

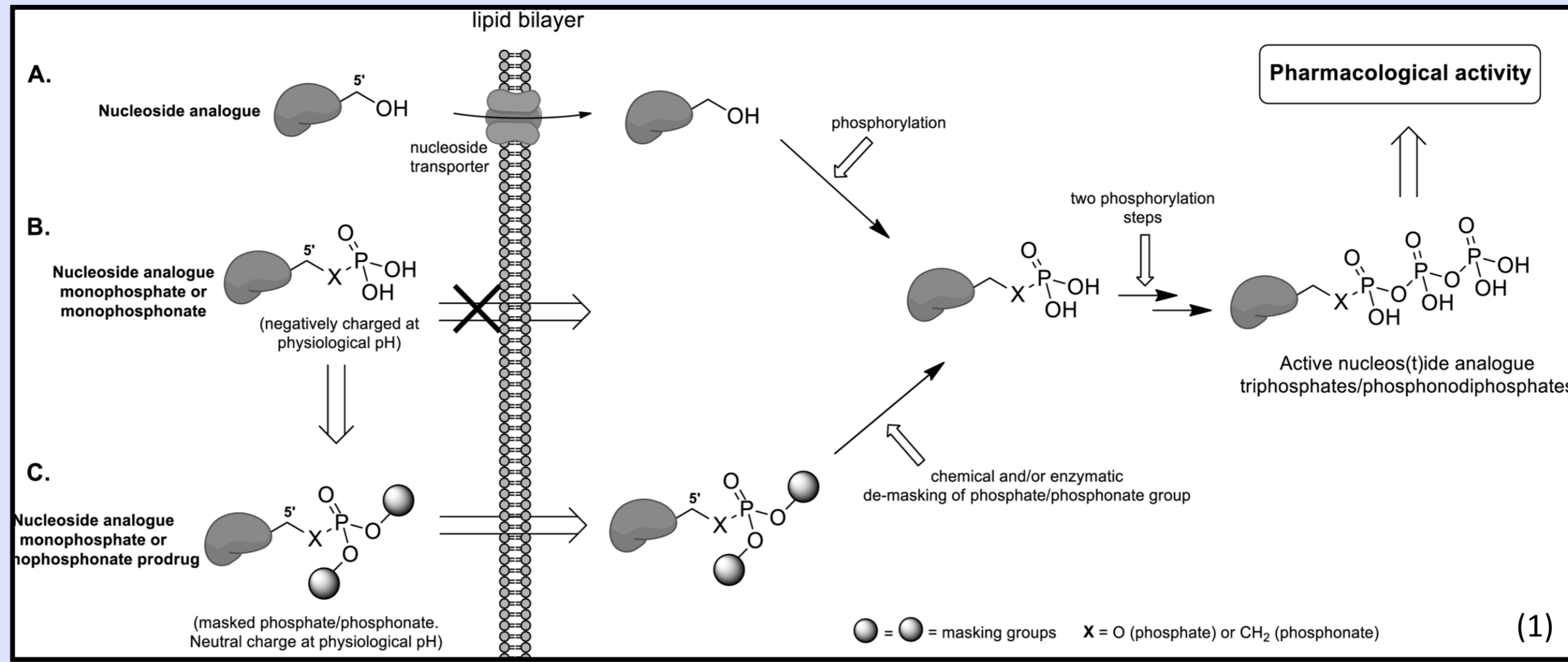


INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

Nucleótido: Pentosa+BN+Ác.fosfórico.
Son los monómeros de ácidos nucleicos

- **Análogos de nucleósidos:** uso clínico (Cáncer e infecciones virales)

→ **Activación in vivo:** dependiente de kinasas → forma 3-P = metabolito activo.



Limitaciones:

- 1ª fosforilación → Metabolitos monofosforilados
- Polares → no atraviesan la membrana
- Baja estabilidad "in vivo"

* **Profármaco:** Entra en la célula y posterior bioactivación.

OBJETIVOS

-Solventar problemas: Nucleótidos monofosfato con grupo fosfato enmascarado → diferentes formas

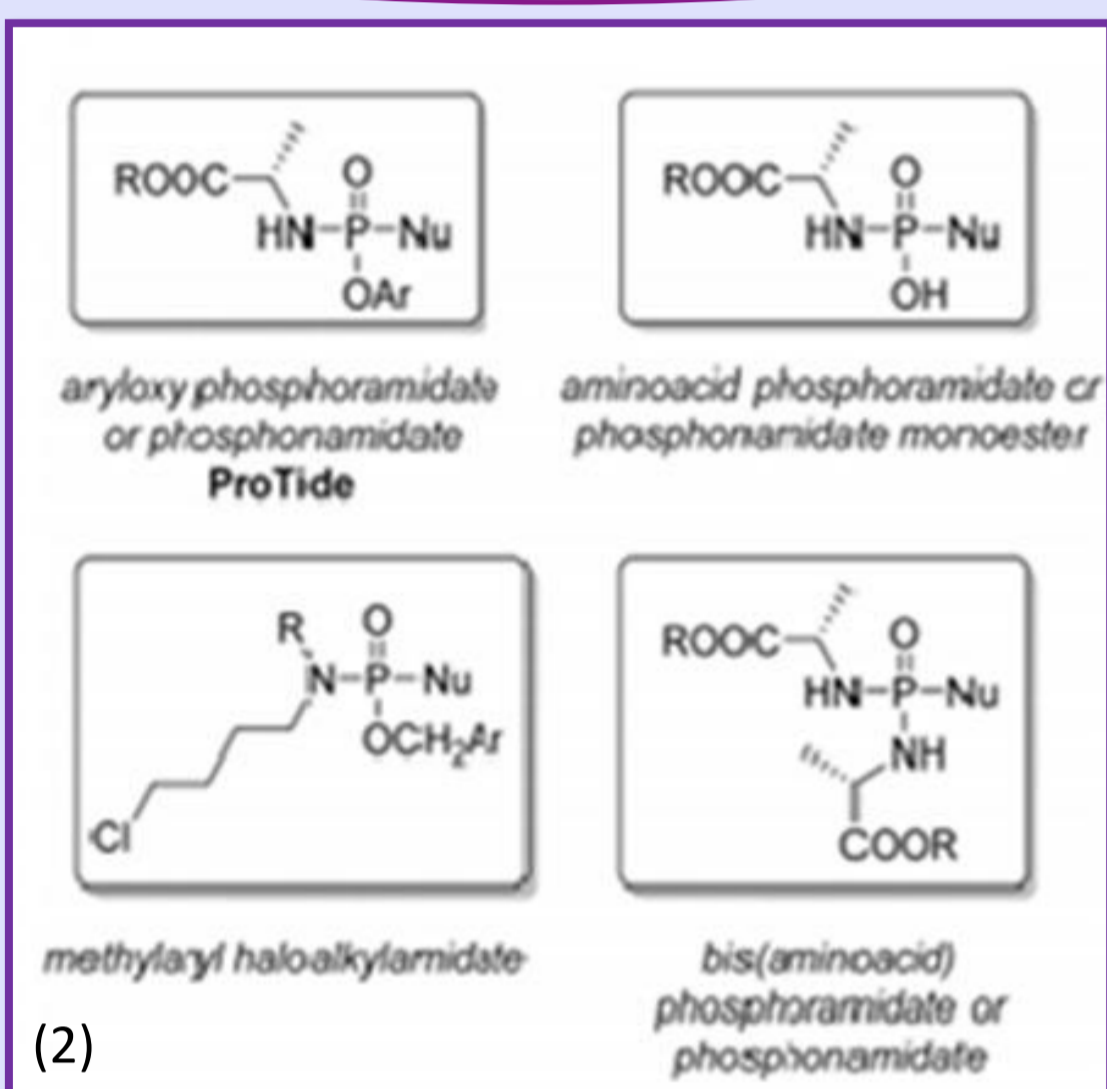
○ Fosfato/fosfonato o **fosforamidato/fosfonoamidatos** → Mostrar beneficios y profármacos aprobados o en estudio clínico de los grupos:

• **ProTide***, fosforoamidato de aminoésteres, arilmetil haloalquilamidato y bis(aminoácido)fosforamidato

METODOLOGÍA

Revisión sistemática de documentos publicados en diferentes fuentes de datos como "PubMed" y "Science Direct"

FOSFOR(N)AMIDATOS

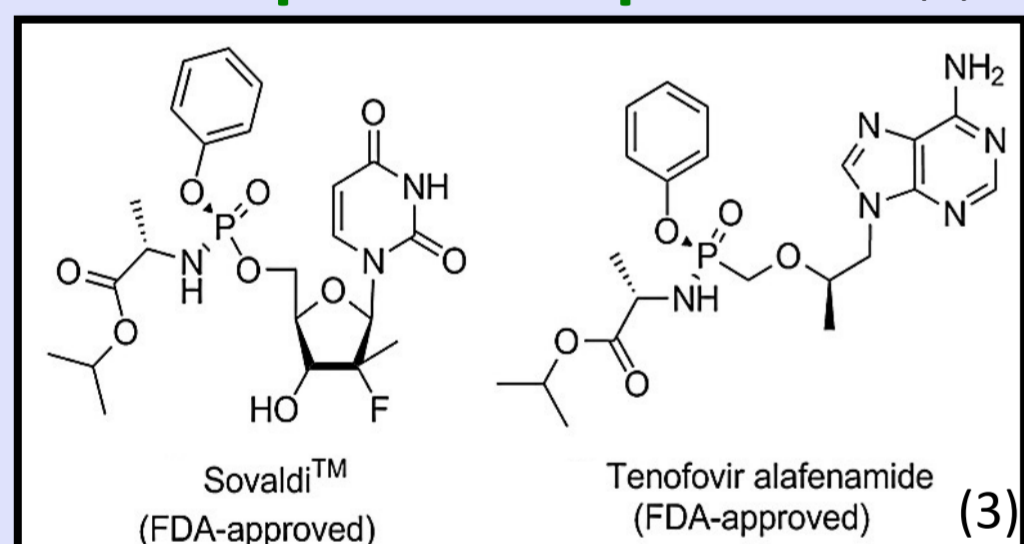


A. PROTIDE

Los grupos monofosfato o monofosfonato enmascarados por: grupo aromático y un resto éster de aminoácido → L-alanina*
-Enantiómeros del fósforo Sp y Rp → diferentes perfiles biológicos

1. Sofosbuvir: Hepatitis C y **Tenofovir alafenamida:**

VIH → **Aprobados por FDA.** (3)



2. Acelarín-NUC-1031 (Gemcitabina) → **Fase II.** (4) Tratamiento cáncer de páncreas (F-III), pulmón no microcítico, vejiga y mama.

○ Entra por difusión pasiva

○ Libera Gemcitabina-P

○ Limita la desaminación de la nucleobase citosina

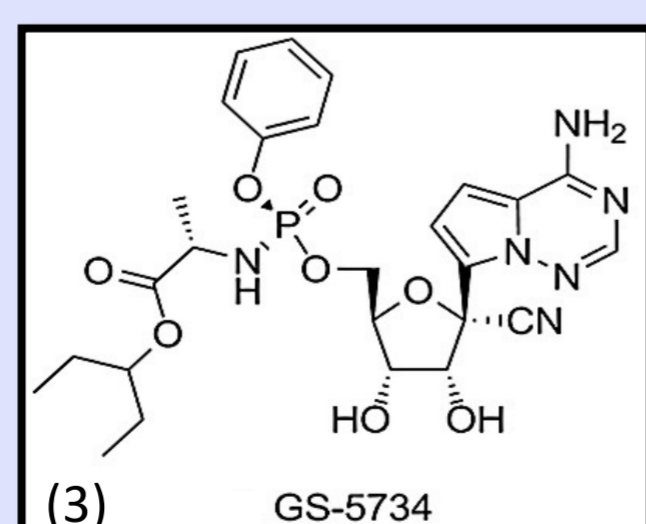
3. Remdesivir-GS-5734: Tratamiento Ébola. →

Fase II (1)

• Uso compasivo: administrado a 2 pacientes (6)

-Actividad contra arenavirus, coronavirus y filovirus. (1)

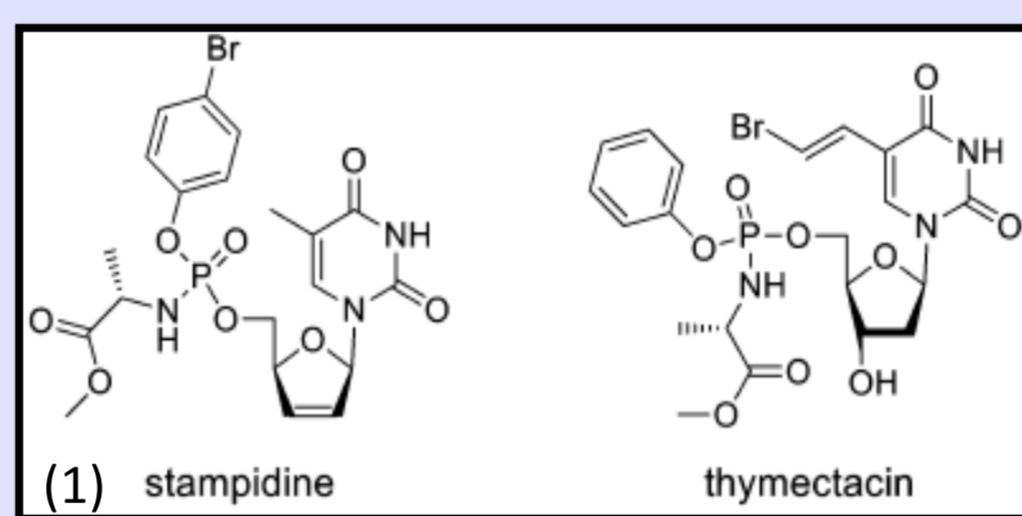
-Sp isómero activo.



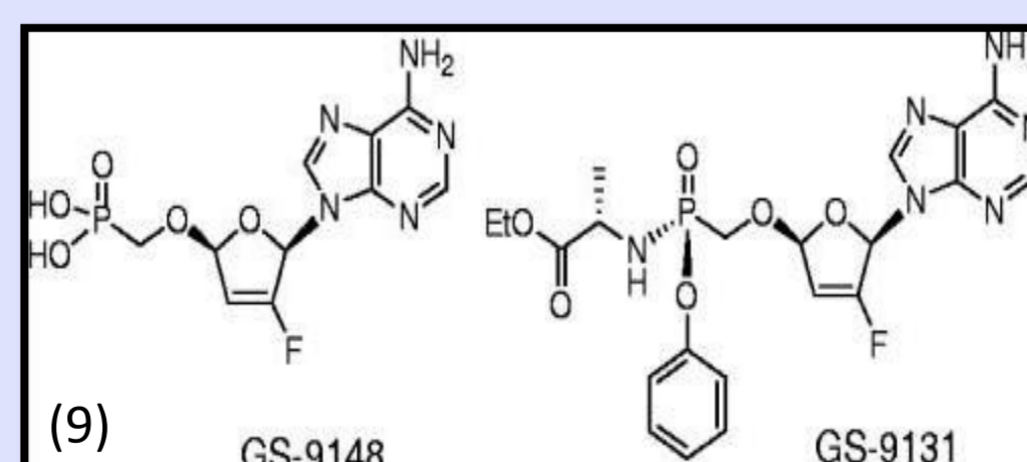
4. Stampidina (estavudina): Tratamiento VIH.

• Grupo para-bromo en el resto fenilo

5. Thymectacina-NB1011 (brivudina). HSV-1 y VZV. → **Fase I/II** para tratar el cáncer de colon. (7)

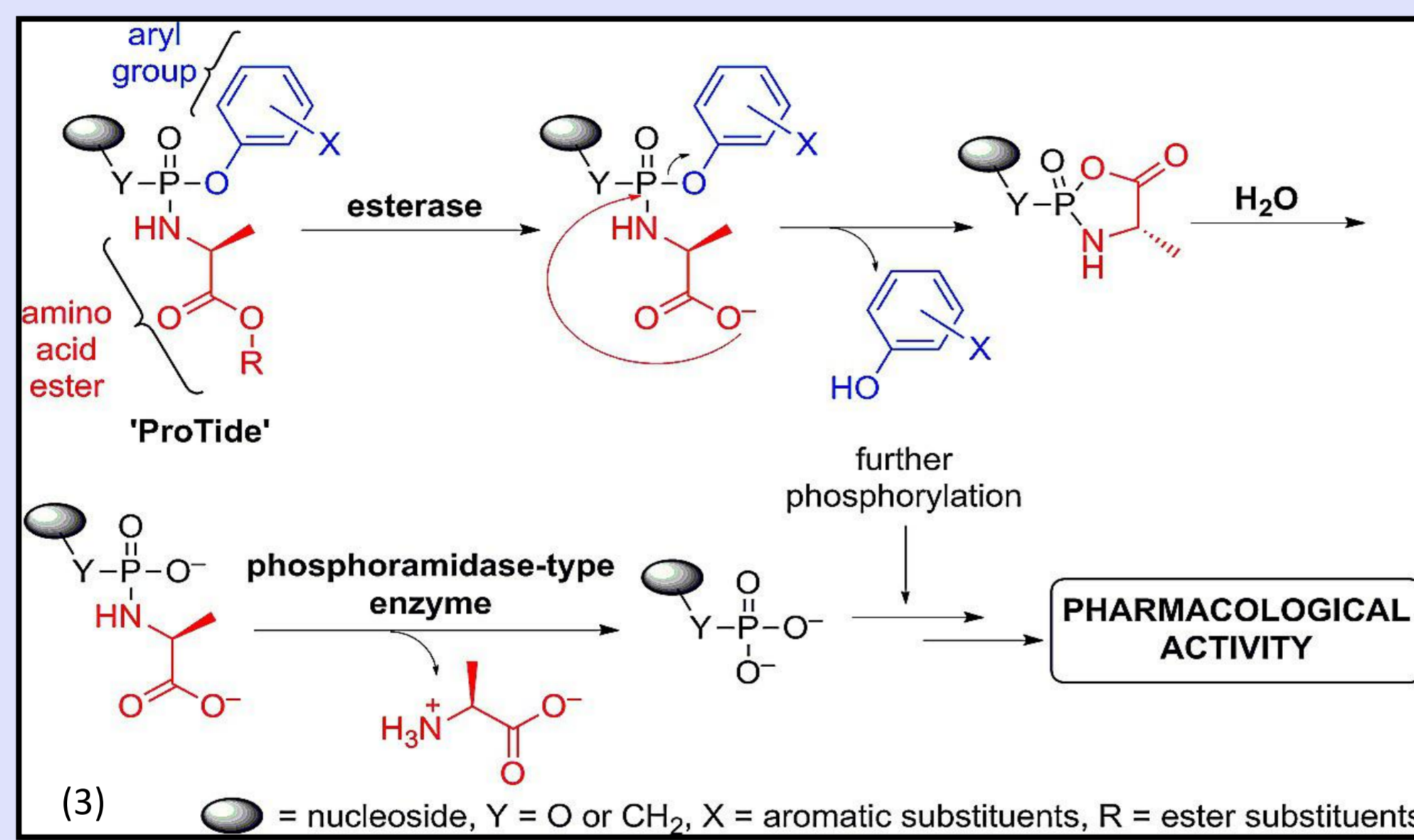


6. GS-9131 (GS-9148) → **Fase II** para valorar eficacia monoterapia para tratamiento de VIH. (8)

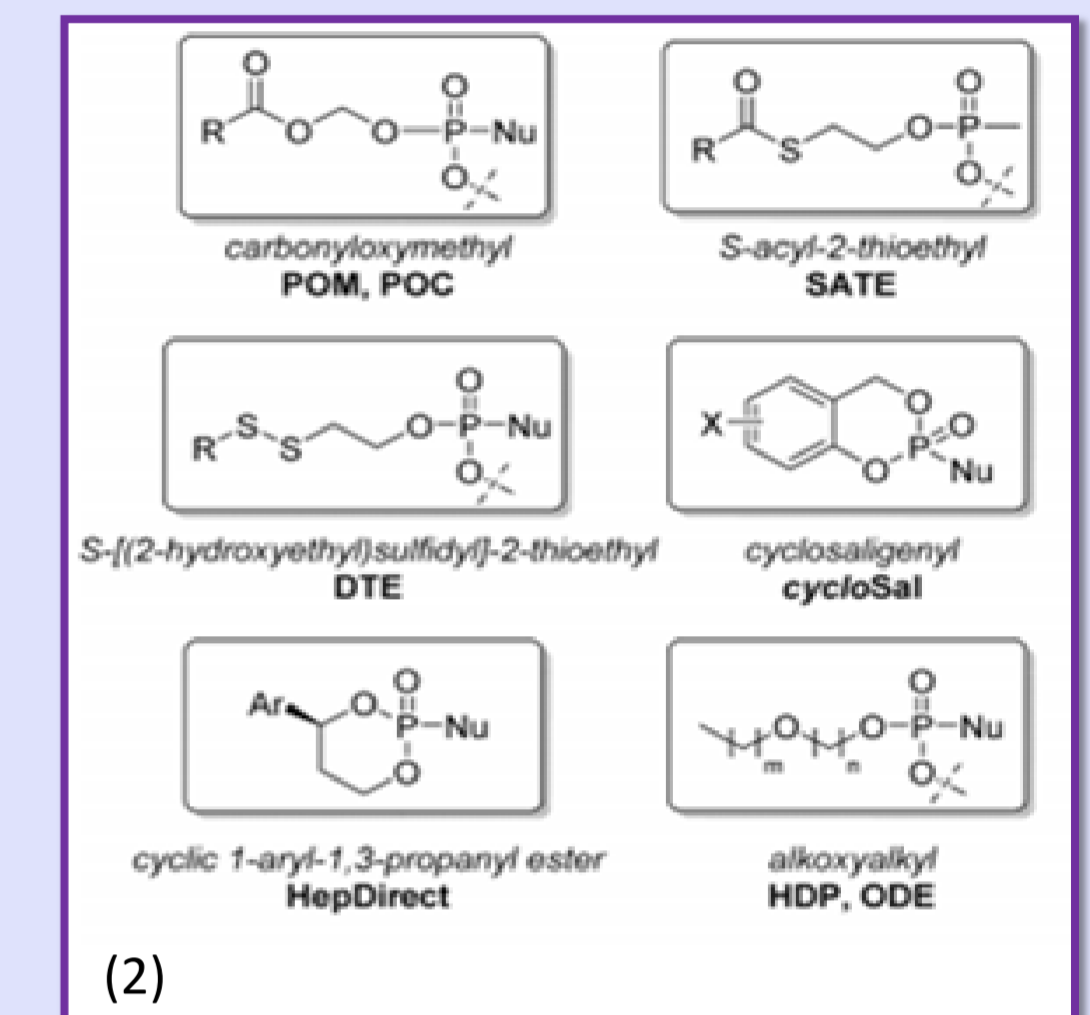


DISCUSIÓN Y RESULTADOS

DIFERENTES TIPOS DE PROFÁRMACOS



FOSFATOS

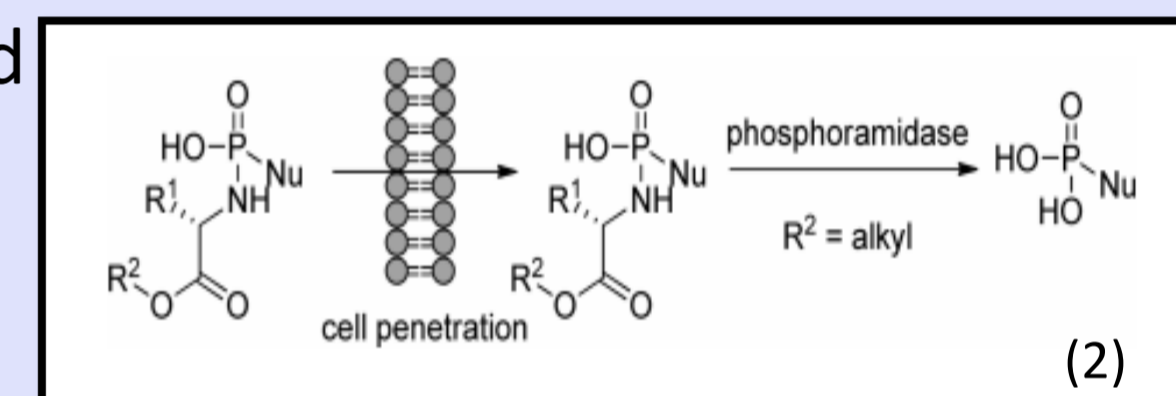


B. FOSFORAMIDATO DE AMINOÉSTERES:

-Grupo arilo lipofílico: indispensable ?

-Aumenta solubilidad en agua

-Pierde quiralidad



Enfoque aplicado a AZT y ddA:

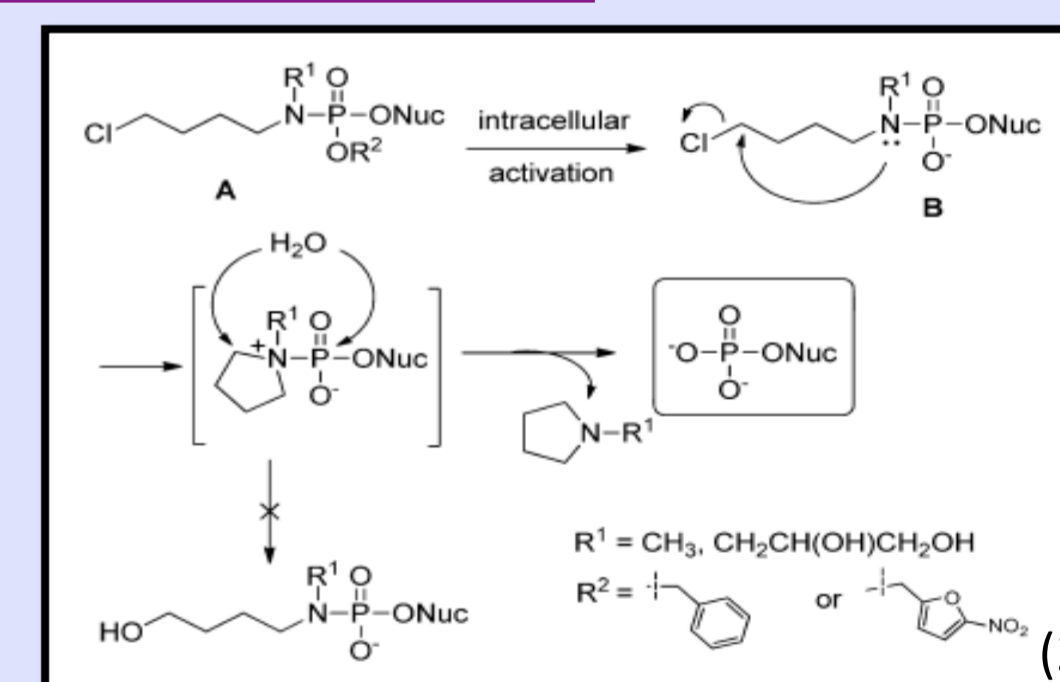
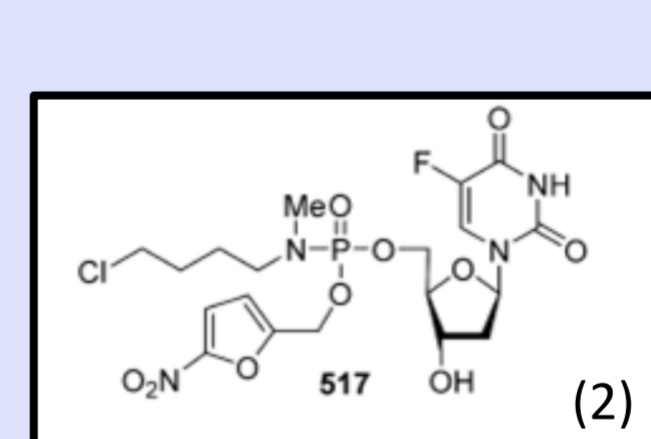
ddA: Derivados metil amida menos activos que ésteres metílicos

AZT: Derivados tipo amida más potentes que ésteres metílicos (10)

○ L-Histidina fosforamidato imita a nucleótido trifosfato (2)

C. ARILMETIL HALOALQUILAMIDATO

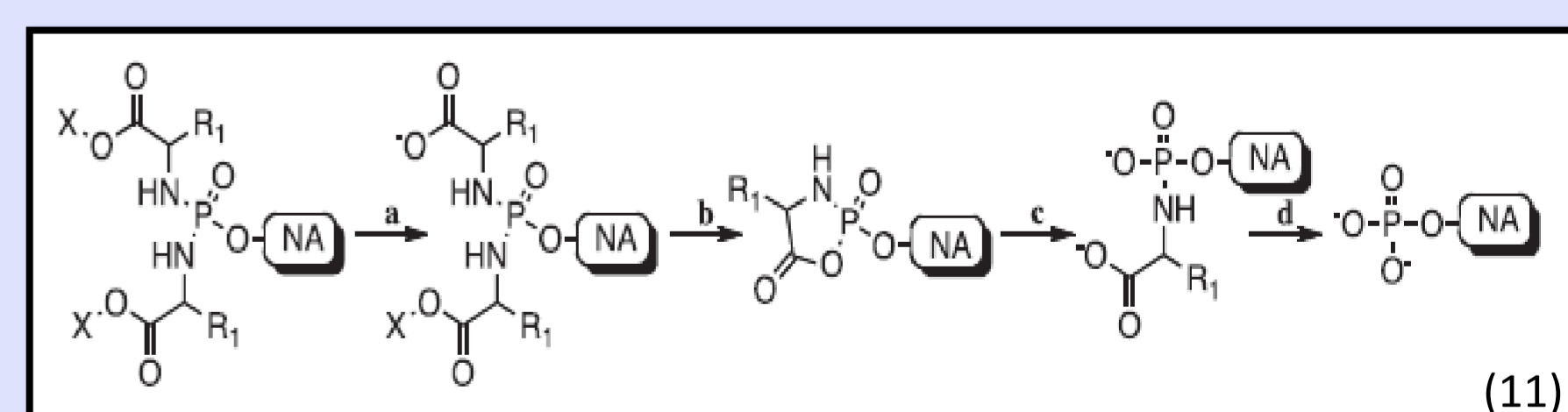
- FdUMP



D. BIS (AMINOÁCIDO) FOSFORAMIDATO O FOSFONAMIDATO

-Dos ésteres de aminoácido en grupo fosfato

-Aquirales: no mezclas diastereoisómeras



CONCLUSIONES

-Los **profármacos nucleosídicos** permiten que se aumente considerablemente la concentración del principio activo en el interior de la célula diana

-Interés reavivado por el desarrollo de nucleósidos con actividad antiviral y anticancerosa

-ProTide son los más interesantes → máxima eficacia en tratamiento de enfermedades víricas y cáncer.

BIBLIOGRAFÍA

- (1): Peter J. Thornton, Hachemi Kadri, Ageo Miccoli, and Youcef Mehellou. Nucleoside Phosphate and Phosphonate Prodrug Clinical Candidates. J. Med. Chem. 2016; 59: 10400–10410
- (2): Ugo Pradere, Ethel C. Garnier-Amblard, Steven J. Coats, Franck Amblard, and Raymond F. Schinazi. Synthesis of nucleoside phosphate and phosphonate prodrugs. Chem. Rev. 2014, 114, 9154–9218
- (3): Mehellou Y. The ProTides Boom. ChemMedChem. 2016;11(11):1114–1116.
- (4): Kandil S, Balzarini J, Rat S, Brancale A, Westwell A, McGuigan C. ProTides of BVdU as potential anticancer agents upon efficient intracellular delivery of their activated metabolites. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. 2016;26(23):5618–5623.
- (5): <http://www.syninnova.com/catalog/product/SL-1095>
- (6): Fearn R, Deval J. New antiviral approaches for respiratory syncytial virus and other mononegaviruses: Inhibiting the RNA polymerase. Antiviral Research. 2016; 134:63–76. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166354216303572#bib129>
- (7): Y. Mehellou, J. Balzarini, C. McGuigan, ChemMedChem 2009, 4, 1779–1791.
- (8): Efficacy of GS-9131 Functional Monotherapy in HIV-1-Infected Adults Failing a Nucleos(t)ide Reverse Transcriptase Inhibitor-Containing Regimen - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. Clinicaltrials.gov. 2018 [cited 1 May 2018].
- (9): https://www.ncbi.nlm.nih.gov/core/lw/2.0/html/tileshop_pmc/tileshop_pmc_inline.html?title=Click%20on%20image%20to%20zoom&p=PMC3&id=2224772_zac0020870930001.jpg
- (10): Chang SL, Griesgraber G, Wagner CR. Comparación de la actividad antiviral de fosforamidato de aminoácidos hidrófobos monoésteres de 2', 3'-didesoxiadenosina (DDA) y 3'-azido-3'-desoxitimidina (AZT) nucleósidos, nucleótidos, ácidos nucleicos. 2001; 20 (8): 1571–82.)
- (11): McGuigan C, Bourdin C, Derudas M, Hamon N, Hinsinger K, Kandil S et al. Design, synthesis and biological evaluation of phosphoramidate prodrugs of antiviral and anticancer nucleosides. European Journal of Medicinal Chemistry. 2013;70:326–340.