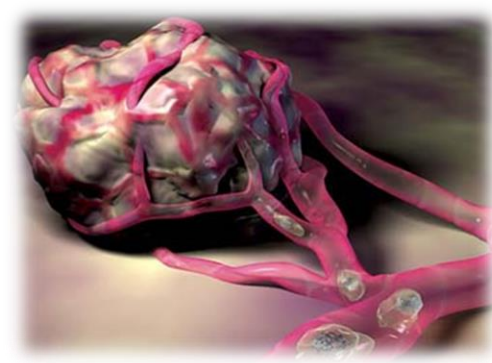
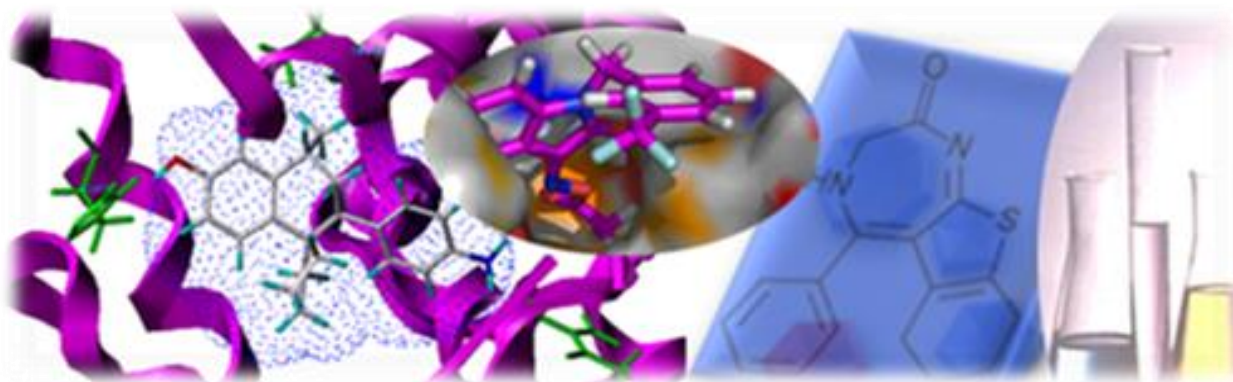


Pequeñas Aportaciones al Descubrimiento de Nuevos Fármacos.



Aplicaciones en Cáncer y Neurodegeneración.



27 de sept de 2015



Francisco Sánchez Sancho

Consejo Superior de Investigaciones Científicas

Instituto de Química Médica

C/ Juan de La Cierva, 3

Madrid 28006

francisco.sanchez@csic.es

PROYECTOS

Neurodegeneración

- ❖ FÁRMACOS MULTIDIANA PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS.
- ❖ RADIOTRAZADORES PARA DIAGNOSTICO DE TAUOPATIAS MEDIANTE PET

Cáncer

- COMPUESTOS ACTIVOS FRENTE A *CANCER STEM CELLS*
- NUEVOS INHIBIDORES DE LA DIMERIZACIÓN DE ERK

SÍNTESIS DE FÁRMACOS

MULTIDIANA PARA EL

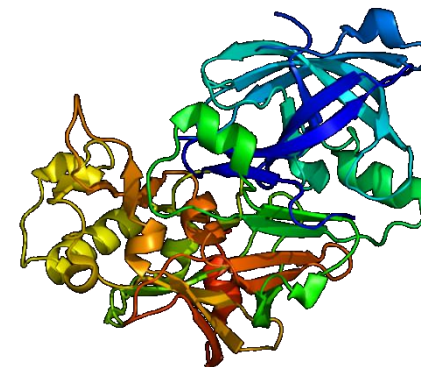
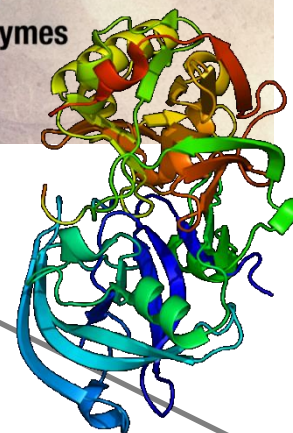
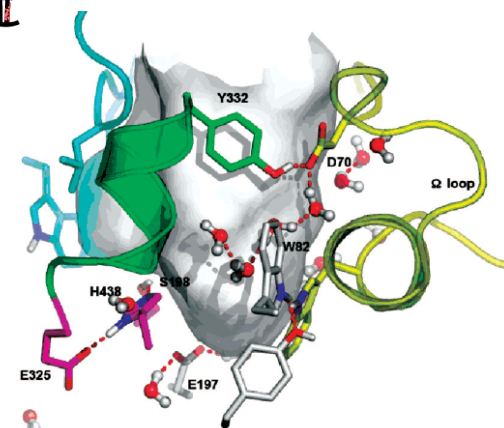
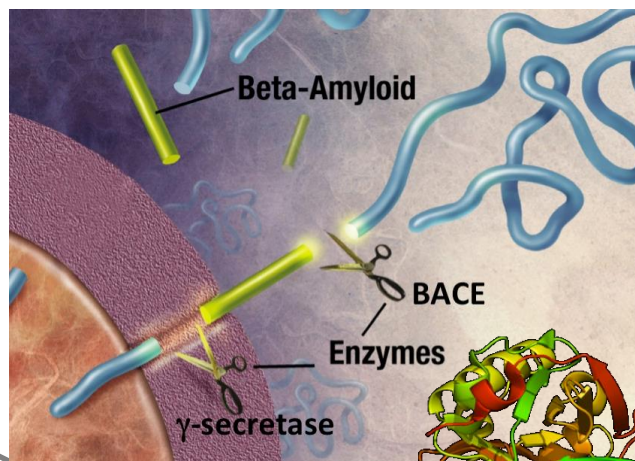
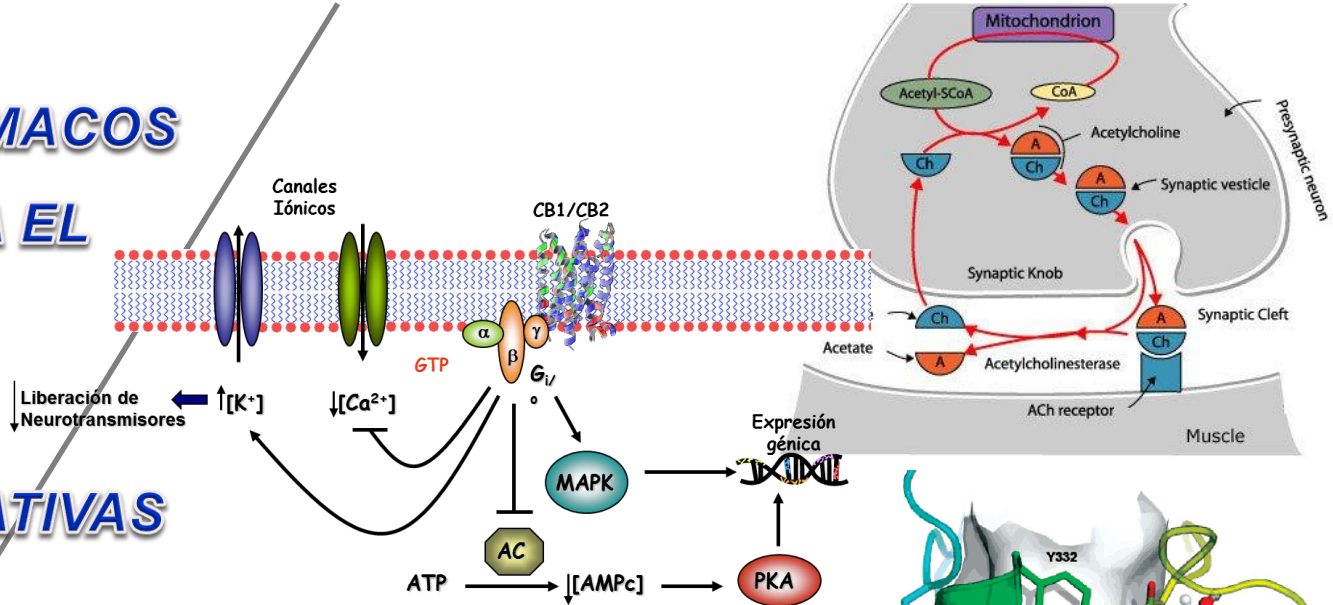
TRATAMIENTO DE

ENFERMEDADES

NEURODEGENERATIVAS



CTQ2009-07664



Fármacos para Enfermedades Neurodegenerativas

Enfermedades neurodegenerativas

Demencia:

15% (80-84 años) OCDE

25% (>85 años)

>35 millones enfermos (OMS)

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

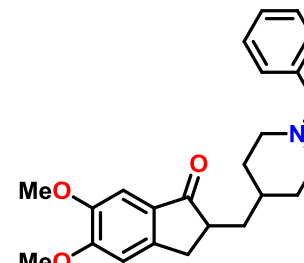
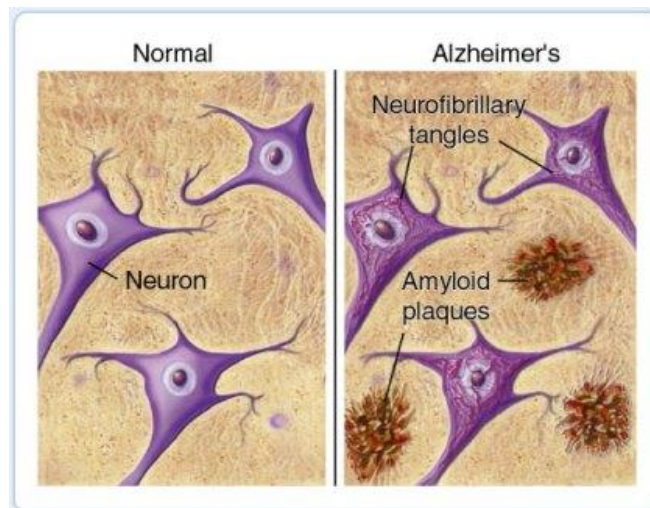
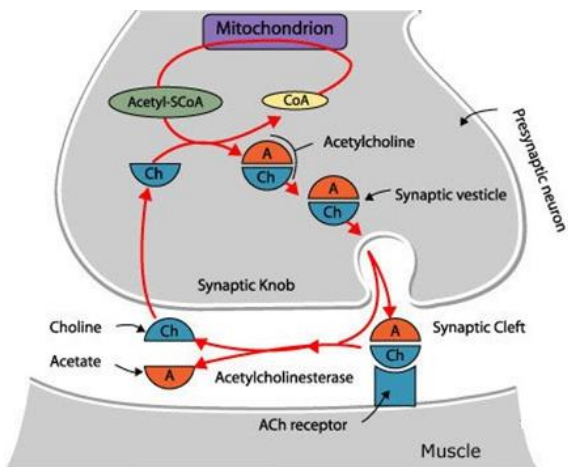
patologías que suponen un deterioro del sistema nervioso

Parkinson

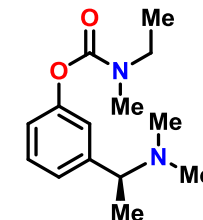
Hungtinton

Esclerosis múltiple

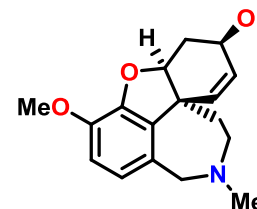
Demencia cuerpos de Lewy



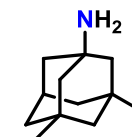
Donepezilo



Rivastigmina



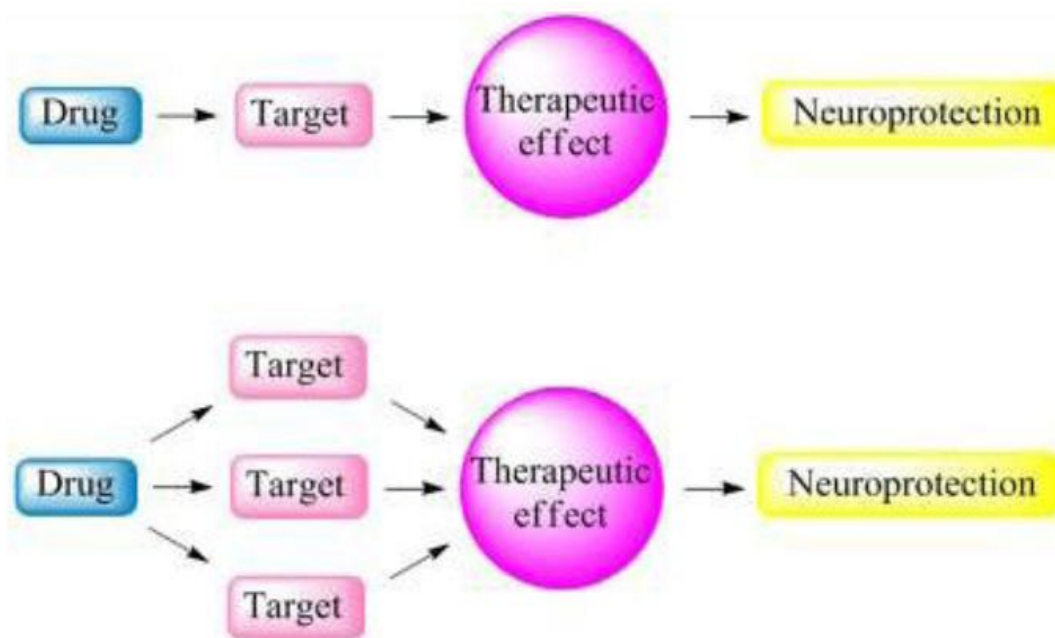
Galantamina



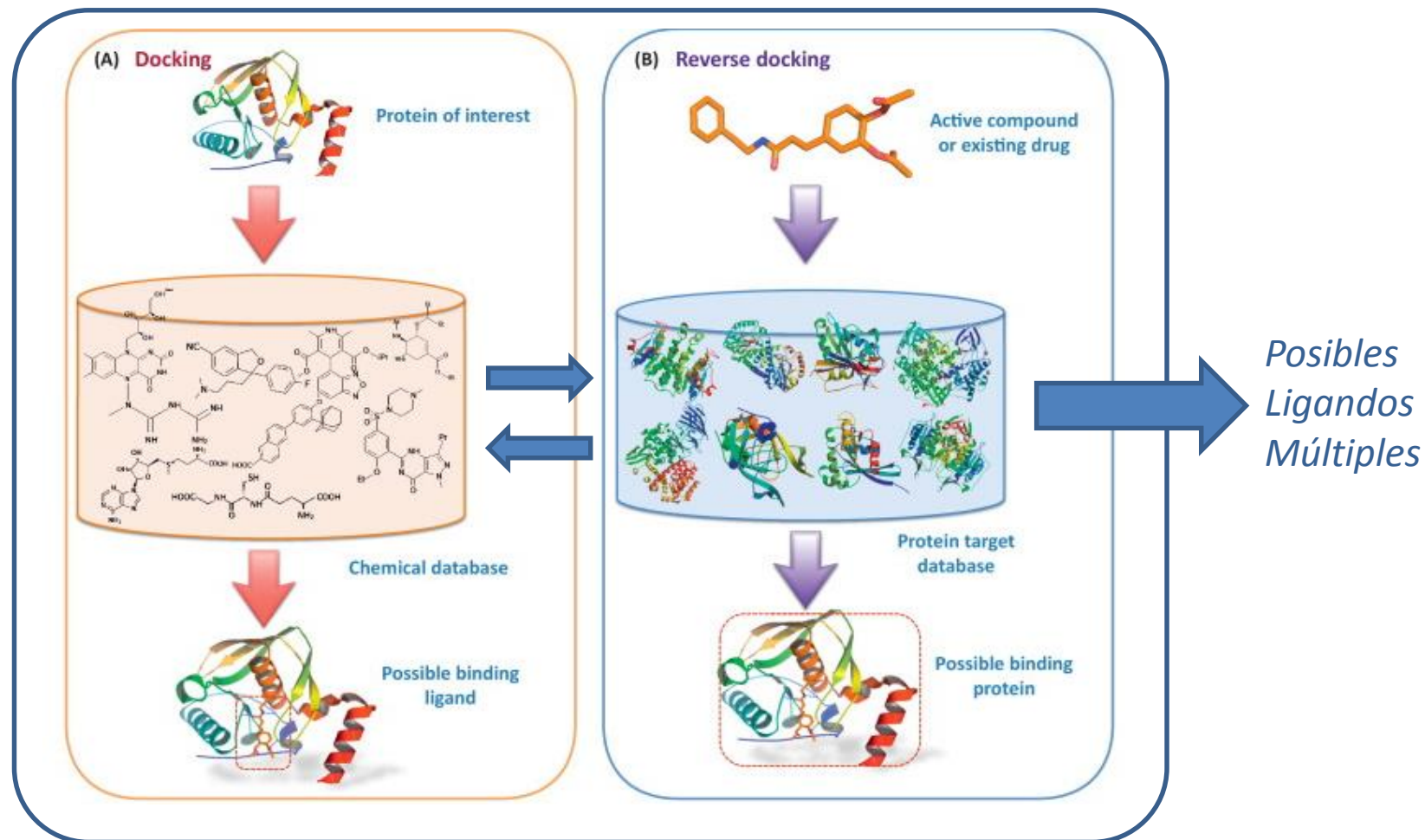
Memantina

Estrategia Multidiana (MTDD). Diseño de Ligandos Múltiples (MLD)

- ❖ *Aplicación en enfermedades de etiología compleja (Cáncer, CNS, etc)*
- ❖ *Un fármaco capaz de interactuar con diversas dianas. Efectos sinérgicos.*
- ❖ *No es necesaria elevada potencia del fármaco para cada diana.*
- ❖ *Alternativa a cocteles de fármacos. Menos efectos secundarios.*

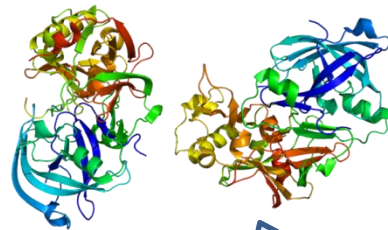
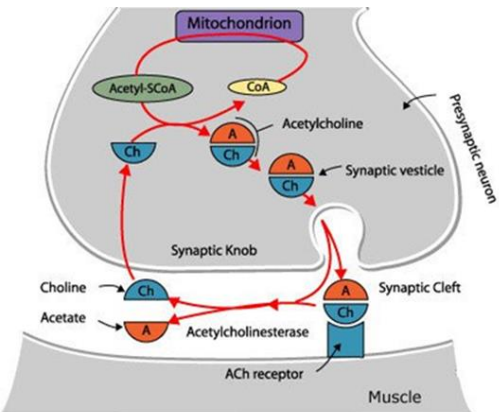


Estrategias computacionales

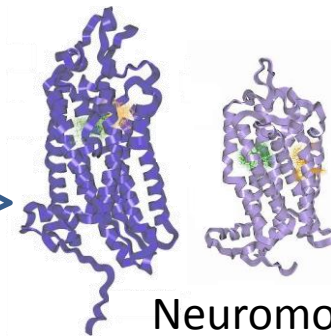
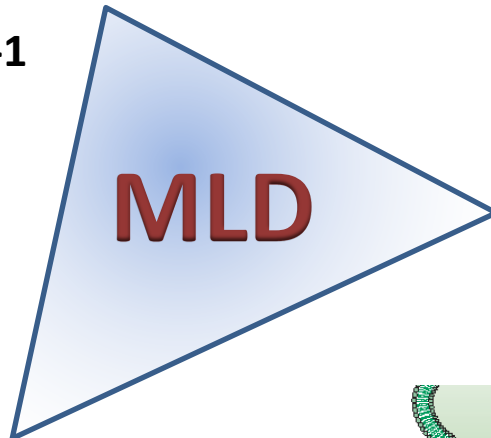
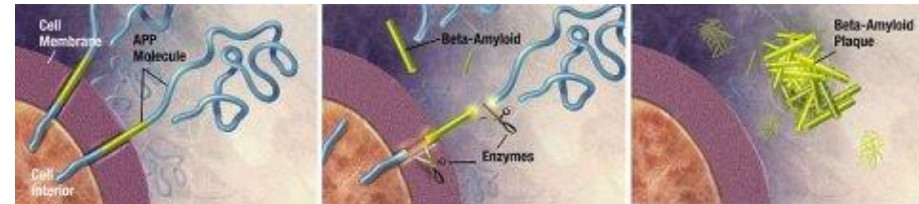


Trends in Pharmacological Sciences **2013**, 34, 549 (Review)

Dianas Moleculares



BACE-1

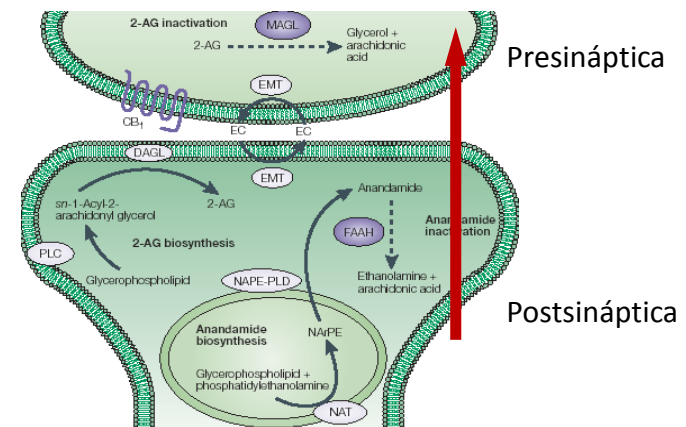


CB1 / CB2

Neuromoduladores

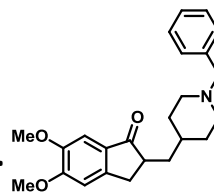


AChE / BuChE

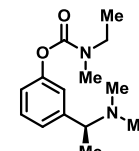


Selección de estructuras

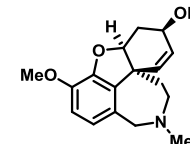
- ❖ Analogía 3D y química con ligandos conocidos.
- ❖ Estudios preliminares de docking. (Rayos-X o modelización por homología)
- ❖ Accesibilidad sintética. Diseño de síntesis.
- ❖ Novedad y actividad inventiva. Patentabilidad.



Donepezilo



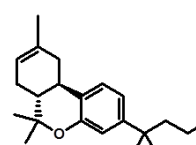
Rivastigmina



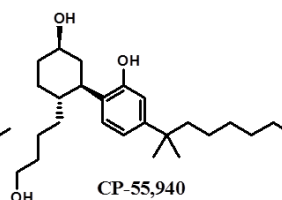
Galantamina



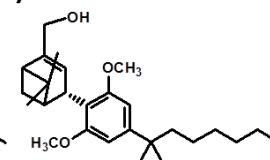
Memantina



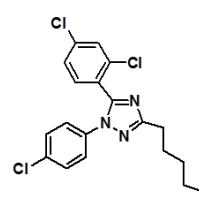
JWH-133



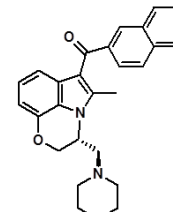
CP-55,940



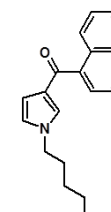
HU-308



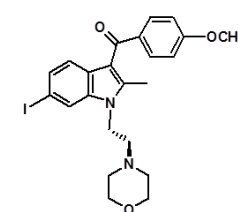
LH.21



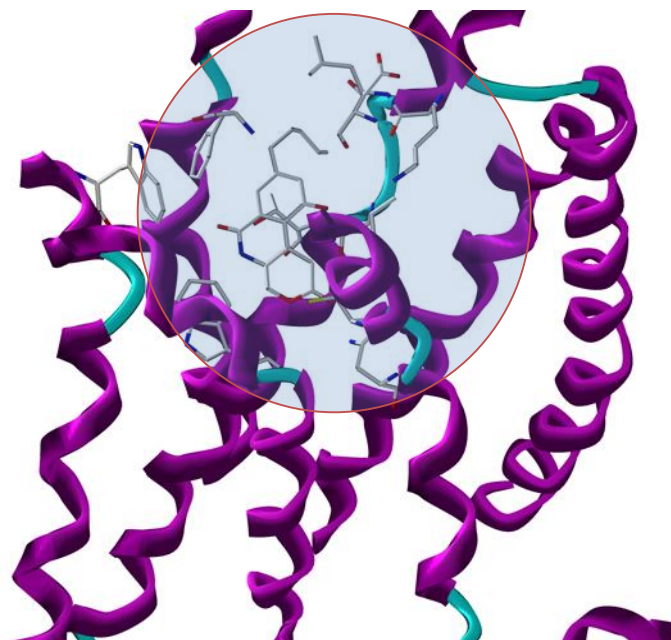
R-(+)-WIN 55212-2



JWH-030

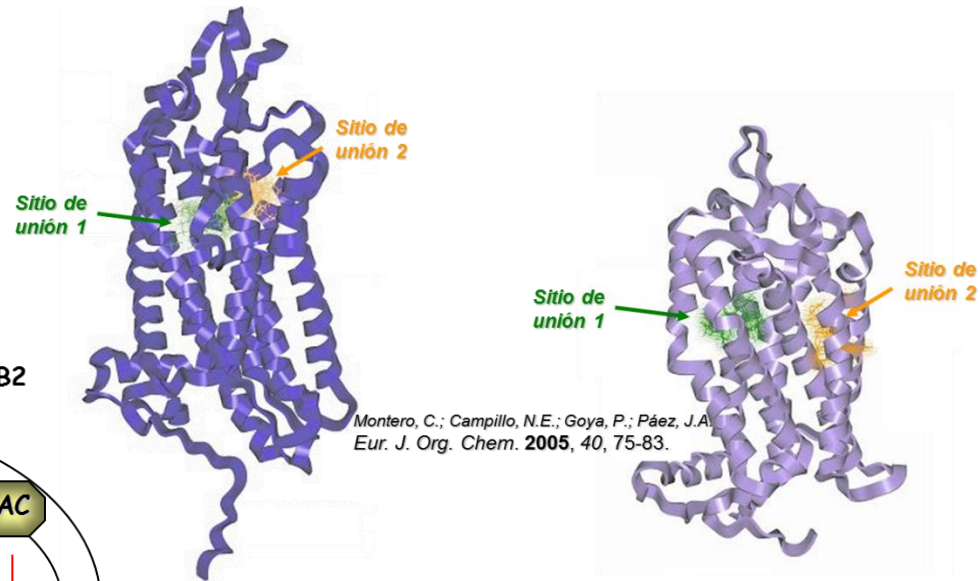
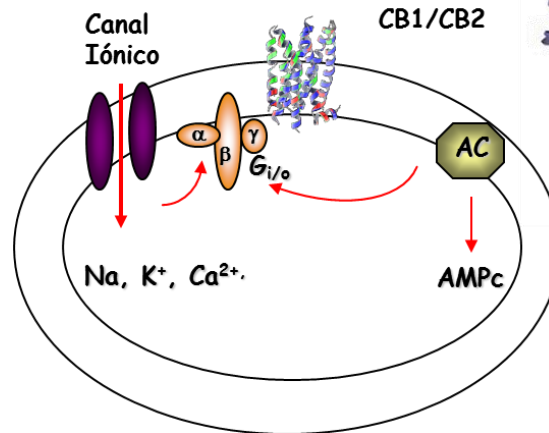


AM-630

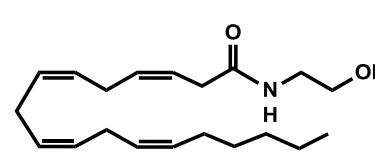
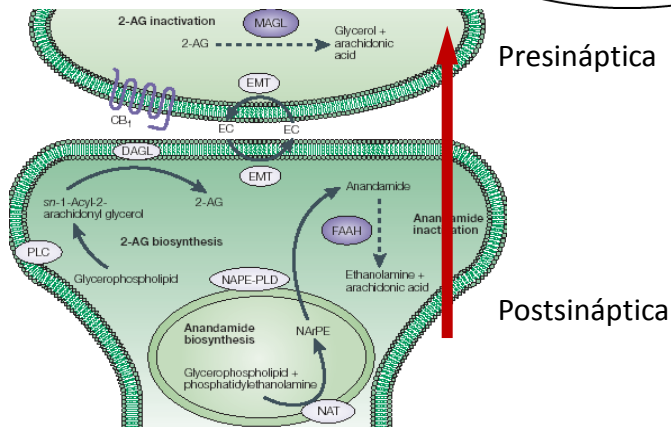


Sistema Endocannabinoide:

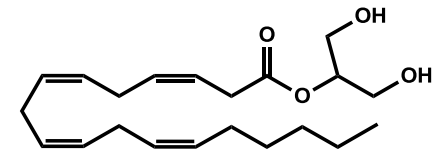
- ❖ Receptores (CB1, CB2)
- ❖ Cannabinoides endógenos
- ❖ Sistema de biosíntesis, transporte e inactivación



- ❖ Homología global (44%) (68% en las hélices)
- ❖ Diseño 3D por homología. Dos sitios de unión.
- ❖ Agonismo: efecto antiinflamatorio y analgésico (neuropatías)
- ❖ Antagonismo: antiobesidad e inhibición de adicción



Anandamida (AEA)

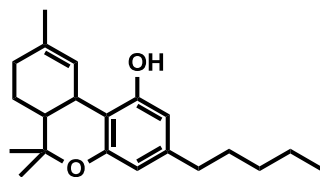


2-Araquidonil glicerol (2-AG)

Papel neuroprotector y modulador del sistema de neurotransmisión

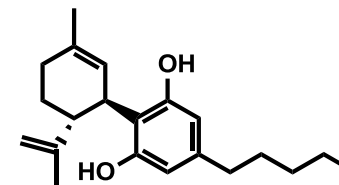
Ligandos Cannabinoides naturales y sintéticos

✓ Cannabinoides naturales o fitocannabinoides:



Δ^9 -THC

- Analgésico
- Antiinflamatorio
- Antiemético
- Estimulante del apetito
- Relajante muscular
- Antiasmático
- Anticonvulsinante
- Antiproliferativo

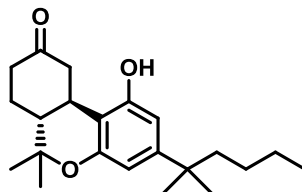


CBD (Cannabidiol)

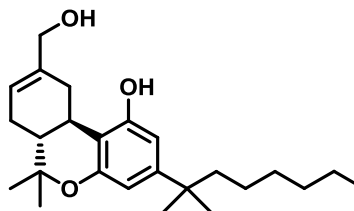


Cannabis sativa L.

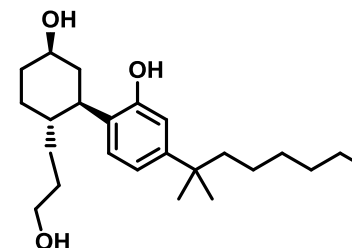
✓ Cannabinoides sintéticos:



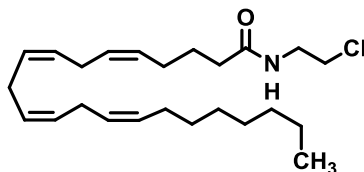
Nabilona



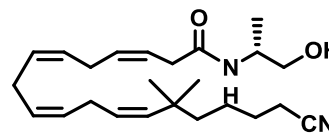
HU-210



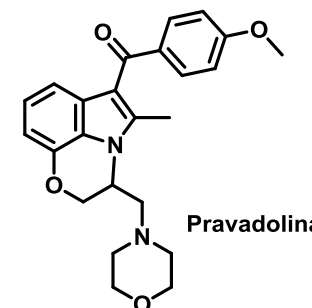
CP-55,940



ACEA

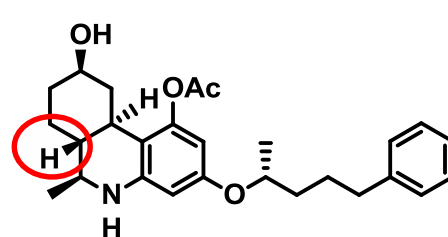
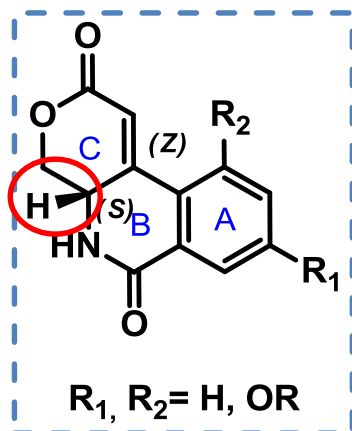


O-1812

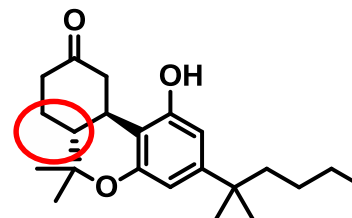


Pravadolina

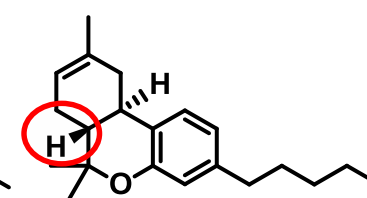
Síntesis de derivados de pirano[3,4-c]isoquinolina



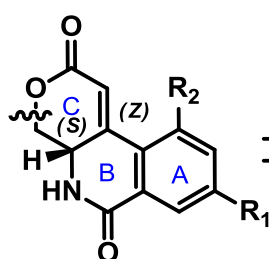
Levonantradol
(Antiemético y analgésico)



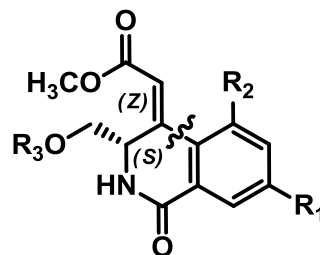
Nabilona
(Antiemético
Estimulante apetito)



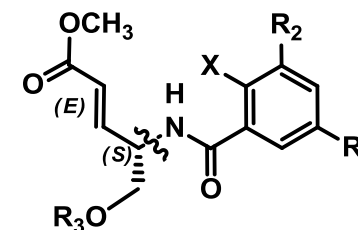
JWH-056
(Inhibidor CB2 selectivo)



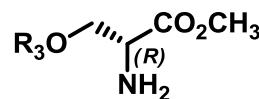
Sistema tricíclico



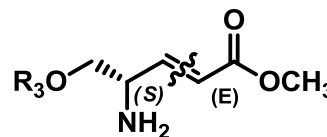
Sistema bicíclico



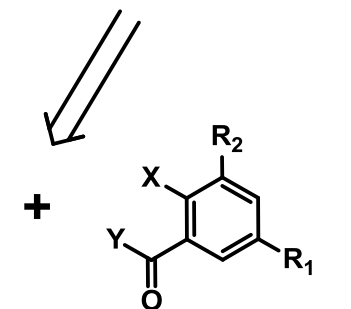
Sistema abierto



aminoácido



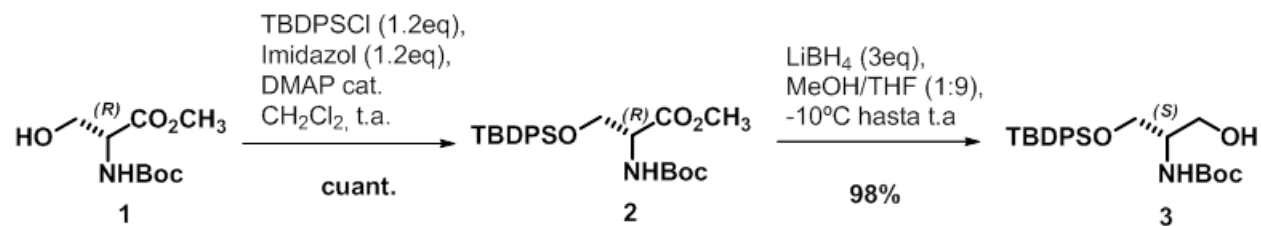
fragmento derivado
del aminoácido



fragmento aromático

Síntesis de derivados de pirano[3,4-c]isoquinolina

□ Síntesis del fragmento derivado de aminoácido

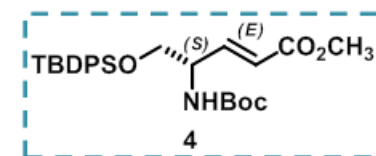
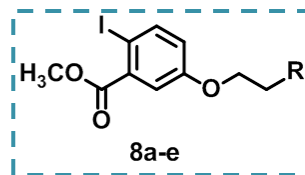
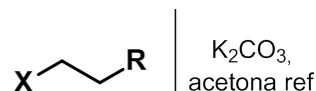
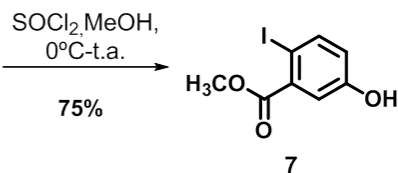
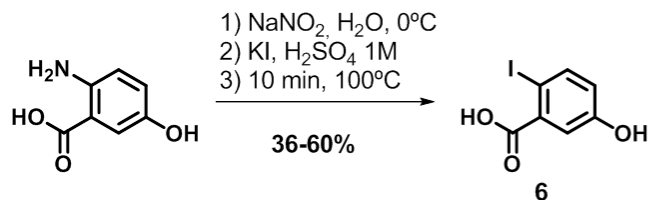






1) DMSO (3eq), (COCl)₂ (1.6eq), iPr₂NEt (5.8eq), -78°C hasta 0°C, CH₂Cl₂ anh. ó SO₃pyr (3.5eq), Et₃N (4.9eq), 0°C hasta t.a., CH₂Cl₂ anh/DMSO (5:1)

2) Ph₃PCHCO₂CH₃ (1.5eq), CH₂Cl₂, 0°C hasta t.a.

85 %
(2 pasos)

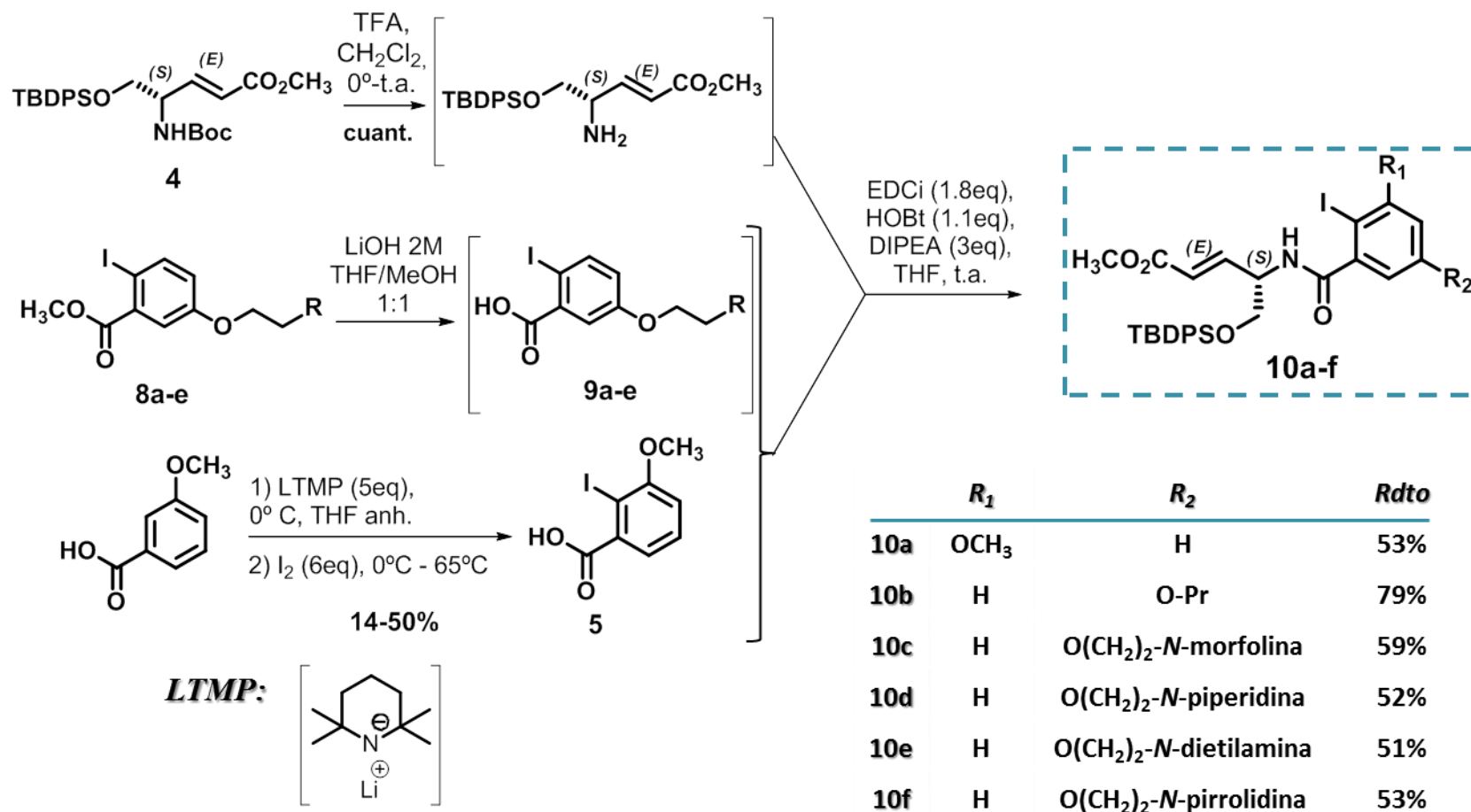
□ Síntesis del fragmento aromático



	X	R	T (°C)	Rdto
8a	I	Me	60	71%
8b	Cl		70	59%
8c	Cl		70	78%
8d	Cl		70	86%
8e	Cl		70	88%

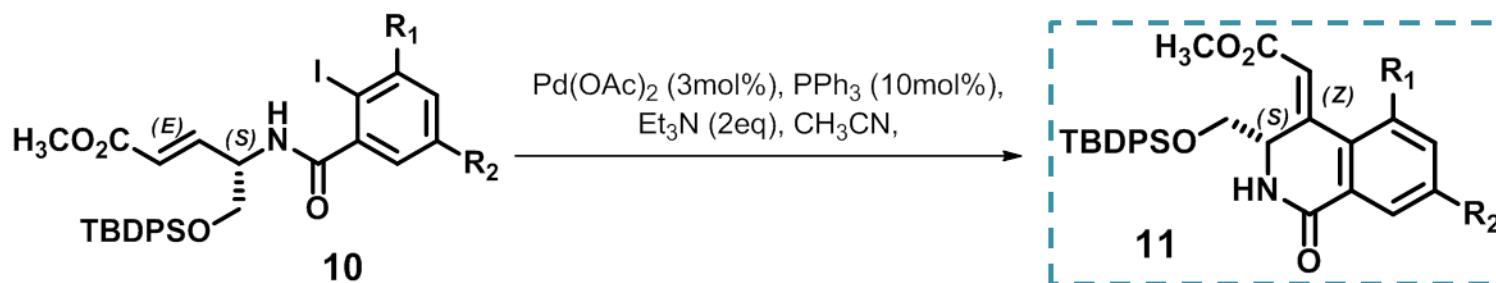
Síntesis de derivados de pirano[3,4-c]isoquinolina

Acoplamiento entre el fragmento derivado de aminoácido y el fragmento aromático



Síntesis de derivados de pirano[3,4-c]isoquinolina

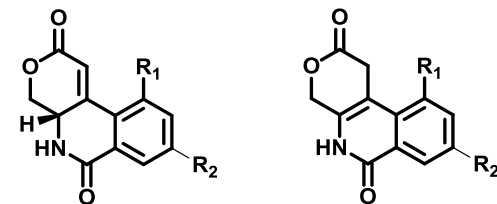
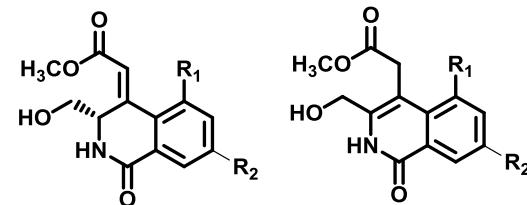
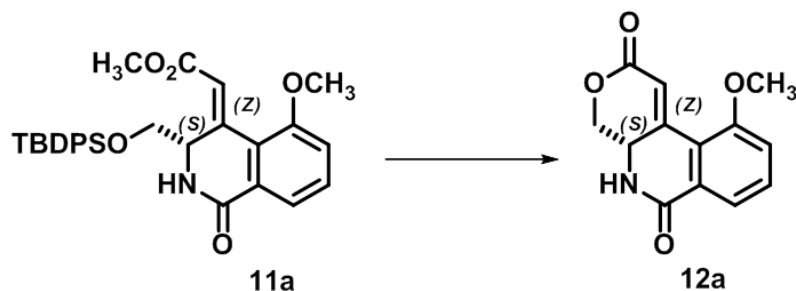
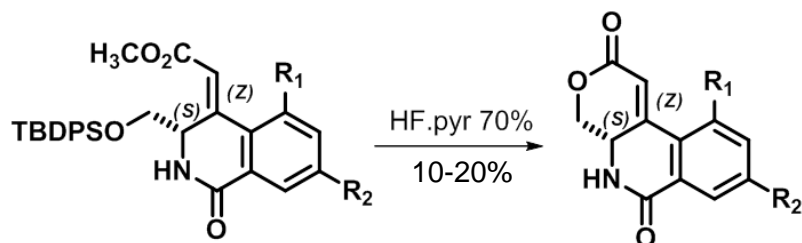
Reacción de acoplamiento catalizado por Pd(0)



	<i>R</i> ₁	<i>R</i> ₂	<i>Rdto</i>
11a	OCH ₃	H	80%
11b	H	O-Pr	46%
11c	H	O(CH ₂) ₂ - <i>N</i> -morfolina	57%
11d	H	O(CH ₂) ₂ - <i>N</i> -piperidina	84%
11e	H	O(CH ₂) ₂ - <i>N</i> - dietilamina	61%
11f	H	O(CH ₂) ₂ - <i>N</i> -pirrolidina	49%

Síntesis de derivados de pirano[3,4-c]isoquinolina

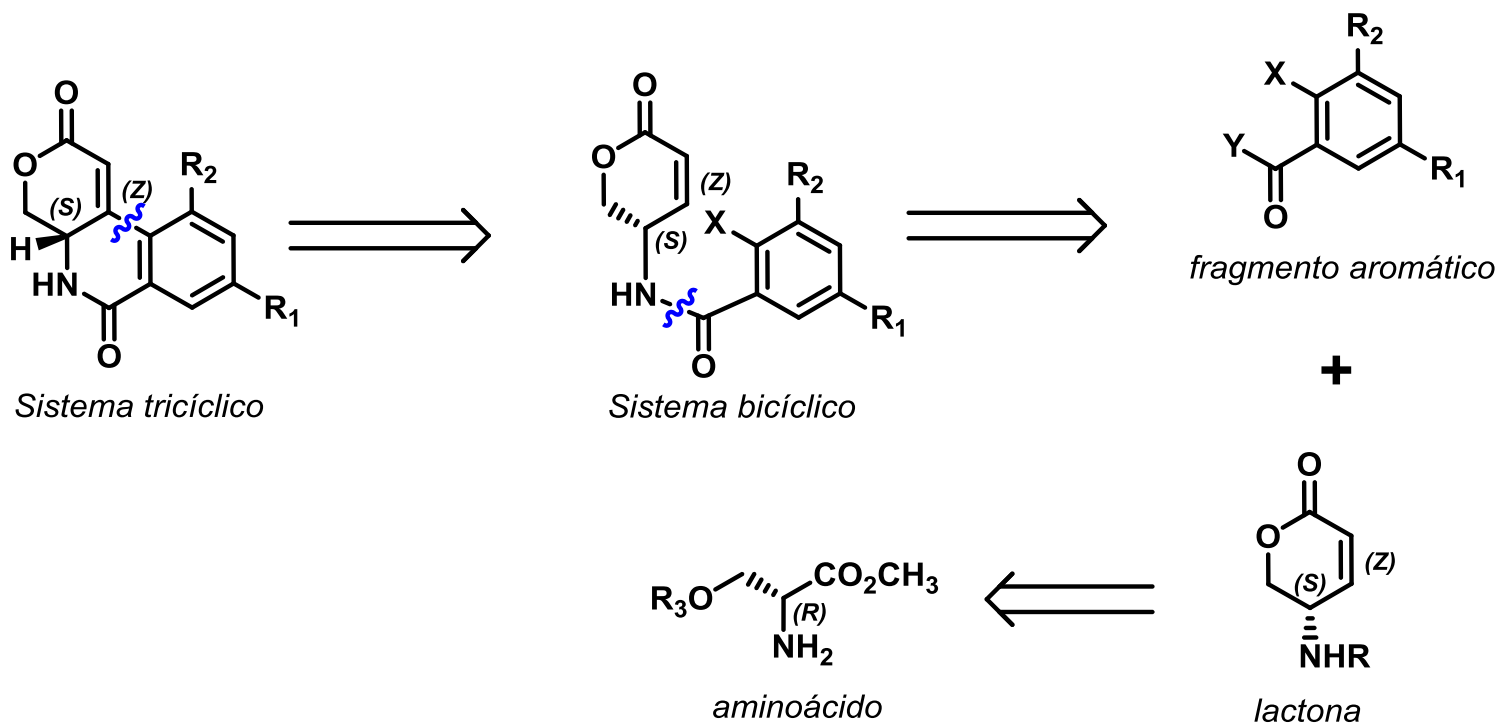
Desprotección y lactonización



Reactivo	Tiempo	T ^a (°C)
HF.Pyr 70%	16h	50°C
HCl/MeOH 1.25M	16h	t.a.
HCl/MeOH 1.25M	7h	50°C
TfOH (10eq) CH ₂ Cl ₂	1h	0°C
TfOH (5eq) CH₂Cl₂	1h	0°C

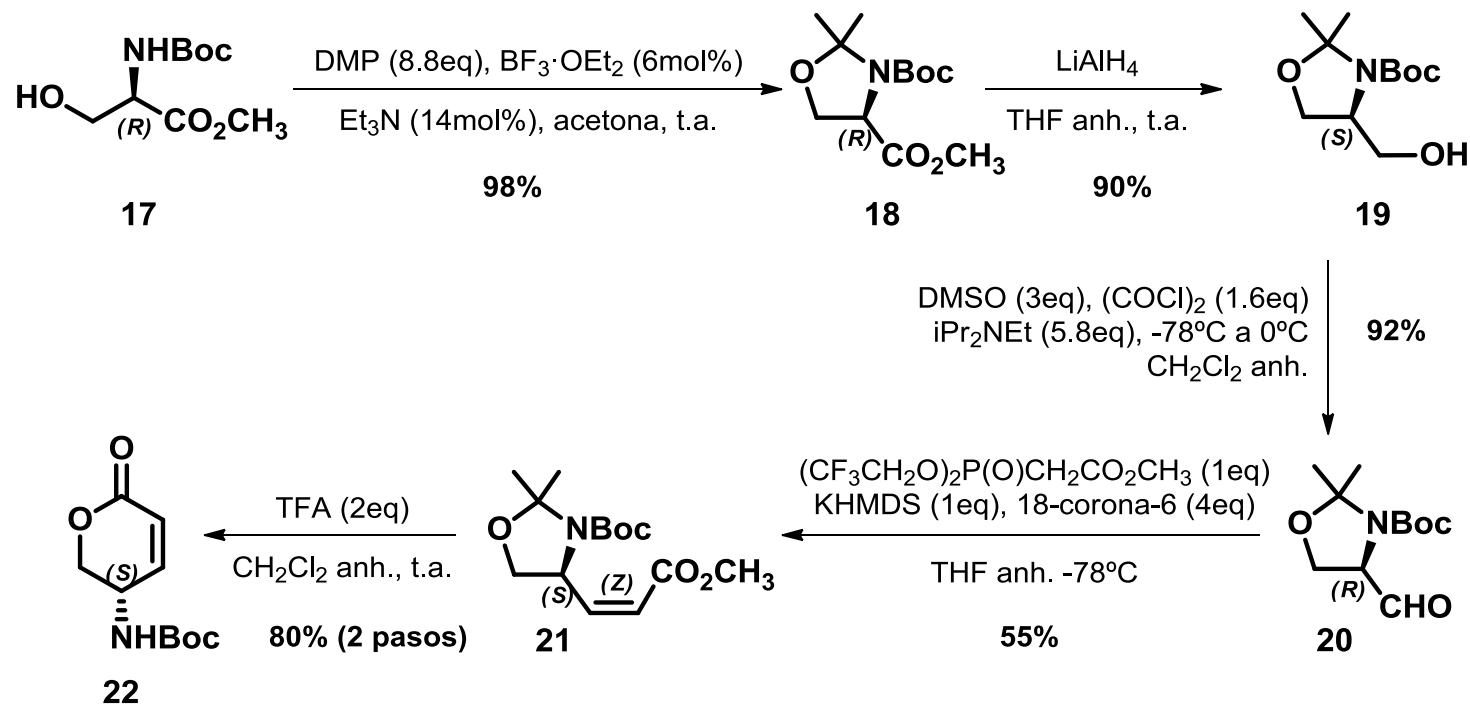
Síntesis de derivados de pirano[3,4-c]isoquinolina

□ Nuevo análisis retrosintético



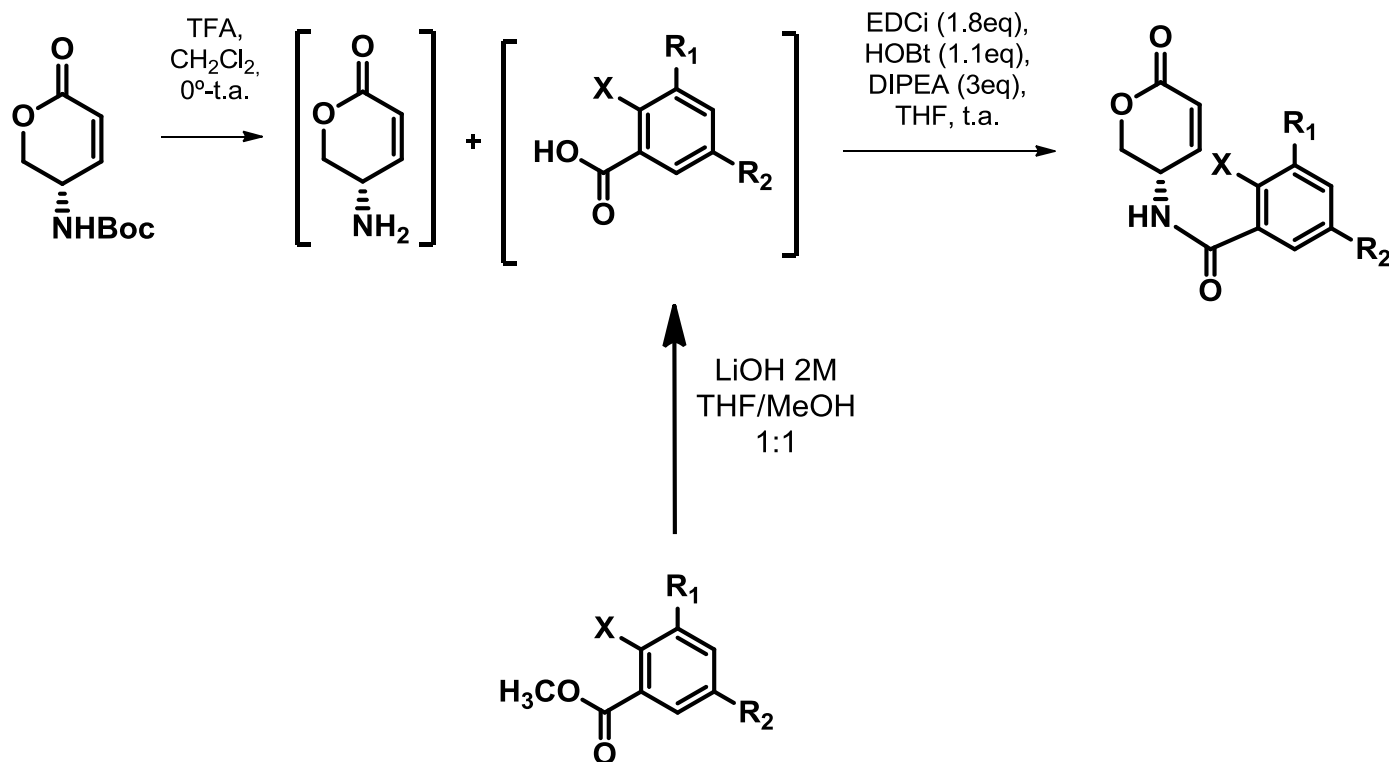
Síntesis de derivados de pirano[3,4-c]isoquinolina

□ Síntesis de la lactona



Síntesis de derivados de pirano[3,4-c]isoquinolina

Acoplamiento y ciclación final



Evaluación Biológica. Efecto Colinérgico

Concepción Pérez
Titulado Superior Especializado

Capacidad inhibitoria de AChE y BuChE empleando la técnica de Ellman

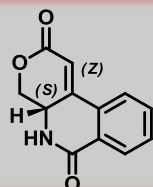
Los compuestos son inhibidores se

COMPUESTO

IC₅₀ AChE humana (μM)

IC₅₀ BuChE humana (μM)

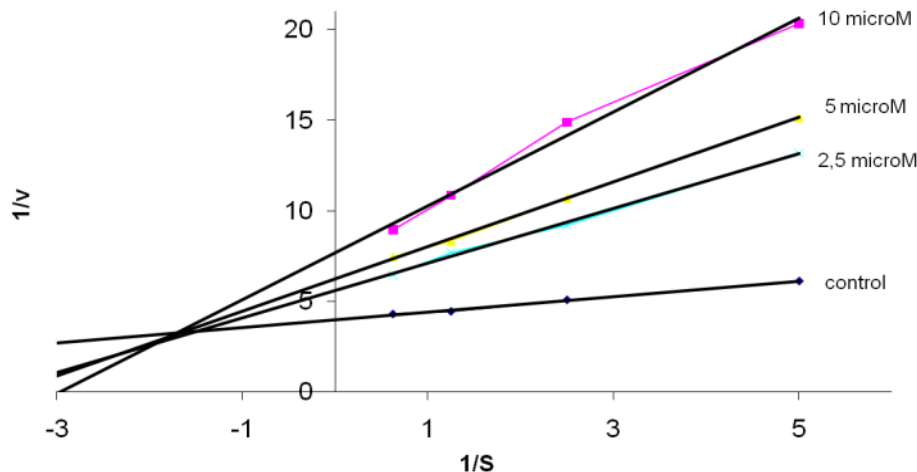
9a



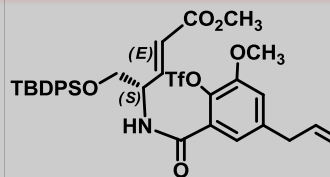
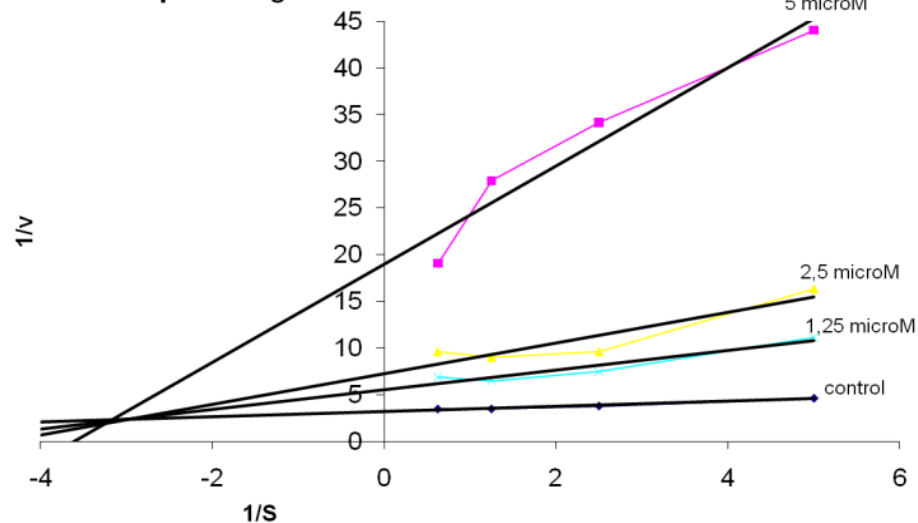
4,82±0,14

>100

Compuesto 9a



Compuesto 7g



7g

2,46±0,12

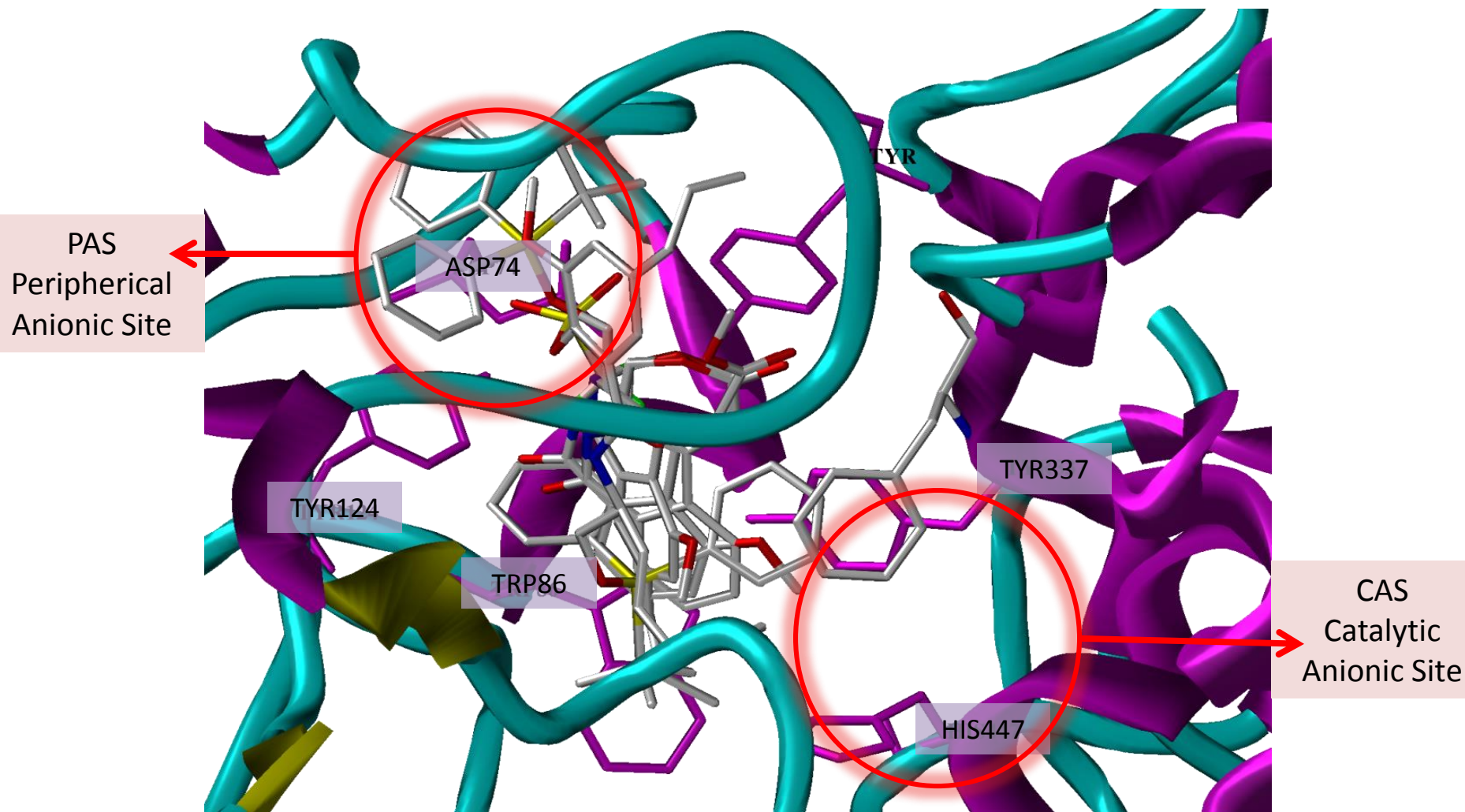
>10

al control de enzima sin tratar

Inhibidores mixtos/no competitivos

Estudio teórico del modo de unión con AChE

Nuria E. Campillo
Científico Titular



Los inhibidores interactúan con el PAS (sitio periférico) disponiendo parte del esqueleto en el túnel y dirigido hacia el CAS (centro catalítico)

Evaluación Biológica. Efecto Vasodilatador Cannabinoide

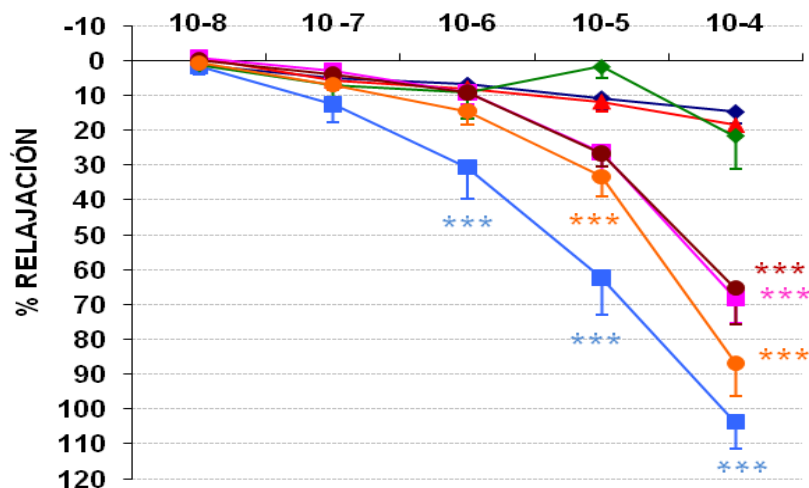
Isabel Martín-Fontelles
 Facultad Ciencias de la Salud

Universidad Rey Juan Carlos

Estudio *in vitro* en aorta de rata empleando la técnica de baño de órganos.

Se mide la actividad cannabinoide en relación con la capacidad vasodilatadora producida por nuestros compuestos

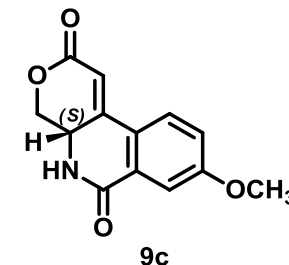
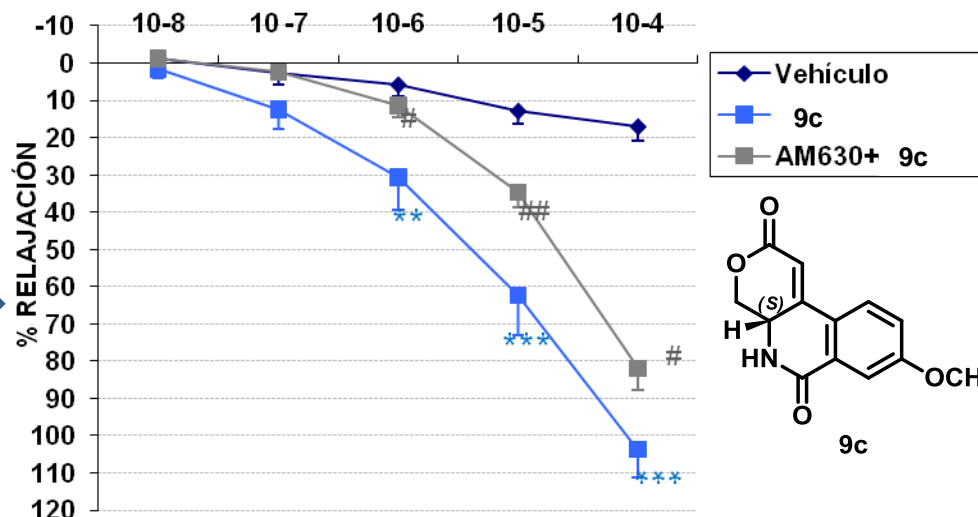
Curvas acumulativas concentración-respuesta



- ◆ Vehículo
- 9c
- ▲ 8aZ
- 9e
- ◆ 8bZ
- 9a
- 9b

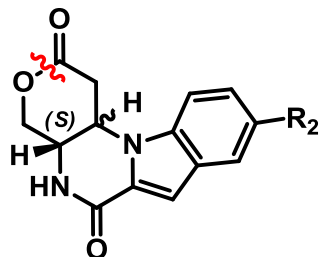
EFFECTO VASODILATADOR
 (Compuestos tricíclicos)

Evaluación efecto cannabinoide enfrentándolo a AM630 (antagonista CB2)



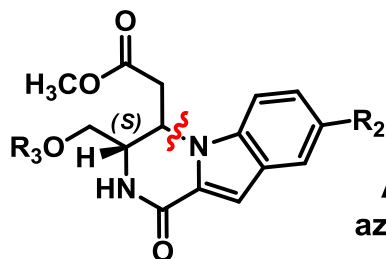
Síntesis de derivados de piranopirazinoindol y piranopiridoindol

Piranopirazinoindoles



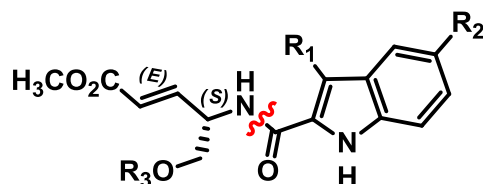
3S,4S cis
3S, 4S trans

Sistema tetracíclico



Sistema tricíclico

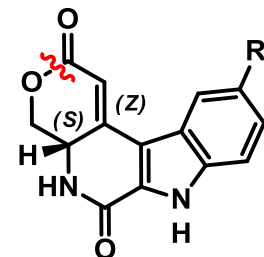
Si R₁: H
⇌
Adición
aza-Michael



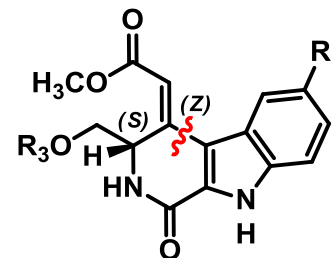
Sistema abierto

Si R₁: I
⇌
Heck

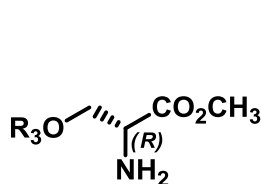
Piranopiridoindoles



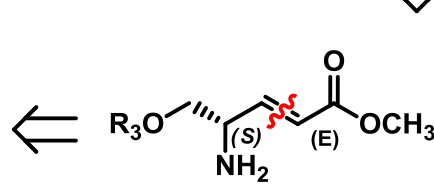
Sistema tetracíclico



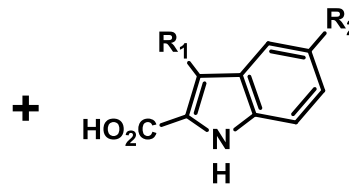
Sistema tricíclico



aminoácido



fragmento derivado
del aminoácido

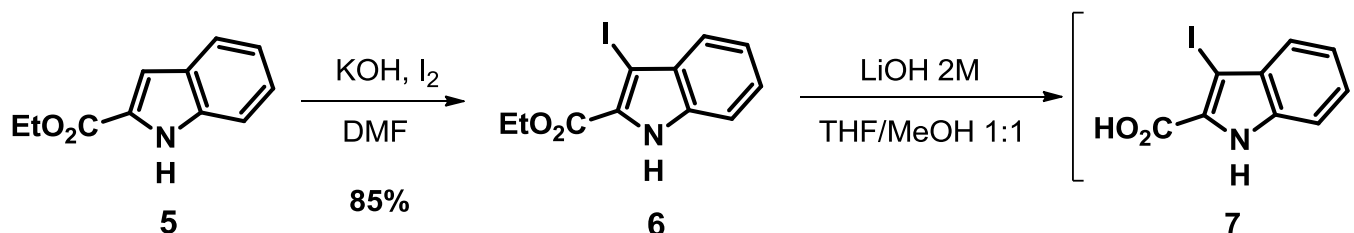


fragmento aromático

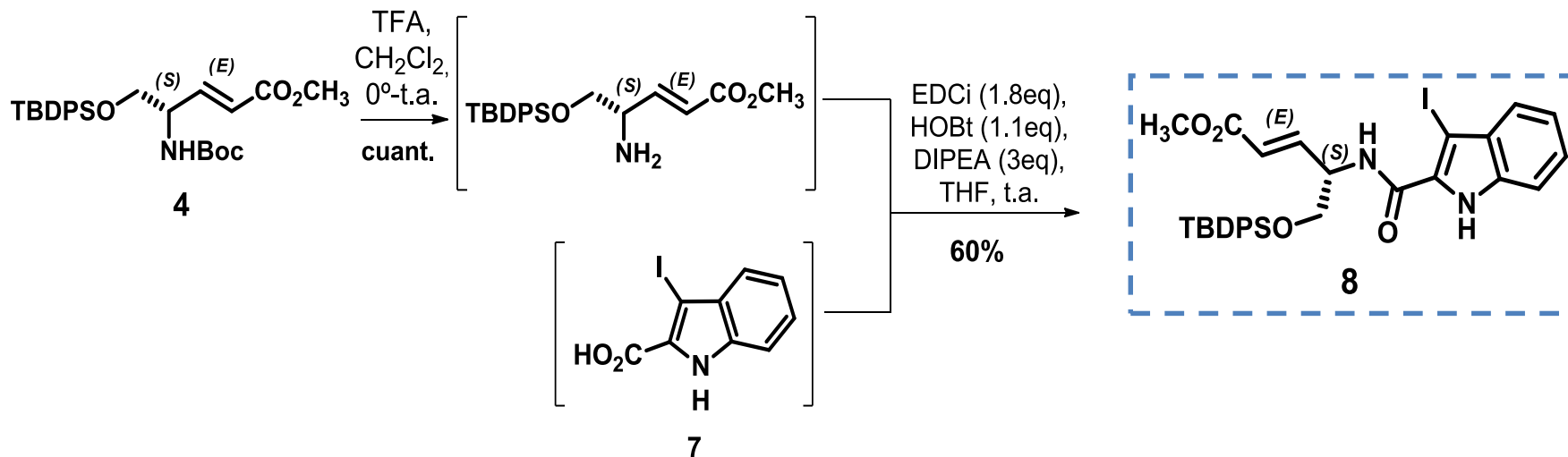
R₂: OR', H
R₁: I ó H

Síntesis de derivados de piranopirazinoindol y piranopiridoindol

□ Síntesis del fragmento aromático

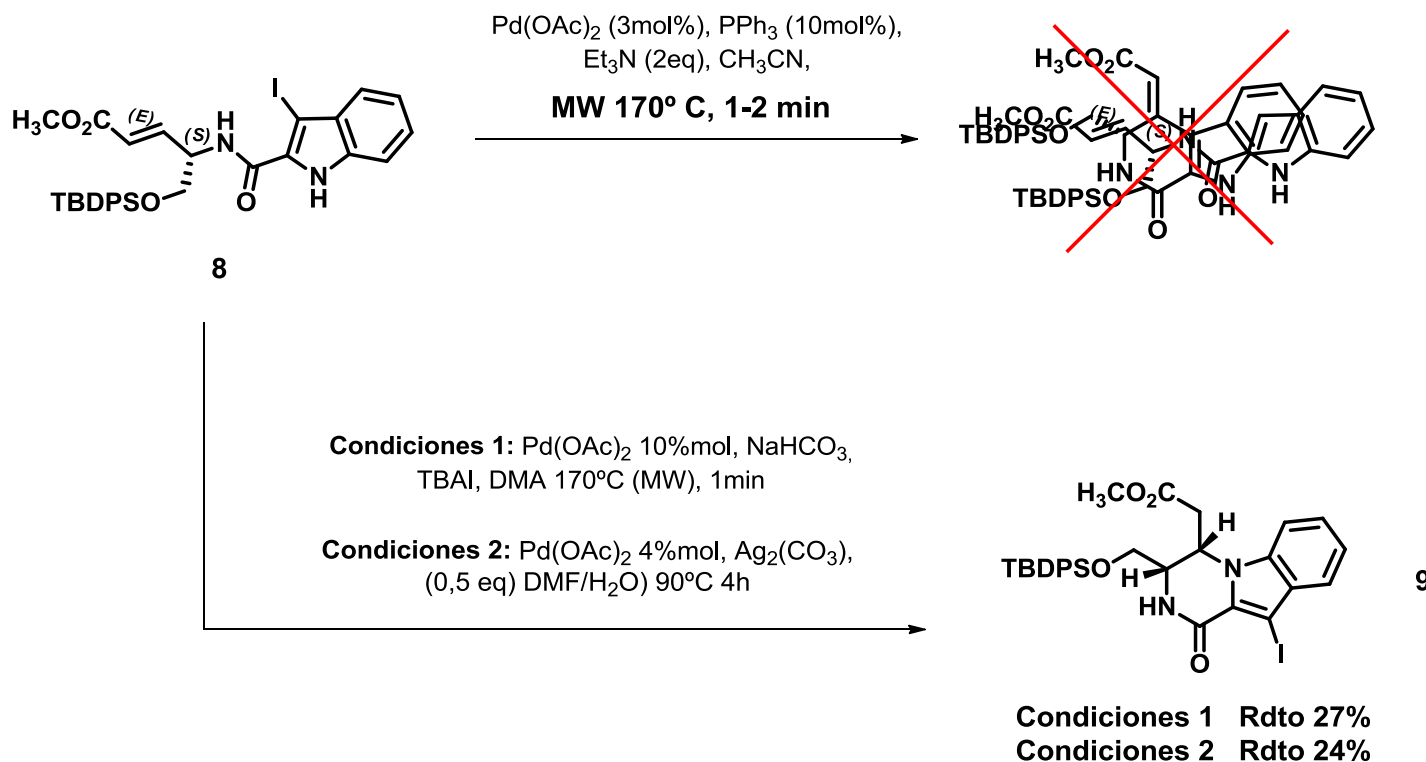


□ Condensación entre el fragmento derivado de aminoácido y el fragmento aromático



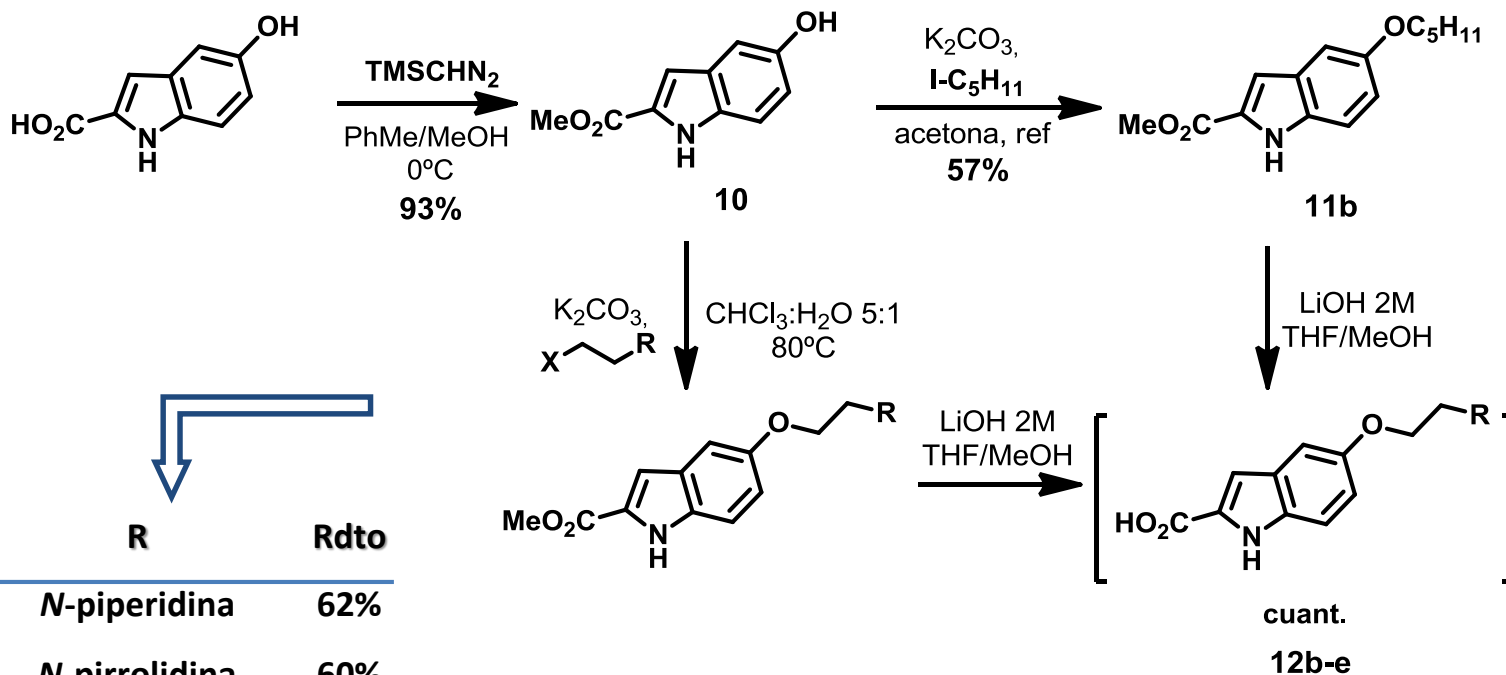
Síntesis de derivados de piranopirazinoindol y piranopiridoindol

Reacción de acoplamiento catalizado por Pd(0)



Síntesis de derivados de piranopirazinoindol y piranopiridoindol

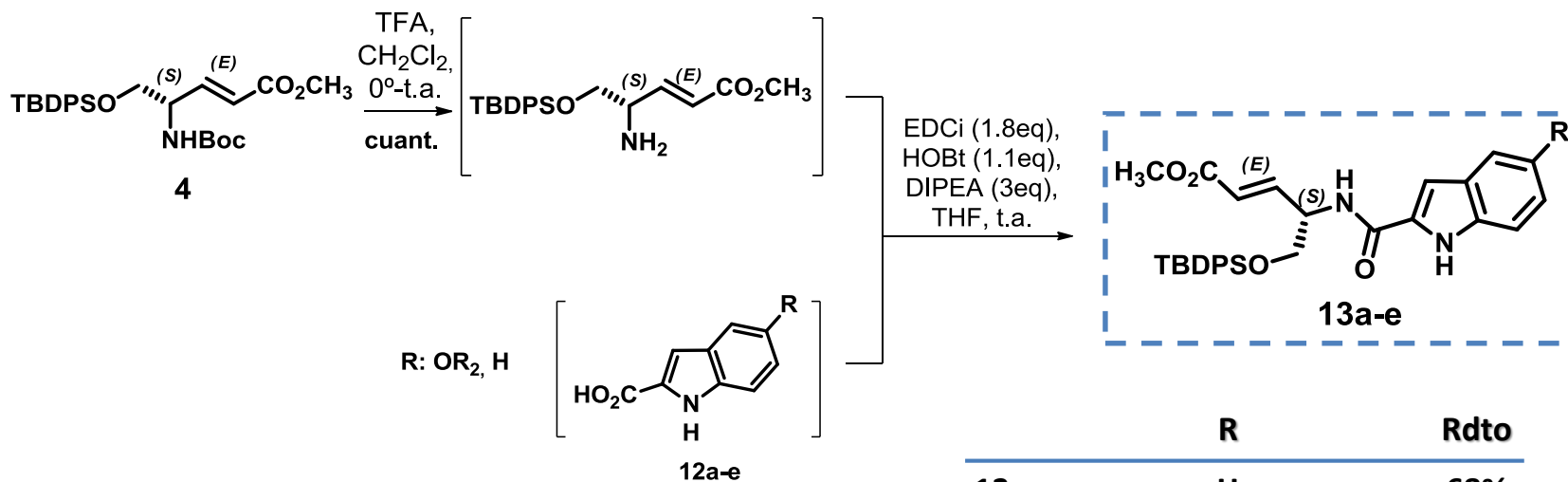
□ Síntesis del fragmento aromático



X	R	Rdto
Cl	N-piperidina	62%
Cl	N-pirrolidina	60%
Cl	N-morfolina	62%

Síntesis de derivados de piranopirazinoindol y piranopiridoindol

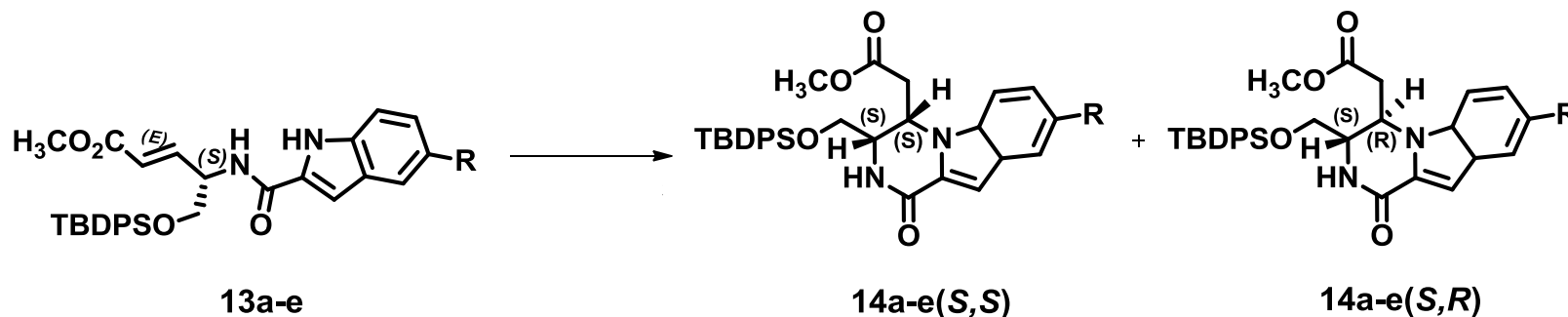
Condensación entre el fragmento derivado de aminoácido y el fragmento aromático



	R	Rdto
13a	H	68%
13b	O-C ₅ H ₁₁	51%
13c	O(CH ₂) ₂ -N-piperidina	63%
13d	O(CH ₂) ₂ -N-pirrolidina	41%
13e	O(CH ₂) ₂ -N-morfolina	12%

Síntesis de derivados de piranopirazinoindol y piranopiridoindol

Adición conjugada (aza-Michael)

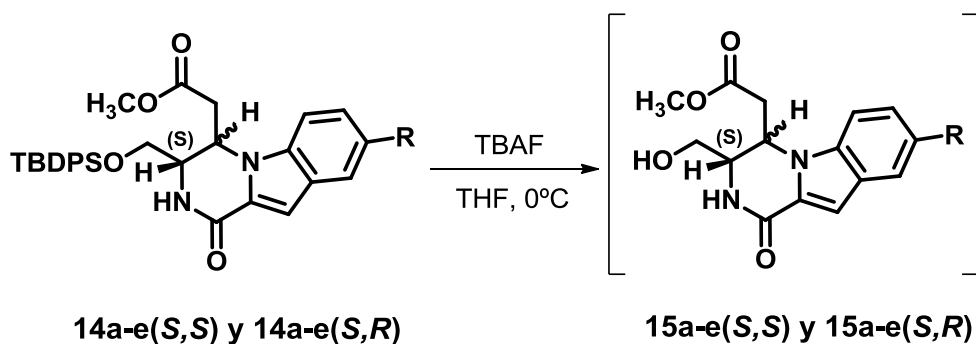


R= H

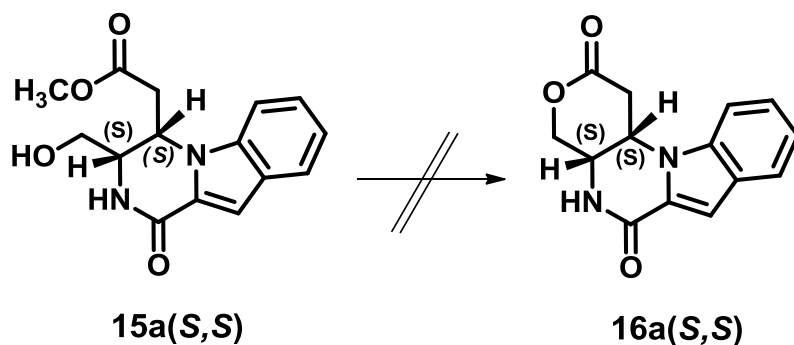
<i>Reactivo</i>	<i>T^a(°C)</i>	<i>3S,4S (cis) : 3S,4R^R(trans)</i>	<i>Rdto</i>	<i>3S,4S (cis) : 3S,4R (trans)</i>
DBU, CH ₃ CN	t.a	14a 1.5:1 H	61%	1,1:1
DBU, CH ₃ CN	0°C	14b 1.5:1 α -C ₅ H ₁₁	41%	1,7:1
NaH, PhMe	0°C	14c [*]	59%	1,5:1
tBuOK, TBAI	0°C	14d O(CH ₂) ₂ -N-piperidina	57%	1,4:1
KHDMS	-78°C	14e O(CH ₂) ₂ -N-morfolina	58%	1,3:1

Síntesis de derivados de piranopirazinoindol y piranopiridoindol

Desprotección y lactonización



R	3S,4S (CIS)	3S,4R (TRANS)
H	61%	55%
O-C ₅ H ₁₁	46%	-
-N-piperidina	60%	
-N-pirrolidina	74%	



Condiciones ensayadas

CH₂Cl₂, 60°C

SiO₂, CH₂Cl₂, t.a.

SiO₂, CH₂Cl₂, 60°C

TFA cat., CH₂Cl₂, t.a.

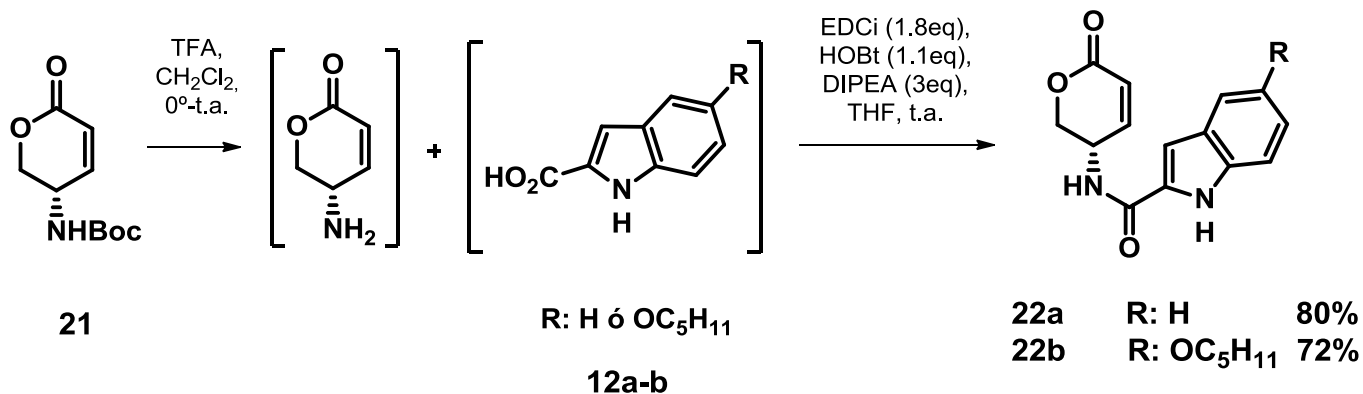
HCl 1M/THF t.a.

p-TsOH, CH₂Cl₂ t.a.

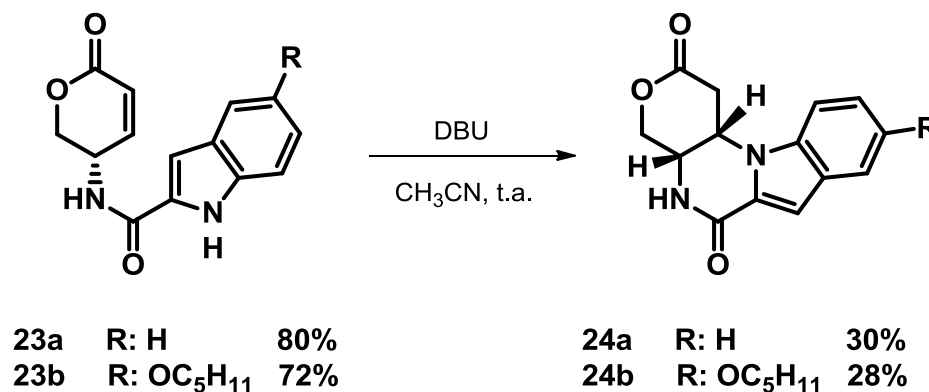
p-TsOH, PhMe 100°C.

Síntesis de derivados de piranopirazinoindol y piranopiridoindol

Condensación entre la lactona y el fragmento aromático



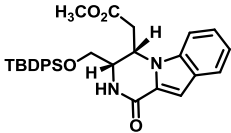
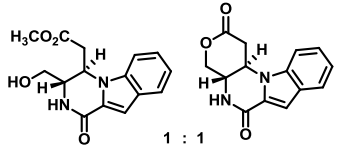
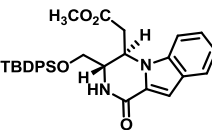
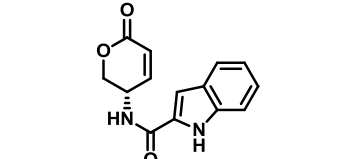
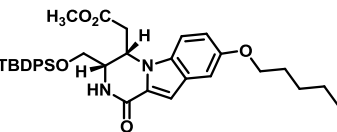
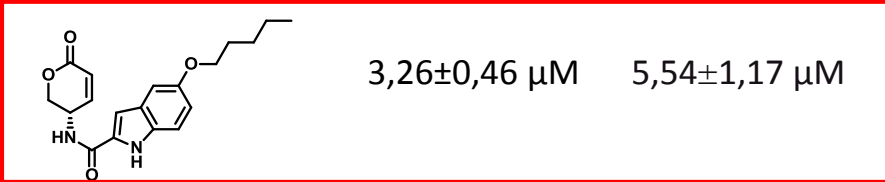
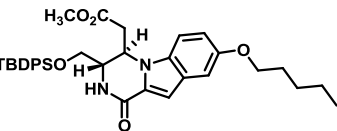
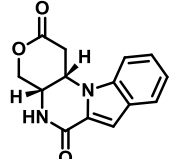
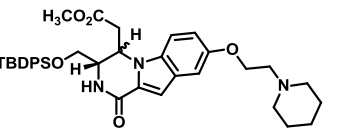
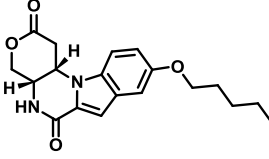
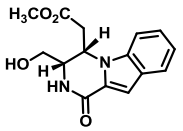
Adición conjugada (aza-Michael)



Evaluación Biológica. Ensayos de desplazamiento de radioligando.

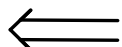
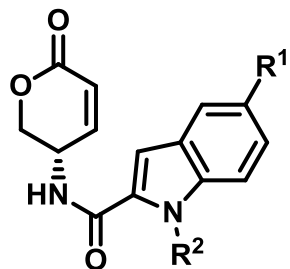
Javier Fernández Ruiz
Facultad de Medicina-UCM



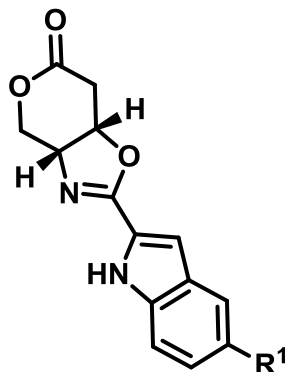
ESTRUCTURA	Ki CB2	Ki CB1	ESTRUCTURA	Ki CB2	Ki CB1
	>40 μM	ND		>40 μM	ND
	>40 μM	ND		>40 μM	ND
	>40 μM	ND		3,26±0,46 μM	5,54±1,17 μM
	>40 μM	ND		>40 μM	ND
	>40 μM	ND		>40 μM	ND
1.7 : 1 cis : trans					
	>40 μM	ND			

Síntesis de piranilindolcarboxamidas, pirano[3,4-d]oxazolininas y 3-piranilindoles

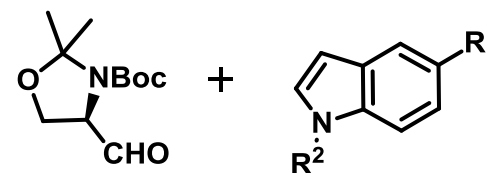
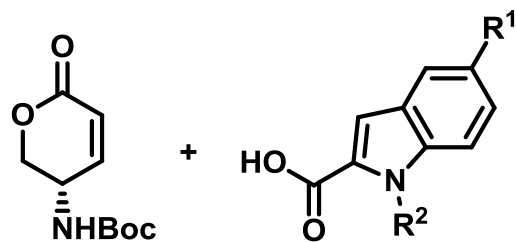
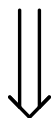
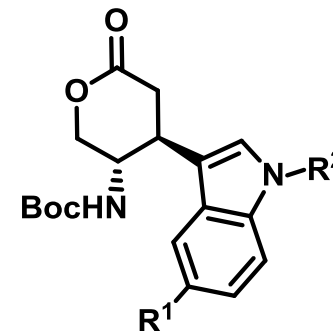
piranil-indol-carboxamidas



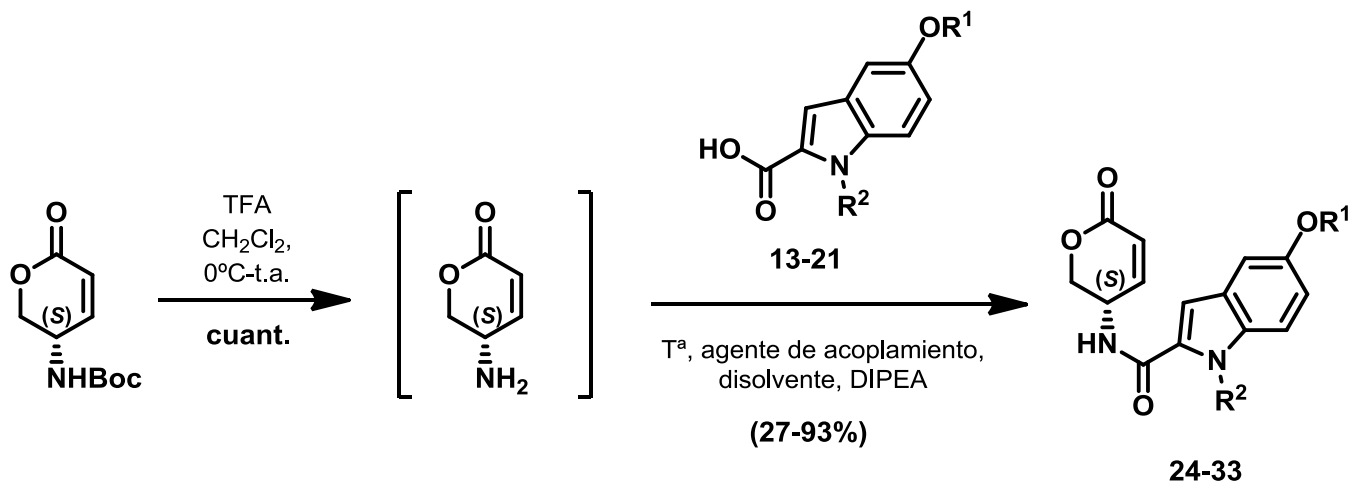
pirano[3,4-d]oxazolininas



3-piranil-indoles

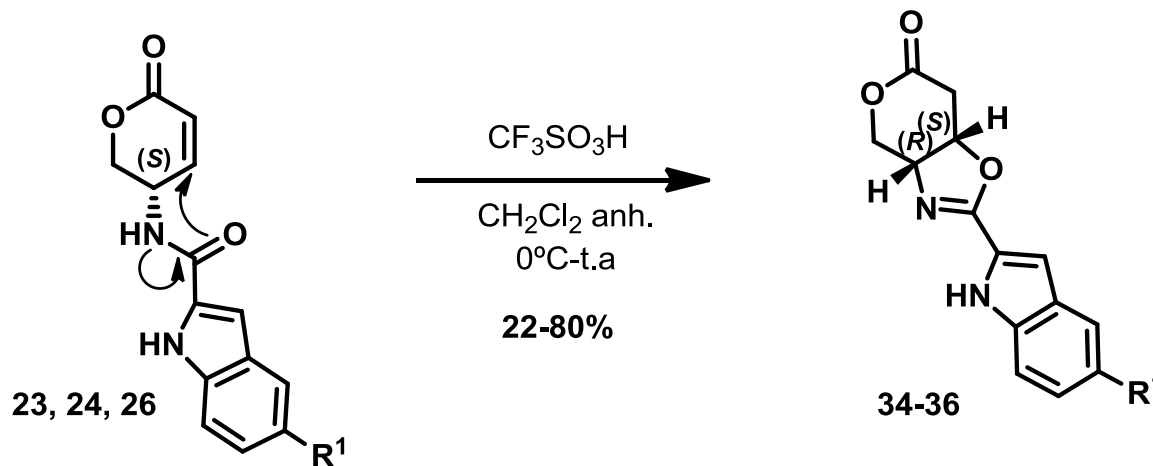


Síntesis de piranilindolcarboxamidas



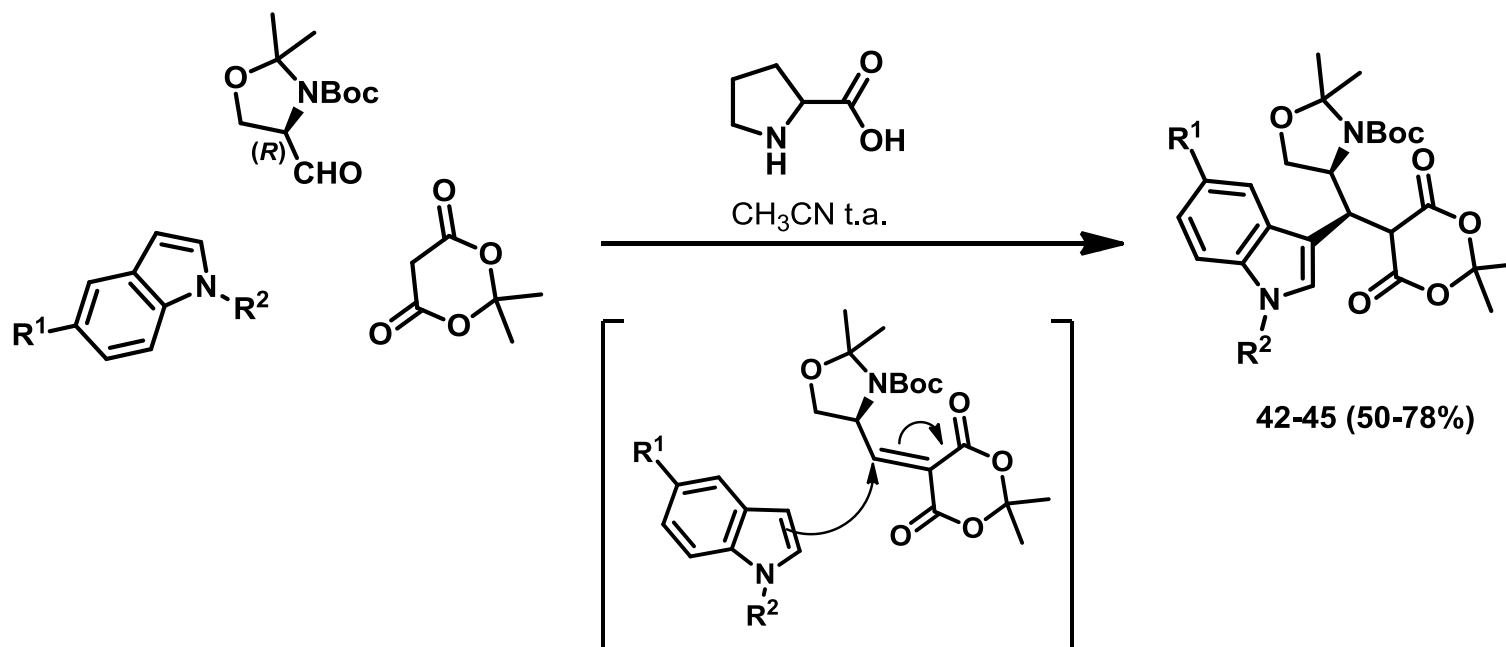
Comp.	R ¹	R ²	Ag. Acoplamiento	Tª (°C)	Disolvente	Rdto
24	C ₅ H ₁₁	H	EDCi/HOBT	t.a.	THF	45%
25	2-morfolinoetoxi	H	PyBOP	0°C-t.a.	THF/DMF	27%
26	H	H	PyBOP	0°C-t.a.	THF/DMF	27%
27	CH ₂ Cy	H	HATU	t.a.	DMF	93%
28	CH ₂ Cy	Me	HATU	t.a.	DMF	33%
29	MOM	H	HATU	t.a.	DMF	44%
30	Bn	H	HATU	t.a.	DMF	93%
31	Bn	Bn	HATU	t.a.	DMF	80%
32	4-(NO ₂)Bn	H	HATU	t.a.	DMF	81%
33	4-(NO ₂)Bn	4-(NO ₂)Bn	HATU	t.a.	DMF	68%

Síntesis de pirano[3,4-d]oxazolininas



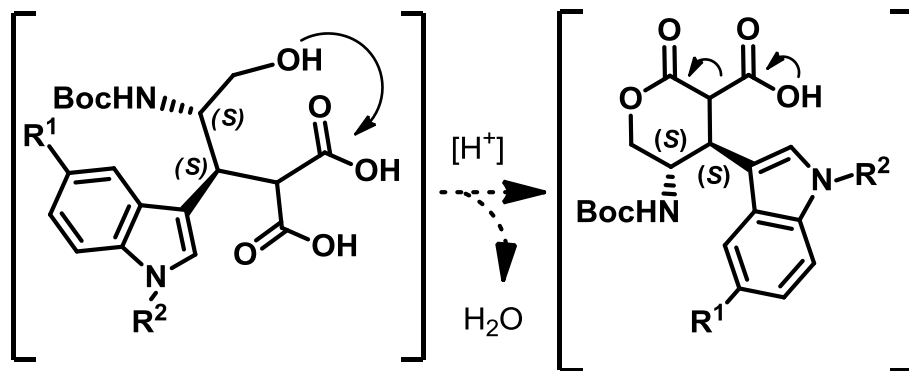
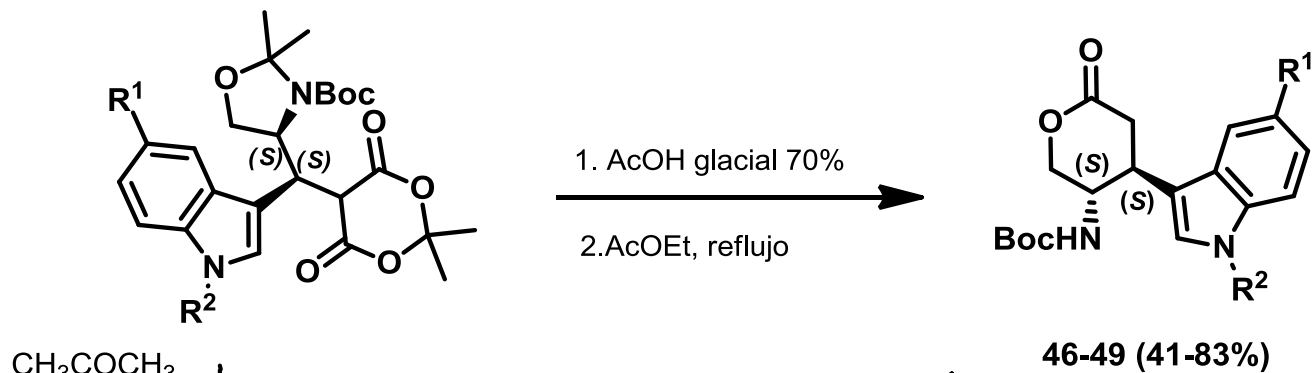
Comp.	R ¹	Rdto
34	H	45%
35	OH	22%
36	O-C ₅ H ₁₁	80%

Síntesis de 3-piranilindoles



Comp.	R ¹	R ²	Rdto
42	H	H	78%
43	OPentilo	H	50%
44	OCH ₂ Naftilo	H	67%
45	O(4-(Cl)Bn)	4-(CH ₃ O)Bn	64%

Síntesis de 3-piranilindoles

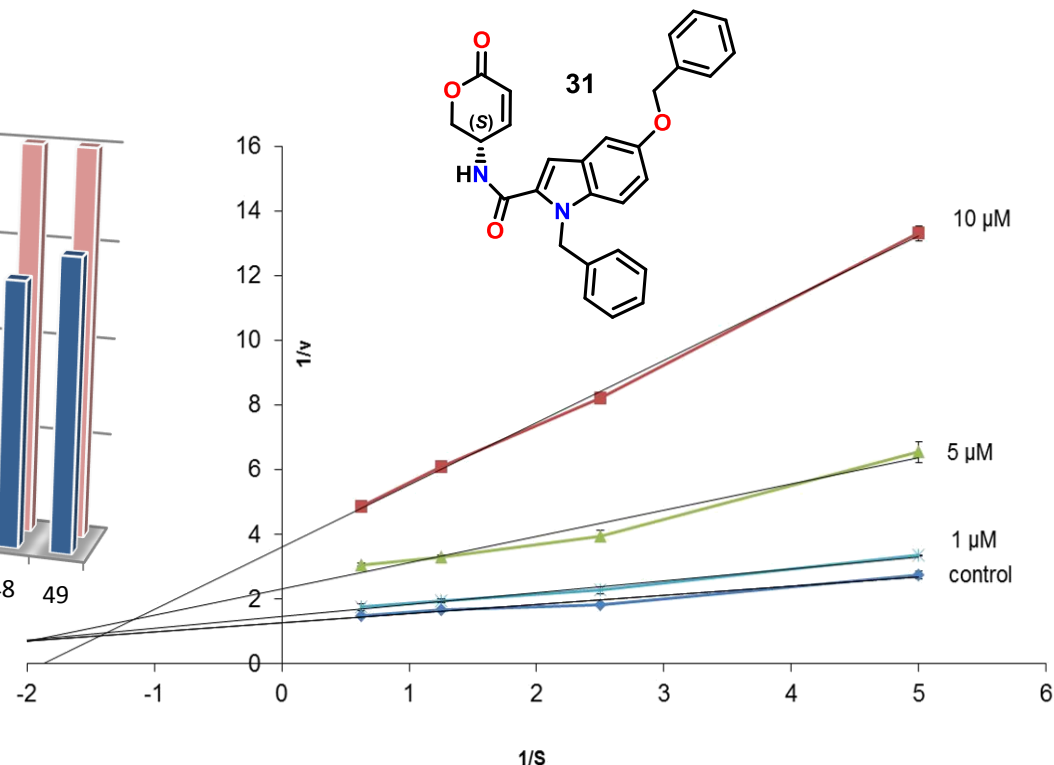
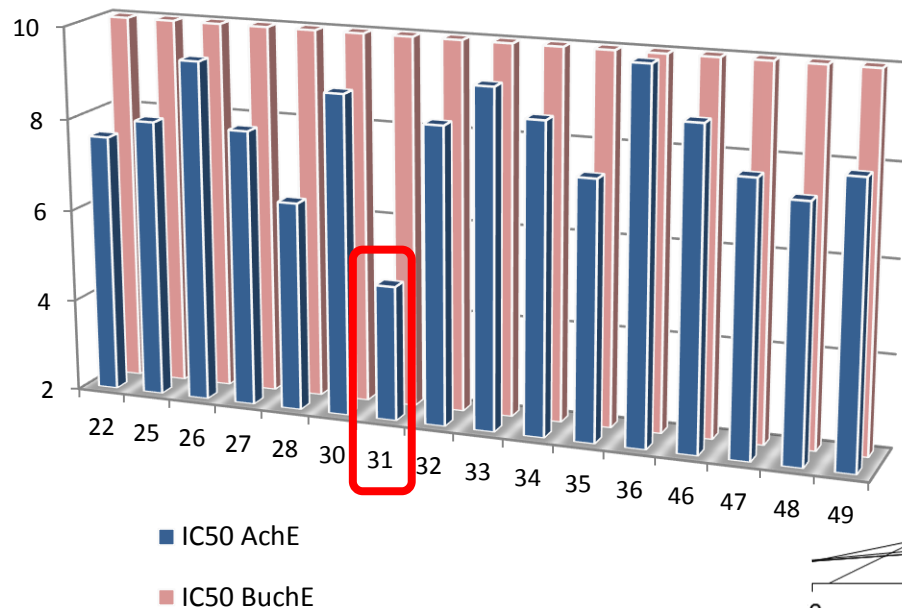


Comp.	R ¹	R ²	Rdto
46	H	H	83%
47	OPentilo	H	45%
48	OCH ₂ Naftilo	H	41%
49	O(4-(Cl)Bn)	4-(CH ₃ O)Bn	50%

Evaluación Biológica. Inhibición AChE/BuChE y BACE-1

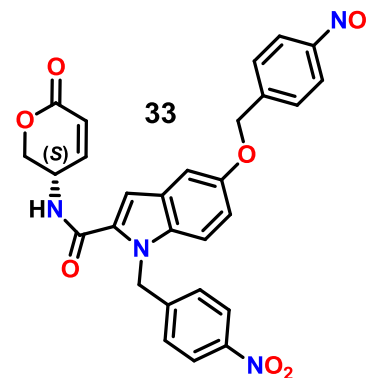
Concepción Pérez
Titulado Superior Especializado

Estudio del efecto colinérgico



Estudio de inhibición de BACE-1

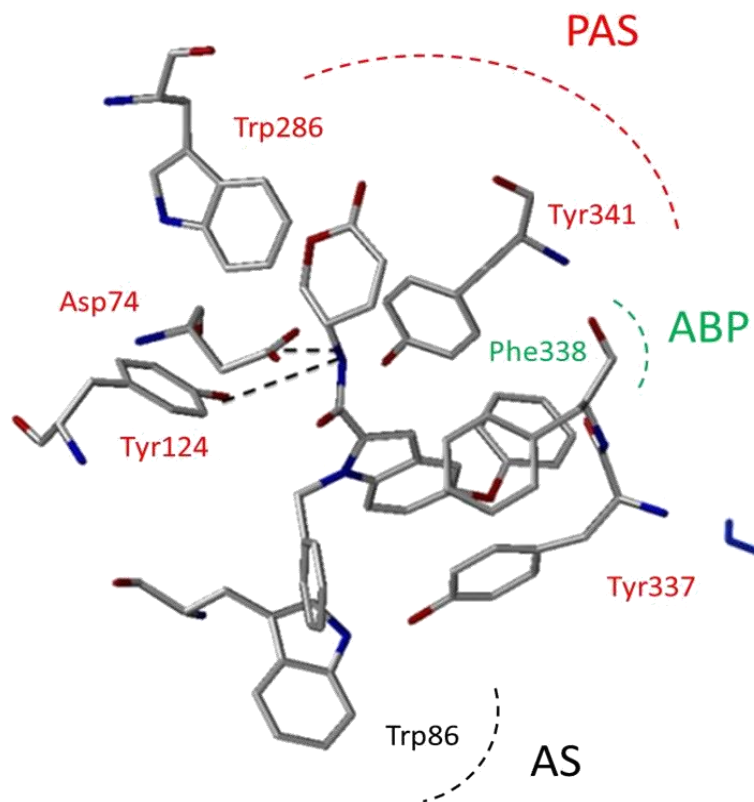
Compuesto	% inhibición a 10 μM
30	18,78±0,96
31	15,23±0,57
33	37,22±5,01
48	17,45±2,82
49	17,80±0,49



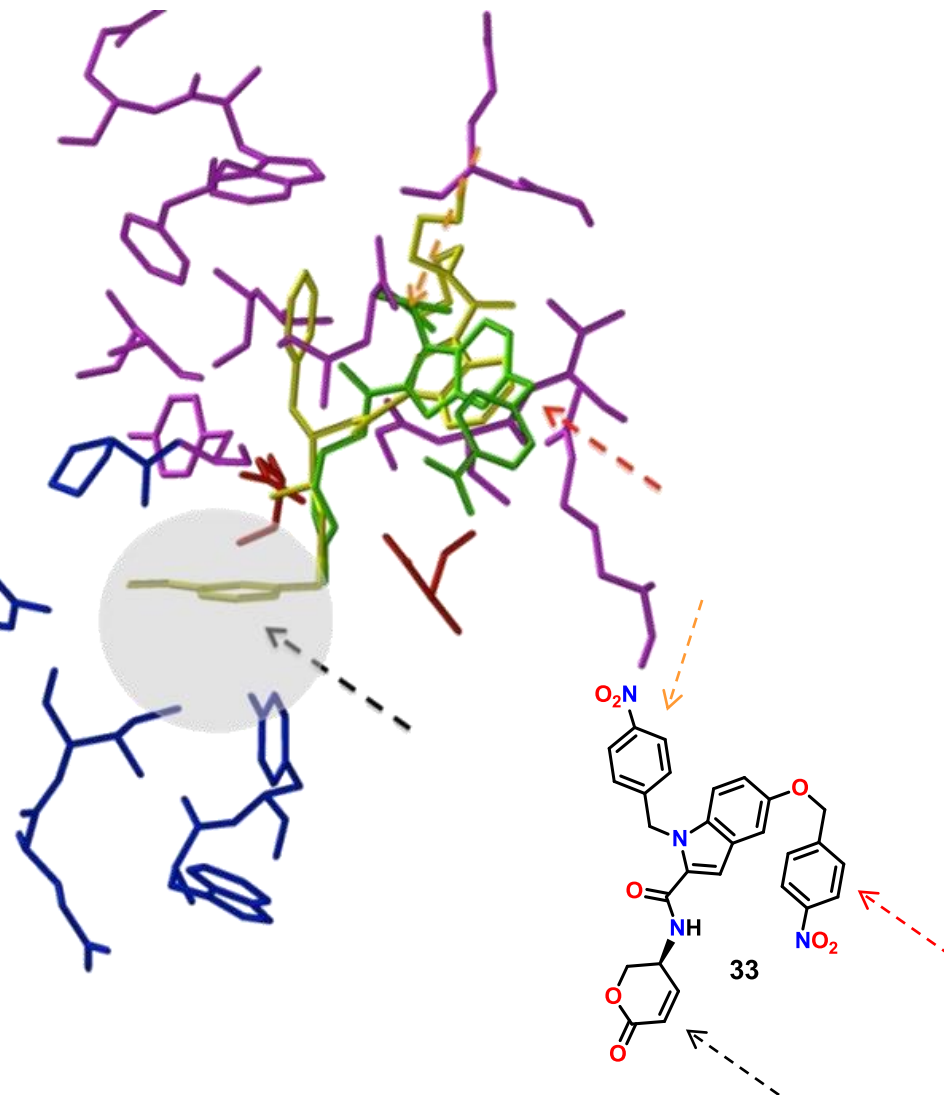
Estudio teórico del modo de unión con AChE y BACE-1

Nuria E. Campillo
Científico Titular

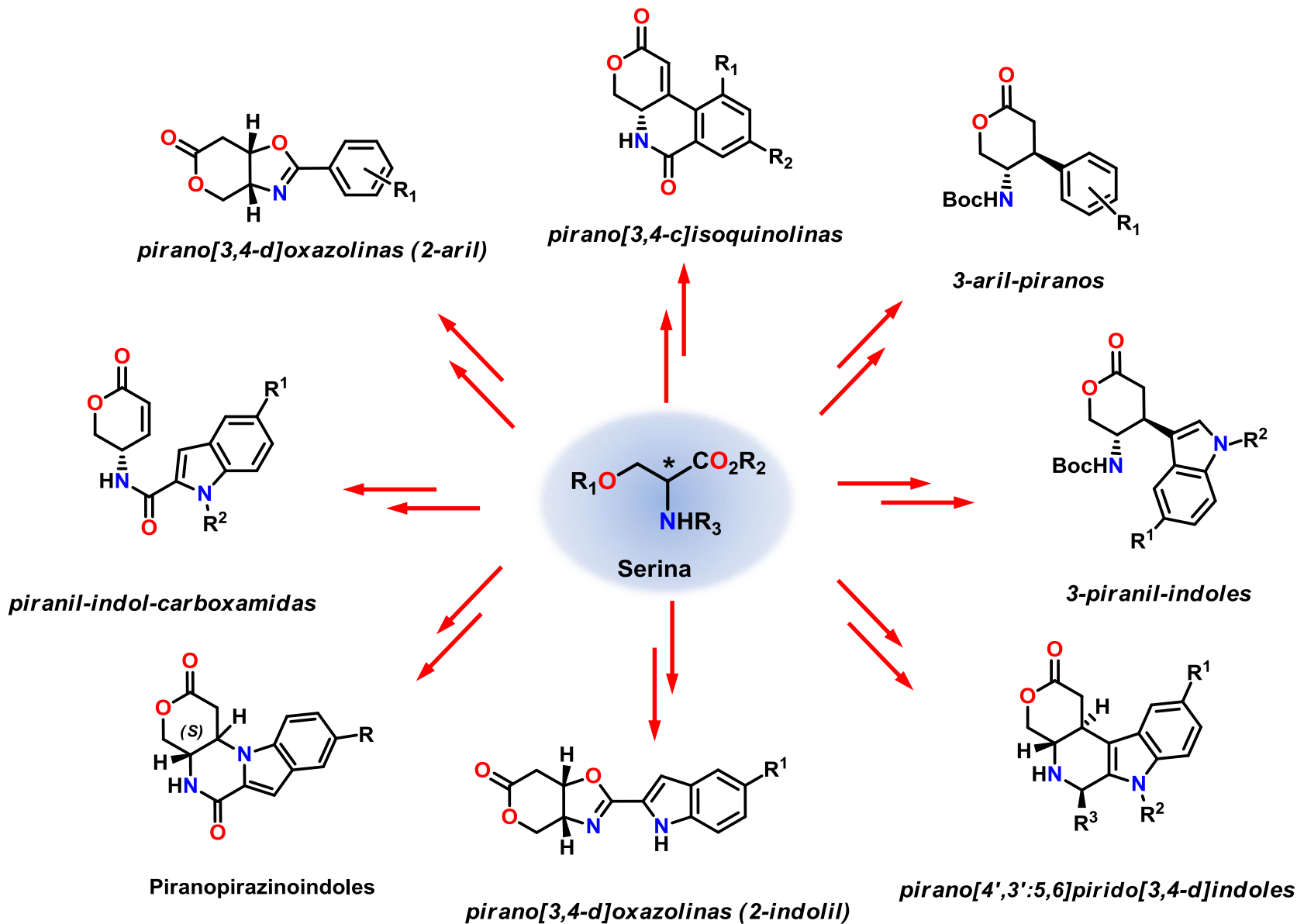
Complejo AChE-Compuesto 31



Complejo BACE-1 - Compuesto 33



Nuevos Fármacos Multidiana para Enfermedades Neurodegenerativas



PROYECTOS

Neurodegeneración

- ❖ FÁRMACOS MULTIDIANA PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS.
- ❖ RADIOTRAZADORES PARA DIAGNOSTICO DE TAUOPATIAS MEDIANTE PET

Cáncer

- COMPUESTOS ACTIVOS FRENTE A *CANCER STEM CELLS*
- NUEVOS INHIBIDORES DE LA DIMERIZACIÓN DE ERK

SÍNTESIS Y DESARROLLO DE NUEVOS RADIOTRAZADORES PET SELECTIVOS PARA PROTEINA TAU. DIAGNOSTICO IN VIVO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER Y OTRAS TAUOPATÍAS.

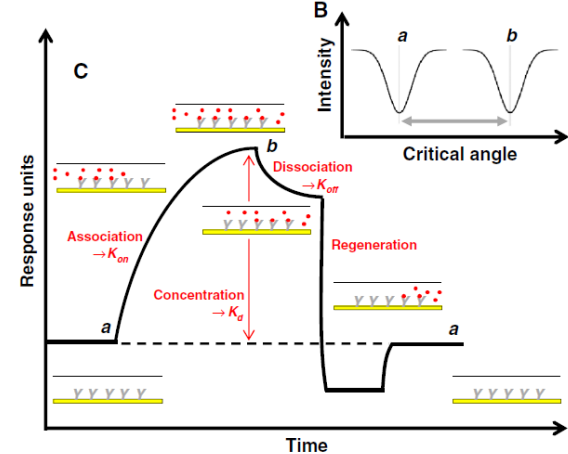
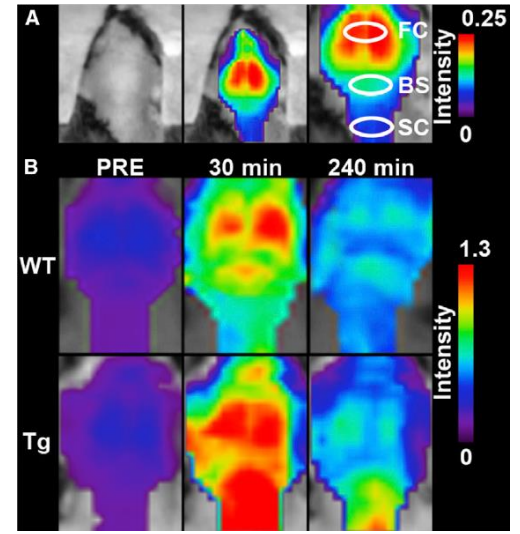
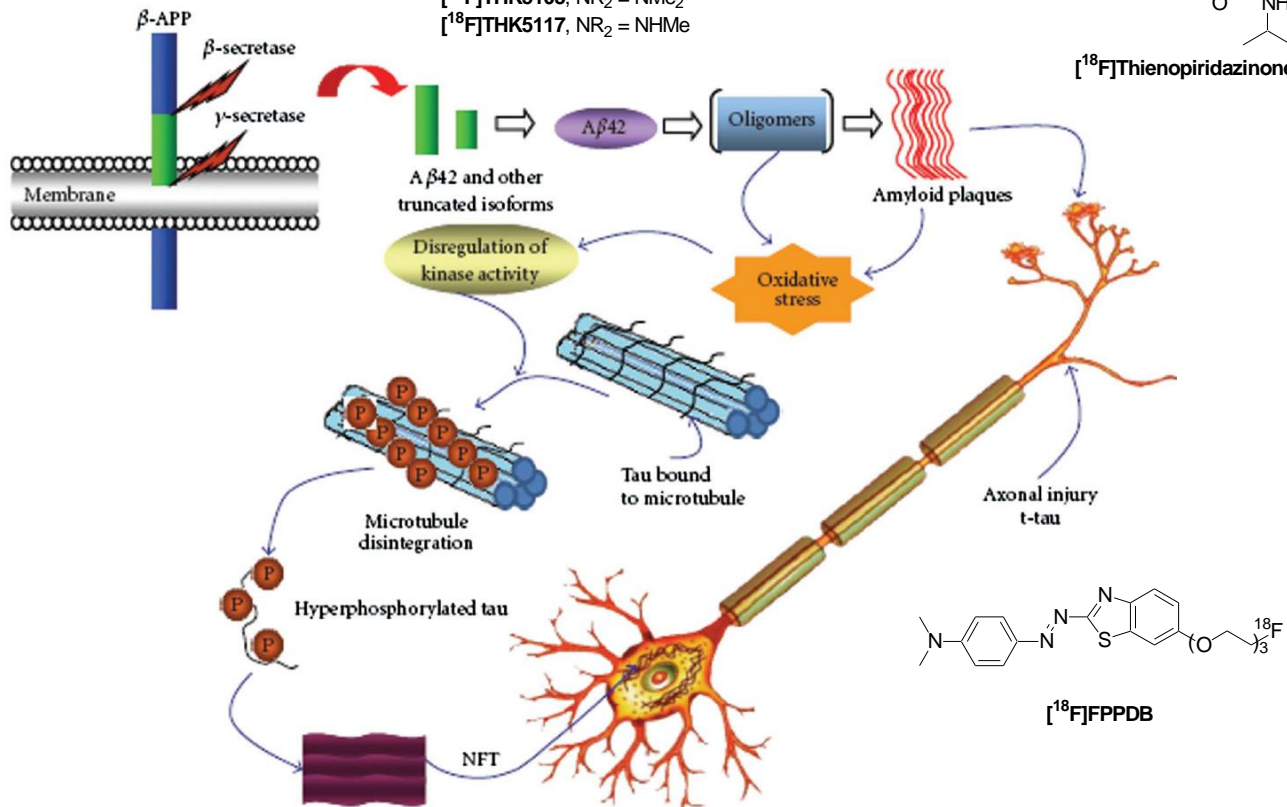
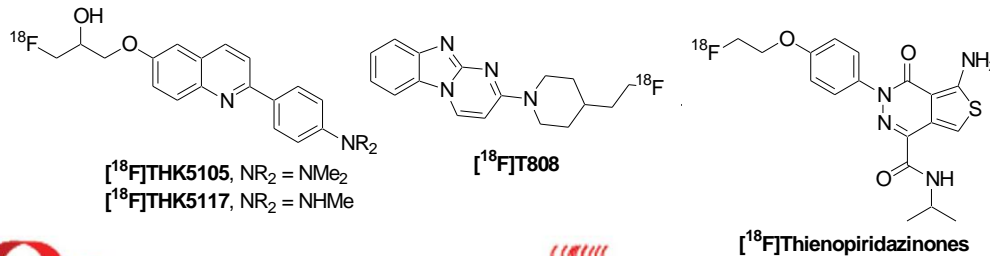
Instituto **IP** *uridisciplinar*



CSIC
CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS

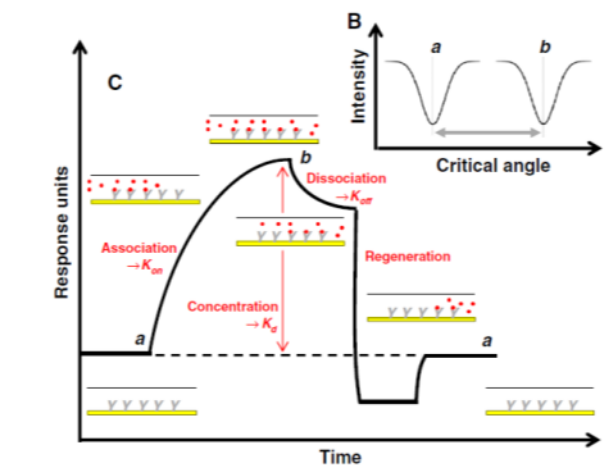
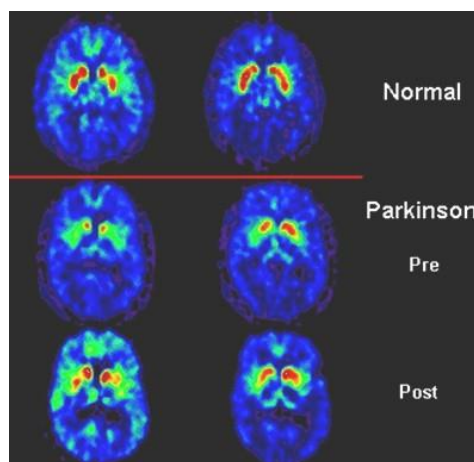
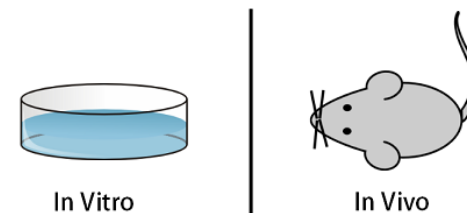
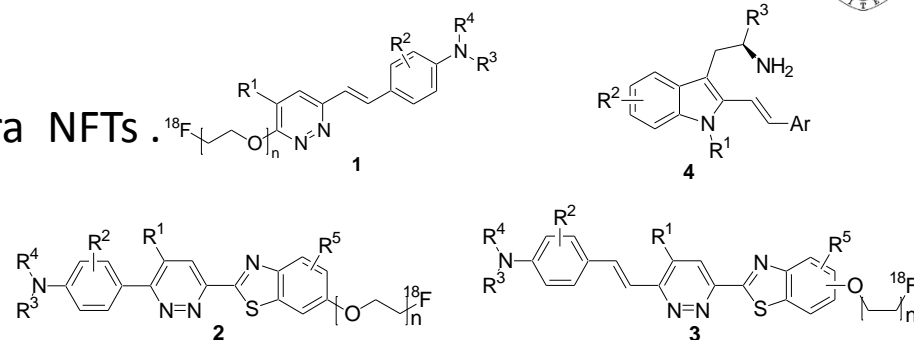
IQM
INSTITUTO DE QUÍMICA MÉDICA

CTQ2014-52213-R



Objetivos

- ❖ Diseño y Síntesis de ligandos selectivos para NFTs .
- ❖ Estudios de interacción (SPR; RMN)
- ❖ Radiosíntesis. Módulo automático.
- ❖ Evaluación del perfil farmacológico de los radiotrazadores.
- ❖ Caracterización de Tauopatías por imagen PET. Modelos animales.



PROYECTOS

Neurodegeneración

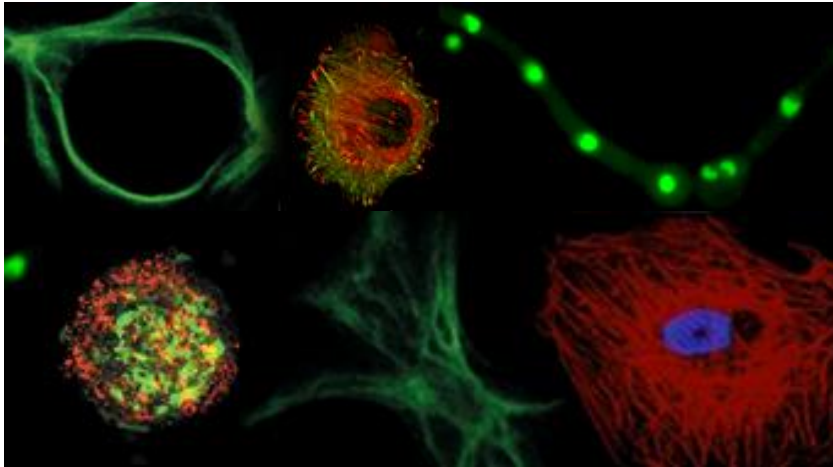
- ❖ **FÁRMACOS MULTIDIANA PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS.**
- ❖ **RADIOTRAZADORES PARA DIAGNOSTICO DE TAUOPATIAS MEDIANTE PET**

Cáncer

- **COMPUESTOS ACTIVOS FRENTE A *CANCER STEM CELLS***
- **NUEVOS INHIBIDORES DE LA DIMERIZACIÓN DE ERK**

NUEVOS COMPUESTOS FRENTE A CANCER STEM CELLS

NUEVA ESTRATEGIA TERAPÉUTICA EN CÁNCER DE MAMA



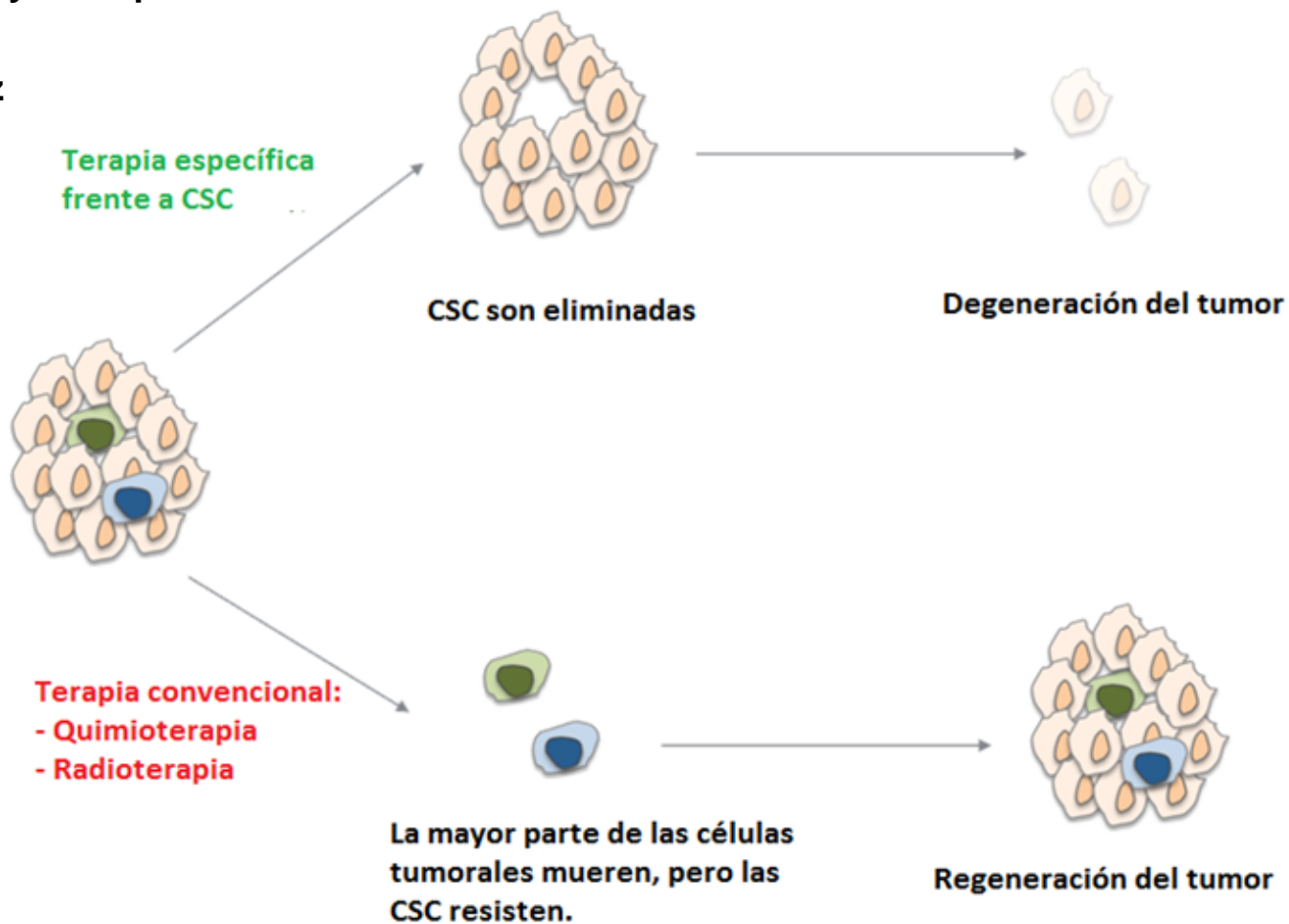
Dr. José María Sánchez-Puelles
Centro de Investigaciones Biológicas

CIB
C/ Ramiro de Maeztu 9
28040 Madrid



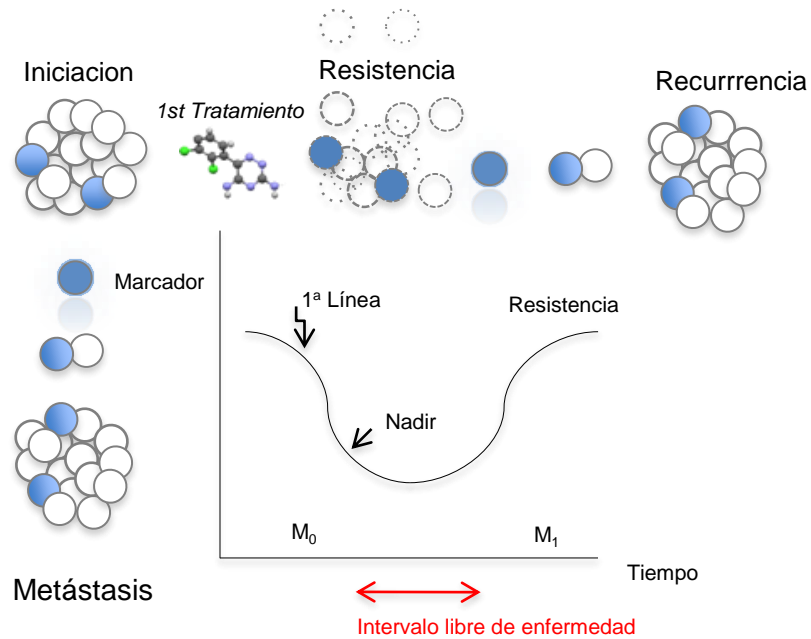
CÁNCER DE MAMA

- Primeros embarazos y menopausias tardíos
- Menstruación precoz
- Nuliparidad

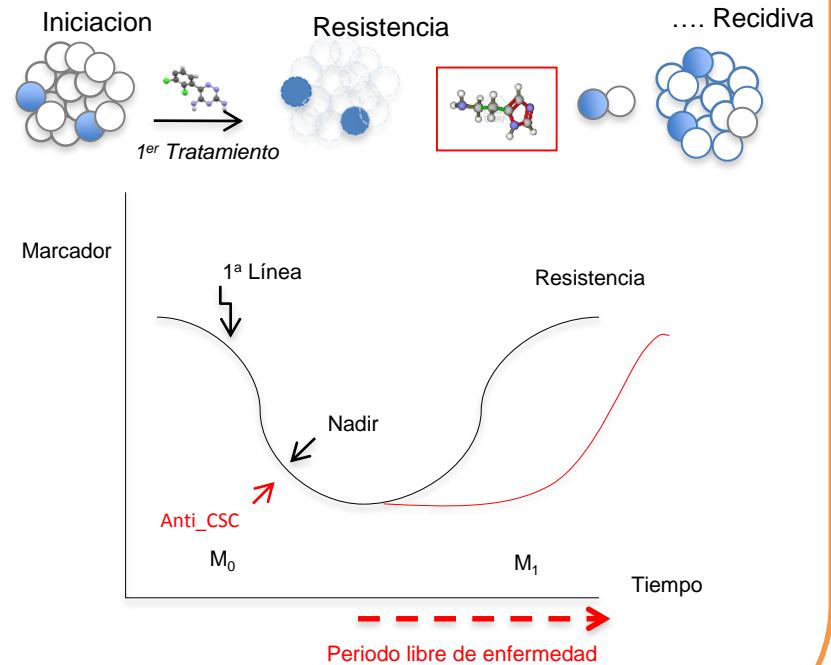


ESTRATEGIA DE ACTUACIÓN CLÍNICA

CITOTOXICIDAD



ANTI - CSC



Nuevos Fármacos frente a Cancer Stem Cells

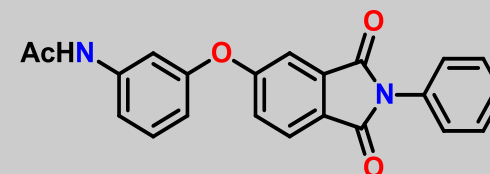
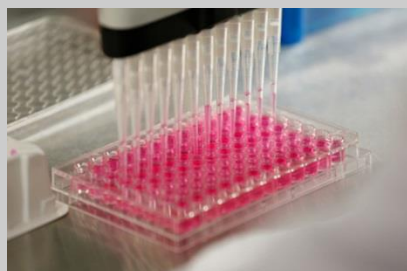
CÉLULAS INICIADORAS DE TUMORES

HIF-2 α , SOX-2

CÉLULAS TUMORALES

- 2% subpoblación tumoral
- Radio y quimioresistentes
- Causa de metástasis y recidivas

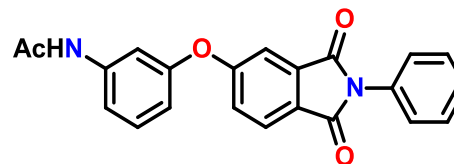
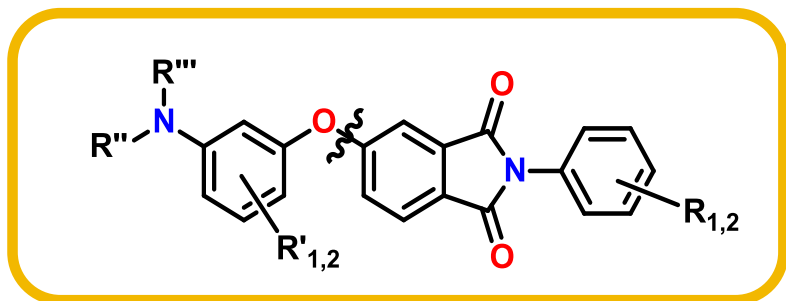
- Células diferenciadas
- Radio y quimiosensibles



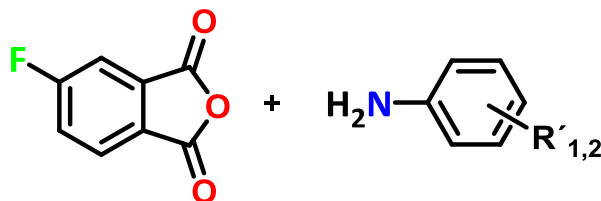
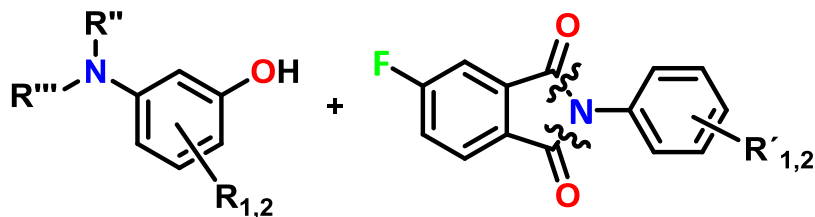
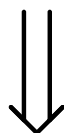
FM80E10

Actuación Farmacológica

Nuevos Fármacos frente a Cancer Stem Cells



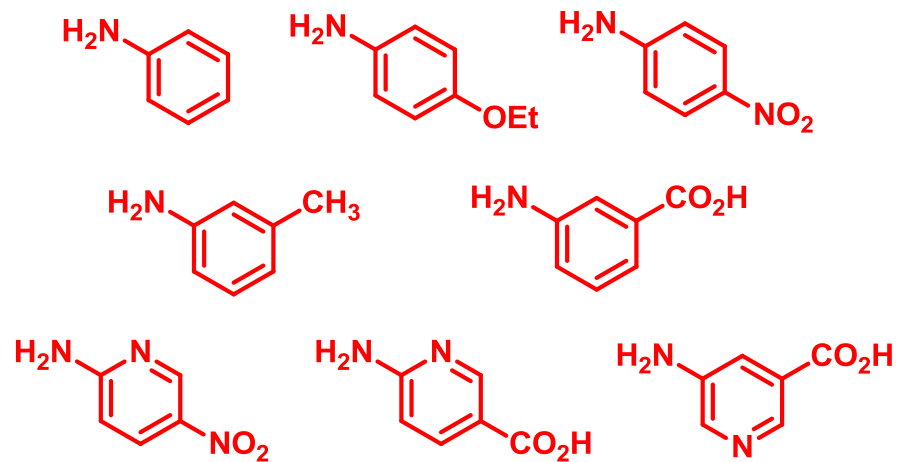
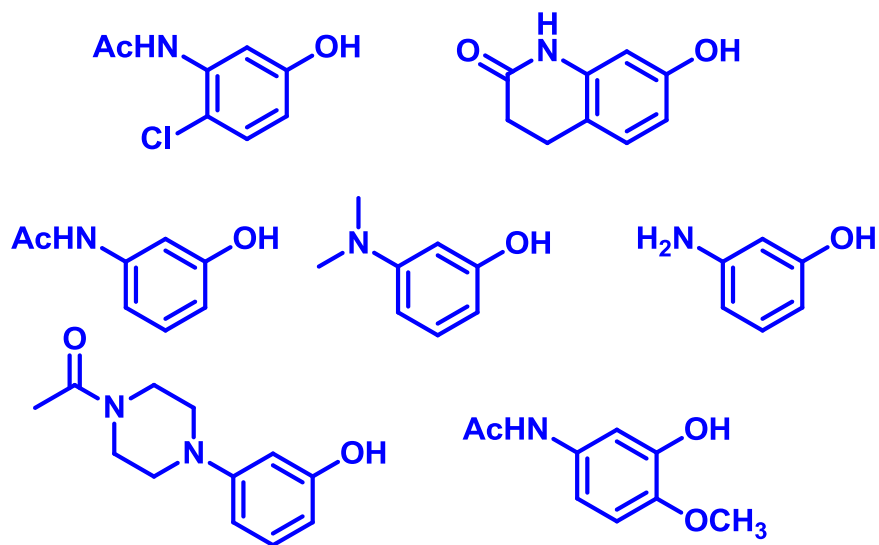
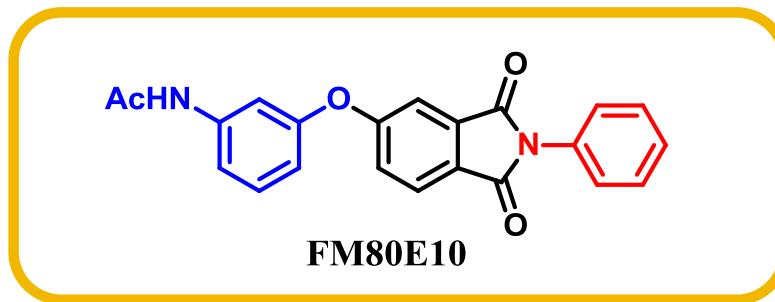
FM80E10



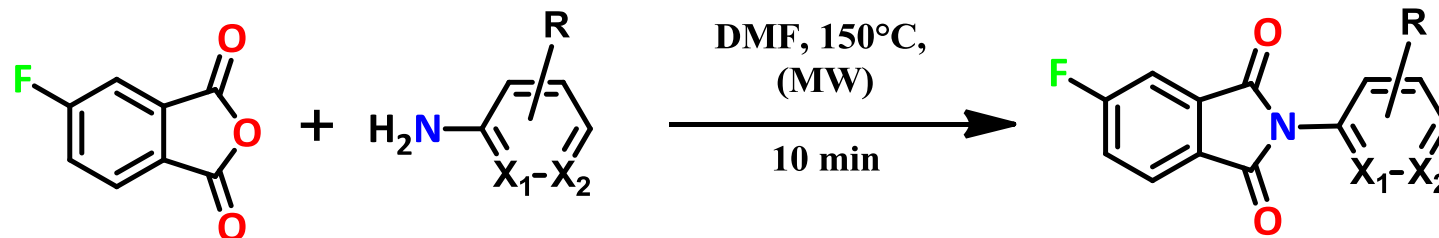
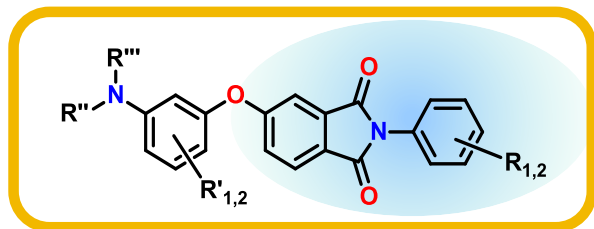
Evaluación Biológica:

- Viabilidad celular (MCF-7, MDA-MB-43 y BT474).
- Inhibición mamóferas (enriquecimiento en CSCs)
- Represión HIF y Sox-2

Nuevos Fármacos frente a Cancer Stem Cells

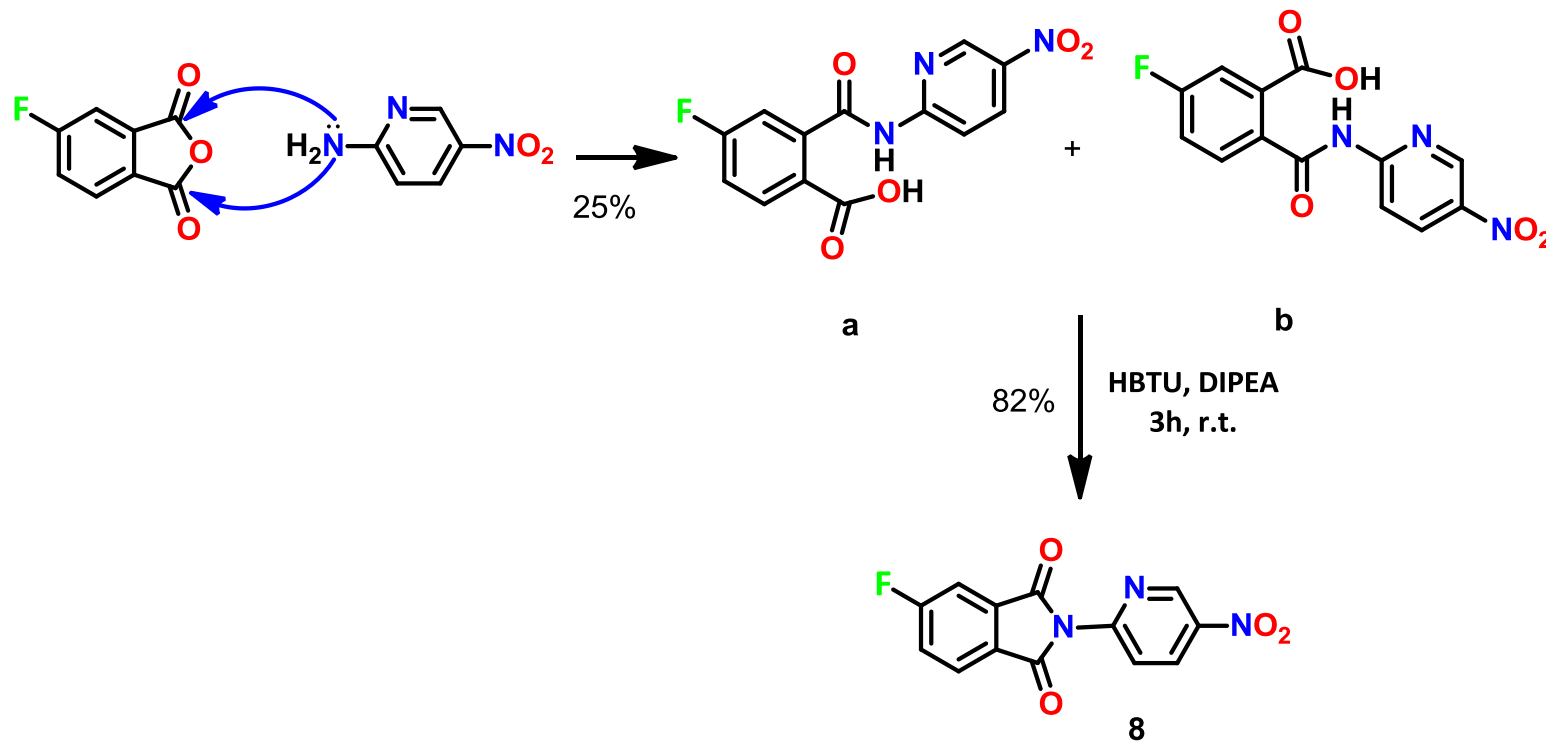
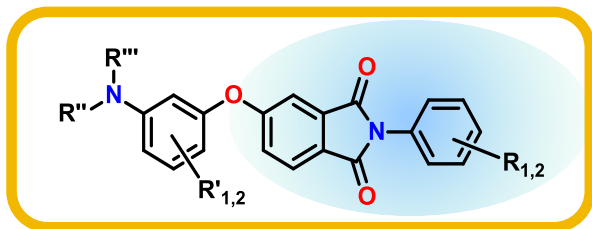


Nuevos Fármacos frente a Cancer Stem Cells

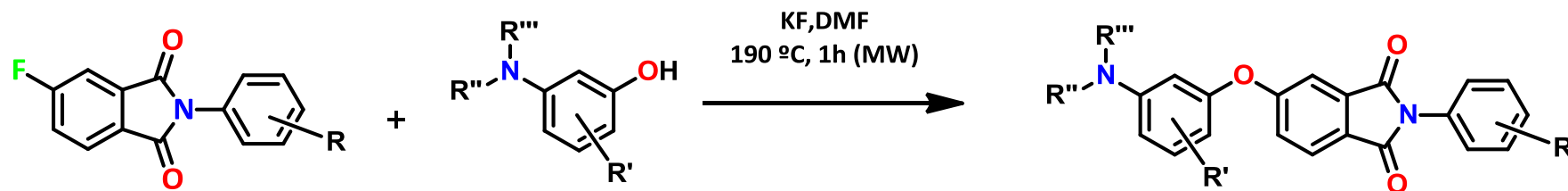
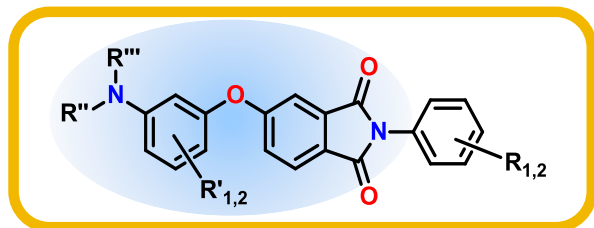


Comp.	R	X ₁	X ₂	Rdto (%)
1	H	C	C	50
2	4-OEt	C	C	47
3	3-CH ₃	C	C	75
4	3-CO ₂ H	C	C	67
5	4-NO ₂	C	C	68
6	3-CO ₂ H	C	N	82
7	4-CO ₂ H	N	C	46
8	4-NO ₂	N	C	18*

Nuevos Fármacos frente a Cancer Stem Cells



Nuevos Fármacos frente a Cancer Stem Cells



Comp.	R	R'	R''	R'''	Rdto (%)
9	H	4-Cl	H	Ac	46
10	H		H	H	80
11	H	H	CH ₃	CH ₃	50
12	H	H	H	H	40
13	H	6-OCH ₃	H	Ac	30

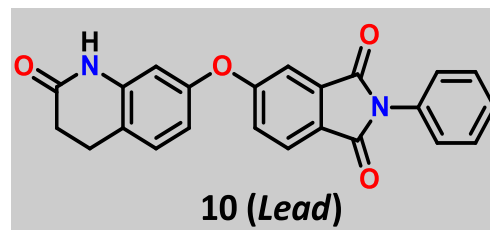
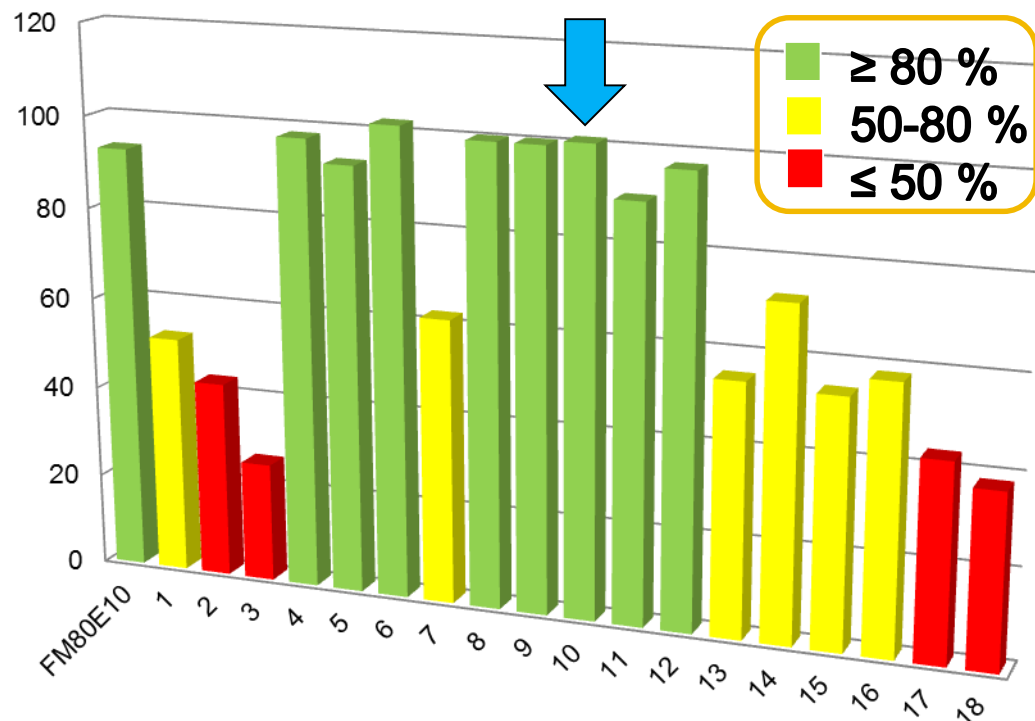
Comp.	R	R'	R''	R'''	Rdto (%)
14	H	H		H	30
15	4-OEt	H	H	Ac	50
16	3-CH ₃	H	H	Ac	40
17	3-CO ₂ H	H	H	Ac	20
18	4-NO ₂	H	H	Ac	30

Nuevos Fármacos frente a Cancer Stem Cells



Compuesto	Formación de esferas (% a 1 μM)		
	MCF-7	MDA-MB-436	BT474
FM80E10	51	58	62
1	30	n.d.	n.d.
2	96	n.d.	0
3	50	n.d.	29
4	30	43	19
5	38	67	15
6	101	100	100
7	n.d.	n.d.	114
8	97	100	106
9	78	37	72
10	100	46	67
11	101	n.d.	100
12	105	n.d.	29
13	62	n.d.	20
14	62	n.d.	50
15	42	n.d.	50
16	62	n.d.	19
17	62	n.d.	15
18	20	n.d.	20

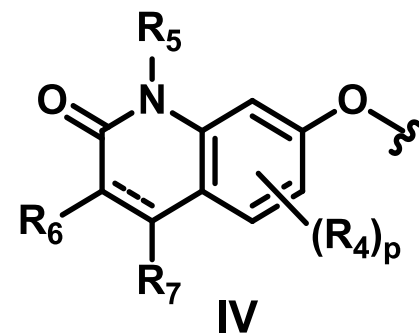
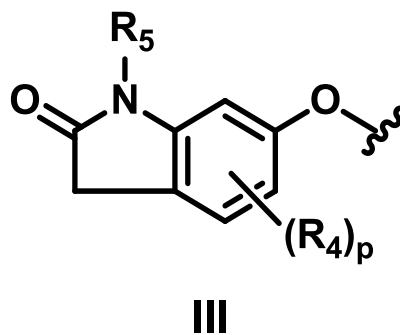
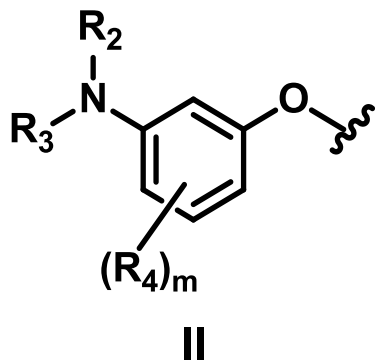
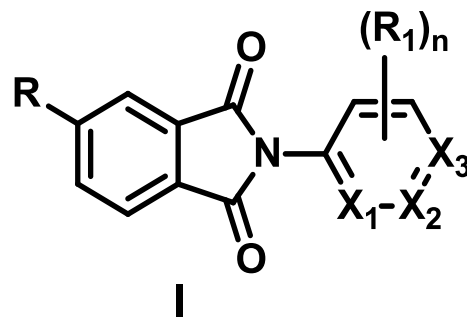
TOXICIDAD (MCF-7) (% viabilidad a 1 μM)



Inhibición HIF
97% (a 5μM)


¡¡NCE!!


FÓRMULA DE MARKUSH





OEPM, 3 de junio de 2014, *Derivados de isoindolino-1,3-diona* P201430851


PCT/ES2015/070442

- 

Síntesis de una nueva familia ftalimidias
Potencial aplicación terapéutica en el tratamiento del cáncer de mama por actuación selectiva frente a CSCs.
- 

Proceso eficaz mediante empleo de MW
Síntesis en dos etapas: adición nucleófila seguida de sustitución nucleófila aromática en tiempos cortos gracias al empleo de microondas.
- 

Estrategia farmacológica validada
Obtención de compuestos no tóxicos en líneas celulares de cáncer de mama que se comportan como inhibidores de la formación de mamoesferas y del factor de transcripción HIF.
- 

Nuevo *lead* identificado
Nueva entidad química con características de inhibidor de CSC que ha dado lugar a la presentación de una patente que protege esta nueva familia de ftalimidias.
- 

Protección intelectual garantizada
Patente de compuestos derivados de isoindolino-1,3-diona y su uso en terapia contra el cáncer..

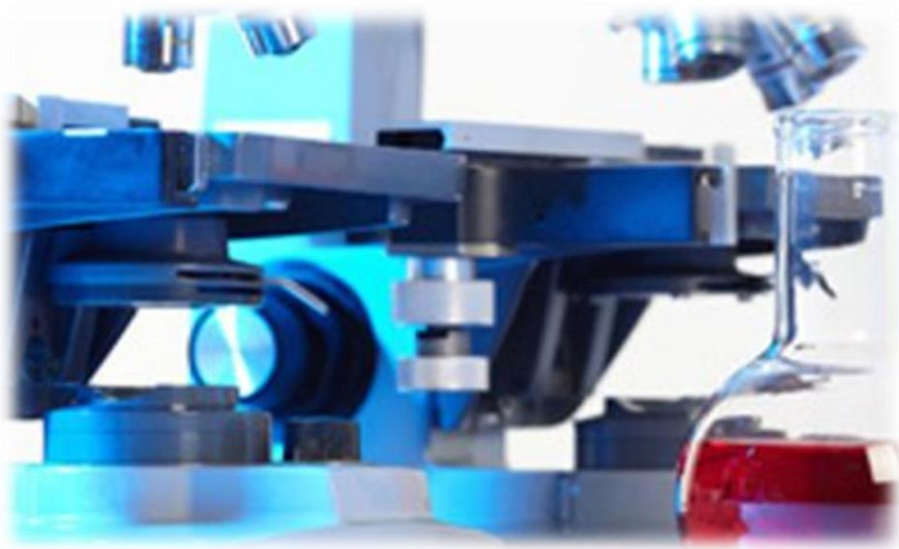
PROYECTOS

Neurodegeneración

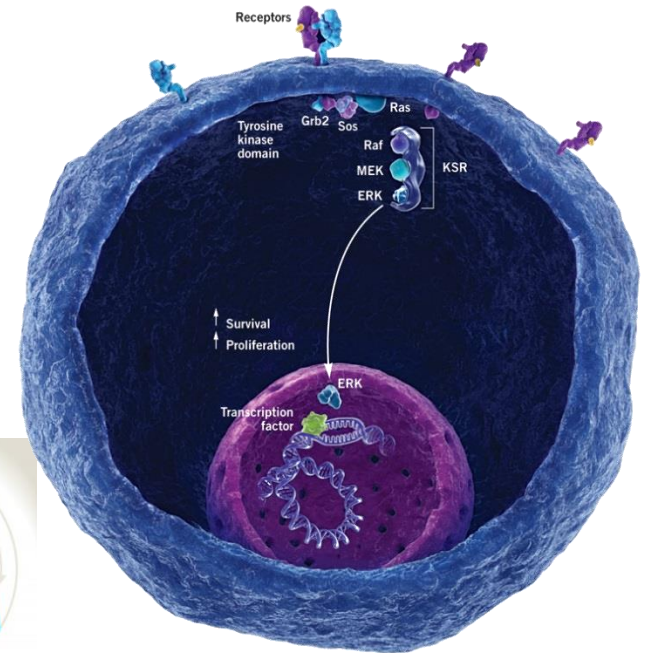
- ❖ **FÁRMACOS MULTIDIANA PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS.**
- ❖ **RADIOTRAZADORES PARA DIAGNOSTICO DE TAUOPATIAS MEDIANTE PET**

Cáncer

- **COMPUESTOS ACTIVOS FRENTE A *CANCER STEM CELLS***
- **NUEVOS INHIBIDORES DE LA DIMERIZACIÓN DE ERK**

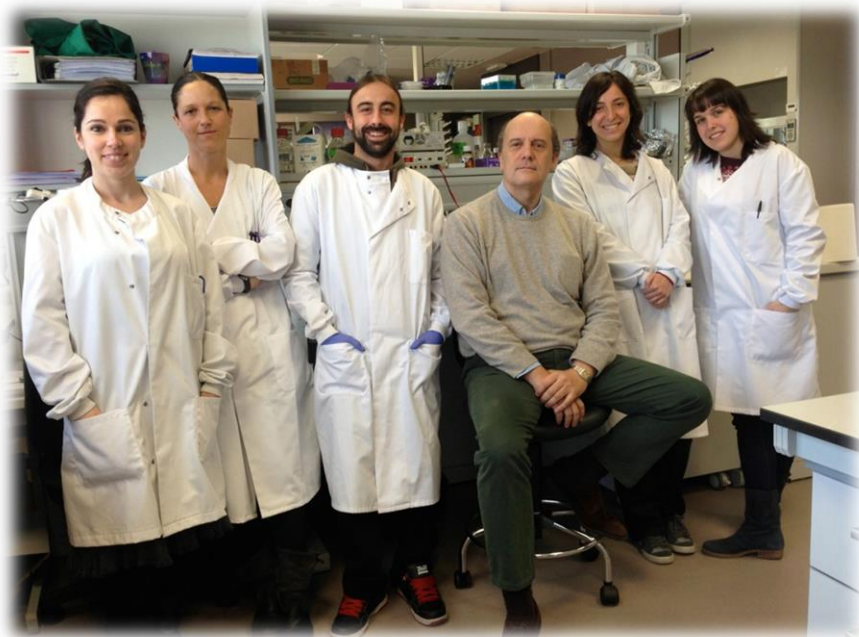


DISEÑO Y SÍNTESIS DE NUEVOS INHIBIDORES DE LA DIMERIZACIÓN DE ERK



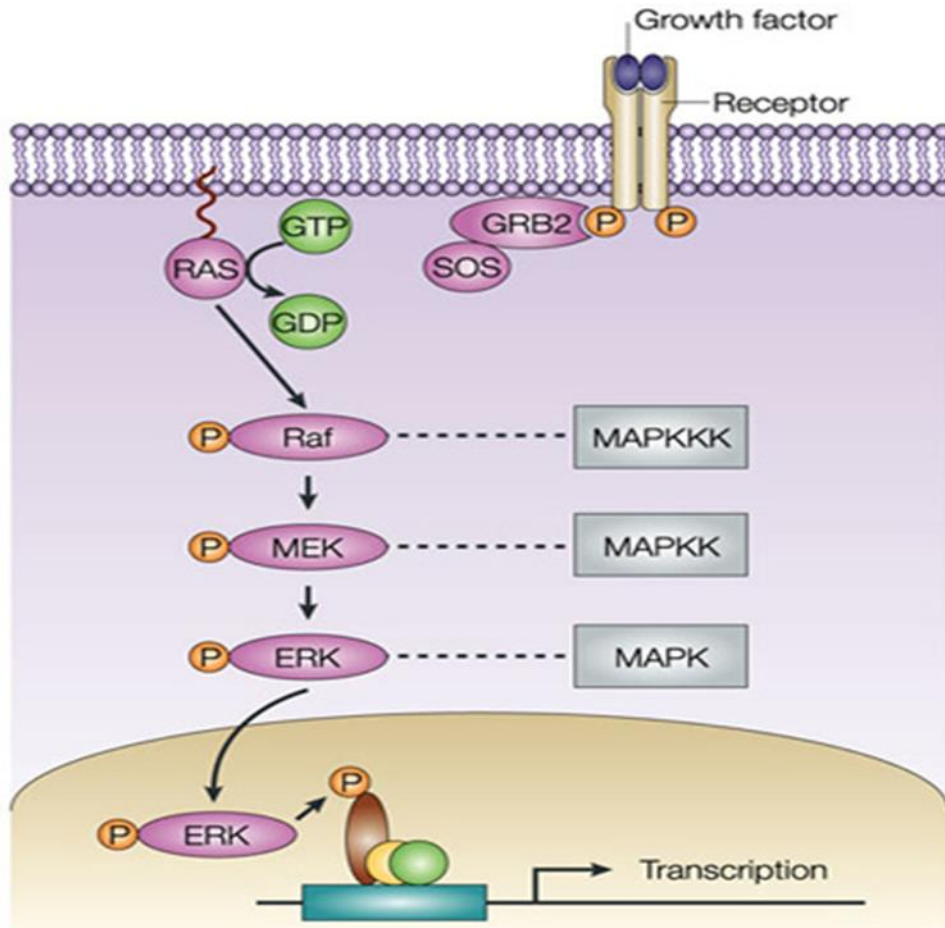
Prof. Dr. Piero Crespo
Instituto de Biomedicina y Biotecnología de Cantabria

PCTCAN
C/ Albert Einstein, 22
39011 Santander

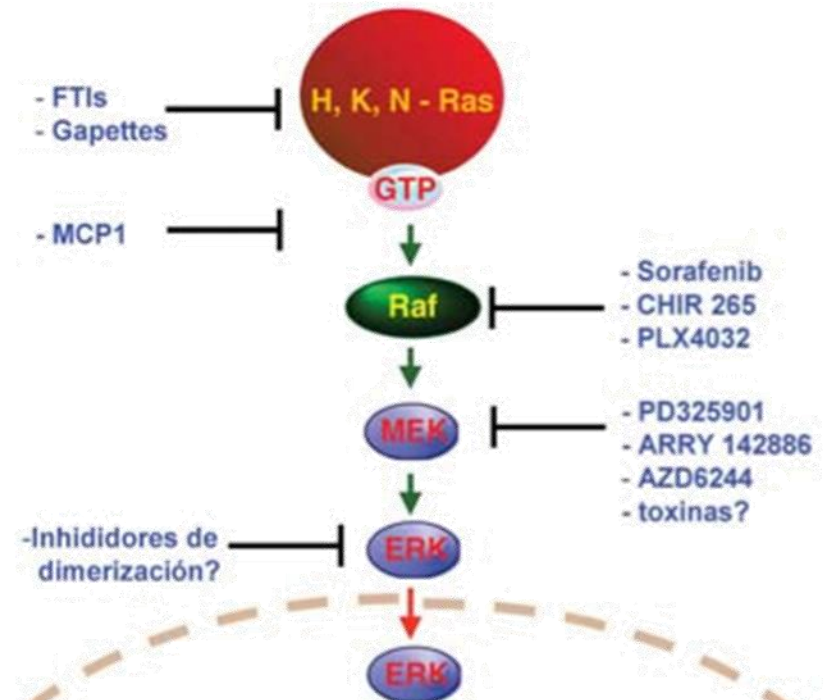


Ruta RAS-ERK

- ❖ Relacionada con la génesis y progresión tumoral
- ❖ Mutaciones en el 50% de casos de cáncer



Nature Reviews | Molecular Cell Biology

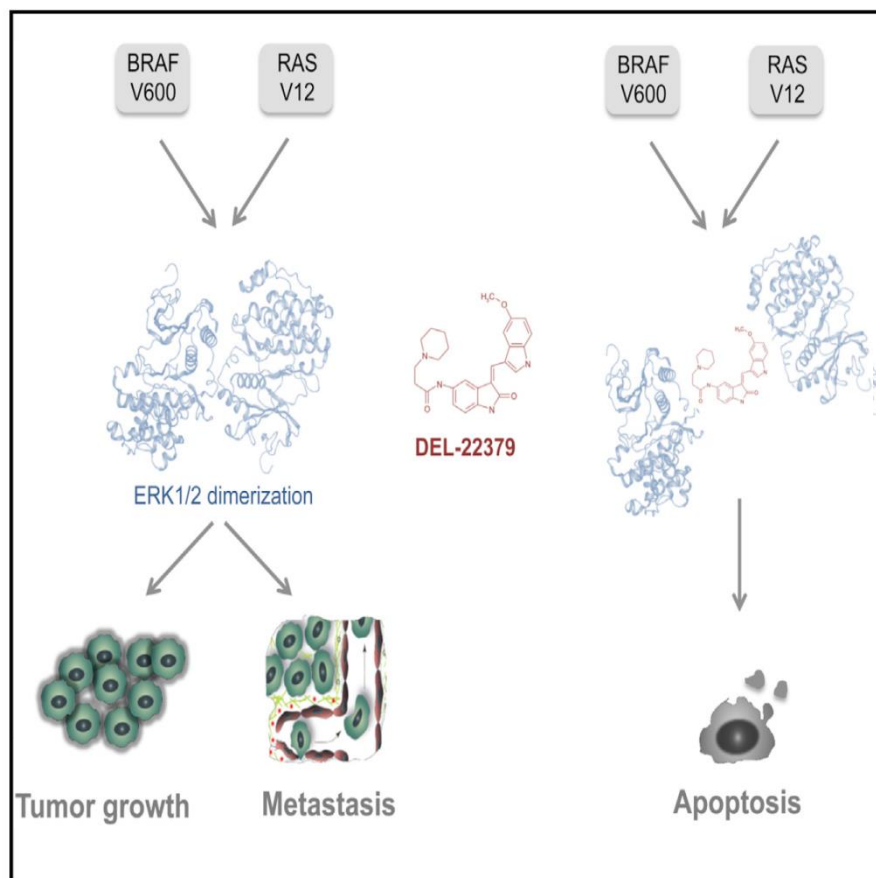


Joo Kim, H.; Bar-Sagi, D., Modulation of signalling by sprout: a developing story. *Nature Reviews. Molecular Cell Biology* **2004**, *5*, 441-50.

Crespo Baraja, P. *La ruta Ras-ERK como diana antitumoral*, Monografía XXIV (RANF). Redes de señalización y estrategias terapéuticas: 123-137 (2009).

Small Molecule Inhibition of ERK Dimerization Prevents Tumorigenesis by RAS-ERK Pathway Oncogenes

Graphical Abstract



Authors

Ana Herrero, Adán Pinto, Paula Colón-Bolea, ..., Héctor G. Palmer, Adam Hurlstone, Piero Crespo

Correspondence

crespop@unican.es

In Brief

Herrero et al. identify a small molecule inhibitor of ERK dimerization that impedes the growth of tumor cells dependent on a hyperactivated RAS-ERK pathway. Importantly, the antitumor effect of this compound in cells is not affected by the reported resistance mechanisms for the current BRAF and MEK inhibitors.



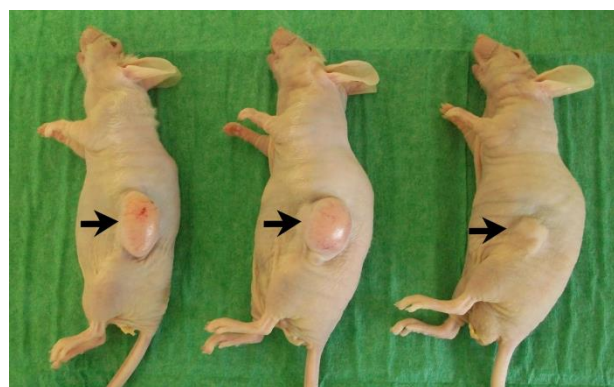
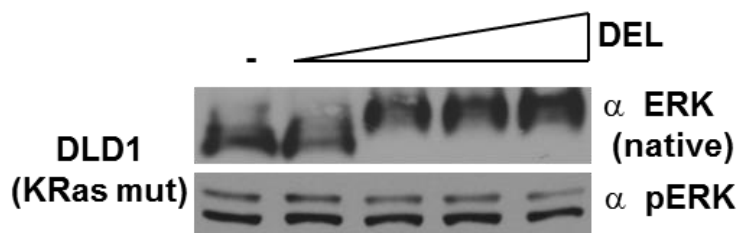
Herrero et al., 2015, Cancer Cell 28, 170–182
August 10, 2015 ©2015 Elsevier Inc.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ccell.2015.07.001>

Cancer Cell

Small Molecule Inhibition of ERK Dimerization Prevents Tumorigenesis by RAS-ERK Pathway Oncogenes

Highlights

- DEL-22379 inhibits ERK dimerization without affecting its phosphorylation.
- DEL-22379 blocks proliferation of tumor cells harboring RAS-ERK pathway oncogenes.
- In animal tumor models, DEL-22379 induces apoptosis, preventing tumor progression.
- DEL-22379 is unaffected by resistance mechanisms that hamper BRAF/MEK inhibitors.

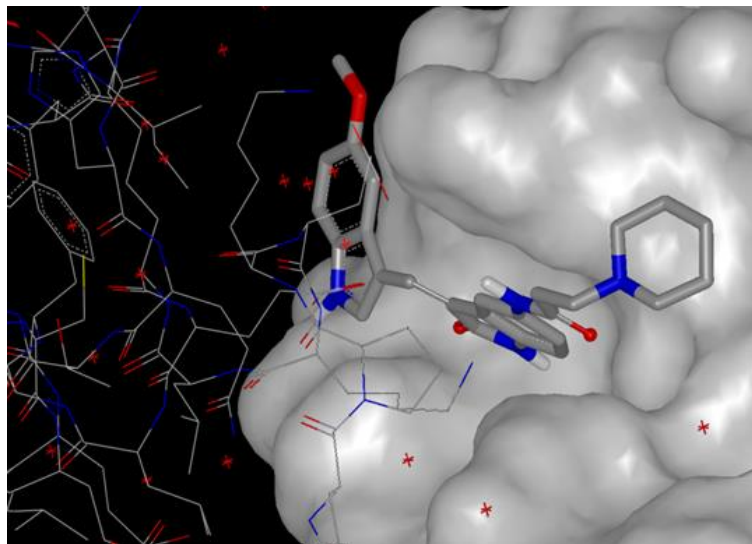
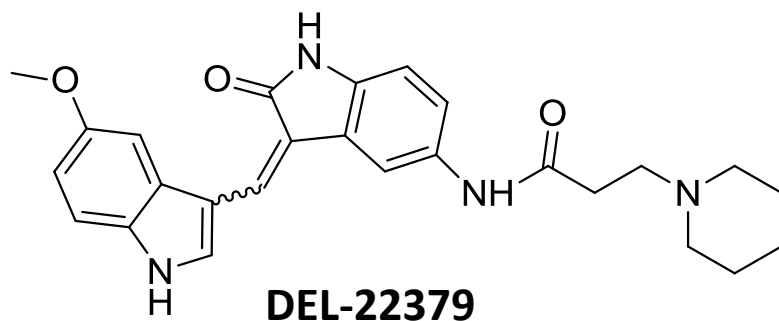


control

vehicle

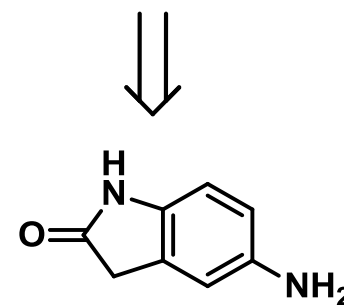
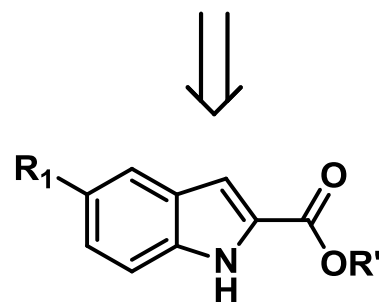
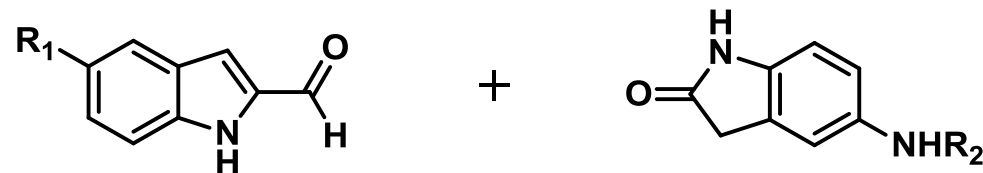
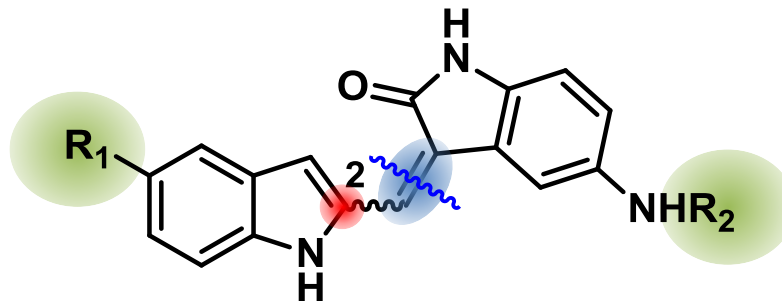
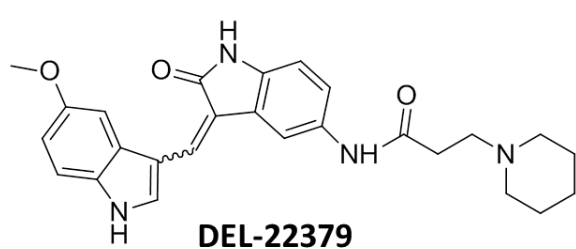
DEL

Nuevo Inhibidor de la Dimerización de ERK

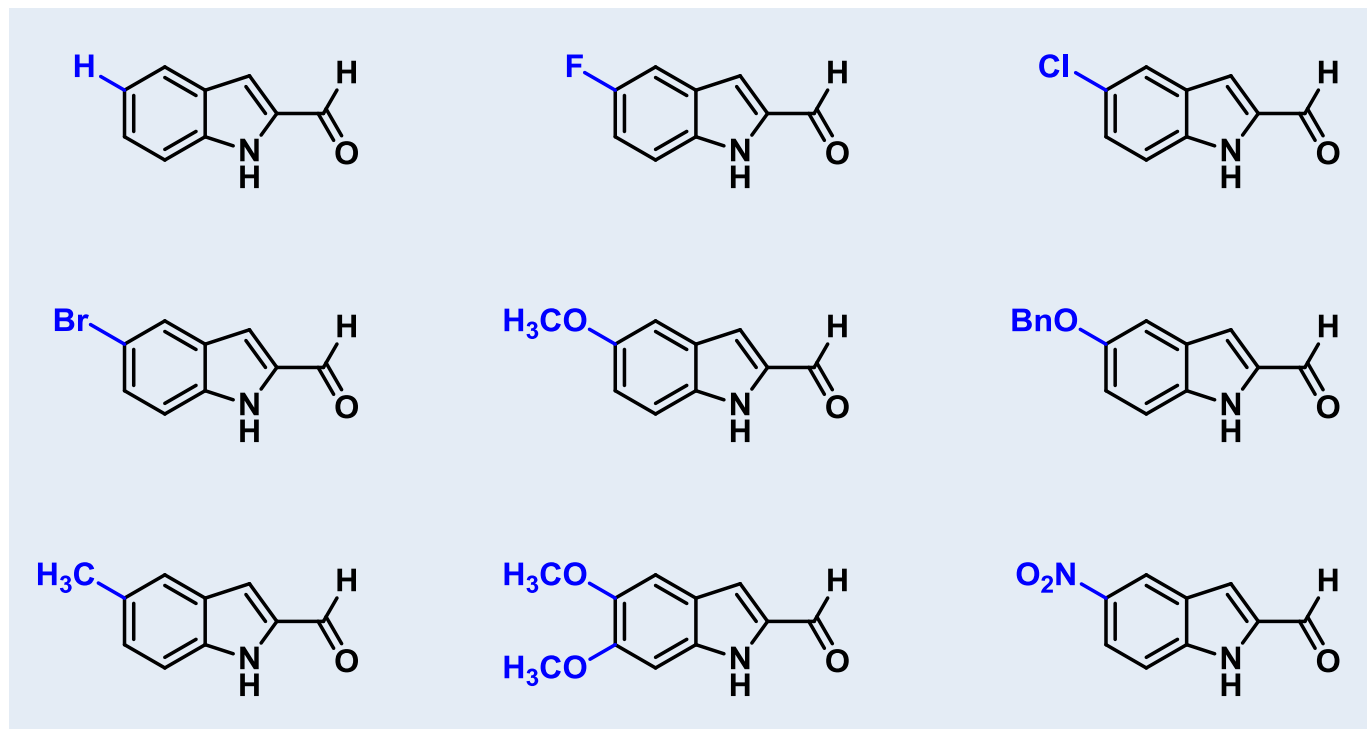
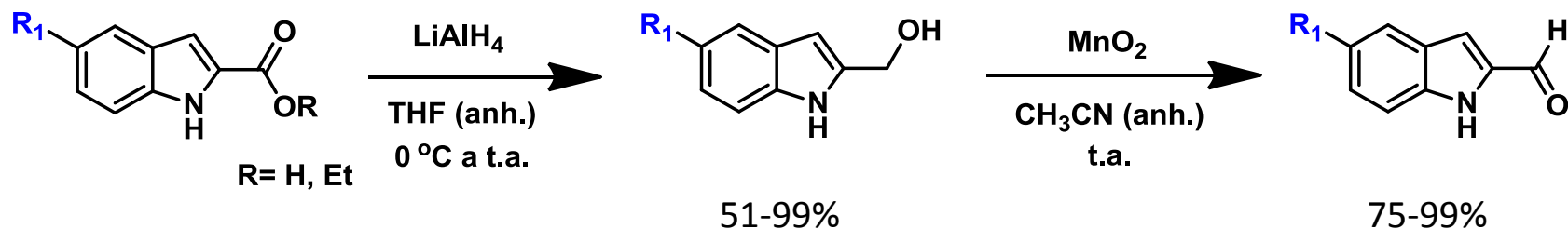


- Datos farmacológicos mejorables
- Molécula inestable
- Estereoquímica no definida
- Molécula protegida por patente
(WO9622976)

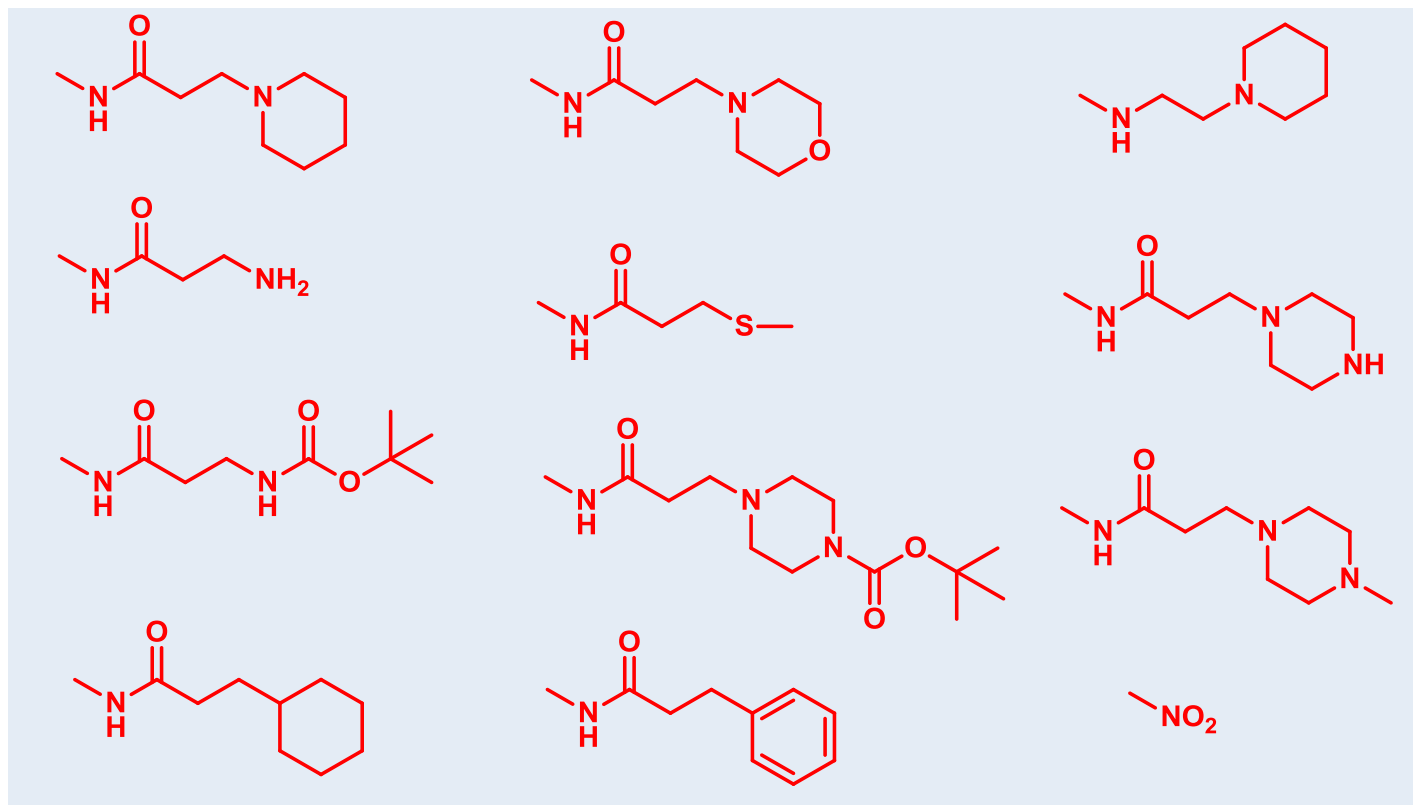
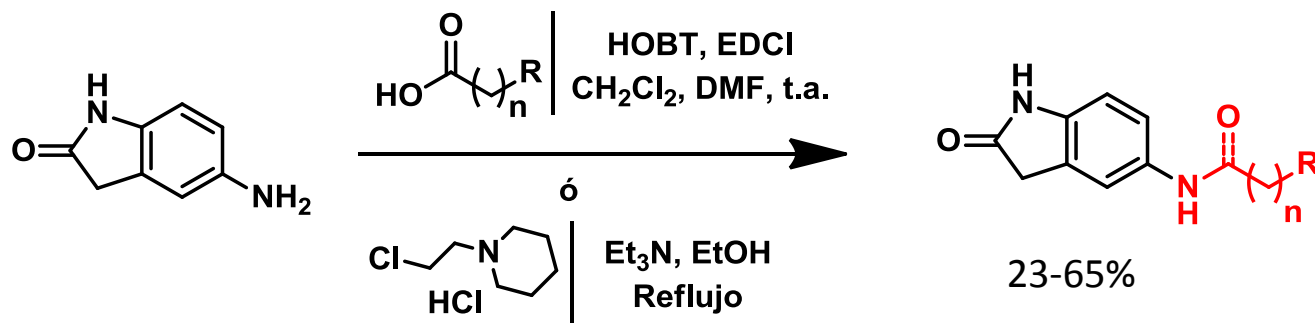
Diseño y Síntesis de Nuevos Inhibidores de la Dimerización de ERK



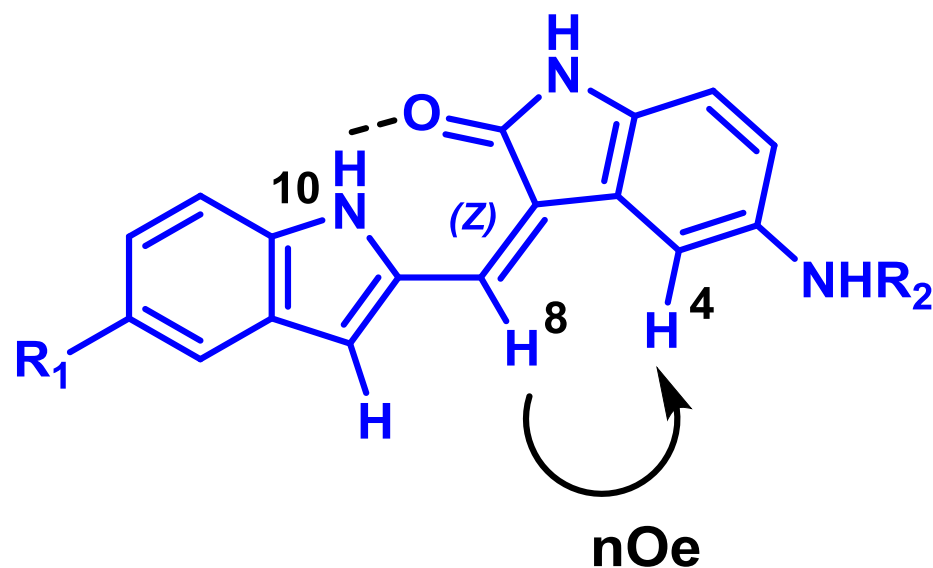
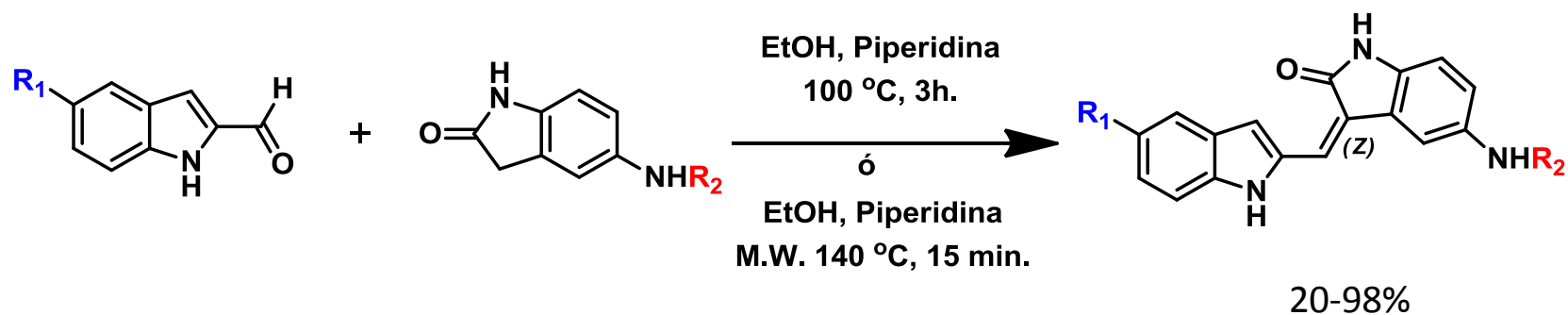
Diseño y Síntesis de Nuevos Inhibidores de la Dimerización de ERK



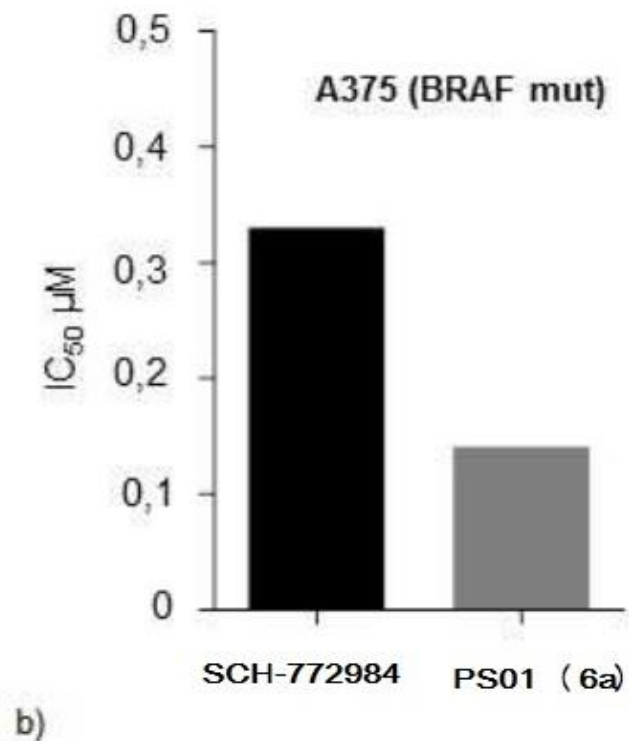
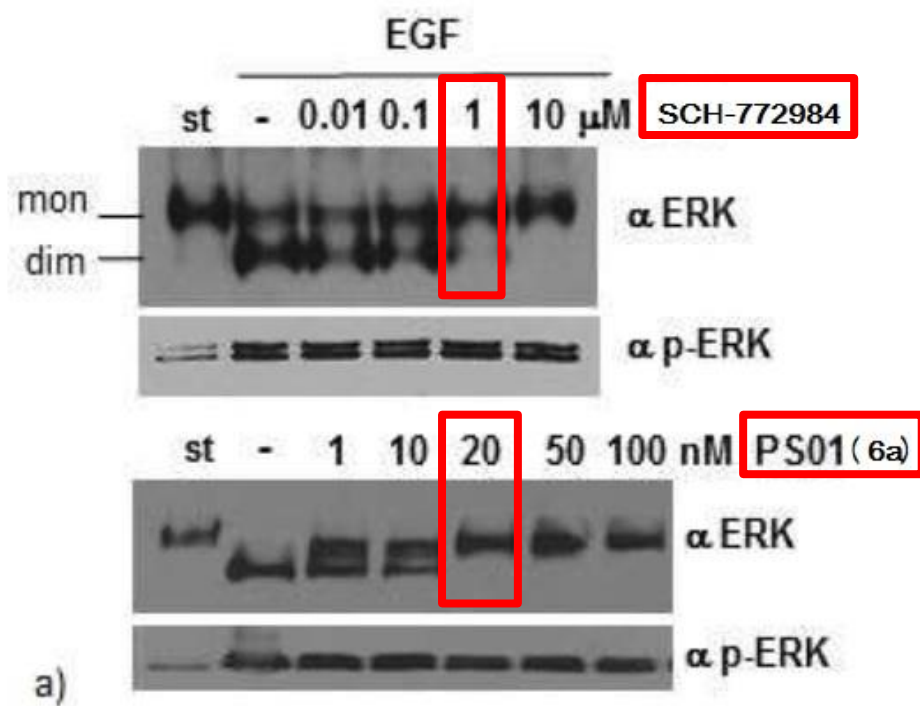
Diseño y Síntesis de Nuevos Inhibidores de la Dimerización de ERK

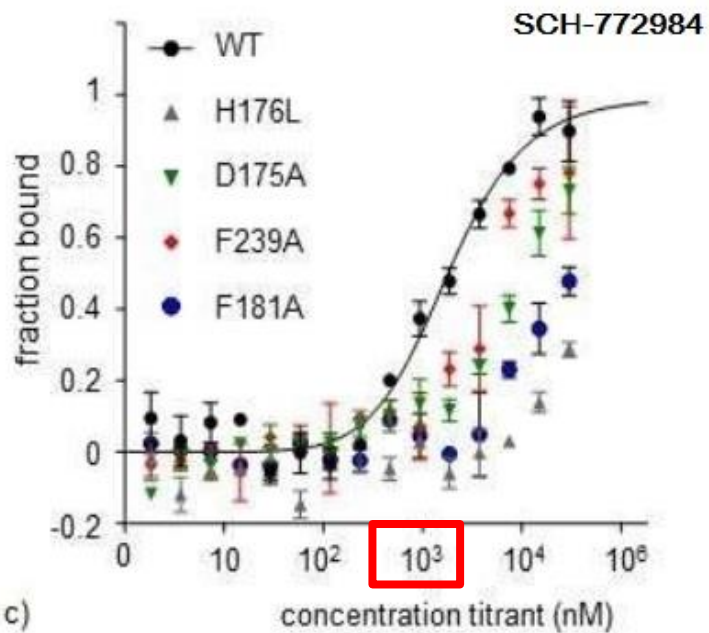


Diseño y Síntesis de Nuevos Inhibidores de la Dimerización de ERK

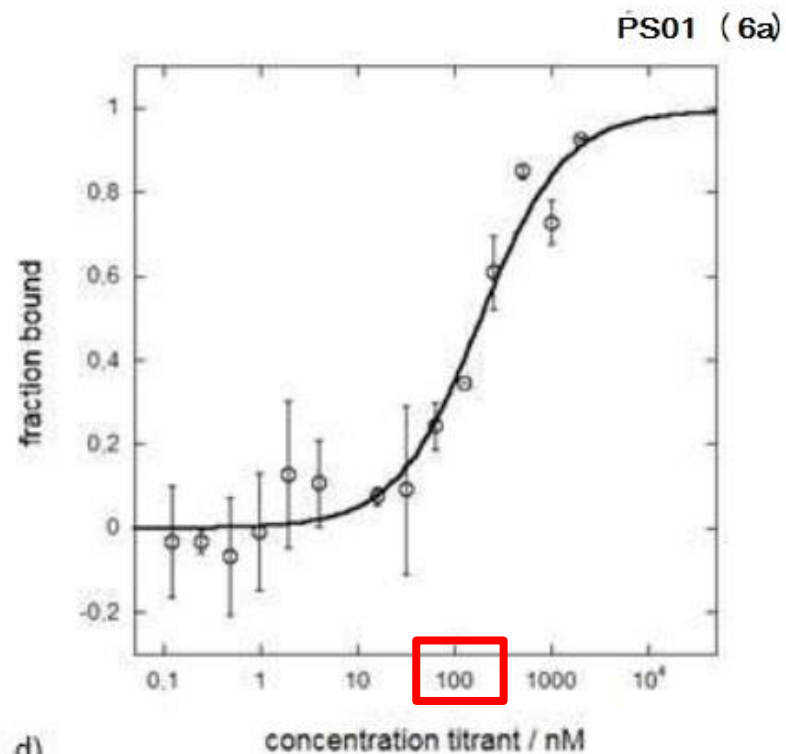


Inhibición de dimerización de ERK y efecto antiproliferativo



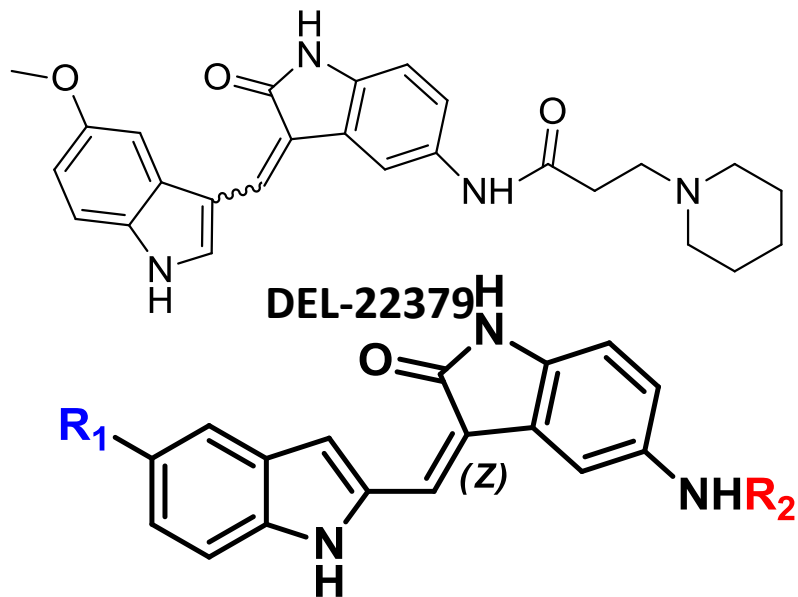


c)



d)

Nuevos Inhibidores de la Dimerización de ERK



- ☑ Datos farmacológicos **mejorables**
- ☑ Molécula **estable**
- ☑ Estereoquímica **definida**
- ☑ Moléculas **protegibles por patente**
(P20962976)

OEPM, 30-08-2015

AGRADECIMIENTOS

PERSONAL

- Jose A. Romero Revilla (*pirano[3,4-c]isoquinolinas*)
- Saúl Gómez García (*piranopirazinoindoles y piranopiridoindoles*)
- Alejandra Riesco Domínguez (*piranilindolcarboxamidas, pirano[3,4-d]oxazolininas y 3-piranilindoles*)
- Ana Belén Torres Zaguirre (*ftalimidas*)
- Iago Paris Pérez (*oxindoles*)
- Adán Mateu Roldán (*oxindoles*)

ENTIDADES FINANCIADORAS



PI-2008801121



MINISTERIO
DE CIENCIA
E INNOVACIÓN

CTQ2009-07664



GOBIERNO
DE ESPAÑA

MINISTERIO
DE ECONOMÍA
Y COMPETITIVIDAD

CTQ2014-52213-R

Gracias!!

