



UNIVERSIDAD DE JAÉN
*Facultad de Ciencias
Experimentales*

Trabajo Fin de Grado

Antifolatos como agentes terapeuticos

Alumno: Juan Pedro Merino Rusillo

JULIO 2014

Antifolatos como agentes terapeuticos

Memoria del Trabajo Fin de Grado presentada por Juan Pedro Merino Rusillo

Jaén, 8 de Julio de 2014

Fdo.: Juan Pedro Merino Rusillo

LOS TUTORES DEL TRABAJO FIN DE GRADO

Fdo.: Justo Cobo Domingo Catedrático del Departamento de Química Inorgánica y Orgánica	Fdo.: Manuel Nogueras Montiel Catedrático del Departamento de Química Inorgánica y Orgánica
--	---

ABSTRACT

Literature search was conducted to collect the necessary information for the proposal project of study of new dihydrofolate reductase inhibitors. Relevant conclusions were obtained about its functionalization and active sites with different types of inhibitors (as IC_{50} values obtained). It was created a library of fragments for the design of our inhibitors. We proceeded to design and synthesize four molecules. And finally, it was proposed as a possible project to be undertaken, with chronogram and economic proposal.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN: RELEVANCIA DE LAS PIRIMIDINAS EN ASPECTOS BIOLÓGICOS Y MEDICINALES.	
1.1. Importancia biológica	6
1.2. Importancia medicinal	7
2. ÁCIDO FÓLICO, DIHYDROFOLATO REDUCTASA Y ANTIFOLATOS.	8
2.1. Aplicaciones de inhibidores del dihidrofolato reductasa	10
2.1.1. Antibacteriales	10
2.1.2. Anticancerígenos	11
2.1.3. Antimaraliarios	11
2.1.4. Antituberculosis	12
2.1.5. Leishmaniasis y Tripanosomiasis	12
2.1.6. Fungicida	12
3. PNEUMOCYSTIS CARINII PNEUMONIA.	13
3.1. Tipos de fármacos	13
3.2. Análisis de la pcDHFR y la hDHFR	15
4. CLASIFICACIÓN DE ANTIFOLATOS.	16
4.1. Clasificación de Antifolatos para Pneumocystis Carinii	16
4.2. Diseño de librería de fragmentos	25
5. DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO.	27
5.1. Hipótesis	27
5.2. Objetivos del proyecto	27
5.2.1. Objetivos generales	27
5.2.2. Objetivos secundarios	27

5.3.	Metodología, plan de trabajo y resultados previstos	28
5.3.1.	Diseño y síntesis	28
5.3.1.1.	Moléculas propuestas	28
5.3.1.2.	Análisis Retrosintético	29
5.3.1.2.1.	Derivado con un resto de 5-bencil pirimidina, tipo 1: molécula (I)	29
5.3.1.2.2.	Derivado con un resto de 5-(ciclopent-2-en-1-il) pirimidina, tipo 2: moléculas (II, III y IV)	30
5.3.2.	Propuestas de síntesis	32
5.3.2.1.	Derivado con un resto de 5-bencil pirimidina (molécula I)	32
5.3.2.2.	Derivado con un resto de 5-(ciclopent-2-en-1-ilmetil) pirimidina con unión de but-3-inamida (molécula II)	33
5.3.2.3.	Derivado con un resto de 5-(ciclopent-2-en-1- ilmetil)pirimidina con unión de éter prop-2-in-1-il amina (molécula III)	35
5.3.2.4.	Derivado con un resto de 5-(ciclopent-2-en-1-il) pirimidina con unión de etinamina (molécula IV)	37
5.4.	Cronograma	39
5.5.	Impacto esperado de los resultados	39
5.6.	Resumen del presupuesto desglosado para el desarrollo del proyecto	40
6.	RESUMEN.	40
7.	BIBLIOGRAFÍA.	41

1. INTRODUCCIÓN: RELEVANCIA DE LAS PIRIMIDINAS EN ASPECTOS BIOLÓGICOS Y MEDICINALES. ^[1]

En la presente Memoria se muestran los resultados de la búsqueda bibliográfica, análisis y síntesis de información en lo que se refiere a compuestos pirimidínicos, así como enzimas y rutas en los que participa dicha molécula. Las pirimidinas son una fuente potencial de estudio para el desarrollo de inhibidores, y por tanto dianas biológicas para el desarrollo de fármacos.

1.1. Importancia biológica.

La pirimidina es uno de los heterociclos nitrogenados más importantes para el ser humano. En la actualidad, se conocen numerosas moléculas pertenecientes a dicha familia que se encuentran en la naturaleza, participando en muchas de las reacciones químicas a nivel biológico, como ácidos nucleicos: uracilo **(1)**, timina **(2)** y citosina **(3)**. Otras actúan como vitaminas: Tiamina **(4)**, riboflavina **(5)** y ácido fólico **(6)**, B1, B2 y B9 respectivamente (Figura 1.1).

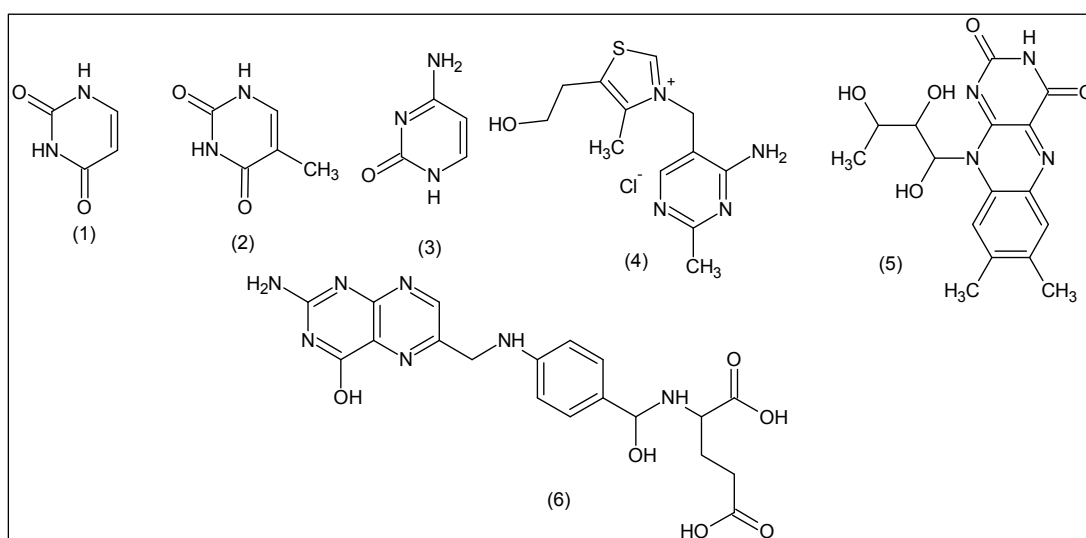


Figura 1.1.

Si bien, como hemos visto, y veremos en el resto de esta memoria, no solo la podemos encontrar en la forma 1,3-diazina, si no fusionada en otros tipos de heterociclos compuestos por 2 o 3 anillos ya sean aromáticos o no, como por ejemplo pteridinas, quinazolininas, etc.

1.2. Importancia medicinal.

Aunque más adelante hablaremos de los distintos fármacos de base pirimidínica enfocados a la inhibición de la ruta del ácido fólico, por el momento citaremos una serie de ellos de forma general sin centrarnos en ningún tipo de enfermedad o ruta.

Durante las últimas dos décadas, diversos derivados de la pirimidina han sido empleados principalmente como agentes anti-cancerígenos (Figura 1.2), siendo el glucoronato de trimetrexato **(7)** uno de los más relevantes. El 2-tiouracil **(8)** por ejemplo es usado contra el hipertiroidismo con unos efectos secundarios mínimos. Una gran mayoría de las 2,4-diaminopirimidinasson empleadas como inhibidores selectivos para la dihidrofolato reductasa, la pirimetamina **(9)**, es utilizada concretamente para la malaria plasmódica. Derivados de azufre como la sulfadiazina **(10)** son empleados en pacientes con insuficiencia renal. Y algunos análogos de la timidina como el retrovir **(11)** son potentes inhibidores de los efectos citopáticos del VIH.

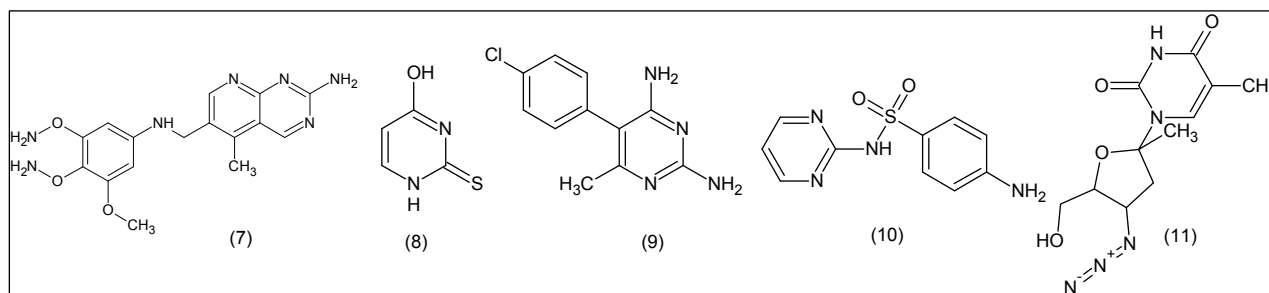


Figura 1.2

También podemos encontrar algunas pirimidinas con función antibiótica (Figura 1.3): la bacimetrina **(12)** es usada contra infecciones de estafilococos, antifúngicos, la flucitosina **(13)** para tratar la micosis sistémica, la capreomicina **(14)** es empleada para tratar la tuberculosis, y pirimidinas simples como el ácido orótico (16) para prevenir fallos cardíacos y como antihistamínico siendo 10 veces más potente que otros del tipo del astemizol como es la tazipilina (15).

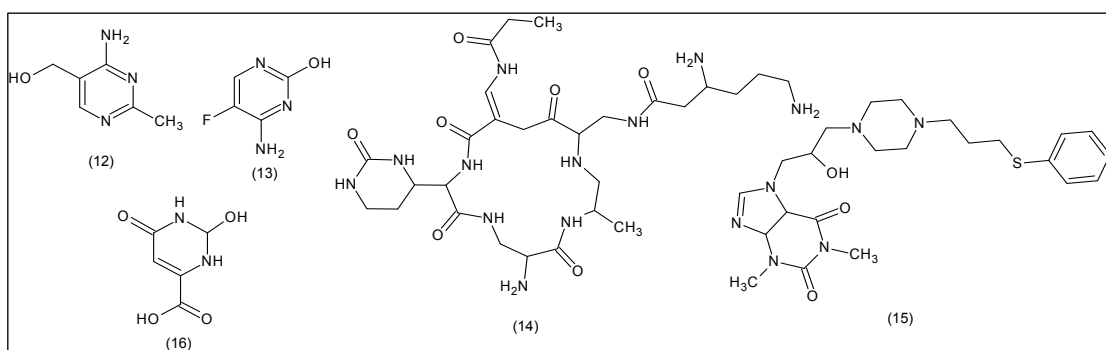


Figura 1.3.

2. ÁCIDO FÓLICO, DIHIDROFOLATO REDUCTASA Y ANTIFOLATOS. [2] [3]

El ácido fólico es una molécula de estructura pteridínica unida a un anillo aromático, y éste a su vez a un resto aspártico. El ácido fólico es reducido por el coenzima Nicotinamina Adenina Dinucleotido Fosfato reducido (NADPH) con la ayuda del enzima DiHidroFolato Reductasa (DHFR) hasta TetraHidroFolato (THF) (Figura 2.1). El enzima, así como el coenzima participan en ambos pasos de la reducción, tanto a dihidrofolato como a tetrahidrofolato.

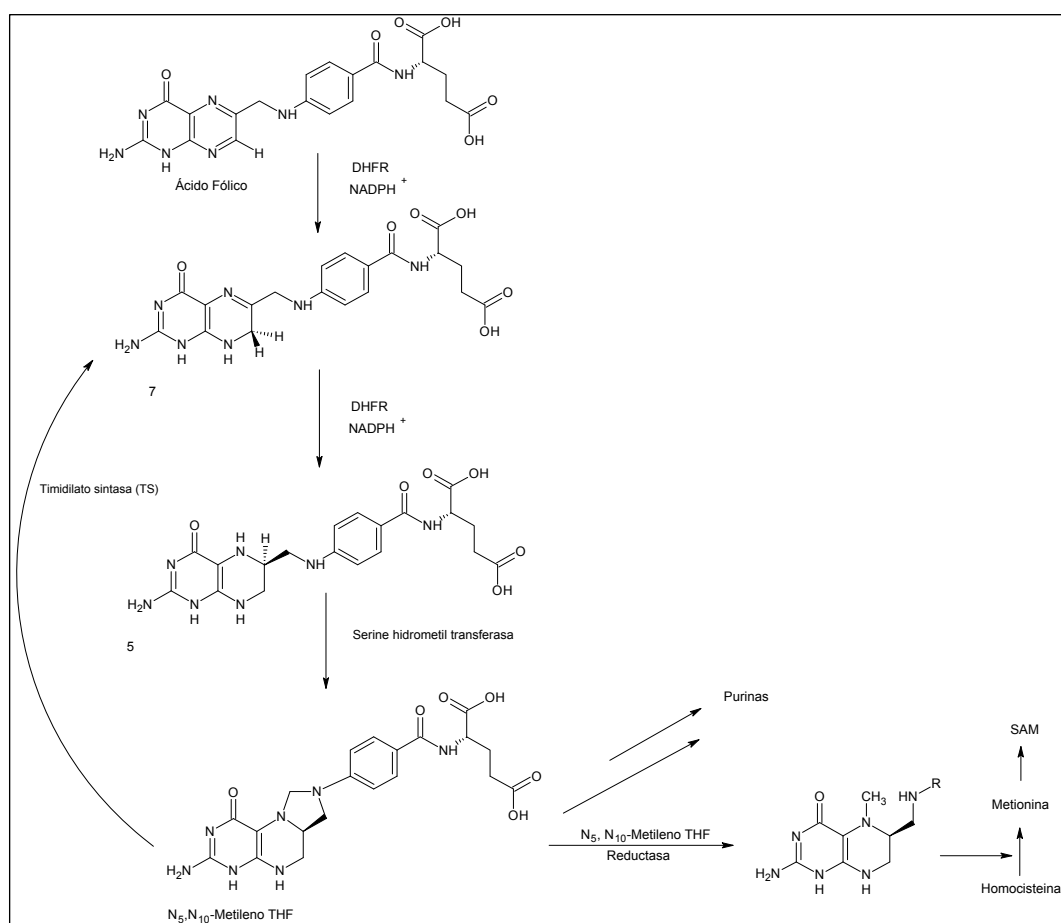


Figura 2.1

El THF o folato, es un importante donador de un átomo de carbono en la síntesis de purinas y de aminoácidos como metionina e histidina. Cabe destacar que el ser humano no es capaz de sintetizar el ácido fólico, sino que debe conseguirlo por medio de la dieta.

Para que la reacción proceda, el dihidrofolato debe protonarse en el átomo N-5 o N-8 del residuo de pteridina para la sucesiva transferencia del ion hidruro desde la posición 4-pro del NADPH hasta el C-6 del DHF (Figura 2.2). Para que se lleve a cabo dicha protonación es necesaria la acción de un aminoácido que en el caso del ser humano es el ácido glutámico, que servirá de anclaje en N-1 y en el grupo 2-amino.

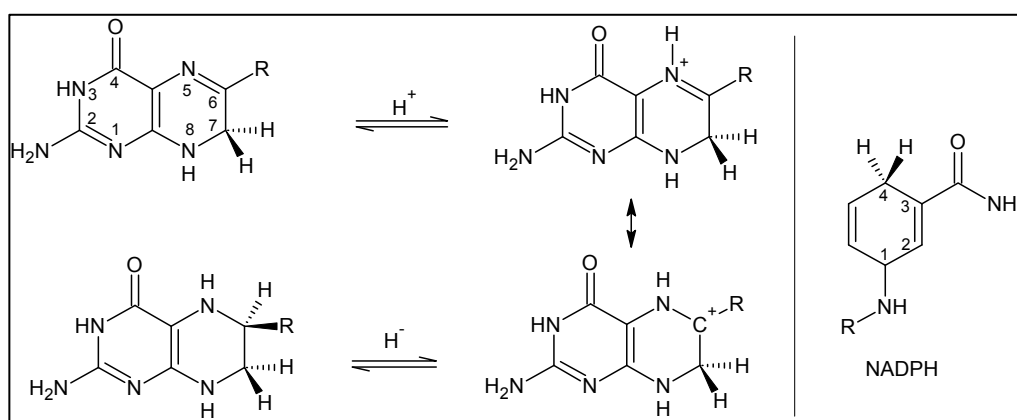


Figura 2.2

La DHFR es una proteína soluble en agua que en humanos consiste en 8 láminas beta, las cuales constituyen la estructura rígida de la molécula y 4 hélices alfa. Dos de ellas forman el sitio de unión con el sustrato y las otras 2 el sitio de dominio de la coenzima. Al final de cada paso de reacción, la NADPH es oxidada a NADP⁺.

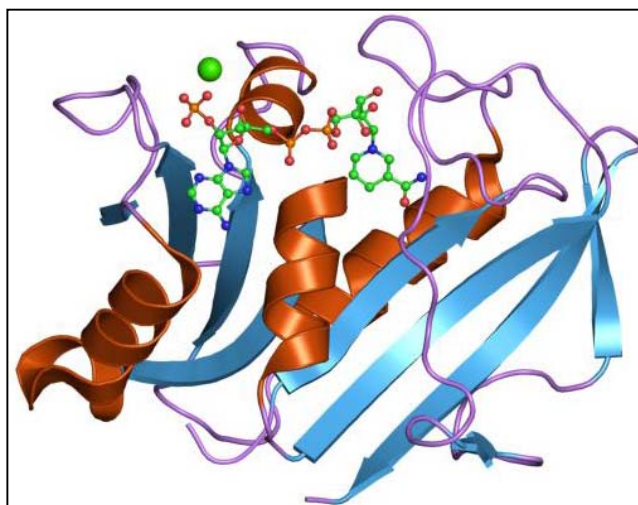


Figura 2.3

La inhibición de la DHFR no daría lugar a esta reducción indicada, cancelándose la síntesis de purinas (y por tanto la de ácidos nucleicos). Se bloquearía la replicación celular, así como la síntesis de S-adenosil metionina (cosustrato que interviene en la transferencia de grupos metilo).

Con estos planteamientos, nuestro objetivo será conseguir una molécula con mayor afinidad frente al DHFR que el propio ácido fólico y así bloquear el ensamblamiento a sus sitios de anclaje. Lo deseable sería una unión selectiva con el DHFR de la enfermedad/parasito a tratar y menor afinidad con el DHFR humano (hDHFR) (lo que la haría potencialmente menos tóxica). Para ello habría que distinguir los distintos puntos de anclaje que se pueden encontrar en una y en otra y estudiar qué tipo de fragmentos de la molécula a diseñar tendría mayor afinidad por unos anclajes u otros.

2.1. Aplicaciones de inhibidores del dihidrofolato reductasa.

Los siguientes moléculas/inhibidores se insertan en el sitio activo de la enzima DHFR inhibiendo así la inserción del ácido fólico, y con ello inhibiendo la replicación celular.

2.1.1. Antibacteriales.

El estudio de inhibidores por esta ruta se ha aplicado como vía alternativa a otras a la que ciertos microorganismos terminaron haciéndose resistentes (Figura 2.4). La Trimetoprima (TMP) (**18**) usada, principalmente en infecciones urinarias, y combinada con sulfonamidas es empleada en pacientes con tuberculosis, siendo de 5 a 6 veces más activa en DHFR de bacterias que en DHFR de mamífero.

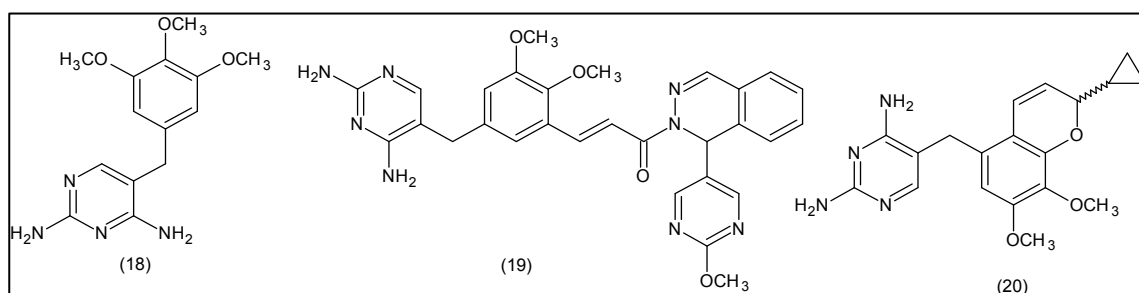


Figura 2.4

El compuesto AL0030543 (**19**) ha demostrado una gran actividad in Vitro para estafilococos y neumonía estafilococa resistentes a antibióticos tradicionales. El compuesto (**20**) iclaprim, es un inhibidor selectivo de la DHFR, para bacterias resistentes a la meticilina.

2.1.2. Anticancerígenos.

Entre los anticancerígenos más destacados se encuentran el metrotexato (**21**) que es un antagonista estructural del ácido fólico. Su efecto es la destrucción del ADN y la síntesis de proteínas lo que provoca la muerte celular.

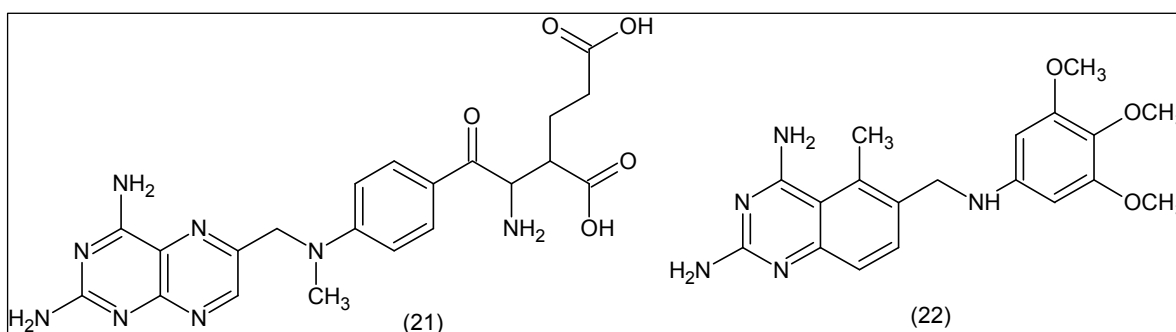


Figura 2.5

El trimetrexato (**22**) muestra un mecanismo de acción similar y es recomendado para pacientes con neumonía causada por pneumocystis (PCP) que no son capaces de resistir o tolerar una terapia con co-trimoxazole en pacientes con SIDA.

2.1.3. Antimalariales.

En las últimas décadas numerosos medicamentos (Figura 2.6) han sido efectivos en las rutas bioquímica de estos parásitos del genero plasmodium. Se conocen principalmente dos tipos: inhibidores de la DiHidroPteroato Sintetasa (DHPS) como la sulfadoxina (**23**), y de DHFR (proguanil (**24**) y pirimetamina).

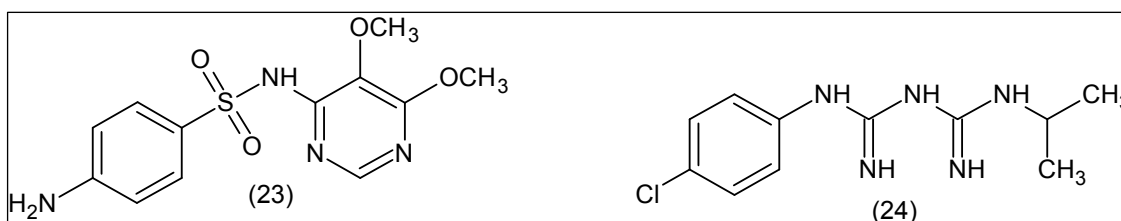


Figura 2.6

2.1.4. Antituberculosis:

La tuberculosis, junto con el sida, es la enfermedad más destructora de la humanidad, para aquella población más susceptible a las infecciones oportunistas. Para su tratamiento se han utilizado inhibidores potentes que contienen anillos de quinazolina (figura 2.4) **(18)** empleados en la lucha contra la bacteria que provoca esta enfermedad.

2.1.5. Leishmaniasis y Tripanosomiasis:

La leishmaniasis y la tripanosomiasis son enfermedades que en África y en el sur de Asia son causadas por parásitos protozoos que provocan desde úlceras cutáneas hasta inflamaciones de hígado y bazo. En los últimos años, se han sintetizado nuevas series de 5-bencil, 2,4-diaminopirimidinas **(25)** que presentan una mayor selectividad para la enzima del parásito.

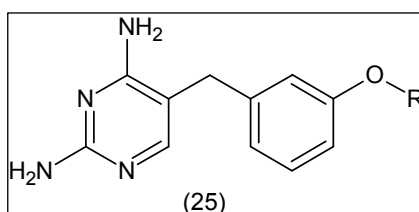


Figura 2.7

2.1.6. Fungicida.

Y por último, dentro de las distintas aplicaciones de los antifolatos, los encontramos como fungicida teniendo como objetivo al patógeno *candida glabrata*, encontrado en las infecciones de candidemia, y en *pneumocystis carinii*, la cual produce un tipo de neumonía, que será la enfermedad en la que nos centraremos de aquí en adelante.

3. NEUMONÍA POR PNEUMOCYSTIS CARINII

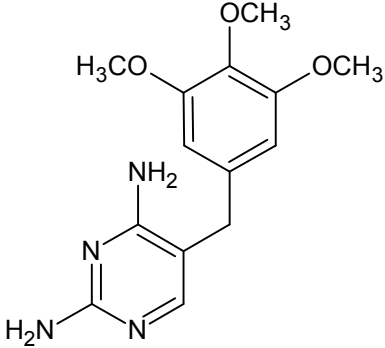
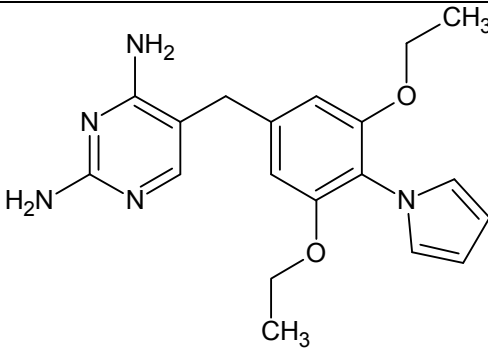
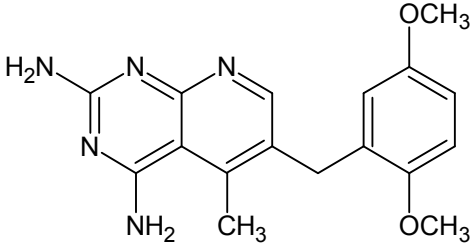
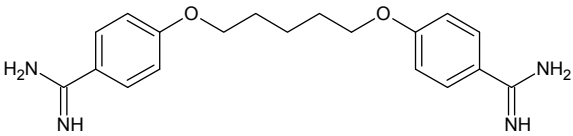
La neumonía causada por *Pneumocystis Carinii* (PCP, de sus siglas en inglés *Pneumocystis Carinii Pneumonia*) es una infección oportunista que mayoritariamente se da en personas inmuno-deprimidas. Ya sea por una malnutrición proteica, leucemia aguda, porque se hallen sometidos a tratamientos inmunosupresores por enfermedades autoinmunes, trasplantes, neoplastias, o virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Afecta al 80% de los pacientes con SIDA, y es la enfermedad definitiva para el 60%. Existe controversia sobre si PCP es adquirida en la vida temprana o si es la exposición repetida la que causa la enfermedad. El organismo es adquirido por inhalación y se adhiere a las células alveolares de tipo 1 (sitio de intercambio gaseoso).

En los primeros estadios de la enfermedad los síntomas son únicamente fiebre por encima de 37.7, disnea, tos, nivel de lactato deshidrogenasa (LDH) por encima de 460 unidades por litro (lo normal en una persona adulta está entre 100 y 200 u/L) y una presión parcial de oxígeno arterial por debajo de 75 mm Hg. La proliferación de dicha enfermedad causa supuración rosada y espumosa que llena los espacios alveolares con la consecuencia de la disminución de la oxigenación, espesamiento de los intersticios y eventualmente fibrosis. La *Pneumocystis* extrapulmonar ocurre raramente, pero cuando lo hace, involucra órganos como el corazón, la piel, bazo, tiroides y ojos.

3.1. Tipos de fármacos.^{[5] [6]}

Existe cierta variedad de fármacos utilizados para el tratamiento de esta infección. Sin embargo, su uso está limitado por la toxicidad (al ser tratamientos muy invasivos) más que por la falta de respuesta. El tiempo de tratamiento (vía oral en caso de PCP moderada o débil e intravenosa para PCP avanzada) va de 3 semanas para pacientes con SIDA a 2 semanas para el resto. Nos centraremos mayoritariamente en aquellos fármacos e inhibidores que tienen función de antifolato y poseen una estructura pirimidínica.

Tabla 3.1

Nombre	Estructura	Efectos secundarios
Trimetoprima (Bactrim)		Fiebre, nauseas, hepatitis, supresión de la medula ósea e hiperkalemia
Epioprima		Supresión de la medula ósea, nauseas, neuropatía periférica, dolor de cabeza
Piritrexim		Fiebre, nauseas, supresión de la medula ósea
Pentamidina		Hipo o hiperglucemia, diabetes, arritmias, pancreatitis hepatitis, supresión de la medula ósea...

3.2. Análisis de la pcDHFR y la hDHFR^[7]

En este apartado vamos a pasar a analizar el DHFR tanto humana como la de la PC. Las disparidades que encontremos en los sitios activos de una y otra pueden dar la clave para que el nuevo inhibidor no sea tan invasivo en el organismo humano. En la figura 3.1 se muestra como la pcDHFR interacciona con el medicamento trimetoprima y en la 3.3 con la NADPH.

En la figura 3.1 podemos ver como el aminoácido **Glu32A** ancla al fármaco por medio de enlaces de hidrógeno que involucran al grupo amino y al hidrogeno de la estructura pirimidínica. La **Phe36A** interactúa con el anillo aromático de la estructura principal así como con el linker y con los sustituyentes. El aminoácido **Ile33A** interacciona polarmente con los sustituyentes, en este caso con el grupo metoxi. Los aminoácidos **Ile123** e **Ile10A** forman enlaces de hidrogeno con los hidrógenos del otro grupo amino. La pcDHFR posee 206 aminoácidos y comparte 70 con la hDHFR.

Por su parte, la hDHFR (Figura 3.2) en su interacción con el ácido fólico, comparte los anclajes de **Phe34A** con la estructura principal y con el linker, al igual que la pDHFR. Existe, además (como también vimos en la figura 3.2), interacción de **Glu32** con el grupo amino y con el sustituyente heteroatómico del anillo, esta vez, pteridínico. Las mayores diferencias se encuentran en los anclajes con el resto terminal, en este caso, resto glutámico. Los aminoácidos **Gln35**, **Asn64A** y **Arg70A** forman enlaces de hidrogeno con los oxigenos de los sustituyentes ácidos.

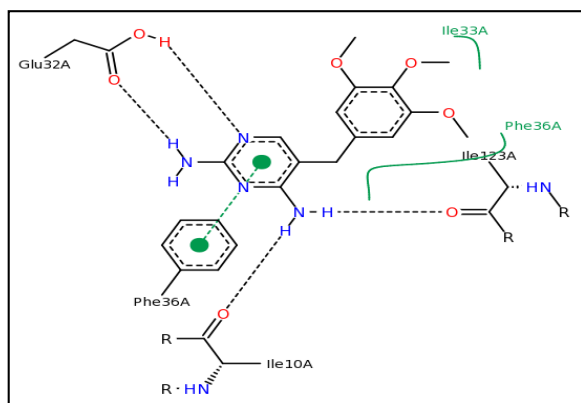


Figura 3.1

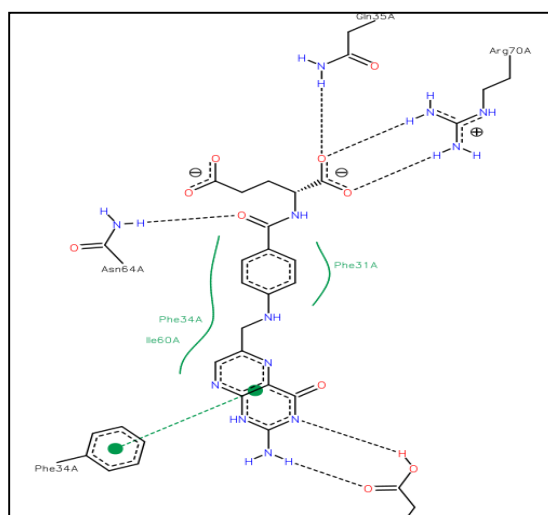


Figura 3.2

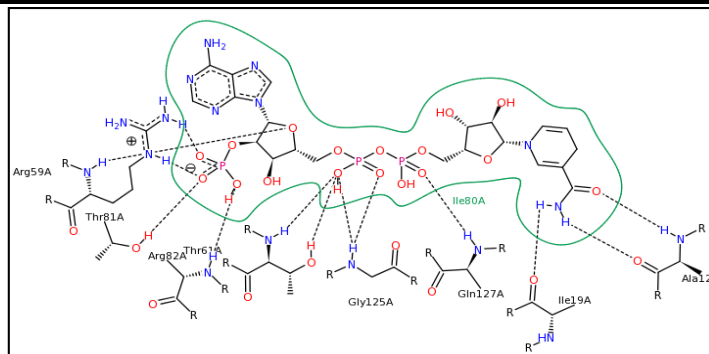


Figura 3.3

4. CLASIFICACIÓN DE ANTIFOLATOS.

Estructuralmente los antifolatos han sido clasificados en clásicos y no clásicos. Los denominados antifolatos clásicos se parecen a la estructura del ácido fólico porque incluyen un resto de anillo condensado, unido a un aminoácido por medio de un linker que los enlaza. Por su parte, en los antifolatos no clásicos se mantiene siempre el anillo aromático y no tienen por qué poseer linker o resto de aminoácido.

4.1. Clasificación de Antifolatos para *Pneumocystis Carinii* [8]

De aquí en adelante al hablar de actividad nos referiremos a pIC_{50} , es decir -log de IC_{50} (mol/L) con respecto a la pcDHFR.

Comenzamos la clasificación con antifolatos del tipo tieno-pirimidina (Fig 4.1), donde vemos una variación de actividades que oscila, para los diferentes sustituyentes del resto fenilo, desde 5.85 para $n=1$ 2,5-dimetoxi hasta 6,92 para $n=2$ y 2,5-dimetoxi (**26**). El hecho de cambiar la unión del resto aromático de la posición 6 a la 5 produce una disminución de la actividad a 5,26. También existen antifolatos de tipo triciclo (Figura 4.1) (**27**) donde las actividades oscilan entre 6.19 y 6.85.

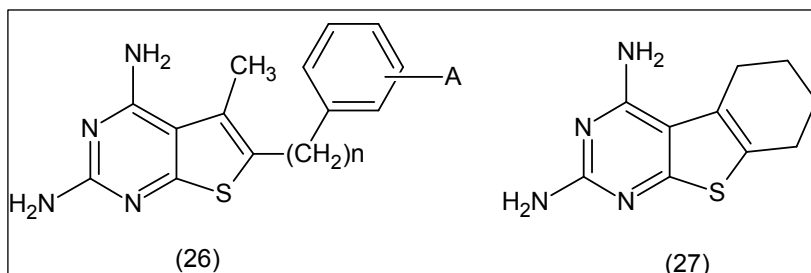


Figura 4.1

Uno de los grupos de los que más variedad de inhibidores podemos encontrar son las quinazolininas, donde las actividades son bastante aceptables. Mayoritariamente está formado por antifolatos de tipo clásico. En primer lugar analizaremos los derivados sustituidos en 5,6 y 7 (Figura 4.2). En la tabla 4.1 vemos como los haluros en posición R_1 , aumentan la actividad, siendo el mayoritario el Bromo. Los éteres tipo metoxi, así como los derivados fluoro-isopropilicos disminuyen su actividad al aumentar la longitud de la cadena. Con respecto a los haluros en R_2 , el Bromo una vez más alcanza una actividad reseñable, en cambio el flúor disminuye su actividad considerablemente.

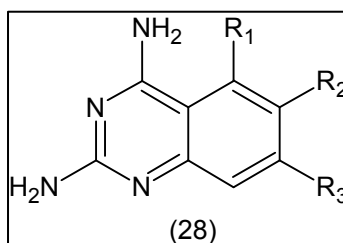


Figura 4.2

Tabla 4.1

Compuesto	R_1	R_2	R_3	Actividad pc
1	CH ₃	H	H	6,82
2	CF ₃	H	H	5,09
3	Br	H	H	7,55
4	OCH ₃	H	H	6,35
5	OCH ₂ C ₂ F ₅	H	H	5,27
6	OCH ₃ C ₃ F ₇	H	H	5,15
7	H	F	H	4,92
8	H	OCH ₃	H	5,24
9	H	H	CH ₃	5,19
10	Cl	Br	H	7.85
11	H	CH ₃	CH ₃	6,28

Con respecto a las quinazolininas de tipo clásico, 5-cloro (Figura 4.3), poseen actividad más alta las que tienen en A los grupos metilamina, 2,5-dimetoxi y 3,4,5-trimetoxi. En este grupo, la actividad sigue siendo alta aunque se introduzca un átomo de bromo en la posición 2. Sin embargo, el cambio del resto en posición 6 a la posición 5 del anillo provoca reducción de la actividad (Tabla 4.2).

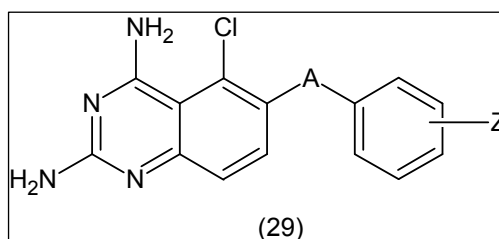


Figura 4.3

Tabla 4.2

Compuesto	A	Z	Actividad pc
1	NHCH ₂	2,5-(MeO) ₂	8,28
2	NH(CH ₂) ₃	2,5-(MeO) ₂	5,59
3	NHCH ₂	2,5-(MeO) ₃	8,48
4	NH(CH ₂) ₂	2,5-(MeO) ₃	5,37
5	NH(CH ₂) ₃	2,5-(MeO) ₃	5,02
6	N(Me)CH ₂	2,5-(MeO) ₃	7,77
7	CH ₂ N(Me)	3,4,5-(MeO) ₃	8,92
8	CH ₂ NH	3,4,5-(MeO) ₃	8,48
9*	CH ₂ N(CH ₂)	3,4,5-(MeO) ₃	8,89
10	CH ₂ NH	2-Br-3,4,5-(MeO) ₃	7,26
11 ⁺	CH ₂ NH	2-Br-3,4,5-(MeO) ₃	4.70

* Cl → Me

+ Cl → A; A→H

Con respecto a los inhibidores con estructura de triazinas hay de 2 tipos: uno donde el resto de anillo condensado es un grupo fenilo (**30**) y el segundo con un grupo naftaleno (**31**), (figura 4.4). Las actividades mostradas no son excesivamente altas, salvo la del compuesto 5 (tabla 4.3). La variación de la localización de los grupos metoxi no afecta significativamente a la actividad. En cambio, la actividad se ve aumentada con haluros, concretamente en las posiciones R1 y R3, quizás debido a una mayor deslocalización de la carga.

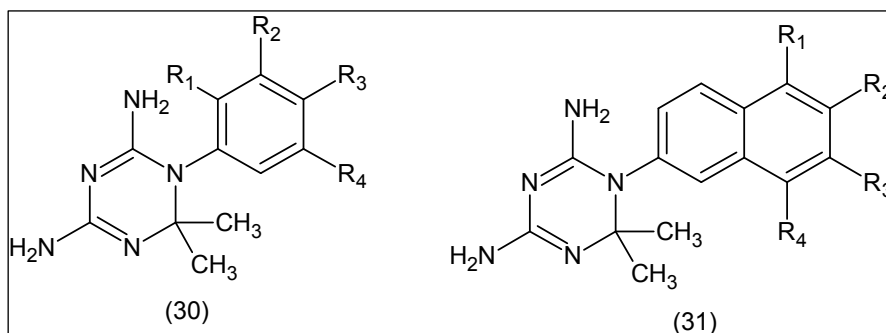


Figura 4.4

Tabla 4.3

Compuesto	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Actividad
1	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	5,69
2	H	OCH ₃	H	OCH ₃	5,89
3	H	Cl	H	H	6,36
4	Cl	Cl	H	H	6,52
5	Cl	H	Cl	H	7,08

Otro de los grandes grupos de inhibidores son los derivados de pteridinas (Figura 4.5). Debido a la semejanza de la estructura base con la del ácido fólico, es uno de los que posee miembros con la actividad más alta (Tabla 4.4). Las moléculas que poseen la cadena más larga, ya sea unida al anillo de pteridina como al fenilo muestran una mayor interacción con el enzima.

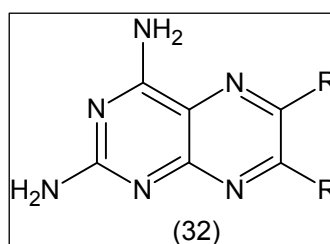


Figura 4.5

Tabla 4.4

Compuesto	R	Actividad
1	4-n-C ₄ H ₉ C ₆ H ₄ CH ₂	6,41
2	3-CF ₃ C ₆ H ₄ CH ₂	5,59
3	C ₆ H ₄ CH ₂ CH ₂ CH ₂	6,96
4	C ₆ H ₁₁ CH ₂	6,59
5	1,2-Naphtho	5,74

Dentro de este grupo, el inhibidor 2 presenta una actividad equivalente a la de unos de los fármacos de uso actual, el trimetrexato (TMX). La presencia de azufre aumenta bastante la actividad en comparación con la de oxígeno, probablemente esto sea debido a la mayor deslocalización que se consigue con el primero.

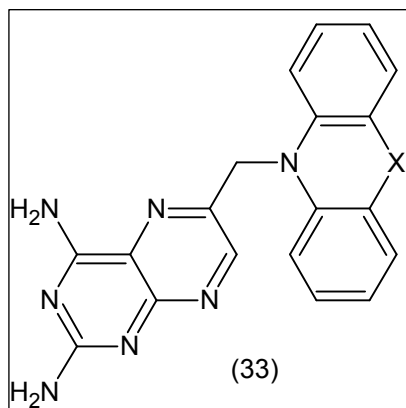


Figura 4.6

Tabla 4.5

Compuesto	X	Actividad
1	CH ₂ CH ₂	6,85
2	CH ₂	8,38
3	O	6,47
4	S	7,92
TMX	-	8,38

En este último tipo de pteridinas, el grupo dibenzoazepina proporciona un aumento de la de inhibición incluso superior a la comentada hasta ahora, siendo el máximo de 10 en el caso del ácido metoxi-metil-benzoico. Este crecimiento de la inhibición puede ser debido a la similitud de grupos funcionales con el propio ácido fólico. Estos resultados hacen que se deba considerar esta estructura a la hora de diseñar nuestros inhibidores.

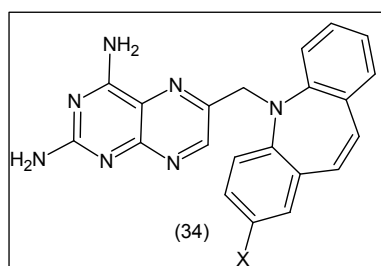


Figura 4.7

Tabla 4.6

Compuesto	X	Actividad
1	H	8,10
2	OH	8,51
3	OCH ₂ CO ₂ H	8,68
4	O(CH ₂) ₂ CO ₂ H	8,62
5	O(CH ₂) ₃ CO ₂ H	9,96
6	O(CH ₂) ₄ CO ₂ H	8,96
7	OCH ₂ C ₆ H ₄ (4-CO ₂ H)	10.00

Otro tipo de inhibidores, aunque de menor relevancia, es el que implica al anillo de pirimidina unido a uno o varios anillos no necesariamente aromáticos (Figura 4.8). La baja actividad que muestran estos derivados puede ser debida a la falta de sustituyentes que le otorguen algún carácter para una mayor interacción con la enzima (Tabla 4.6).

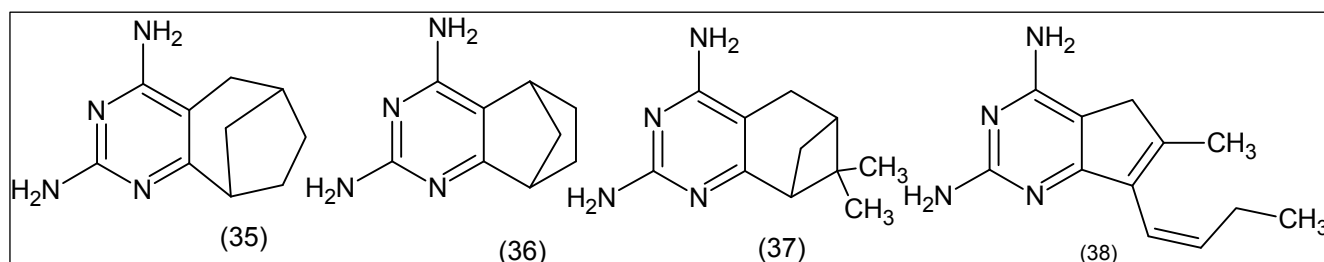


Figura 4.8

Tabla 4.6

Compuesto	Actividad
1	6,21
2	4,93
3	5,11
4	4,75

En penúltimo lugar vamos a comentar las piridopirimidinas, ya sean con nitrógeno del anillo piridínico en posición 4 (Figura 4.9) o 5 (Figura 4.10). Por término medio la mayoría de las variaciones dadas poseen una actividad aceptable, sobre todo las piridopirimidinas con el nitrógeno piridínico en posición 5. Vemos una vez

más que los sustituyentes halogenados tipo cloro (Tabla 4.7) aumentan la actividad por encima de 8 en los casos donde Zes3. En las piridopirimidinas de tipo 8 (tabla 4.8), variando la posición de los sustituyentes metoxilo se puede llegar a valores de actividad por encima de 7, como es el caso del Piritrexim (PTX) (compuesto 1) con el grupo metilo en posición 7.

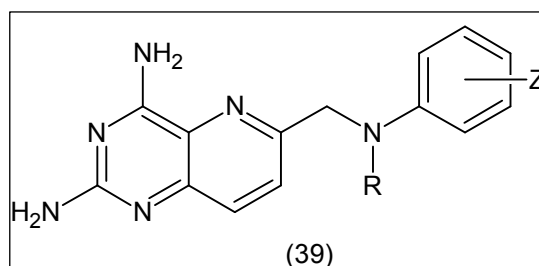


Figura 4.9

Tabla 4.7

Compuesto	R	Z	Actividad
1	H	2,5-(MeO) ₂	6,85
2	H	3,4,5-(MeO) ₃	6,59
3	Me	3,4,5-(MeO) ₃	7,89
4	Me	4-Cl	8,21
5	Me	3-Cl	6,68
6	Me	3,4-(Cl) ₂	8,66

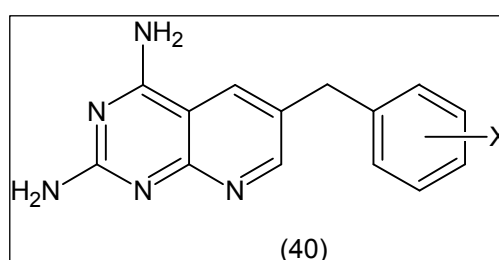


Figura 4.10

Tabla 4.8

Compuesto	X	Actividad
PTX*	2,5-(MeO) ₂	8,89
1	2,5-(MeO) ₂	7,55
2	3,4-(MeO) ₂	7,62
3	3,5-(MeO) ₂	7,68
4	2-Cl	7,29
5	4-F	7,28

PTX* 7-Me

Por último, vamos a comentar uno de los grupos más importantes, los inhibidores exclusivamente de tipo pirimidina (Figura 4.11). También es momento de introducir un tipo de sustituyente que no habíamos visto hasta ahora, las cadenas de tipo alquino. En la actualidad es una de las variantes con las que más se está jugando a la hora de diseñar los nuevos antifolatos (Tabla 4.9). Para una mayor similitud con el ácido fólico, se usan los sustituyente de tipo ácido que cuando se encuentran en la posición más alejada, posición 3, muestran la actividad más elevada (Tabla 4.9).

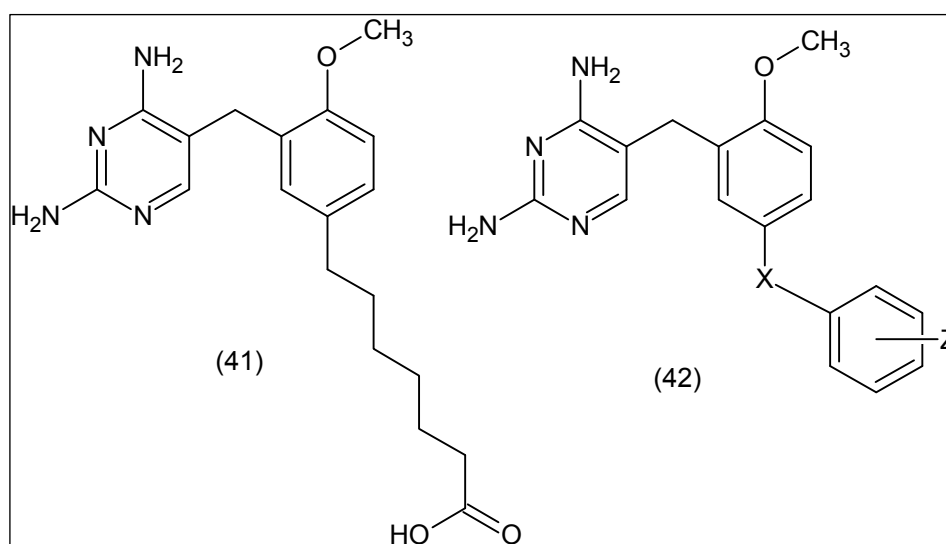


Figura 4.11

Tabla 4.9

Compuesto	X	Z	Actividad
(41)			7,28
2.1	OCH ₂	3-CO ₂ H	7,05
2.2	OCH ₂	4-CO ₂ H	6,92
2.3	CHCHCH ₂ O	2-CO ₂ H	6,07
2.4	(CH ₂) ₃ O	2-CO ₂ H	6,11
2.5	(CH ₂) ₃ O	3-CO ₂ H	6,96
2.6	C≡C	3-CO ₂ H	8,64
2.7	C≡C	4-CO ₂ H	6,89
2.8	CH ₂ CH ₂	4-CO ₂ H	6,15
2.9*	C≡C	4-CO ₂ H	6,92

2.9* En el resto aromático unido a la pirimidina, el grupo metoxilo en posición 2 es sustituido por 3,4-(OMe)₂

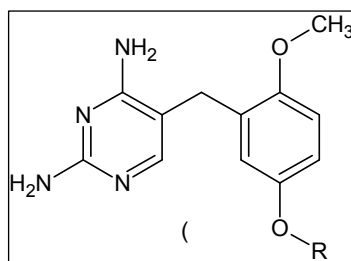


Figura 4.12

Tabla 4.10

Compuesto	R	Actividad
TMP		5,92
1	(CH ₂) ₅	5,72
2	(CH ₂) ₆	5,85
3	(CH ₂) ₇	6,25
4	(CH ₂) ₈	5,36
5	(CH ₂) ₉	5,29

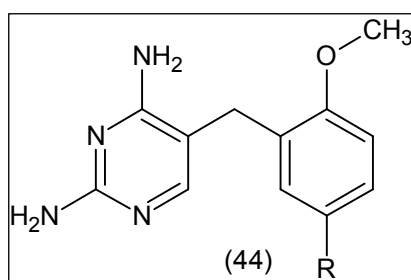


Figura 4.13

Tabla 4.11

Compuesto	R	Actividad
1	$C\equiv C(CH_2)_2CO_2H$	7,89
2	$C\equiv C(CH_2)_3CO_2H$	8,55
3	$C\equiv C(CH_2)_4CO_2H$	7,06
4	$(CH_2)_4CO_2H$	7,82
5	$(CH_2)_5CO_2H$	7,82

4.2. Diseño de librería de fragmentos^[9]

Ya que nuestro objetivo es la búsqueda y diseño de estructuras nuevas basadas en las experiencias existentes, seguiremos una de las estrategias más planteadas a la hora de plasmar, ver y escoger los distintos fragmentos que formarán nuestra estructura. Con la creación de una “librería” tendremos a nuestra disposición los distintos fragmentos clasificados según el criterio escogido. En nuestro caso, tal como se muestra en la figura 4.12, hemos dividido en 6 grupos los posibles fragmentos divididos 3 a 3.

En el primer grupo tenemos como “scaffolds” la estructura pirimidínica. Con respecto a los linkers, se incluyen una cadena hetero alifática y como radical arilo no sólo el ciclo de 6 átomos de carbono. El resto terminal a su vez se puede dividir en 2 grupos, los antifolatos de tipo clásico, que presentan un sustituyente tipo ácido, y los de tipo no clásico, un ejemplo de sustituyente para antifolatos no clásico sería dibenzoazepina.

En el segundo conjunto, los 3 grupos se componen por pequeños radicales u átomos que le otorgan a la molécula cierto carácter con respecto a su interacción con la enzima, pudiendo ser grupos donantes o atractores de electrones.

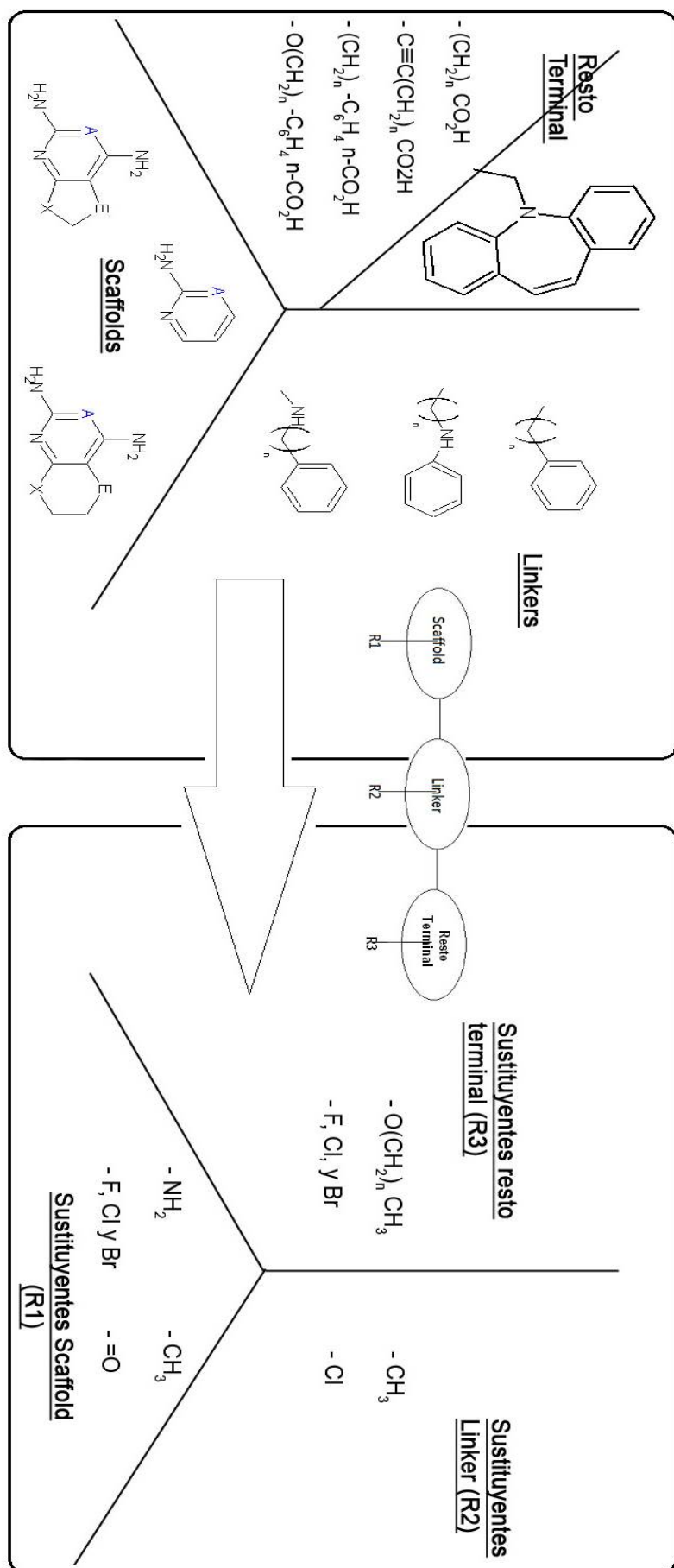


Figura 4.12

5. DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO.

5.1. Hipótesis

Se plantea el diseño de nuevos inhibidores en base al estudio de las interacciones de cada grupo funcional con el enzima DHFR, intentando una mayor selectividad con las de pcDHFR y la mínima actividad biológica con hDHFR.

5.2. Objetivos del proyecto.

5.2.1. Objetivos generales

El objetivo principal consiste en la propuesta de síntesis de nuevos inhibidores enzimáticos para la dihidrofolato reductasa.

5.2.2. Objetivos secundarios

Los objetivos secundarios son:

- Búsqueda de las condiciones óptimas para dichas síntesis.
- Evaluación de la actividad enzimática.
- Comprobación de la actividad antifúngica.
- Estudio de la selectividad con la pcDHFR con respecto de la humana con la consiguiente disminución de la toxicología con respecto a los medicamentos actuales. Según la modificación entre el fragmento del linker (ciclopenteno y el resto de dibenzoazepina).

5.3. Metodología, plan de trabajo y resultados previstos.

La parte sintética sería llevada a cabo en la Universidad de Jaén, para lo que se dispone de laboratorio de investigación asignados al Departamento de Química Inorgánica y Orgánica, que dispone del equipamiento necesario.

Para el análisis estructural se deberán utilizar los recursos existentes en el Centro de Instrumentación Científico Técnico (CICT) para lo que como investigadores de la Universidad de Jaén existe una cuota reducida por su uso.

En cuanto a los estudios de modelización molecular, serán realizados en colaboración con un grupo de investigación de la Universidad de Barcelona dirigido por Jaime Rubio Martínez orientado a análisis computacional, para lo que disponen de un seminario de computación con software para la realización de cálculos mecano cuánticos, docking y dinámica molecular.

Los análisis de evaluación enzimática se realizarían en el Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS) por el grupo de investigación dirigido por Enrique J. Calderón Sandubete. Para lo que dispone del laboratorio farmacológico para realizar los estudios de citotoxicidad, evaluación enzimática y actividad antifúngica.

5.3.1. *Diseño y síntesis.*

5.3.1.1. *Moléculas propuestas.*

Después de lo comentado arriba, creemos que las siguientes moléculas, deberán presentar una actividad adecuada con respecto a pcDHFR, así como una baja actividad con hDHFR. La molécula (I) (Figura 5.1) es bastante similar a las vistas en la tabla 4.11, con la diferencia de que en nuestro caso existen dos grupos electrón donantes como son el cloro en posición 4 y la amida en posición 6.

Con respecto a las otras 3 (II, III, IV) las variaciones que proponemos son la presencia de un linker de ciclopenteno, y la unión al resto terminal. Todas las propuestas contienen un triple enlace junto con un grupo carbonilo, un éter y la cadena simple.

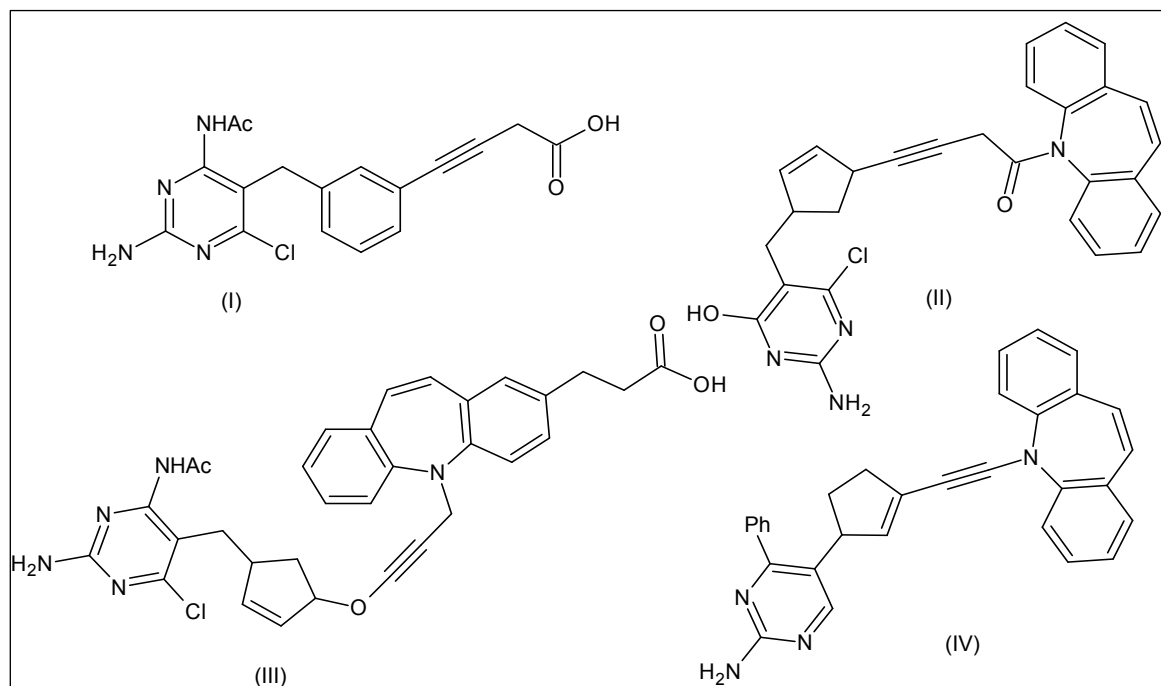


Figura 5.1

5.3.1.2. Análisis retrosintético.

Para llevar a cabo la retrosíntesis de las cuatro moléculas comentadas, las consideraremos en dos grupos: tipo 1 (I) y 2 (II, III, IV).

5.3.1.2.1. Derivado con un resto de 5-bencil pirimidina, tipo 1: molécula (I)

Para esta molécula planteamos una síntesis en línea ya que no será necesaria la preparación paralela de distintos fragmentos.

Para la primera desconexión se podría optar entre los anillos de pirimidina y bencilo o la del sustituyente del anillo aromático. Se optó por la del sustituyente ya que el paso de unión entre el bencilo (CAS: 49617-83-6) y el heterociclo es más fácil de realizar sin esa sustitución. Para ello podemos considerar un acoplamiento de Sonogashira precedido de una sustitución nucleofílica.

En este punto tenemos la pirimidina sustituida según los grupos funcionales que nos interesan tras la halogenación y la acetilación. Ésta ha sido sintetizada a partir de los fragmentos que se muestran en la figura 5.2 (CAS: 4000-16-2 y 79574-98-4).

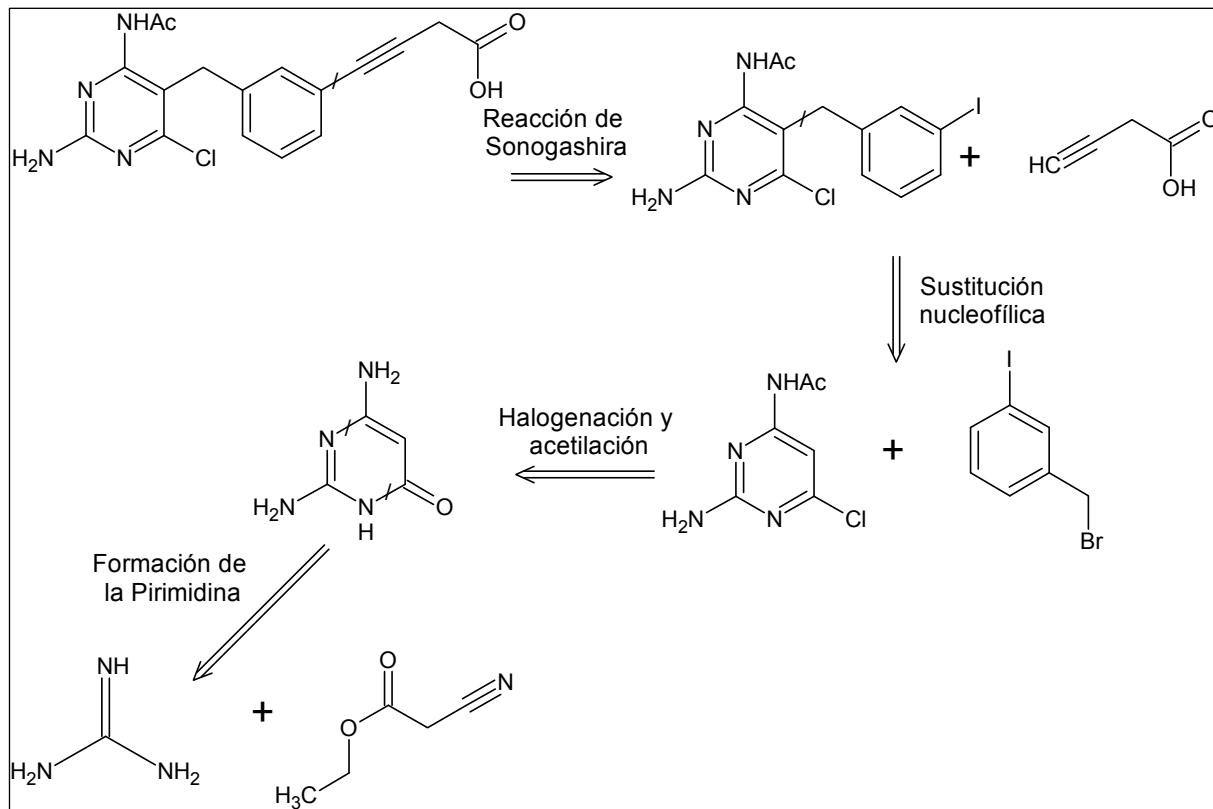


Figura 5.2

5.3.1.2.2. Derivado con un resto de 5-(ciclopent-2-en-1-il) pirimidina, tipo 2: moléculas (II, III y IV)

En este caso se trata de una síntesis convergente ya que habrá que preparar varios fragmentos paralelamente para luego acoplarlos. Aunque haya disparidades entre las 3 moléculas, todas se estructuran de igual manera. La primera desconexión será la de la pirimidina con respecto al resto de la molécula por lo que será un acoplamiento de Negishi.

Con respecto a la desconexión de la dibenzoazepina con el ciclopenteno, en la síntesis de IV, al ser la cadena de unión más simple, se podrá realizar entre el grupo etinilciclopropeno y el nitrógeno de la azepina. En el caso de III se hizo de modo que la formación del éter fuera más fácil, ya que la sustitución al ciclopenteno hubiera sido complicada. En el caso II, se optó por la ruptura en el carbonilo, lo más sencillo sería la formación por medio de un magnesiano.

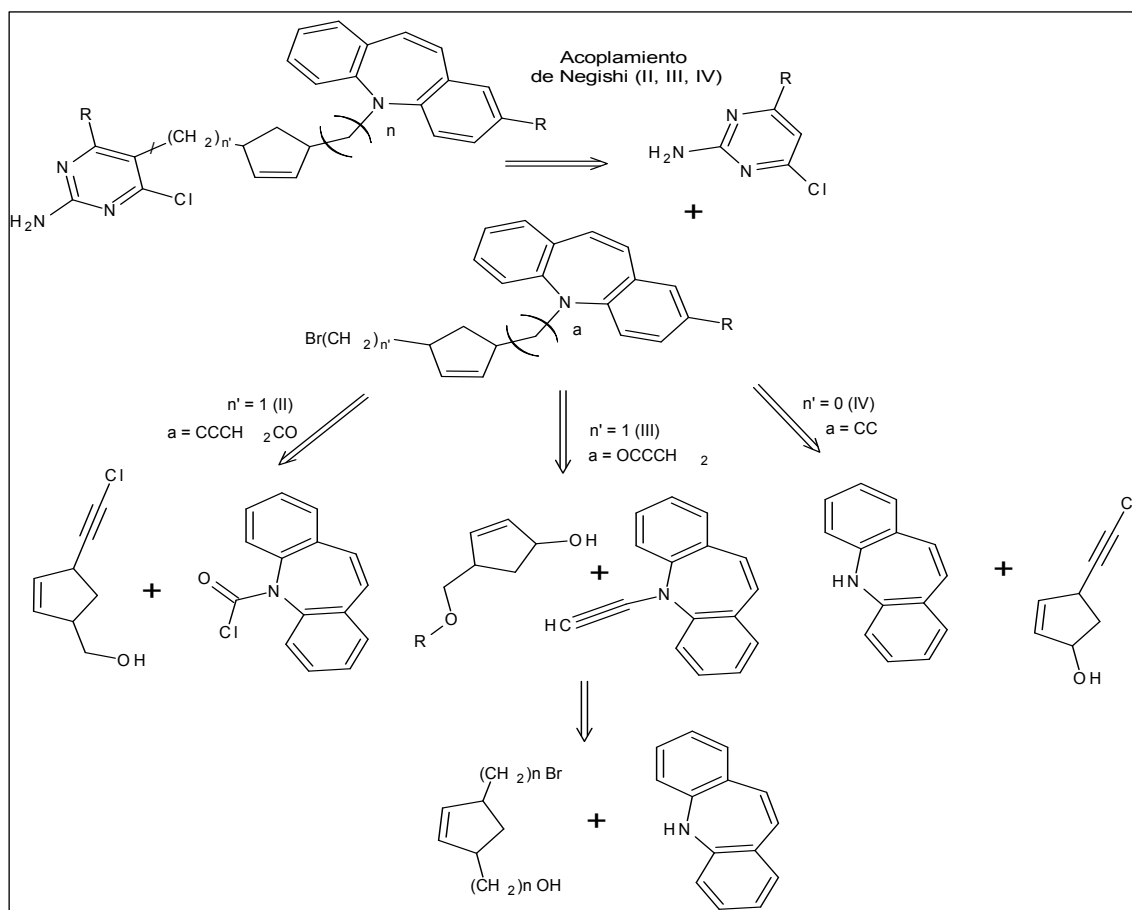


Figura 5.3

En todos los casos sería necesario la formación del metilciclopenteno correspondientemente formado a partir del (4-aminociclopent-2-en-1-il)metanol (CAS: 136522-35-5) y de la dibenzoazepina (CAS: 265-96-2).

5.3.2. Propuesta de Síntesis.

A diferencia del análisis retrosintético realizado, en este caso debemos hacerlas una por una ya que no nos es posible englobarlas de forma genérica.

5.3.2.1. Derivado con un resto de 5-bencil pirimidina (molécula I)

En primer lugar procedemos a la formación de la pirimidina **(47)** correspondiente ^[10]. Nos decantamos por el derivado diamino-hidroxi ya que está lo suficientemente activado como para poder introducir el resto de bromometiliodobenceno y la cloración en 6 es fácil. Debido a que algunos de los pasos posteriores pueden ser problemáticos con el grupo carbonilo, decidimos clorar en este punto **(48)** con cloruro de fosforilo ^[11].

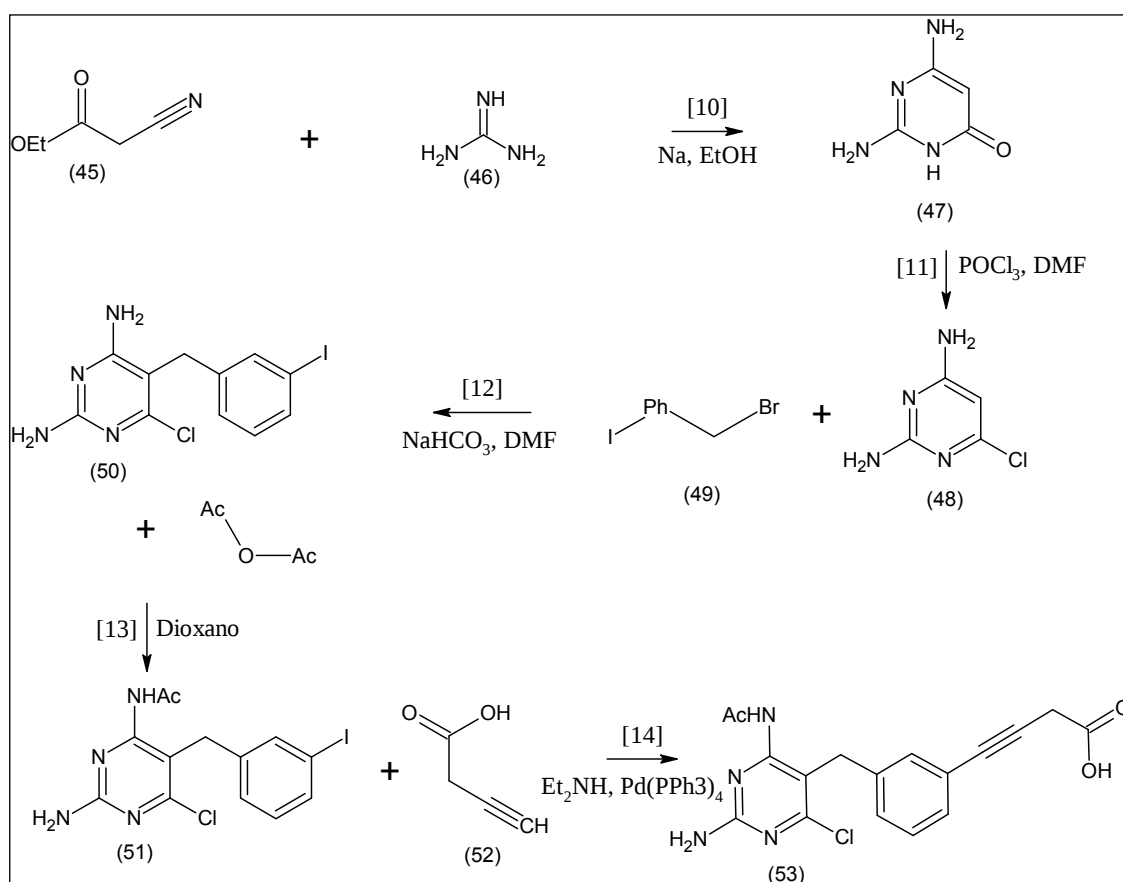


Figura 5.4

Con respecto a la acetilación, se realiza por tratamiento del fragmento pirimidínico con acético anhídrido en presencia de dioxano ^[13]. Se produce selectivamente en el grupo amino en posición 4 al estar el de posición 2 más desactivado por la presencia de los grupos electrón atrayentes.

Por último realizaremos un acoplamiento tipo Sonogashira ^[14] por medio de un catalizador de paladio. En el artículo de R. Chinchilla y C. Nájera ^[15] se indica mayor selectividad del átomo de yodo frente al de cloro en un anillo aromático. Por lo que a priori no se debería dar reacción con el primero en la pirimidina **(53)**.

5.3.2.2. *Derivado con un resto de 5-(ciclopent-2-en-1-ilmetil) pirimidina con unión de but-3-inamida (molécula II)*

Para esta segunda síntesis (Figura 5.5) nos interesa disponer de la amino-dihidroxi pirimidina **(56)**, de esta manera disponemos de un grupo hidroxilo ^[16]. Por otro lado, partiremos de la dibenzoazepina comercial **(57)**, y siguiendo el artículo de G.Rao ^[17] adicionaremos el grupo cloro formilo **(58)** para la síntesis del fragmento deseado **(59)**.

Para el tercer fragmento, ciclopenteno, partiremos de 4-aminociclopent-2-en-1-il metanol comercial **(78)**, que tratado con ácido bromhídrico en nitrito sódico como se indica en la referencia ^[18], y como veremos para la síntesis III (Figura 5.6), se transforma en 4-bromo ciclopent-2-en-1-il metanol **(62)**. **(62)** se hará reaccionar con el alquino preparado **(61)** ^[19]. Sería conveniente proteger el grupo hidroxilo con bencilo, previamente a este paso, ya que si no, el organometálico podría atacar ahí. Tras ello y la formación de un nuevo magnesiano ^[20], se acoplará al fragmento de dibenzoazepina **(59)** ^[21].

En este punto es necesaria la cloración del grupo hidroxilo ^[22] previamente desprotegido. Para evitar problemas con el grupo carbonilo de la pirimidina **(56)** será sustituido por cloro ^[23]. Después, necesitaremos bromar con NBS en C-5 ^[24] para realizar el acoplamiento. Y por último colocaremos los **(68)** y **(66)**. Se ha encontrado que con la catálisis de níquel se puede formar el halogenuro de alquil-zinc que de paso al acoplamiento de Negishi ^[25] para obtener nuestra molécula final **(69)**.

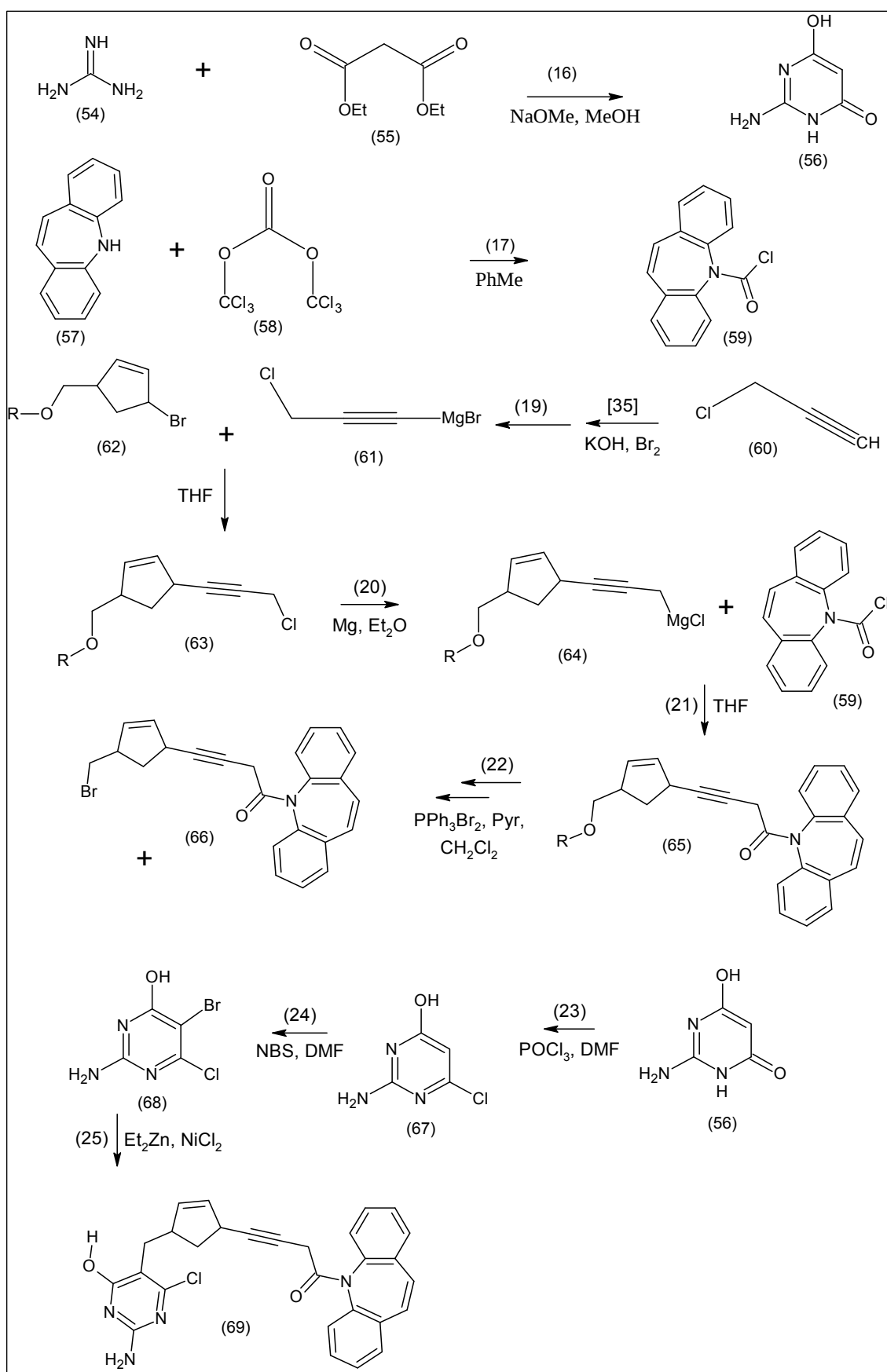


Figura 5.5

5.3.2.3. *Derivado con un resto de 5-(ciclopent-2-en-1-ilmetil) pirimidina con unión de éter prop-2-in-1-il amina (molécula III)*

Comenzaremos con la dibenzodiazepina (Figura 5.6) **(70)**, la gran resonancia que posee esta molécula, orientará el oxígeno para la formación del carbonilo a la posición 5 **(71)** ^[26]. Por otro lado, formaremos el organometálico ^[19] **(72)**, ácido 3-propiónico **(72)**. Sería conveniente la protección del ácido, antes o después de este paso, para evitar problemas con la selectividad de aquí en adelante.

Primeramente insertamos el propino **(74)** a la dibenzoazepina sustituida **(73)** ^[27]. Nuestro objetivo será el de introducir un buen grupo saliente al carbono terminal del triple enlace como puede ser el tosilato ^[28] (por medio de cloruro de tosilo) **(77)** para formar el éter. Pero para ello es necesario formar previamente el magnesiano y tratarlo con cloruro de trimetilsilil **(76)** ^[29].

Por otra parte, al igual que en la síntesis anterior, partiendo del 4-amino ciclopent-2-en-1-il metanol **(78)** podemos intercambiar el grupo amino por bromo **(79)** ^[18]. En este punto, debemos proteger el grupo hidroxilo con bencilo, (ya que más adelante se desprotegerá con dicloruro de etilo) porque después de insertar el segundo grupo hidroxilo ^[30] el alcohol primario será mucho más reactivo que el secundario **(80)**, por lo que no reaccionaría según nuestro objetivo. Al hacer reaccionar ambos fragmentos en tetrahidrofurano ^[31] nos dará como resultado el éter esperado **(81)**.

Tras preparar la pirimidina **(85)** de manera correcta ^{[11][24]}, al igual que se hizo en la síntesis 2 (Figura 5.5), haremos reaccionar ambas partes ^[25] para obtener **(86)**. Tras ello, solo nos quedará acetilar la amina en 4 ^[14] y desproteger el radical ácido protegido al principio y tendremos nuestra molécula **(87)**.

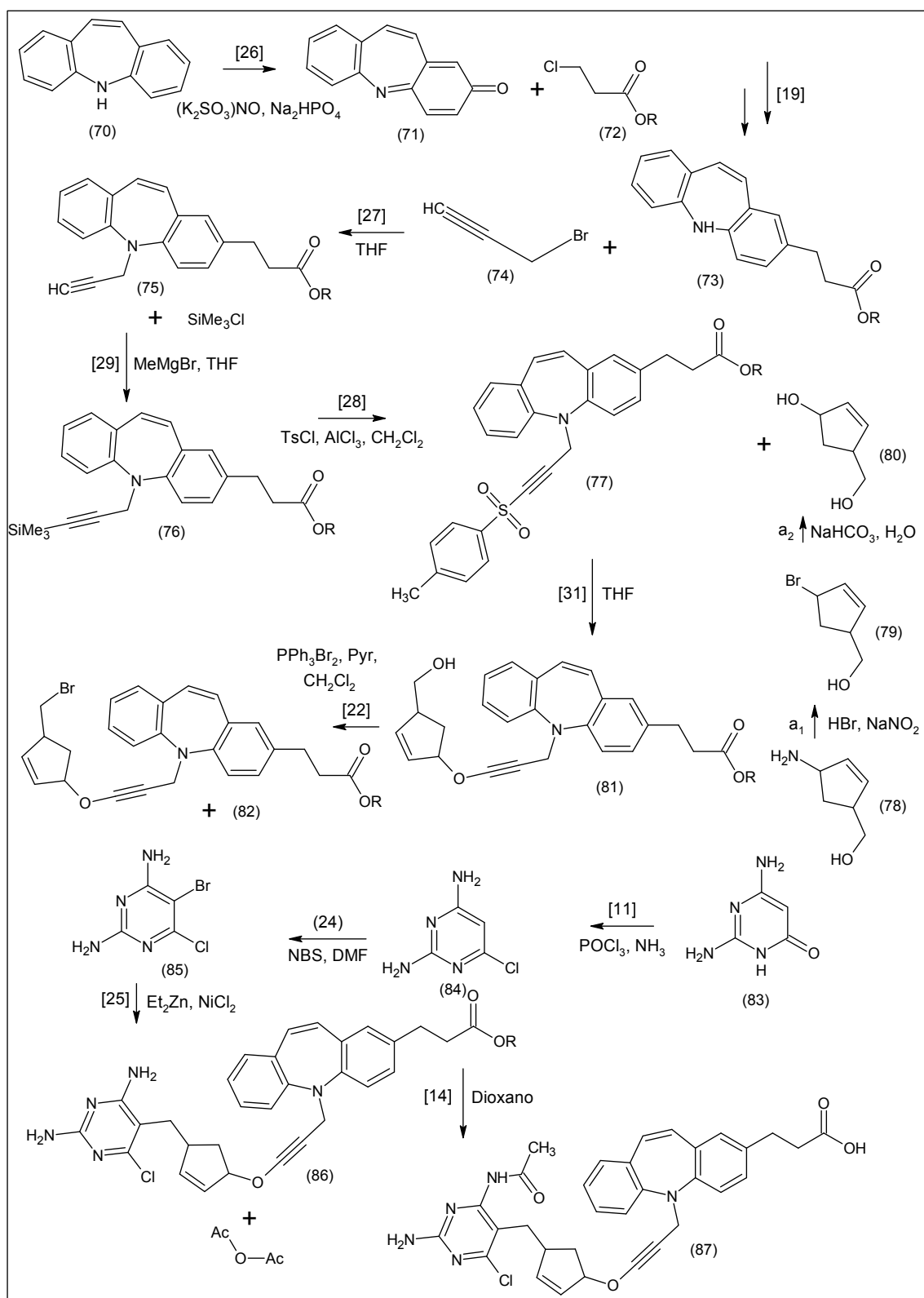


Figura 5.6

5.3.2.4. *Derivado con un resto de 5-(ciclopent-2-en-1-il) pirimidina con unión de etinamina (molécula IV)*

En esta última síntesis la mayoría de los pasos ya se han tratado en las anteriores. Hemos optado por la dihidroxipirimidina **(90)** al igual que en la síntesis II, ya que será necesaria una mayor activación. Su síntesis se llevará a cabo lo mismo que en la figura 5.5^[16]. Seguidamente será necesaria su cloración en condiciones más extremas para hacerlo en 4 y 6 a la vez **(91)** ^[11].

La inserción del fenilo **(93)** la realizaremos por medio de un acoplamiento de Sonogashira con catalizador de paladio soportado sobre sílica gel ^[32]. Para preparar la pirimidina para el último paso de acoplamiento al igual que en las síntesis anteriores, será bromado en C-5 por medio de NBS ^[24].

Por otro lado, partiendo de la ciclopent-2-en-1-ona **(95)** por medio de la adición de trimetilsilil acetiluro de litio acetilaremos en C-3 del ciclopenteno ^[33], es necesaria la adición de ácido sulfúrico para que se produzca la migración del hidrogeno que da lugar al doble enlace en esa posición deseada. En este punto, al igual que hicimos en la síntesis III^[28], con la inserción de un buen grupo saliente, por ejemplo tosilato, y con la dibenzoazepina **(98)** formaremos el fragmento **(99)** que queremos acoplar al resto pirimidínico.

Ahora debemos sustituir el hidroxilo por bromo ^[34] con ácido bromhídrico, y al igual que en las dos síntesis anteriores realizaremos el acoplamiento de Negishi ^[25], para así obtener nuestra molécula **(101)**.

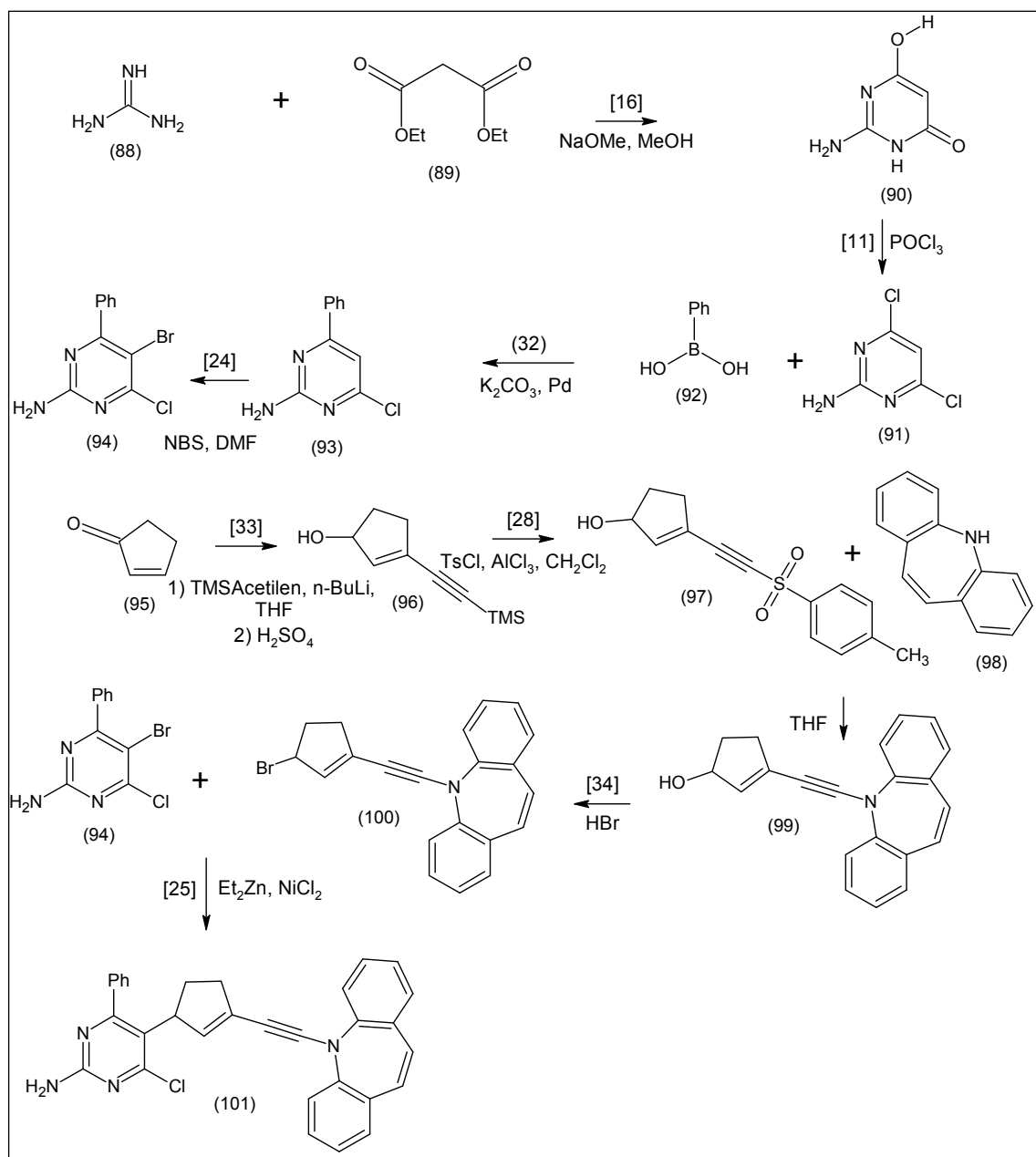


Figura 5.7

5.4. Cronograma.

Nuestro proyecto se desarrollará en el intervalo de **2 años**, por **2 personas** a tiempo completo para la parte de síntesis. El resto de procesos, como ya se ha dicho se realizarán por entidades externas.

Tabla 6.1

Año 1					Año 2			
Trimestre	1	2	3	4	1	2	3	4
Objetivos	O1	O2	O5,O6,O7, O8	O5 O9	O3	O4	O5,O6,O7, O8	O9

O1: Síntesis molécula 1

O2: Síntesis molécula 2

O3: Síntesis molécula 3

O4: Síntesis molécula 4

O5: Modelización molecular

O6: Estudios de citotoxicidad

O7: Evaluación enzimática

O8: Evaluación antifúngica

O9: Divulgación

5.5. Impacto esperado de los resultados.

CONOCIMIENTO CIENTÍFICO: Conocimiento más detallado de interacciones en el sitio activo de hDHFR y pcDHFR, y sus diferencias para el desarrollo de inhibidores selectivos.

Resultados de aplicación directa en el SECTOR FARMACEÚTICO, en caso de conseguir los objetivos propuestos. Desarrollos de nuevos tratamientos para PCP, con la reducción de su toxicidad.

5.6. Resumen del presupuesto desglosado para el desarrollo del proyecto.

Tabla 6.2

	CONCEPTO		
COSTES DE PERSONAL	Concepto	Justificación	Coste imputable EURO
	Costes de personal	Se requiere la dedicación de 2 personas a tiempo completo durante el intervalo de 2 años para la preparación, aislamiento y realización de ensayos pertinentes de los productos obtenidos.	50000
COSTES DE EJECUCIÓN	Concepto	Justificación	Coste imputable EURO
	Material fungible	Disolventes y tubos de RMN, soportes y disolventes para cromatografía, reactivos y disolventes varios para la síntesis de los productos.	10 000
	Varios	Gastos derivados de la utilización de grandes equipos.	5 000
	Ensayos biológicos	Estudios de citotoxicidad, evaluación enzimática y actividad antifúngica.	4 000
		TOTAL	69000

6. RESUMEN.

En conclusión, el presente trabajo fin de grado trata sobre el desarrollo de una propuesta de proyecto para el estudio de nuevos inhibidores de la dihidrofolato reductasa, para lo que se ha realizado una búsqueda bibliográfica previa, con el objetivo de obtener las conclusiones pertinentes sobre su funcionamiento y sitios activos.

La creación de una biblioteca de fragmentos ha sido una vía útil para la propuesta de moléculas con potencial capacidad inhibitoria. Una vez realizada la propuesta de moléculas a sintetizar (en concreto cuatro moléculas), se ha procedido al diseño de su síntesis, previo análisis retrosintético de las mismas. Por último, y teniendo en cuenta que se trata de un proyecto, es necesario realizar una evaluación de los costes (aspectos económicos) para llevar a cabo su ejecución, así como la temporización de las diferentes etapas previstas.

7. BIBLIOGRAFÍA.

- [1] K. S. Jain, T. S. Chitre, P. B. Miniyar, M. K. Kathiravan, V. S. Bendre, V. S. Veer, S. R. Shahane and C. J. Shishoo, *Current Science* (**2006**) 90 (6), 793-803
- [2] W. Zhou, E. W. Scocchera, D. L. Wright, A. C. Anderson, *Med ChemCommun* (2013), 4(6), 908-915.
- [3] A. S. Rao, S. R. Tapale, *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research* (2013), 4(7), 2535-2547
- [4] A. Wilkin, J. Feinberg, *American family physician* (1999), 60(6), 1699-708, 1713-4
- [5] C. Pitts, J. Yin, D. Bowen, C. J. Maxwell, W. M. Southerland, *International Journal of Molecular Sciences* (2002), 3(11-12), 1188-1202.
- [6] Y. S. Kiani, S. Kalsoom, N. Riaz, *Medicinal Chemistry Research* (2013), 22(2), 949-963.
- [7] J. N. Champness, A. Achari, S. P. Ballantine, P. K. Bryant, C. J. Delves, D. K. Stammers, *Structure* (London, England : 1993) (1994), 2(10), 915-24.
- [8] N. R. Tawari, S. Bag, M. S. Degani, *Current Pharmaceutical Design* (2011), 17(7), 712-751.
- [9] S. M. Boyd, G. E. de Kloe, *Drug Discovery Today: Technologies* (2010), 7(3), E173-E180
- [10] S. Hemmati, *International Journal of Chemical Sciences*, 2(1), 9-12; 2004
- [11] C. Chang, C. Wen-Wang, *Journal of the Chinese Chemical Society* (Taipei, Taiwan), 26(3), 105-9; 1979

- [12] D. Hockova, *Journal of Medicinal Chemistry*, 46(23), 5064-5073; 2003
- [13] T. Blench, *PCT Int. Appl.*, 2012035039, 22 Mar 2012
- [14] A. Gagnon, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 17(16), 4437-4441; 2007
- [15] R. Chinchilla, C. Najera, "The Sonogashira Reaction: A Booming Methodology in Synthetic Organic Chemistry", *Chem. Rev.* 107: 874–922; 2007
- [16] B. Sreenivas, *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 4(2), 306-310; 2012
- [17] R. Gopal Krishna, *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 2(1), 489-496; 2010
- [18] M. Sun, *Faming Zhuanli Shenqing Gongkai Shuomingshu*, 1740172, 01 Mar 2006
- [19] J. Zhang, *Macromolecules (Washington, DC, United States)*, 46(7), 2535-2543; 2013
- [20] A.A. Grachev, *Russian Journal of Applied Chemistry*, 85(4), 629-638; 2012
- [21] Black, T. Howard, *e-EROS Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, No pp. given; 2001
- [22] D.M. Bartley and J.K. Coward, *Journal of Organic Chemistry*, 70(17), 6757-6774; 2005
- [23] Z. Abdullah, *Maizatul Akmam A. Bakar, E. Iryana Awang Din, N.Rifhan Abd. Rani, *The Malaysian Journal of Analytical Sciences* Vol. 12 No. 1 (2008)
- [24] D. Pratt, *PCT Int. Appl.*, 2012162818, 06 Dec 2012

- [25] I.A.S. Waltiers, Tetrahedron letters 47 (2006) 341- 344
- [26] M. Tian, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 22(3), 1077-1088; 2014
- [27] D. Xiao, Faming Zhuanli Shenqing, 102584687, 18 Jul 2012
- [28] M.A. Filatov, European Journal of Organic Chemistry, (21), 3468-3475, S3468/1-S3468/25; 2007
- [29] B. Eaton, Journal of the American Chemical Society, 108(6), 1359-60; 1986
- [30] J. Zhang, Macromolecules (Washington, DC, United States), 46(7), 2535-2543; 2013
- [31] L. Marzo, European Journal of Organic Chemistry, 2013(20), 4405-4409; 2013
- [32] D.H. Lee, Green Chemistry, 12(11), 2024-2029; 2010
- [33] S. Sumi, Tetrahedron, 59(43), 8571-8587; 2003
- [34] R. Holder, Journal of Organic Chemistry, 47(8), 1445-51; 1982
- [35] L. Brandsma and H.D. Verkruijsse, Synthesis, (11), 984-5; 1990

Informe del Tutor/a del Trabajo Fin de Grado/Máster

Autor (Apellido1-Apellido2, Nombre)			
Merino Rusillo Juan Pedro			
Título del Trabajo			
Antifolatos como agentes terapéuticos			
Titulación	Grado en Química	Especialidad/ Mención	
Centro	Facultad de CC. Experimentales	Departamento	Dpto. Química Inorgánica y Orgánica
Tutor/a del TFG/TFM			Universidad/Institución
Justo Cobo Domingo Manuel Nogueras Montiel			Universidad de Jaén
Resumen Castellano (máx. 150 palabras)			
Se realizó una búsqueda bibliográfica para recoger la información necesaria para el proyecto de propuesta de estudio de nuevos inhibidores de la dihidrofolato reductasa. Conclusiones pertinentes se obtuvieron alrededor de su funcionalización y sitios activos con diferentes tipos de inhibidores (como valores de IC_{50} obtenidos). Se creó una biblioteca de fragmentos para el diseño de nuestros inhibidores. Se procedió a diseñar y sintetizar cuatro moléculas. Y, por último, se ha propuesto como un posible proyecto a realizar, con el cronograma y la propuesta económica.			
Resumen Inglés (máx. 150 palabras)			
Literature search was conducted to collect the necessary information for the proposal project of study of new dihydrofolate reductase inhibitors. Relevant conclusions were obtained about its functionalization and active sites with different types of inhibitors (as IC_{50} values obtained). It was created a library of fragments for the design of our inhibitors. We proceeded to design and synthesize four molecules. And finally, it was proposed as a possible project to be undertaken, with chronogram and economic proposal.			
Nomenclatura Internacional de Unesco para la Ciencia y Tecnología			
http://skos.um.es/unesco6/			
Códigos UNESCO	Descriptor castellano	Descriptor Inglés	
2306.10	Compuestos Heterocíclicos	Heterocyclic Compounds	
2390.01 Fármacos	Diseño. Síntesis y Estudio Nuevos Fármacos	Design, synthesis and study of new drugs	
2302.03	Antimetabólicos	Antimetabolites	

Los/as Tutores/as dan el Visto Bueno para entregar y defender su Trabajo Fin de Grado/Máster

Jaén, a 25-6-14

Fdo.:

SR. PRESIDENTE DEL TRIBUNAL EVALUADOR



Trabajos Académicos
de la Universidad de Jaén
REPOSITORIO

Autorización para la publicación de Trabajos Fin de
Grado/Máster en TAUJA, Repositorio de Trabajos Académicos
de la Universidad de Jaén

Datos personales			
DNI	Primer Apellido	Segundo Apellido	Nombre
26250608H	Merino	Rusillo	Juan Pedro
Datos Académicos			
Titulación que ha cursado (Grado o Máster)			
Grado en Química			
Centro	Facultad de Ciencias Experimentales		
Título del trabajo			
Antifolatos como agentes terapéuticos			
Tutor/a del TFG/TFM			Universidad/Institución
Justo Cobo Domingo Manuel Nogueras Montiel			Universidad de Jaén
Propiedad intelectual compartida (artículo 17.2 del RRAEA - <i>márquese lo que corresponda</i>):			Sí No
EL AUTOR MANIFIESTA Que es el autor de la obra y por tanto titular de los derechos de explotación, o en su caso, cuenta con el consentimiento del resto de los autores. Igualmente declara que es autor original del trabajo, en el sentido de que no ha utilizado fuentes sin citarlas debidamente.			
AMBOS AUTORIZAN A la Universidad de Jaén (UJA) para publicar el citado Trabajo Fin de Grado/Máster en TAUJA con fines docentes y de investigación, en el formato que se considere necesario para su libre acceso, permitiendo solamente la visualización del mismo. Esta autorización viene refrendada por la firma del director/a o tutor/a del trabajo. La UJA, en virtud del presente documento, adquiere el derecho de poder difundir el Trabajo Fin de Grado/Máster a través de Internet o de otros medios.			Si No

En Jaén, a 25 de Julio de 2014

Firma del autor

Firma de los Tutores