



Síntesis Dirigida a la Diversidad de Estructuras Privilegiadas (pDOS) una nueva herramienta eficiente para poblar espacios biológicamente relevantes

José Guadalupe Becerra González, Erik Iván Velazco Cabral, Alberto Medina Ortíz, Carlos Zárate Hernández, David Cruz Cruz* y Clarisa Villegas Gómez*

División de Ciencias Naturales y Exactas, Departamento de Química, Universidad de Guanajuato, Col. Noria Alta S/N, Guanajuato, Gto. 36050, México.

e-mail: clarisa.villegas@ugto.mx; david.cruz@ugto.mx

Resumen

Uno de los temas más relevantes dentro la síntesis orgánica contemporánea, es la construcción de estructuras moleculares privilegiadas, pequeñas moléculas base de arquitecturas naturales complejas. Dichas estructuras, han llegado a ser de especial interés debido a que usualmente presentan actividad biológica importante. Recientemente ha surgido el concepto *Síntesis Dirigida a la Diversidad* (DOS), el cual permite poblar diversas regiones dentro del espacio químico, mediante la síntesis de nuevos compuestos con alto grado de diversidad estructural. Esta metodología describe la generación de bibliotecas de pequeñas moléculas a través de la síntesis corta, deliberada, simultánea y eficiente de más de un compuesto objetivo a través de un proceso divergente. A través de esta técnica se han generado bibliotecas de compuestos con un amplio espectro de propiedades físicas y biológicas, incluyendo fármacos, candidatos a fármacos y precursores para estructuras más complejas.

Palabras clave: *Síntesis dirigida a la diversidad, pDOS, estructuras privilegiadas.*

Abstract

One of the most relevant topics in contemporary organic synthesis is the construction of privileged molecular structures, small molecules based in complex natural architectures. Such structures have become of special interest because they usually have significant biological activity. The Diversity-Oriented Synthesis (DOS) concept has recently emerged, which allows to populate several regions into the chemical space, through the synthesis of new compounds with high degree of structural diversity. This methodology describes the generation of libraries of small molecules through the short, deliberate, simultaneous, and efficient synthesis of more than one target compound through a divergent process. Through this strategy, libraries of compounds with a wide range of physical and biological properties have been generated, including drugs, drug candidates and precursors for more complex structures.

Keywords: *Diversed oriented synthesis, pDOS, privileged structures.*



Introducción

Los medicamentos, en su gran mayoría, pueden considerarse como moléculas pequeñas que ejercen su acción al unirse a constituyentes moleculares de la célula, los cuales pueden modular procesos bioquímicos responsables de las enfermedades (Reymond y col., 2012). Se ha estimado que más del 99.9% de las posibles moléculas que pueden existir, no se han sintetizado. Por lo tanto, aún hay un gran número de moléculas disponibles para ser preparadas y probadas. Al espacio que abarca todas las moléculas posibles que pueden y que existen se le conoce como espacio químico.

Dentro del llamado espacio químico se encuentran las estructuras privilegiadas, las cuales se pueden definir como una agrupación geométrica de átomos que son capaces de unirse a objetivos biológicos produciendo un efecto sobre un organismo. La mayoría de estas agrupaciones son frecuentemente heterociclos, los cuales se encuentran ampliamente distribuidos en la naturaleza

o bien se han diseñado nuevos a partir de su inspiración (Evans y col., 1988).

Entre más específico sea la unión de un fármaco a su blanco, menos efectos secundarios presentará. Por otro lado, mientras mayor sea la magnitud de unión, mayor será el efecto. Estas propiedades dependen de la complementariedad entre el fármaco y su objetivo. Dentro del espacio químico, se piensa que se encuentran esos fármacos que podrían tener mayores y mejores efectos que los fármacos actuales, sin efectos secundarios. Sin embargo, el espacio químico es muy vasto (Reymond y col., 2012).

La naturaleza tal como la conocemos, ha servido a los químicos como fuente de inspiración para la síntesis de diversas estructuras privilegiadas, en donde podemos encontrar gran cantidad de principios activos aislados de animales, plantas, bacterias, hongos, algas, etc.; siendo las plantas la de mayor investigación actual. Muchos de estos principios activos, han sido caracterizados y han servido como



modelos a seguir para la síntesis orientada a la diversidad.

Síntesis Dirigida a la Diversidad (DOS)

Con la finalidad de desarrollar nuevas estructuras con la capacidad de modular una respuesta fisiológica, se han desarrollado diversas estrategias sintéticas con el objetivo de poblar la vasta área del espacio químico compuesto de estructuras similares a fármacos que son estructuralmente complejas y diversas (Kim y col., 2016). Una estrategia que se ha convertido en una herramienta indispensable que busca promover la selección de compuestos y sus interacciones con diversos blancos biológicos es la Síntesis Dirigida a la Diversidad (DOS, por sus siglas en inglés). Esta estrategia se define como la síntesis deliberada, simultánea y eficiente de más de un compuesto objetivo en un enfoque impulsado por la diversidad (Kim y col., 2016). DOS, pretende preparar estructural y funcionalmente, diversas bibliotecas que interrogan grandes áreas del espacio químico, incluidas las "conocidas" y "no

conocidas" regiones del espacio bioactivo (O' Connor y col., 2012).

Síntesis Dirigida a la Diversidad de Estructuras Privilegiadas (pDOS)

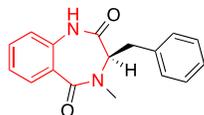
Si bien DOS se considera una herramienta indispensable, esta estrategia presenta un desafío importante, el cual es la identificación de estructuras químicas apropiadas que exhibirán una relevancia biológica mejorada. Para abordar este problema, se ha postulado que las estructuras privilegiadas pueden fungir como navegadores químicos y, por lo tanto, una estrategia DOS basada en estructuras privilegiadas (pDOS) apunta a la síntesis de diversos compuestos poliheterocíclicos a través de reacciones generadoras de complejidad para maximizar la cobertura imparcial del espacio bioactivo (Kim y col., 2016).

Es conocido, que el núcleo de benzodiazepinas se encuentra en varios metabolitos bacterianos, tales como la Ciclopeptina, Desmetildiazepam y Antramicina (Figura 1), este último toma especial relevancia, ya que es tanto un

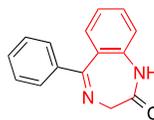


anticancerígeno como un antibiótico, el cual fue descubierto de la bacteria *Streptomyces refuineus* (Kitamura y col.,

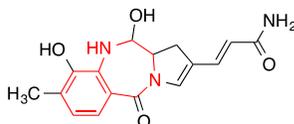
2004). Por lo anterior, dicho núcleo es considerado como una estructura privilegiada (Klotz, 1991).



Ciclopeptina (Metabolito bacteriano)



Desmetildiazepam (Ansiolítico, Anti-convulsivo)



Antramycin (Anticancerígeno)

Figura 1. Ejemplos de benzodiazepinas biológicamente activas.

En 2016 Kim y col., reportaron una metodología basada en el núcleo pirimidina. Este núcleo desempeña un papel crítico como análogo de nucleósido en varios inhibidores de quinasa (Yaziji y

col., 2011). Como una estrategia para aumentar la complejidad estructural, fusionaron el núcleo pirimidina con el núcleo de diazepina (Figura 2).

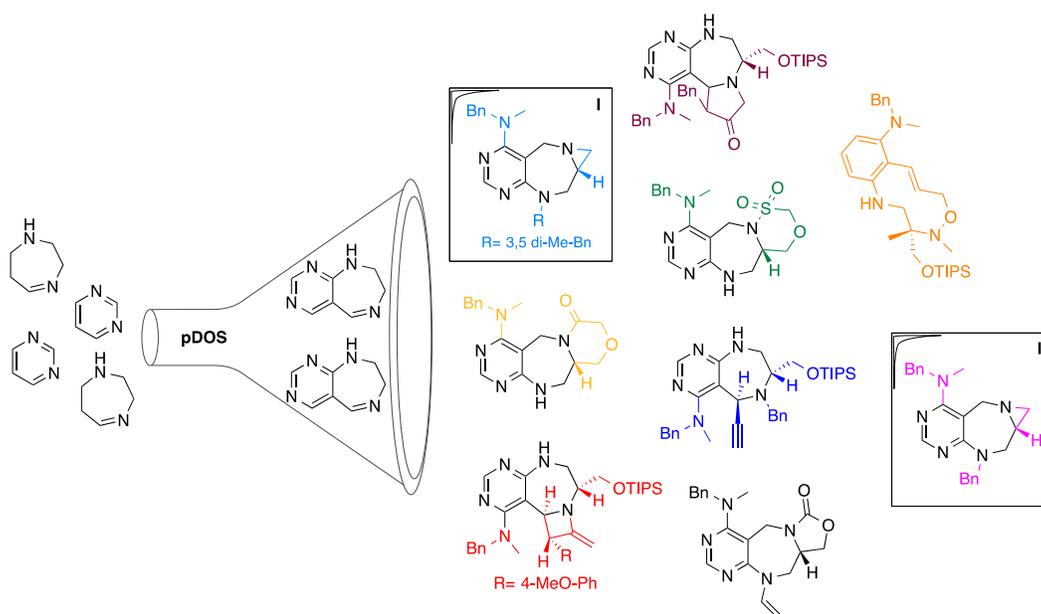


Figura 2. Estrategia pDOS empleada por Kim y col. Las estructuras I y II tienen la capacidad de inhibir la vía de señalización mTOR.

De los 16 poli heterociclos reportados que contienen pirimidodiazepina se encontró que I y II (Figura 2) tienen la capacidad de inhibir la interacción proteína-proteína LRS-RagD que modulan la activación de mTOR1, un importante regulador del crecimiento celular, la proliferación y autofagia (Han y col., 2012).

Es conocido, que el núcleo de indol se encuentra en gran cantidad de fármacos aislados de productos naturales por lo que para ver la importancia que tiene la síntesis de estos núcleos, basta con ver alguno de los principios activos que han sido aislados de fuentes naturales que comparten el núcleo indólico (Figura 3) (Corsello y col., 2017).

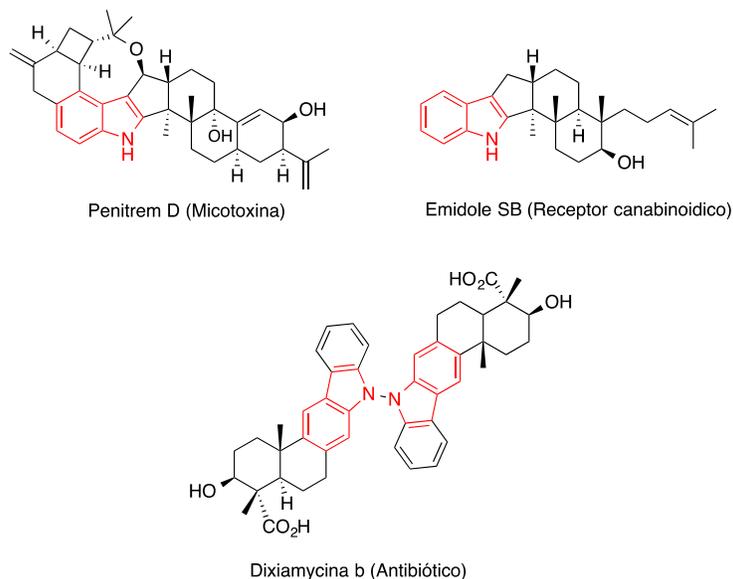


Figura 3. Fármacos aislados de fuentes naturales que contienen núcleo indólico.

Por otro lado, en el mismo año el grupo de Fortes y col., reportaron la síntesis de 23 derivados de 3-tiocianato-1*H*-indol. Dichos autores, aprovecharon la capacidad anti proliferativa de los derivados del tiocianato para diversificar el núcleo de indol (Burow y col., 2007). Este heterociclo es considerado el más abundante entre los productos naturales

biológicamente activos, productos farmacéuticos y agroquímicos (Fortes y col., 2017). Los derivados de indol se evaluaron frente a diversos celulares para determinar su actividad anti proliferativa. En la figura 4, se presentan los ejemplos más activos (CI_{50} 0.63 – 3.21 μ M) de dichos compuestos de los cuales se evaluó su actividad anti-leucémica frente a la línea celular HL60.

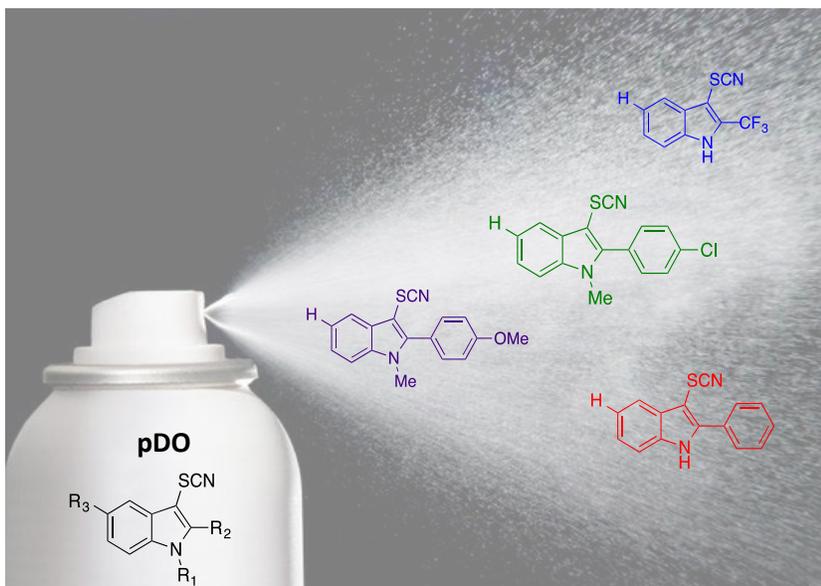


Figura 4. derivados de 3-tiocianonato-1H-indol con actividad antiproliferativa de células HL-60, sintetizados por Fortes y col.

Alcaloides de tetrahydroquinolina, también han presentado diversas actividades biológicas, por ejemplo, la Virantmycin A, es un antibiótico producido por varias especies de *Streptomyces* (Figura 5) (Nakagawa y

col., 1981). En ese mismo sentido, la oxanmiquina es un alcaloide con propiedades antiparasitarias, específicamente contra la infestación contra *Schistosoma mansoni* (Figura 5) (Danso-Appiah, y col., 2013).

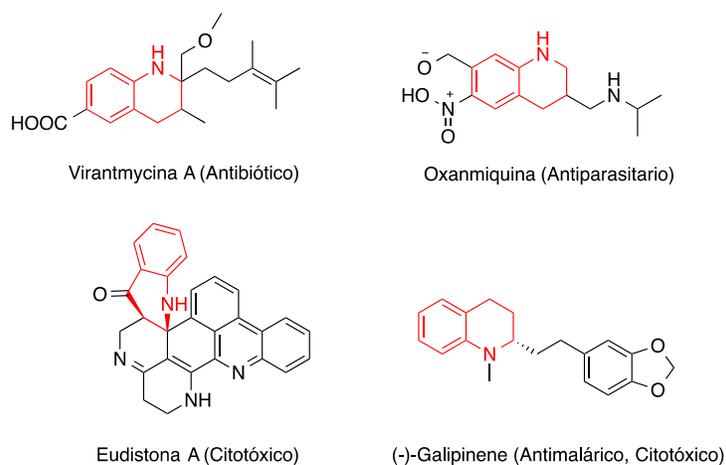


Figura 5. Ejemplos de tetrahydroquinolinas biológicamente activas.

En 2011, Kumar y col., inspirados en los alcaloides de tetrahydroquinolina, diversificaron dicho núcleo con la finalidad de exhibir actividad

antituberculosa. De esta manera accedieron a 15 compuestos, de los cuales 8 fueron activos para *Mycobacterium tuberculosis* (Figura 6).

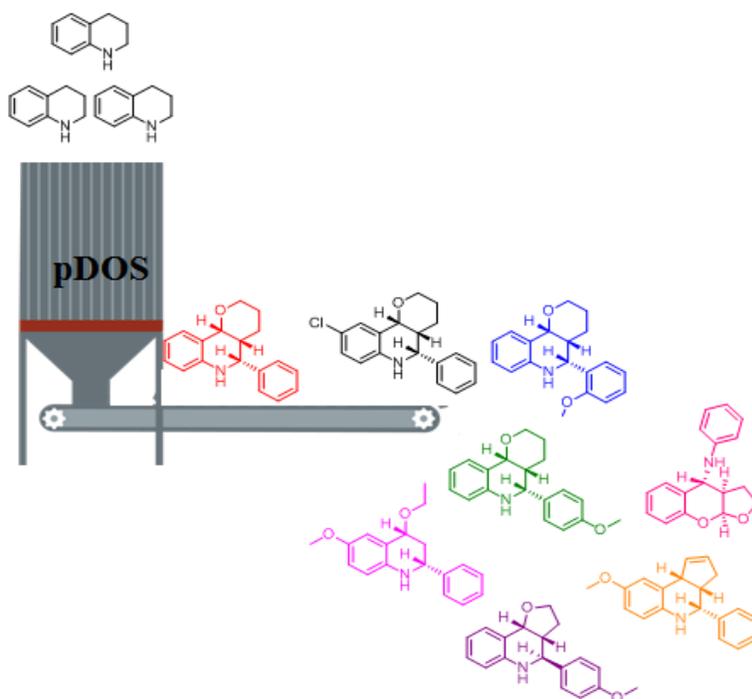


Figura 6. Derivados de tetrahydroquinolinas con actividad contra *Mycobacterium tuberculosis* sintetizados por el grupo de Kumar y col.



En el año 2000, Nicolau y col., después de realizar una exhaustiva búsqueda entre los numerosos reportes acerca de poli heterociclos presentes tanto en productos farmacéuticos como en productos naturales, encontraron que el 2,2-dimetil-2*H*-benzopirano se encuentra presente en más de 4000 compuestos que incluyen productos naturales y productos sintéticos.

Como ejemplo de estas moléculas cuyo núcleo base es el benzopirano, se puede encontrar al tetrahidrocanabinol, aislado del cannabis y cuyas propiedades psicoactivas son bien conocidas (Figura 7) (De Luca y col., 2012). El alboatarin, un potente Anti-VIH y la Epicalixin F, que es antiproliferativo, son algunos ejemplos de fármacos extraídos de fuentes naturales que tienen como núcleo base el benzopirano (Figura 7).

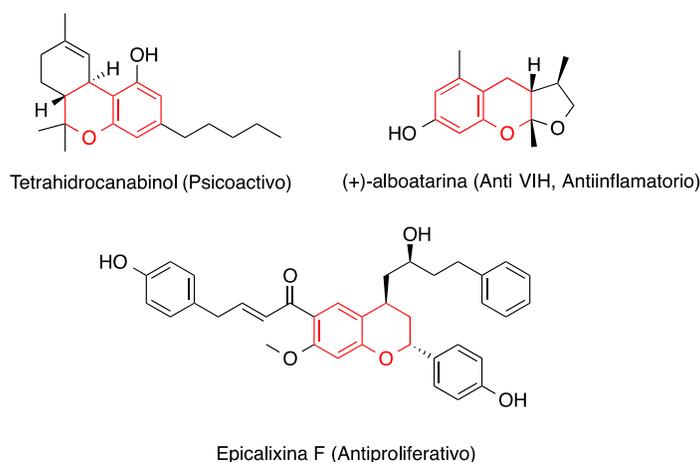


Figura 7. Ejemplos de benzopiranos biológicamente activos.

Para explorar el espacio químico sin descubrir referente a los poli heterociclos de benzopirano, en 2014 Kim y col., reportaron una vía pDOS a partir de un esqueleto simple de 4-cromanona 2,2-disustituida como

intermedio clave (Figura 8). En este contexto, la diversificación estructural y estereoquímica de moléculas con un núcleo de benzopirano podría garantizar una alta relevancia biológica a los productos y bibliotecas pDOS resultantes.

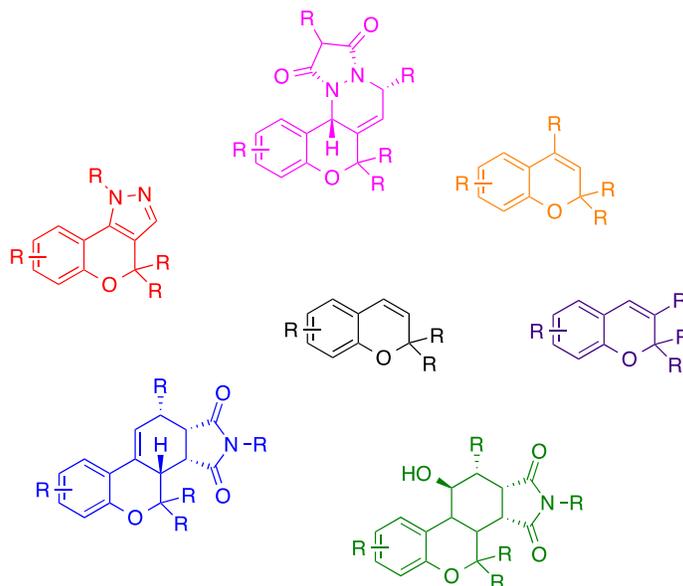


Figura 8. Derivados del núcleo benzopiranoil reportados por Kim y col.

Desde la conceptualización de la estrategia DOS, ésta se ha convertido en una herramienta sumamente útil que promete ser indispensable y sobre todo eficiente para promover la selección imparcial de compuestos biológicamente relevantes. Para emplear exitosamente DOS en el campo de la química farmacéutica y biológica, se deben tomar en cuenta dos puntos clave: 1) Maximizar la cobertura del espacio químico mediante estrategias que aseguren un alto grado de diversidad molecular (grupos funcionales, diversidad esquelética y diversidad estereoquímica) y, por ende, alto grado de complejidad molecular (Kim y col., 2014). 2) Obtener compuestos de interés biológico ya que es mucho más complejo

mejorar la relevancia biológica de una biblioteca pre-existente que aumentará su diversidad molecular. Para abordar este problema, recientemente pDOS busca solventar este problema aumentando la probabilidad de obtener estructuras líderes haciendo las modificaciones estructurales sobre núcleos que son conocidos por su propiedad de unirse a diversos blancos biológicos. La Síntesis Dirigida a la Diversidad de Estructuras Privilegiadas (pDOS), nace de la necesidad de nuevos moduladores de receptores biológicos estructuralmente no explorados.

Referencias



- Burow, M.; Bergner, A.** (2007). Glucosinolate hydrolysis in *Lepidium sativum*—identification of the thiocyanate-forming protein. *Plant Mol. Biol.* 63, 49.
- Corsello, M. A.; Kim, J.; Garg, N. K.** (2017). Indole diterpenoid natural products as the inspiration for new synthetic methods and strategies. *Chem. Sci.* 8, 5836.
- Danso-Appiah, A.; Olliaro, P. L.; Donegan, S.; Sinclair, D.; Utzinger, J.** (2013) Drugs for treating *Schistosoma mansoni* infection. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2, Art. No.: CD000528.
- De Luca, M. A.; Solinas, M.; Bimpisidis, Z.; Goldberg, S. R.; Di Chiara, G.** (2012). Cannabinoid facilitation of behavioral and biochemical hedonic taste responses. *Neuropharmacology* 63, 161.
- Evans, B. E.; Rittle, K. E.; Bock, M. G.; DiPardo, R. M.; Freidinger, R. M.; Whitter, W. L.; Lundell, G. F.; Veber, D. F.; Anderson, P. S.; Chang, R. S. L.; Lotti, V. J.; Cerino, D. J.; Chen, T. B.; Kling, P. J.; Kunkel, K. A.; Springer, J. P.; Hirshfield, J.** (1988). Methods for Drug Discovery: Development of Potent, Selective, Orally Effective Cholecystokinin Antagonists. *J. Med. Chem.* 31, 2235.
- Fortes, M. P.; da Silva, P. B. N.; da Silva, T. G.; Kaufman, T. S.; Militao, G. C. G.; Silveira, C. C.** (2016). Synthesis and preliminary evaluation of 3-thiocyanato-1H-indoles as potential anticancer agents. *Eur. J. Med. Chem.* 118, 21.
- Han, J. M.; Jeong, S. J.; Park, M. C.; Kim, G.; Kwon, N. H.; Kim, H. K.; Ha, S. H.; Ryu, S. H.; Kim, S.** (2012). *Cell* 149, 410.
- Kim, J.; Kim, H.; Park, S. B.** (2014) Privileged Structures: Efficient Chemical “Navigators” toward Unexplored Biologically Relevant Chemical Spaces. *J. Am. Chem. Soc.* 136, 14629.
- Kim, J.; Jung, J.; Koo, J.; Cho, W.; Lee, W. S.; Kim, C.; Park, W.; Park, S. B.** (2016). Diversity-oriented synthetic strategy for developing a chemical modulator of protein–protein interaction. *Nat. Commun.* 7, 13196.
- Kitamura, T.; Sato, Y.; Mori, M.** (2004). Synthetic study of (C)-anthramycin using ring-closing enyne metathesis and cross-metathesis. *Tetrahedron* 60, 9649.



Klotz, U. Occurrence of “Natural” Benzodiazepines. (1991). *Life Sci.* 48, 209.

Kumar, A.; Srivastava, S.; Gupta, G.; Chaturvedi, V.; Sinha, S.; Srivastava, R. (2011). Natural Product Inspired Diversity Oriented Synthesis of Tetrahydroquinoline Scaffolds as Antitubercular Agent. *ACS Comb. Sci.* 13, 65.

Nakagawa, A.; Iwai, Y.; Hashimoto, H.; Miyazaki, N.; Oiwa, R.; Takahashi, Y.; Hirano, A.; Shibukawa, N.; Kojima, Y.; Omura, S. (1981). Virantmycin, a New Antiviral Antibiotic Produced by a Strain of *Streptomyces*. *J. Antibiot.* XXXIV, 1408.

Nicolaou, K. C.; Pfefferkorn, J. A.; Roecker, A. J.; Cao, G. -Q.; Barluenga, S.; Mitchell, H. J. (2000). Natural Product-like Combinatorial Libraries Based on Privileged Structures. 1. General Principles and Solid-Phase Synthesis of Benzopyrans. *J. Am. Chem. Soc.* 122, 9939.

O’Connor, C. J.; Beckmann, H. S. G.; Spring, D. R. (2012). Diversity-oriented synthesis: producing chemical tools for dissecting biology. *Chem. Soc. Rev.* 41, 4444.

Reymond, J-L.; Awale, M. (2012). Exploring Chemical Space for Drug Discovery Using the Chemical Universe Database. *ACS Chem. Neurosci.* 3, 9, 649.

Yaziji, V.; Rodríguez, D.; Gutiérrez-de-Terán, H.; Coelho, A.; Caamaño, O.; García-Mera, X.; Brea, J.; Loza, M. I.; Cadavid, M. I.; Sotelo, E. (2011). Pyrimidine Derivatives as Potent and Selective A₃ Adenosine Receptor Antagonists. *J. Med. Chem.* 54, 457.