



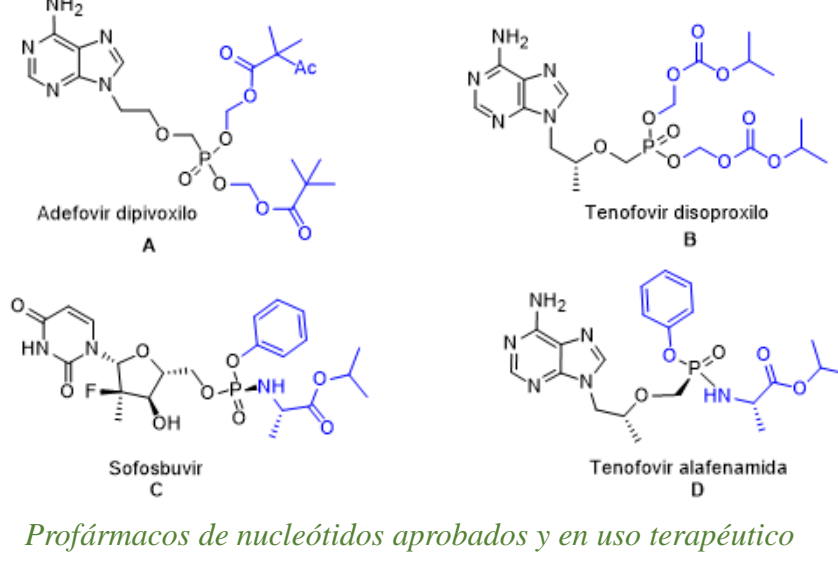
# PROFÁRMACOS DE NUCLEÓTIDOS: ESTERES CÍCLICOS Y MONO-ESTERES

## FERNANDO DELGADO HERMOSO

### Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid

#### INTRODUCCIÓN

El descubrimiento de los análogos de nucleósidos y nucleótidos (NT) como alternativas terapéuticas frente a enfermedades infecciosas y tratamientos oncológicos supone un avance en el pronóstico de estas patologías.



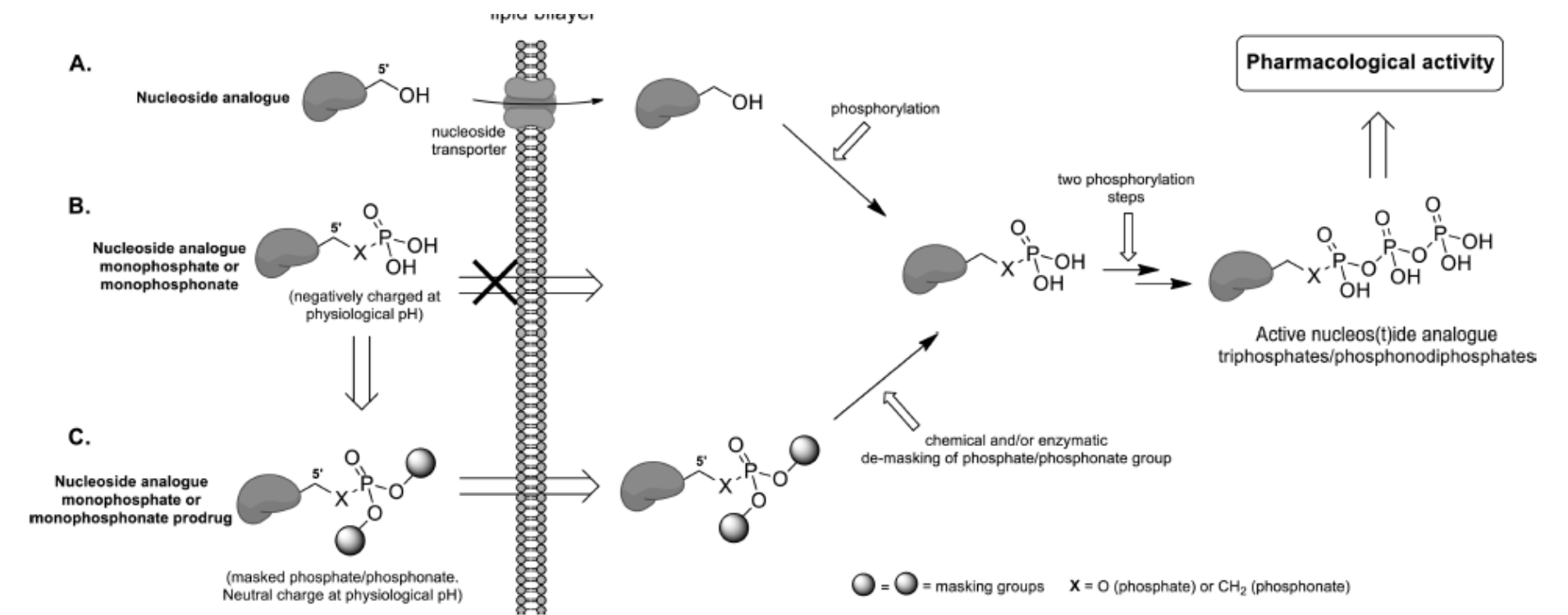
#### VENTAJAS

- **Mayor lipofilia:** aumenta la capacidad de difundir a través de la membrana
- **Aumenta la estabilidad química:** mayor semivida y resistencia a las fosfatasa alcalinas.
- **Eluden la primera fosforilación:** paso limitante que condiciona la velocidad de bioactivación
- **Mayor actividad antirretroviral:** Superior a sus fármacos precursores

Tipos de profármacos de nucleótidos

Esteres de fosfato o fosfonato

Amidas de fosfato o fosfonato



Esquema general de bioactivación intracelular de nucleósidos y de profármacos de nucleósidos monofosforilados para dar lugar a sus metabolitos activos (1)

#### OBJETIVOS

En este trabajo se analizarán algunos ésteres de nucleósidos monofosfato y fosfonato como profármacos de nucleótidos trifosfato de aplicación como antivirales y/o antineoplásicos

- Se describirá el mecanismo de bioactivación correspondiente al fármaco y sus aplicaciones terapéuticas.
- Se revisarán algunos ejemplos de nuevos profármacos analizando su relación estructura-actividad y su aplicación terapéutica
- Se estudiará el impacto positivo que ha producido en el pronóstico de muchas enfermedades, algunas de las cuales son altamente prevalentes

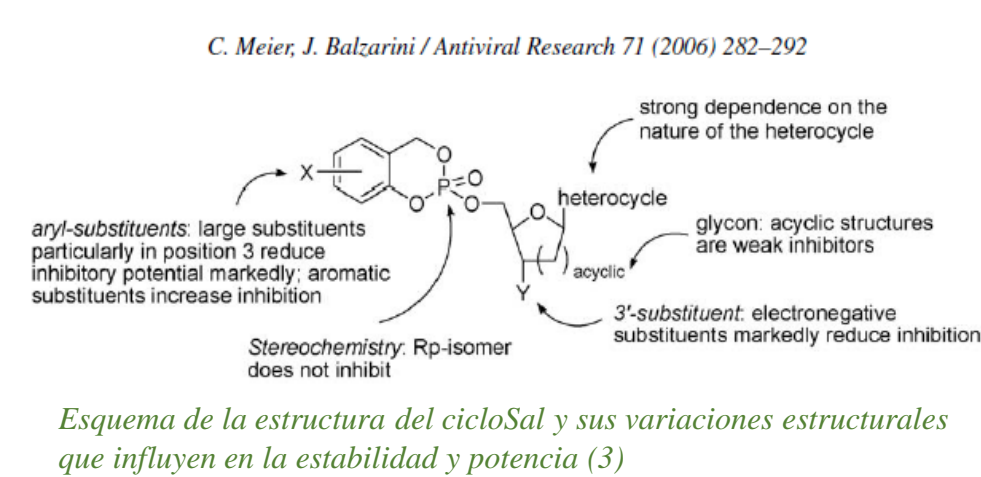
#### MÉTODOS

Este documento es una revisión bibliográfica sobre algunas de las nuevas estrategias de diseño de ésteres de fosfato como profármacos de nucleósidos monofosfato. Se ha recopilado información acerca de su diseño, relación estructura actividad y sus aplicaciones y ventajas terapéuticas. Para ello se ha obtenido información en diferentes bases de datos informáticas como Science Direct, SciELO y Pubmed

#### RESULTADOS Y DISCUSIÓN

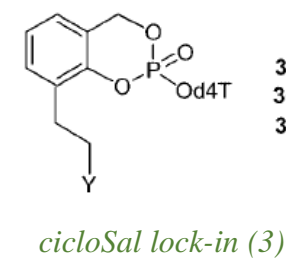
#### ESTRATEGIA CICLO-SAL Y SUS DERIVADOS "LOCK-IN"

- **Grupo enmascarador:** Alcohol salicílico
- **Aplicación:** Tratamiento antirretroviral contra VIH-1 y VIH2, también en células CEM/TK-
- **Bioactivación química:** a pH levemente básico
- **Esteroquímica:** Isómero Sp activo



#### Lock-in

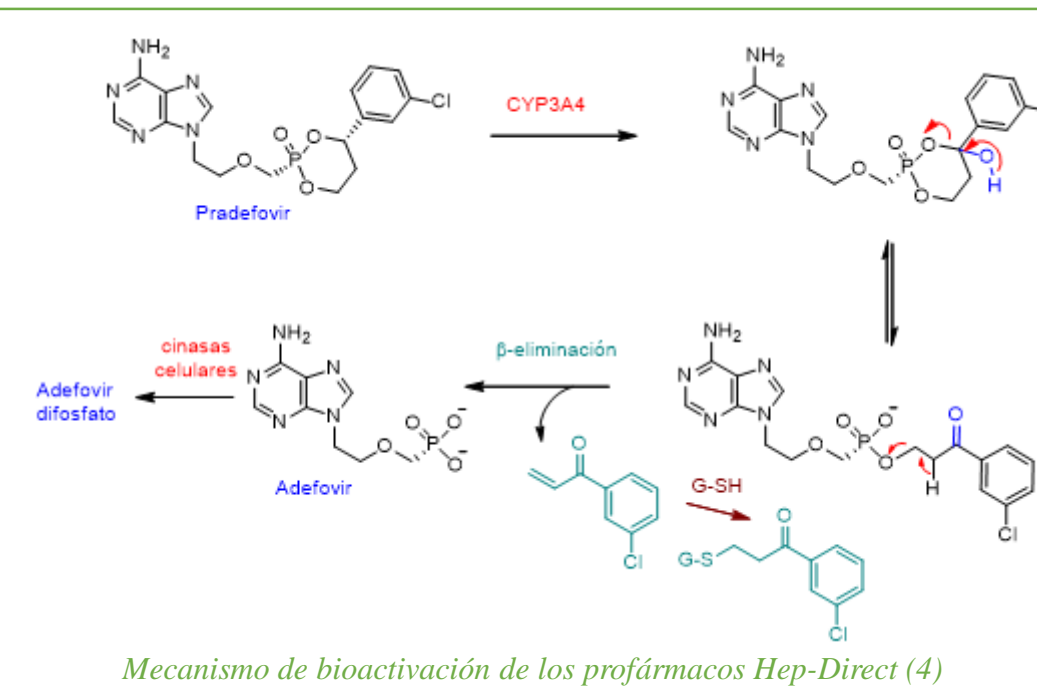
- **Hidrolisis enzimática:** catalizada por la carboxi-esterasa
- **Bioactivación intracelular:** Libera el análogo dentro del linfocito
- **Ester carboxílico separado por un grupo etileno:** La nube pi del anillo aromático dificulta la reacción.
- **Mayor potencia y mayor semivida que ciclo-Sal de primera generación**



Esquema del mecanismo hidrolisis de cicloSal-d4TMP (2)

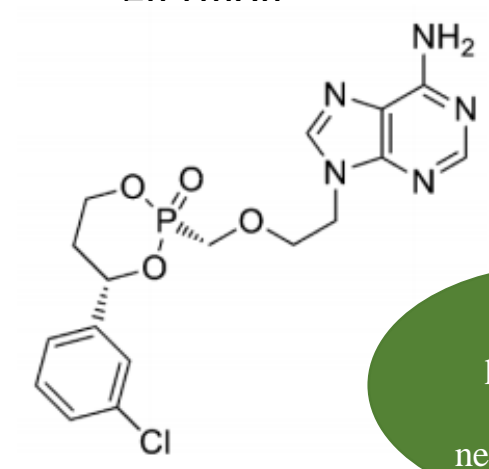
#### ESTRATEGIA HEP-DIRECT

- **Diana:** Alta selectividad por el hígado
- **Aplicación:** Hepatocarcinoma e infecciones víricas hepáticas
- **Bioactivación enzimática:** CYP3A4 + Liberación espontánea.
- **Nefrotoxicidad baja.**
- **Genotoxicidad:** La vinil cetona que se produce es susceptible de provocar alquilaciones (es detoxificada por el glutatión)
- **Estructura:**
  - C4 en posición benfíca.
  - Estereocentros C4 y P con sustituyentes en posición cis



#### PRADEFOVIR

- **Profármaco Hep-Direct del adefovir**
- **Aplicación:** tratamiento hepatitis B
- **Adefovir vs Pradefovir:**
  - Concentraciones 15 veces superior en hígado
  - Concentraciones 15 veces inferior en riñón



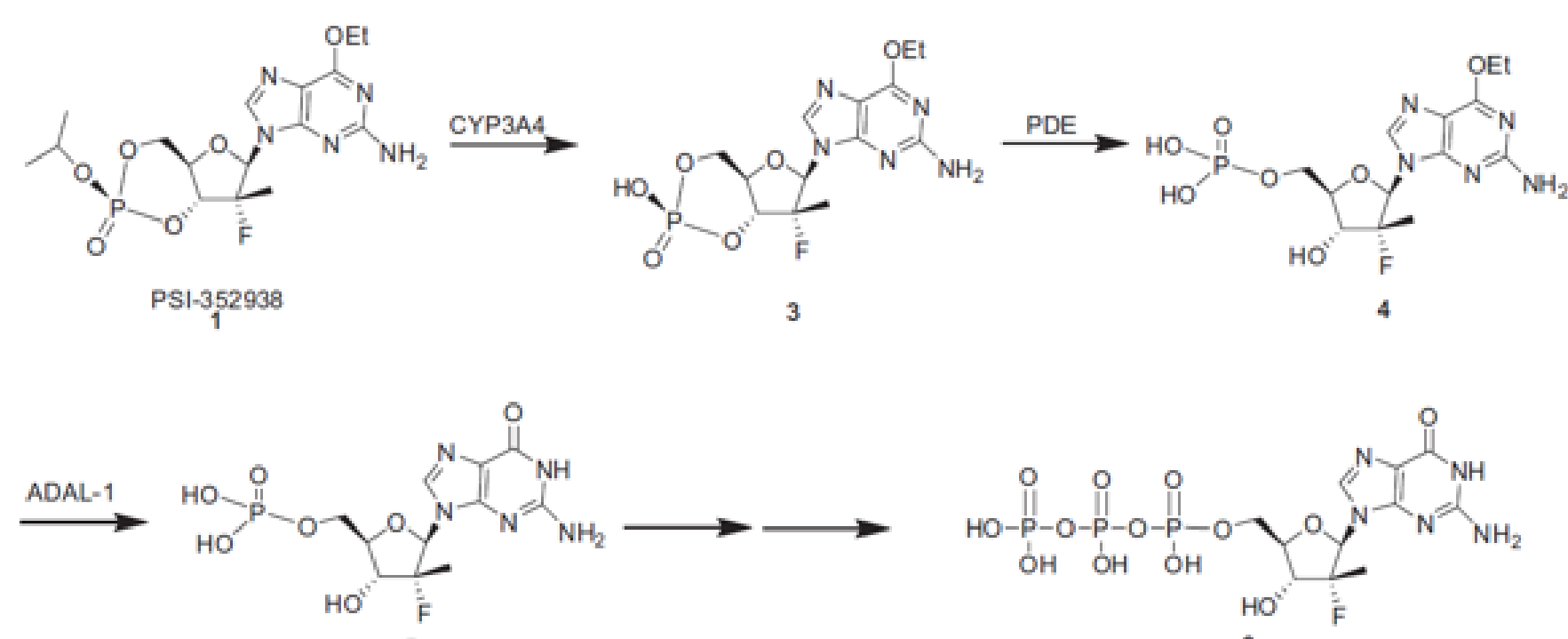
Mayor potencia y menor nefrotoxicidad

Estructura de pradefovir (5)

#### PROFÁRMACOS NUCLEÓSIDO MONOFOSFATO 3',5'-CÍCLICOS

- **Diana:** Alta selectividad por el hígado
- **Aplicación:** Hepatocarcinoma e infecciones víricas Hepáticas
- **Bioactivación enzimática:** CYP3A4, PDE, ADAL-1
- **Nefrotoxicidad baja**

Estos profármacos surgen como alternativa a los ProTide y Hep direct, eliminando la toxicidad asociada a la liberación de el grupo fenol en la bioactivación de estos.



#### PSI-352938

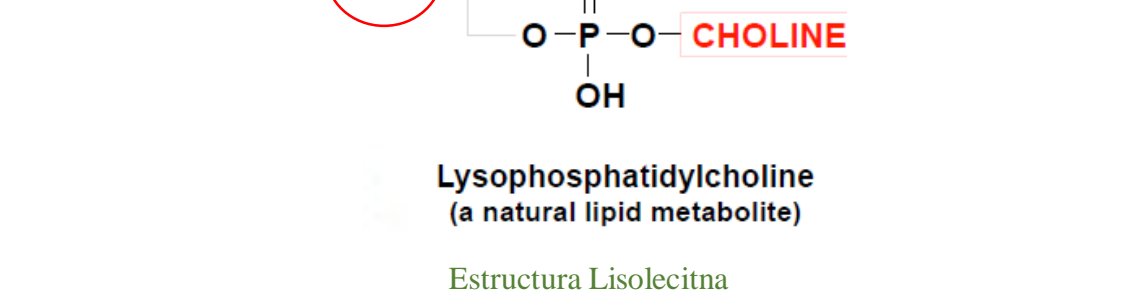
- **Aplicación:** Tratamiento de hepatitis C
- **Estudios SAR:**
  - **El isopropil-derivado** confiere a la molécula estabilidad hidrolítica y liposolubilidad, lo que ayudará a la molécula a alcanzar la diana
  - **O<sup>6</sup>-etilo** era el sustituyente que mostraba una mayor formación del trifosfato en el hígado.

#### ESTRATEGIA ALCOXIALQUIL MONOESTERES DE FOSFATO Y FOSFONATO

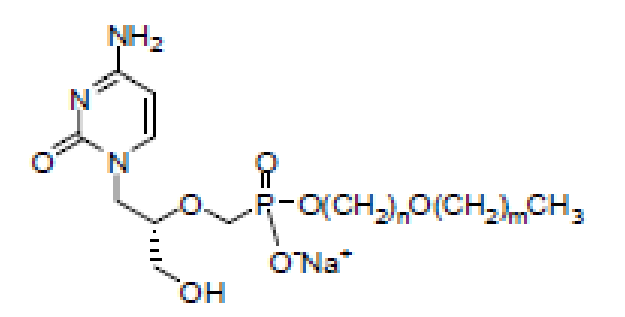
- **Grupo enmascarador:** monoéster alcoxialquilo de una cadena alifática larga (HDP, ODP)
- **Aumento de la biodisponibilidad oral**
- **Disminución de la nefrotoxicidad**
- **Emula estructura de la fosfatidilcolina**

Se sustituye por un -H para evitar la reactivación por la lisofosfatidilcolina

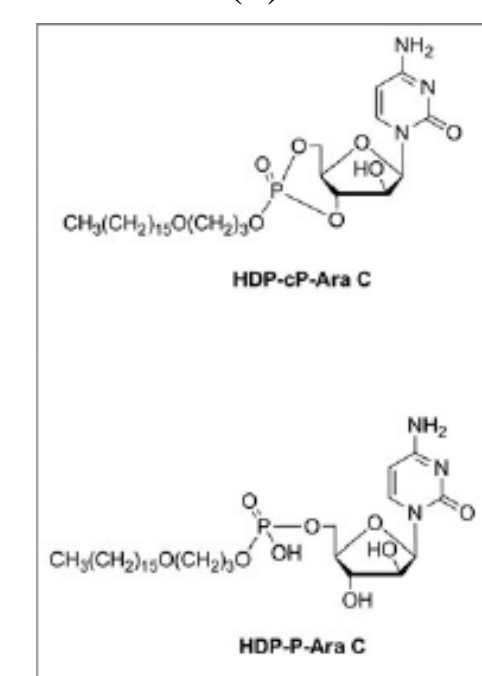
Se reemplaza por un enlace éter para aumentar estabilidad frente a la fosfolipasa pancreática



CM157 profármaco 1-O-hexadeciloxipropilo del tenofovir, activo contra VIH-1 y hepatitis B (7).



Brincidofovir (HDP-CDV) Profarmaco 1-O-hexadeciloxipropilo activo frente a adenovirus, citomegalovirus, virus del ébola y virus de la viruela (1)



- 1-O-Hexadeciloxipropil citarabina indicado para pacientes con vitreoretinopatía
- La forma cíclica es más activa debido a la capacidad de micelización de HDP-P-Ara-C (8)

#### CONCLUSIÓN

El desarrollo de profármacos de nucleósidos monofosfato supone un avance importante en la terapia antiviral y antineoplásica ya que permite una bioactivación más eficaz y la liberación del fármaco en su diana terapéutica.

- Los profármacos cicloSal liberan el fármaco por hidrolisis química en el medio intracelular, lo cual deriva en una mayor actividad antiviral en el sitio de acción. Parte del profármaco se destruye en el recorrido hacia el órgano diana por lo que se han diseñado los derivados "lock-in".
- Los profármacos Hep-Direct tienen la ventaja de ser liberados en el hígado, donde se consiguen elevadas concentraciones de fármaco, gracias a la presencia del CYP3A4 en los hepatocitos.
- Los profármacos de nucleósido monofosfato 3',5'-cíclico también liberan el fármaco selectivamente en el hígado aprovechando la presencia del citocromo CYP3A4 y a diferencia de los HepDirect eluden la toxicidad asociada al metabolito arilvinilcetona.
- Los profármacos de nucleósido monofosfato de tipo alcoxialquilmonoéster presentan cierta analogía con la molécula de lecitina, lo cual les permite difundir a través de las membranas celulares y les proporciona una mayor estabilidad química dentro del organismo.

#### BIBLIOGRAFIA

- [1] Thornton PJ, Kadri H, Miccoli A, Mehellou Y. Nucleoside Phosphate and Phosphonate Prodrug Clinical Candidates. J Med Chem. 08 de 2016;59(23):10400-10.
- [2] Meier C. cycloSal-pronucleotides design of chemical trojan horses. Mini Rev Med Chem. junio de 2002;2(3):219-34.
- [3] Meier C, Balzarini J. Application of the cycloSal-prodrug approach for improving the biological potential of phosphorylated biomolecules. Antiviral Research. 1 de septiembre de 2006;71(2):282-92.
- [4] Erion MD, Reddy KR, Boyer SH, Matelich MC, Gomez-Galeno J, Lemus RH, et al. Design, synthesis, and characterization of a series of cytochrome P(450) 3A-activated prodrugs (HepDirect prodrugs) useful for targeting phosphonate-based drugs to the liver. J Am Chem Soc. 28 de abril de 2004;126(16):5154-63.
- [5] Huttunen KM, Tani N, Juvonen RO, Raunio H, Rautio J. Design, synthesis, and evaluation of novel cyclic phosphates of 5-aminosalicylic acid as cytochrome p450-activated prodrugs. Mol Pharm. 4 de febrero de 2013;10(2):532-7.
- [6] Du J, Bao D, Chun B-K, Jiang Y, Reddy PG, Zhang H-R, et al. beta-D-2'-alpha-F-2'-beta-C-Methyl-6-O-substituted 3',5'-cyclic phosphate nucleotide prodrugs as inhibitors of hepatitis C virus replication: a structure-activity relationship study. Bioorg Med Chem Lett. 15 de septiembre de 2012;22(18):5924-9.
- [7] Lanier ER, Ptak RG, Lampert BM, Keilholz L, Hartman T, Buckheit RW, et al. Development of hexadecyloxypropyl tenofovir (CM157) for treatment of infection caused by wild-type and nucleoside/nucleotide-resistant HIV. Antimicrob Agents Chemother. julio de 2010;54(7):2901-9.
- [8] Kim JS, Beadle JR, Freeman WR, Hostetler KY, Hartmann K, Valiaeva N, et al. A novel cytarabine crystalline lipid prodrug: hexadecyloxypropyl cytarabine 3',5'-cyclic monophosphate for proliferative vitreoretinopathy. Mol Vis. 2012; 18:1907-17.