

## SÍNTESIS DE NUEVOS COMPUESTOS CON POTENCIALES PROPIEDADES ANTITUMORALES

Ciarlantini, M.;<sup>1</sup> Garcia, L.C.;<sup>1</sup> Gandolfi Donadío, L.;<sup>1</sup> Cardama, G.;<sup>2</sup> Lorenzano Menna, P.;<sup>2</sup> Gonzalez, N.;<sup>2</sup> Alonso, D. F.;<sup>2</sup> Gomez, D. E.;<sup>2</sup> Defelipe, L.;<sup>3</sup> Turjanski, A.G.;<sup>3</sup> Blumberg, P.M.;<sup>4</sup> Comin, M.J.<sup>1</sup>  
<sup>1</sup> INTI Química, <sup>2</sup> Universidad Nacional de Quilmes, <sup>3</sup> FCEyN-UBA, <sup>4</sup> National Cancer Institute  
EEUU

jcomin@inti.gob.ar

### **OBJETIVO**

*Objetivos generales:* Avanzar en el entendimiento de los procesos moleculares involucrados en el desarrollo y progresión de diferentes tipos de cáncer y en generar nuevos candidatos a drogas.

Este objetivo se aborda a través del diseño y la síntesis de moléculas capaces de interactuar selectivamente con blancos moleculares seleccionados. Se desarrollaron dos líneas de trabajo diferenciadas. Ambos proyectos se relacionan en que los blancos moleculares son proteínas involucradas en vías de señalización intracelular que conducen a la generación de respuestas celulares a estímulos externos mediante la regulación de procesos como la diferenciación, proliferación, migración y apoptosis, los cuales suelen estar descontrolados en tejidos cancerosos.

#### *Objetivos específicos:*

- Mostrar los avances en el diseño y síntesis de agonistas del dominio C1. En particular nuevos DAG-Lactonas análogos del ligando endógeno diacilglicerol (DAG).
- Diseño, síntesis y evaluación biológica de compuestos análogos a líderes descritos en trabajos precedentes, que presenten actividad como inhibidores de Rac1.

### **DESCRIPCIÓN**

En los últimos años, el avance del conocimiento sobre los determinantes moleculares del comportamiento tumoral produjo un cambio de paradigma en el proceso de descubrimiento de agentes antineoplásicos, lo que llevó a la identificación de nuevas terapias para combatir el cáncer. El nuevo "paradigma molecular" se focaliza en blancos que sostienen el comportamiento aberrante de las células cancerosas dando lugar a atributos comunes en distintos tipos de cáncer que son cruciales para el establecimiento del fenotipo de los tejidos tumorales: proliferación en ausencia de estímulos externos, replicación indefinida y ausencia de mecanismos de apoptosis, formación de nuevos vasos sanguíneos, y habilidad para invadir tejidos vecinos entre otros.

El trabajo se lleva a cabo de manera multidisciplinaria en colaboración con grupos

de especialistas en el estudio de procesos celulares relacionados con el desarrollo de cáncer y previendo todas las etapas necesarias para el desarrollo de un nuevo fármaco (descubrimiento, ensayos pre-clínicos, clínicos y comercialización).

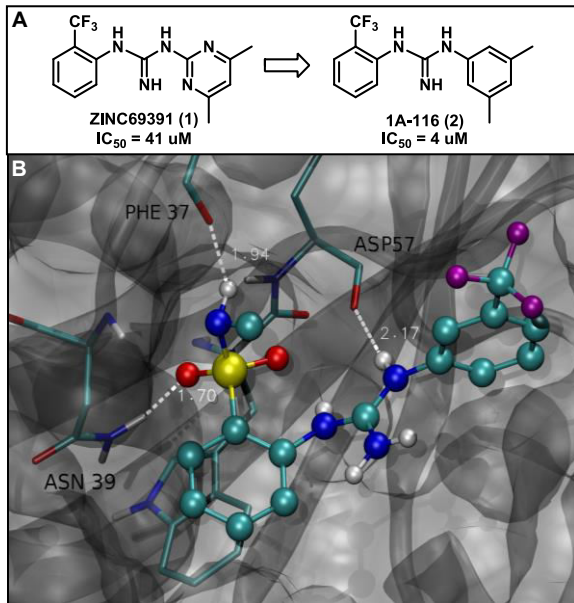
En el laboratorio de síntesis orgánica del INTI sintetizamos moléculas originales, diseñadas para interactuar con los blancos moleculares. Se desarrollan caminos sintéticos nuevos y las estructuras se confirman con técnicas como la resonancia magnética nuclear, espectrometría de masa y análisis elemental. Las rutas de síntesis se diseñan teniendo en cuenta el material de partida comercialmente asequible y buscando la máxima eficiencia del proceso.

*Elección del blanco molecular:* RasGRP es un blanco molecular validado en cáncer de próstata, melanoma y linfoma (Stone, 2011). Rac1 es una proteína que se encuentra sobreexpresada e hiperactivada en tumores (mama, colon-rectal, gástricos, testiculares, pulmonares y cerebrales) lo que también la valida como blanco molecular (Fritz & Kaina, 2006).

*Diseño de compuestos:* En trabajos anteriores presentamos el diseño y la síntesis de análogos con actividad frente a los blancos moleculares (Cardama et al., 2014). En el caso de RasGRP la estrategia fue imitar al sustrato natural de estas proteínas, el diacilglicerol (DAG), usando "DAG-lactonas" como análogos de estructura rígida y de mayor afinidad por su receptor.

Los inhibidores del Rac1 se diseñaron a partir de un compuesto líder (ZINC69391), hallado por "screening virtual" (técnica computacional que busca en bibliotecas de compuestos conocidos aquellos capaces de interactuar con la proteína blanco). De un primer set de análogos sintetizados surgió 1A-116 como candidato promisorio con una potencia diez veces mayor que el líder (fig. 1a). Por simulación computacional se vio que ciertos análogos podrían interactuar con Rac1 con una mayor efectividad que 1A-116 (fig. 1b).

En éste trabajo presentamos la síntesis de nuevos análogos para ser testeados frente a los blancos moleculares seleccionados.



**Figura 1:** a) Optimización del líder ZINC69391 al análogo 1A-116 con potencia un orden de magnitud mayor. b) Modelado computacional de la interacción entre análogo de 1A-116 y el sitio de activación de Rac1. El grupo sulfonamido contribuye con dos puentes hidrógeno extra.

## RESULTADOS

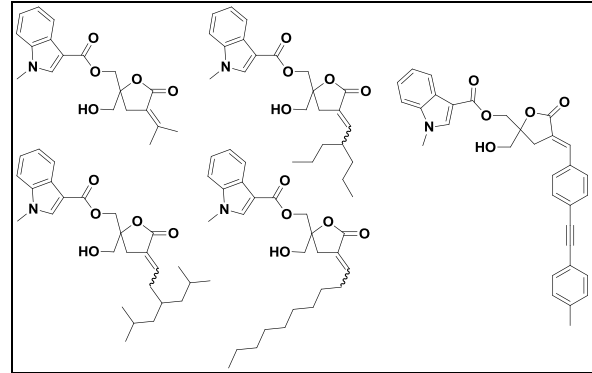
La síntesis de las DAG-lactonas unidas a grupos aromáticos y alquílicos con distintos grados de ramificación y manteniendo en el sustituyente acilo al grupo indol (figura 2), se representa en la figura 3. Los análogos de 1A-116 fueron sintetizados a partir de la tiourea benzoilada **3** que reaccionó con las correspondientes anilinas, empleando EDCI como agente acoplante. Luego de ser tratado en condiciones básicas, el intermediario protegido **4** condujo a los compuestos deseados (fig. 3).

La figura 5 muestra los resultados obtenidos en los ensayos de proliferación celular de los análogos de 1A-116 sintetizados y la concentración inhibitoria 50 (IC<sub>50</sub>) del derivado 1D-57 que presentó una potencia algo superior a 1A-116.

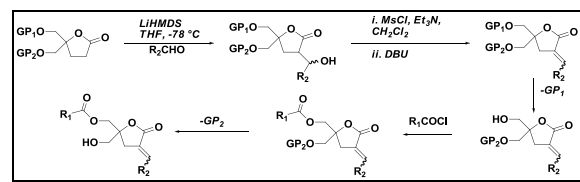
## CONCLUSIONES

- Los nuevos compuestos diseñados como activantes de RasGRP se están evaluando en cuanto a potencia y selectividad.
- 5 análogos de 1A-116 sintetizados presentaron una actividad promisoriosa en ensayos *in vitro* en células. Estos compuestos son útiles como alternativa a 1A-116 en el desarrollo de un agente quimioterapéutico donde deben optimizarse las propiedades de absorción, distribución, toxicidad y metabolismo. Los estudios computacionales predijeron que los análogos con grupos sulfonamidas tendrían una mayor efectividad que 1A-116 pero otros factores pueden estar influenciando la actividad celular ya que no se

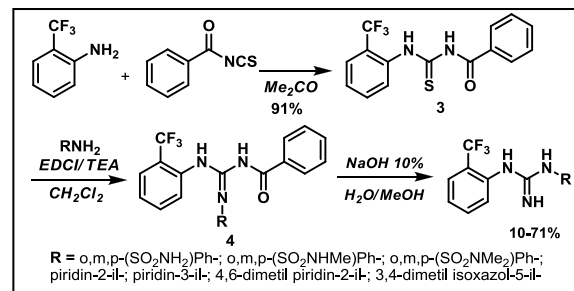
observó un aumento significativo de la inhibición de la proliferación.



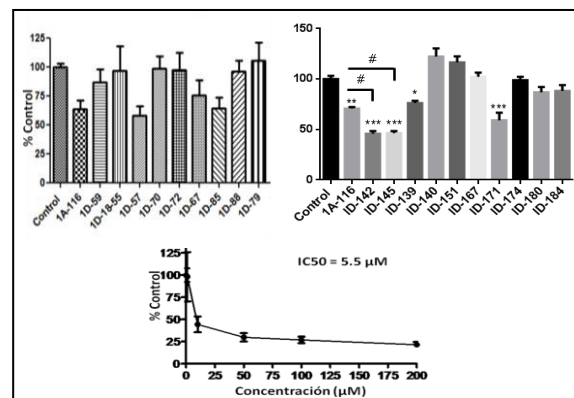
**Figura 2:** DAG-lactonas sintetizadas.



**Figura 3:** Estrategia sintética general de DAG-lactonas.



**Figura 4:** Síntesis de análogos de ZINC69391.



**Figura 5:** Ensayos biológicos sobre células F3II de los análogos sintetizados.

## BIBLIOGRAFÍA

- Fritz, G., & Kaina, B. (2006). Rho GTPases: Promising cellular targets for novel anticancer drugs. *Current Cancer Drug Targets*, 6(1), 1–14.
- Stone, J. C. (2011). Regulation and function of the rasGRP family of ras activators in blood cells. *Genes and Cancer*, 2(3),320–334.
- Cardama, G.; Gonzalez, N.; Ciarlantini, M.; Gandolfi Donadio, L.; Comin, M.J.; Alonso, D. F.; Lorenzano Menna, P.; Gomez, D. E. (2014). Proapoptotic and antiinvasive activity of Rac1 small molecule inhibitors on malignant glioma cells. *OncoTargets and Therapy*, 7, 2021-2033.

