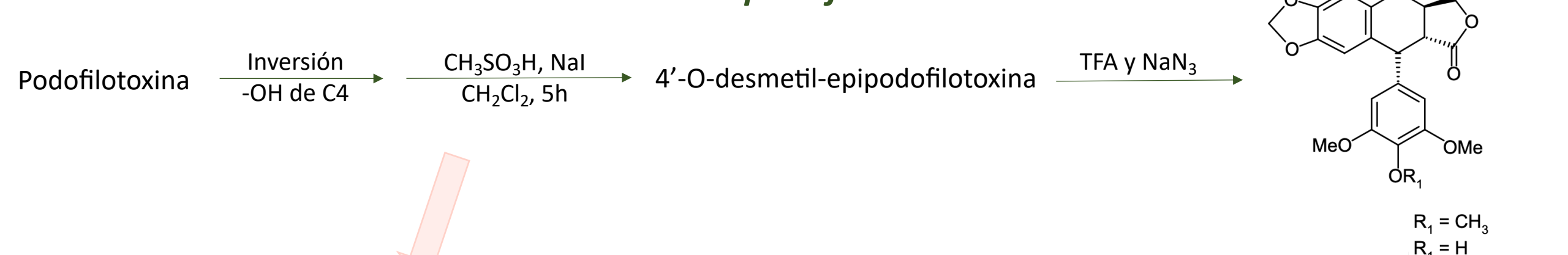
### 3. Picropodofilotoxina y derivados (16)



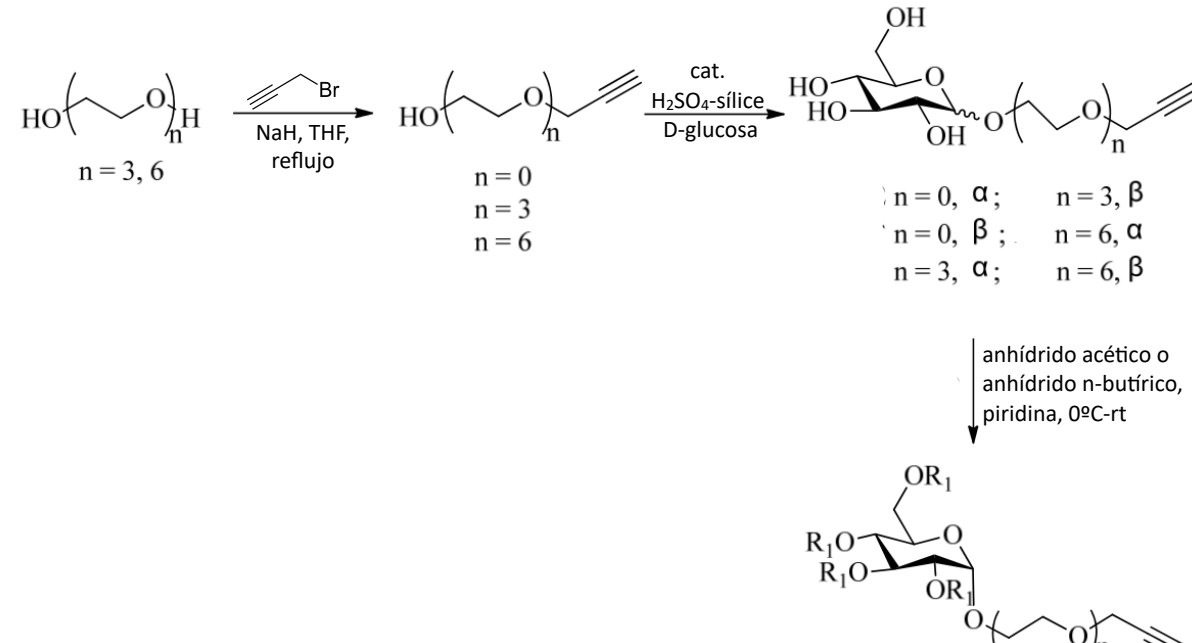
### Obtención de la podofilotoxina (5)



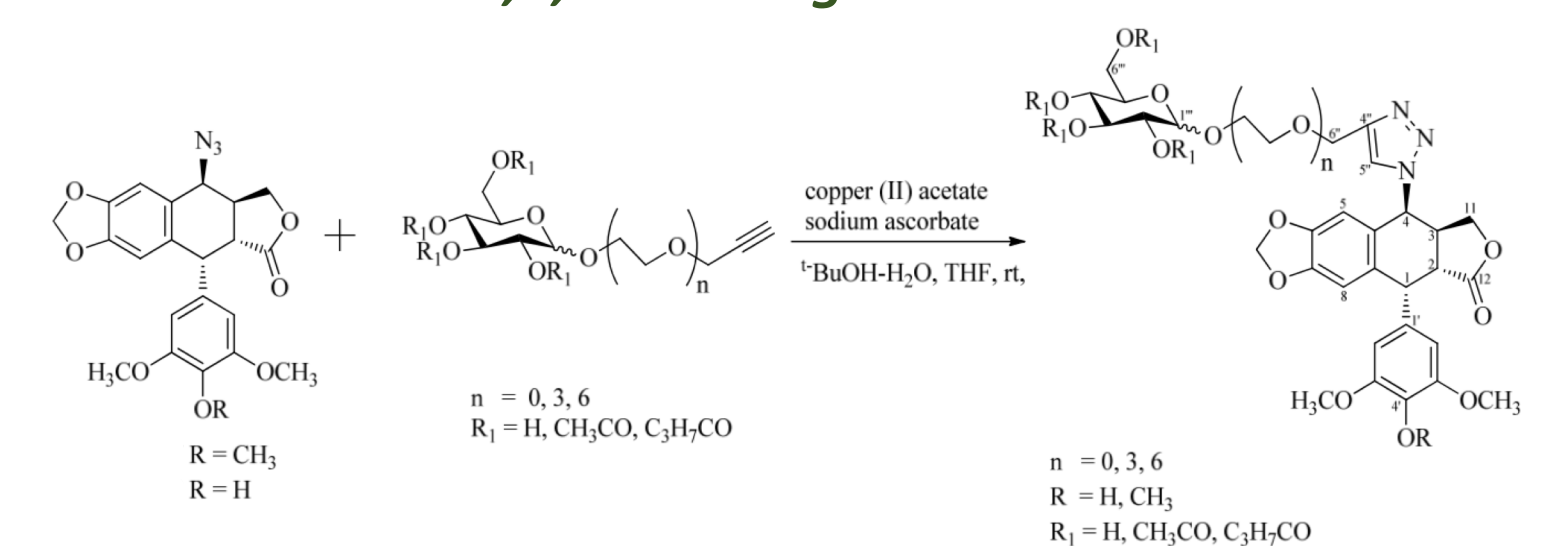
### Obtención de azidas derivadas de la podofilotoxina (12,13)



### Obtención de los alquinos terminales (6)

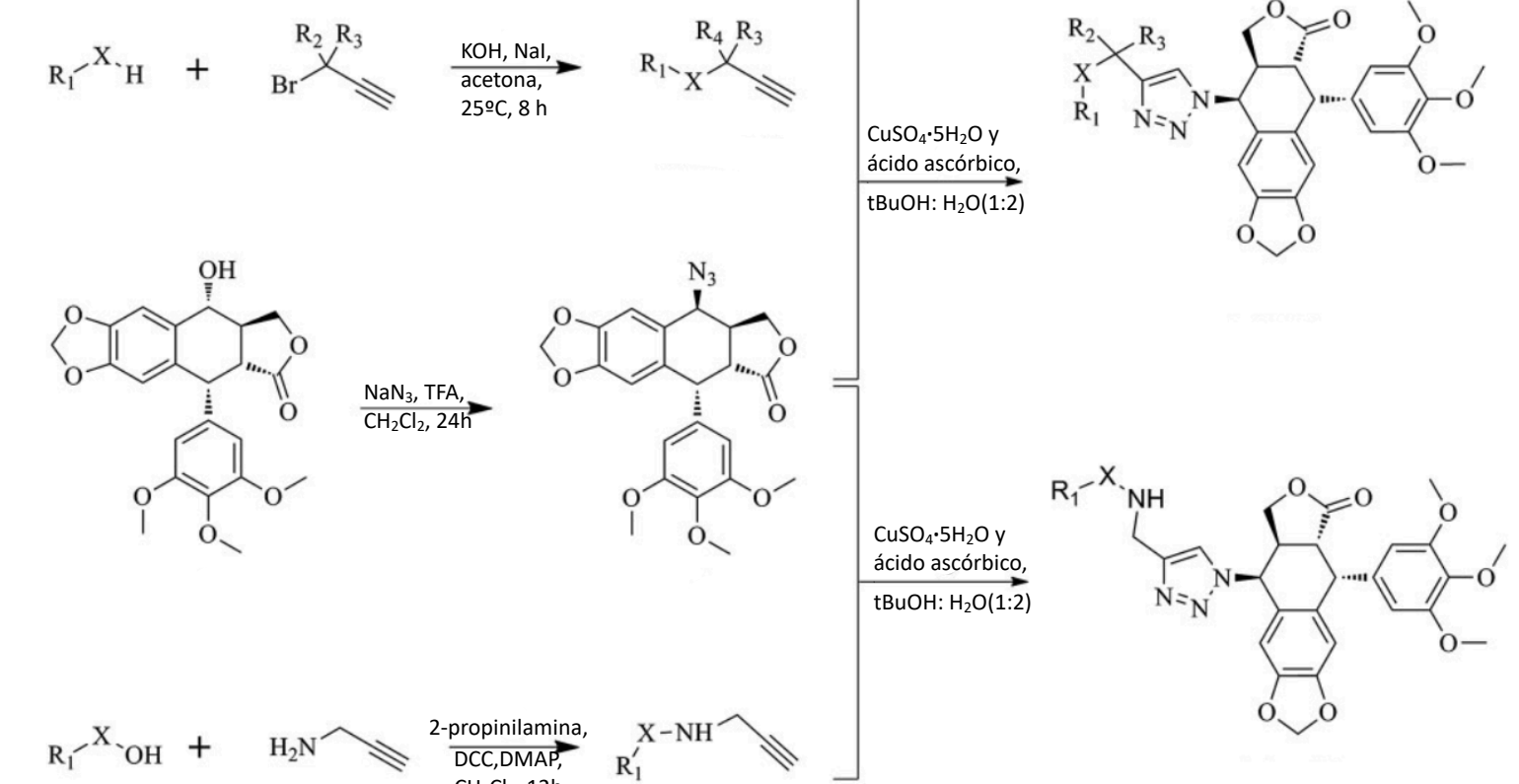


### 1. Síntesis de 1,2,3-triazol-glucoderivados (6)



1. Introducción de una fracción glucosídica en β en C4 → inhibidores de la topoisomerasa II. Formación complejo ternario AN-fármaco-enzima, que bloquea religación cadenas ADN y progresión fases S y G2 del ciclo celular.<sup>(17,18)</sup>

### 2. Síntesis de 4b-[(4-aryl)-1,2,3-triazol-1-yl]podofilotoxina (15)



2. Presentan actividad antiproliferativa superior a la del Etopósido. Estimulan la parada del ciclo celular de las células HepG2 en fase G2/M dependientes de la concentración.

3. Bloquean la actividad del receptor de IGF-1R, el cual presenta un papel fundamental en la transformación, crecimiento y supervivencia de las células malignas. También, disminuyen la pAkt y la pErk1/2, inducen la apoptosis en células tumorales cultivadas positivas para IGF-1R y producen una regresión tumoral completa. Si además se incorpora un residuo glucídico, se disminuyen los efectos secundarios.

## CONCLUSIONES

- La química click es una herramienta excelente, dado que permite obtener una gran cantidad de moléculas mediante la unión de pequeños fragmentos químicos y de fácil obtención, consiguiendo resultados muy eficaces.
- La cicloadición 1,3-dipolar o de Huisgen, catalizada por Cu<sup>I</sup> es la reacción más representativa dentro de la química click, ya que se le ha encontrado uso en muchos campos dentro de la ciencia, especialmente en el ámbito farmacéutico.
- En el ámbito farmacéutico, puede utilizarse en diversas etapas dentro del desarrollo de un nuevo fármaco, ya que sus aplicaciones van desde el propio diseño de nuevas moléculas hasta su síntesis química.
- Cuando se trata de la síntesis de fármacos, se busca disminuir el tiempo de reacción así como reducir costes, y la química click es una excelente herramienta para conseguirlo.
- La podofilotoxina y sus diferentes derivados presentan una potente actividad antitumoral, la cual está cobrando mucha importancia en los últimos tiempos ya que estos compuestos presentan prometedoras características.
- La química click es una herramienta muy útil en el desarrollo de los diferentes derivados de la podofilotoxina, los cuales van a presentar modificaciones con respecto a la original mejorando así los efectos secundarios y demás inconvenientes que presenta.

## BIBLIOGRAFÍA

- Kolb HC, Finn MG, Sharpless KB. Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions. *Angew Chem Int Ed.* 2001;40(11):2004–21.
- Díaz DD, Finn MG, Sharpless KB, Fokin VV, Hawker CJ. Cicloadición 1,3-dipolar de azidas y alquinos: I: Principales aspectos sintéticos. *An Real Soc Esp Quím.* 2008;(3):173–80.
- Carolina S-D, Andrés A-R, Ali B, Pablo C-M. Síntesis de derivados nitrogenados de la podofilotoxina. :5.
- Zi C-T, Xu F-Q, Li G-T, Li Y, Ding Z-T, Zhou J, et al. Synthesis and Anticancer Activity of Glucosylated Podophyllotoxin Derivatives Linked via 4β-Triazole Rings. *Molecules.* 2013 Nov 13;18(11):13992–4012.
- Gordaliza M, García PA, Miguel del Corral JM, Castro MA, Gómez-Zurita MA. Podophyllotoxin: distribution, sources, applications and new cytotoxic derivatives. *Toxicol.* 2004 Sep;44(4):441–59.
- Zi C-T, Yang L, Gao W, Li Y, Zhou J, Ding Z-T, et al. Click Glycosylation for the Synthesis of 1,2,3-Triazole-Linked Picropodophyllotoxin Glycoconjugates and Their Anticancer Activity. *ChemistrySelect.* 2017;2(18):5038–44.



Ver PDF