

SÍNTESIS DE DERIVADOS DE 1,4-DIHIROPYRIDINA Y ESTUDIO DE SUS PROPIEDADES ANTITUMORALES

Sandra Ardevines¹, Fernando Auria-Luna¹, Eduardo Romanos^{1,2}, Vanesa Fernández-Moreira², M. Concepción Gimeno², Isabel Marzo³, Eugenia Marqués-López^{1*}, Raquel P. Herrera^{1*}

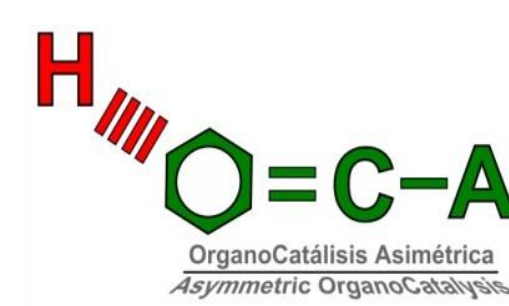
¹ Departamento de Química Orgánica, Instituto de Síntesis Química y Catálisis Homogénea (ISQCH), CSIC-Universidad de Zaragoza, E-50009 Zaragoza, España.

e-mail: sardevines@unizar.es

² Departamento de Química Inorgánica, Instituto de Síntesis Química y Catálisis Homogénea (ISQCH), CSIC-Universidad de Zaragoza, E-50009 Zaragoza, España.

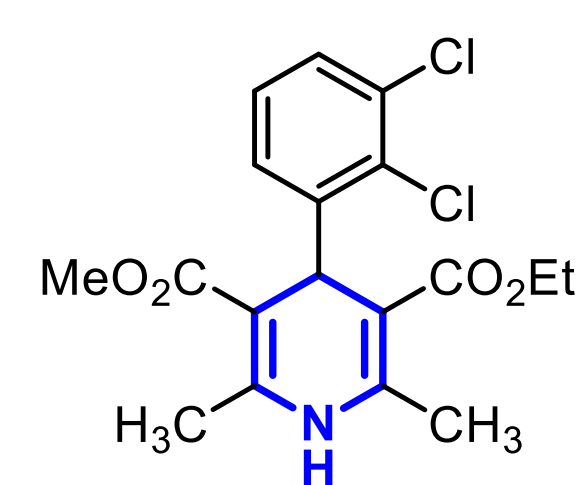
³ Departamento de Bioquímica y Biología Celular, Universidad de Zaragoza, E-50009 Zaragoza, España.

* Directoras de tesis: mmaamarq@unizar.es y raquelph@unizar.es

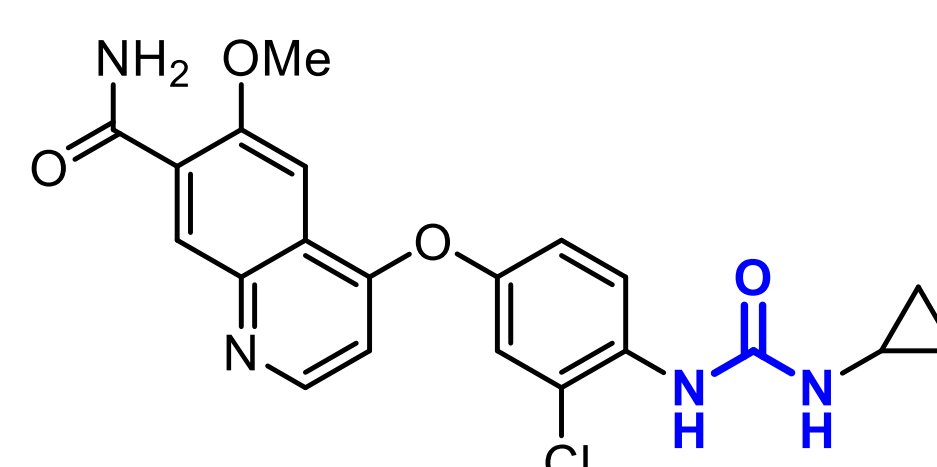


RESUMEN DE LA INVESTIGACIÓN

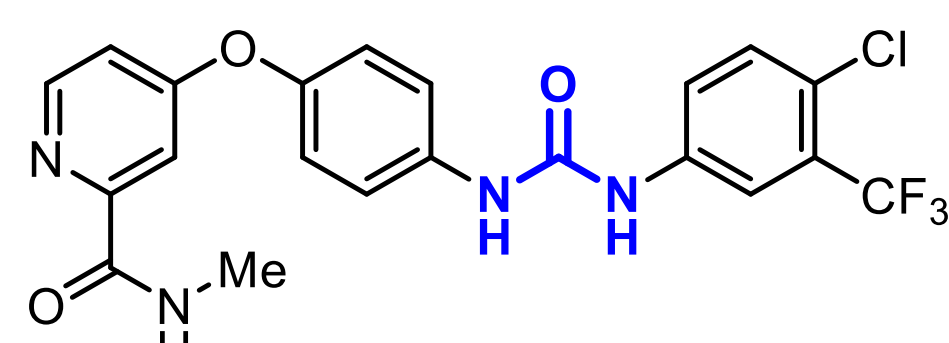
Entre la multitud de estructuras *N*-heterocíclicas, las 1,4-dihidropiridinas (1,4-DHPs) se han considerado intermediarios sintéticos muy versátiles implicados en numerosas dianas farmacológicas.¹ Además, las aril-ureas resultan potentes agentes anticancerígenos dirigidos a los inhibidores de la proteína quinasa y muchos de ellos han sido aprobados por la FDA con gran potencial clínico.



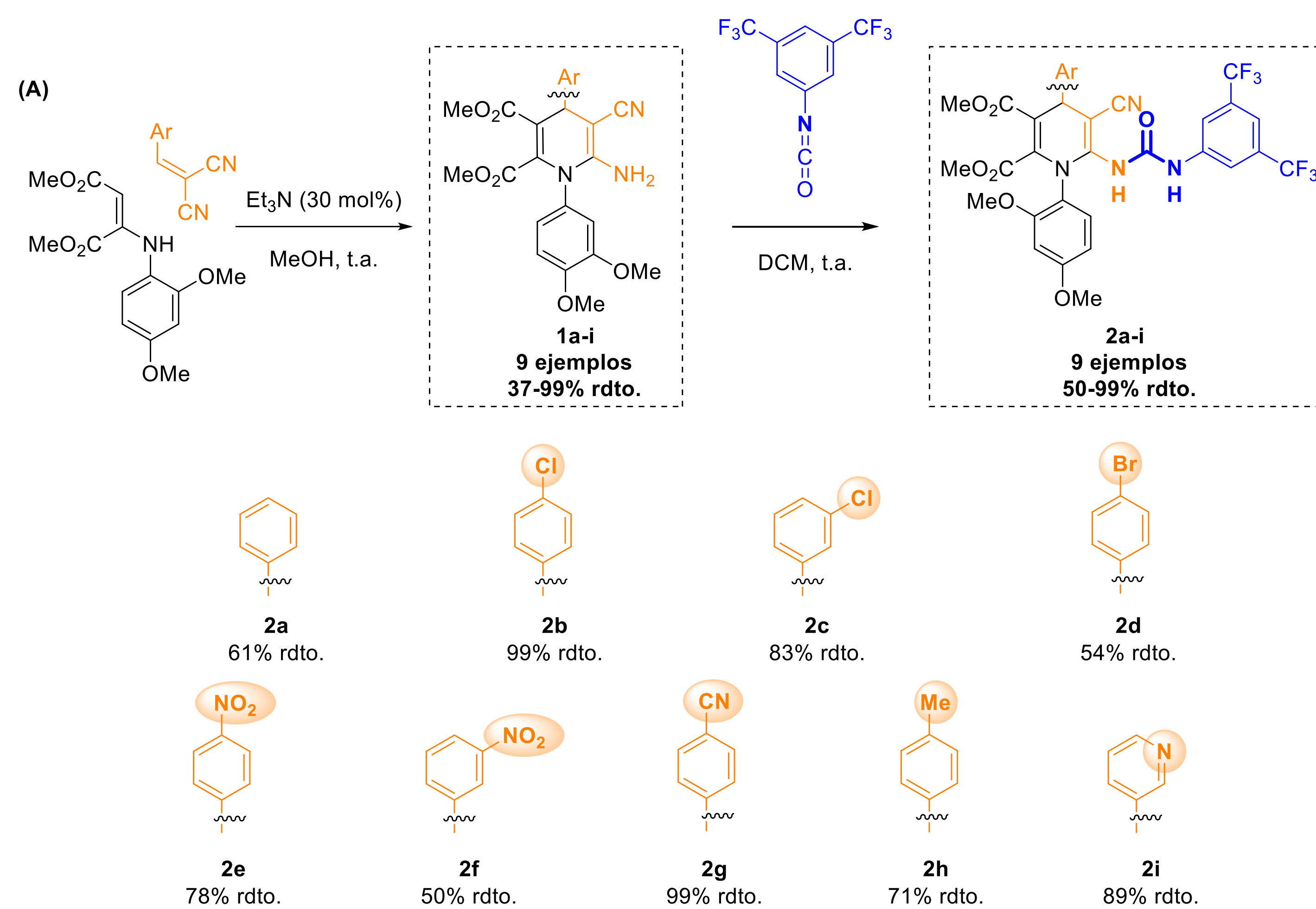
Felodipina
(bloqueador de los canales de Ca: tratamiento hipertensión)



Lenvatinib
(inhibidor múltiple de quinasa: tratamiento cáncer tiroideo)



Sorafenib
(inhibidor de la tirosina quinasa: tratamiento carcinoma renal hepatocarcinoma cáncer tiroideo)

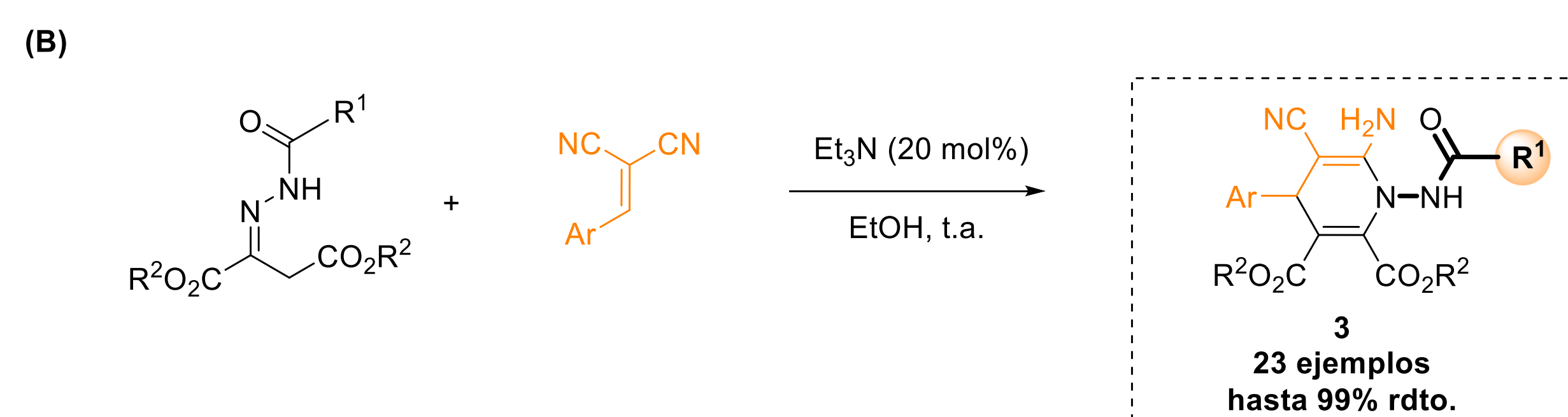


OBJETIVO Y DESARROLLO

El creciente interés por la búsqueda de compuestos con actividad antitumoral ha planteado como objetivo de nuestras investigaciones la **síntesis de diferentes derivados de 1,4-dihidropiridina y su estudio frente a diversas líneas celulares de cáncer.**

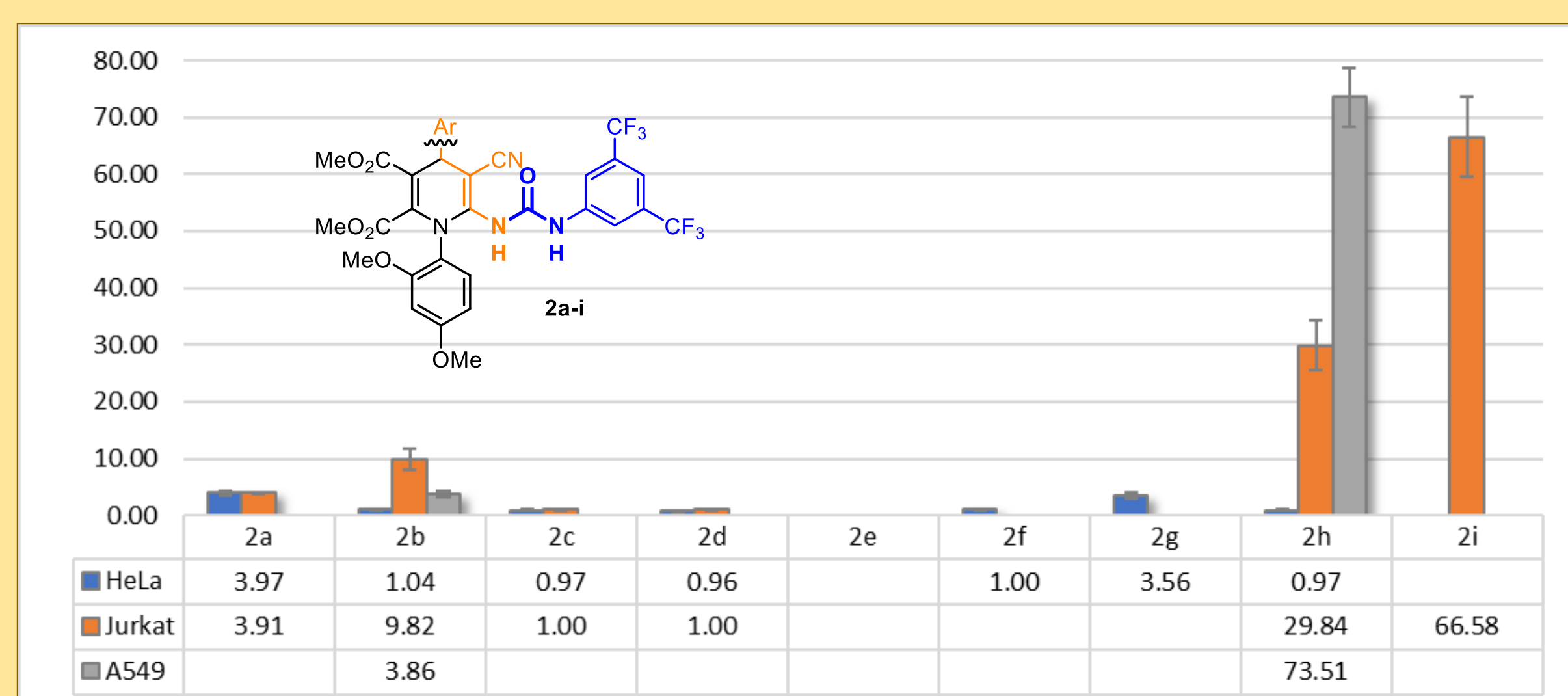
Para llevar a cabo estos estudios, se evaluaron, en primer lugar, las DHPs **1** y sus derivados ureicos **2** sintetizados (Esquema A).²

Más recientemente, se han estudiado los derivados **3** que incorporan un fragmento de acilhidrazida (Esquema B).³

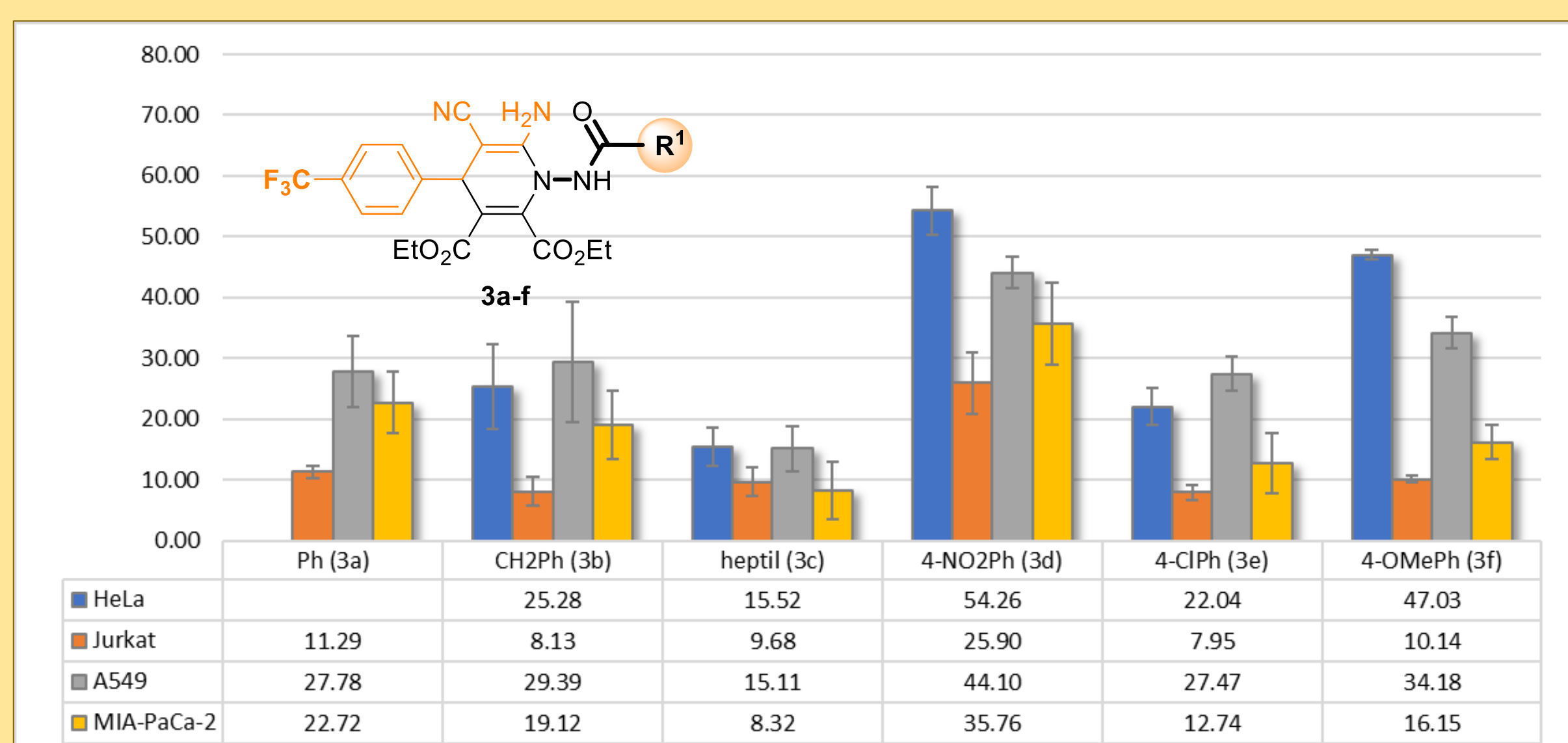


RESULTADOS

La medida de la **actividad citotóxica** de todos los compuestos se realizó mediante ensayo MTT. En el caso de las 1,4-DHPs **1**, se observaron valores de IC₅₀ (μM) de moderados a altos para las líneas celulares de HeLa (cuello de útero), Jurkat (leucemia) y A549 (pulmón). En los derivados ureicos **2** se encontró un aumento considerable de la citotoxicidad (rango nM), comprobándose así el posible efecto sinérgico entre ambos motivos estructurales.²



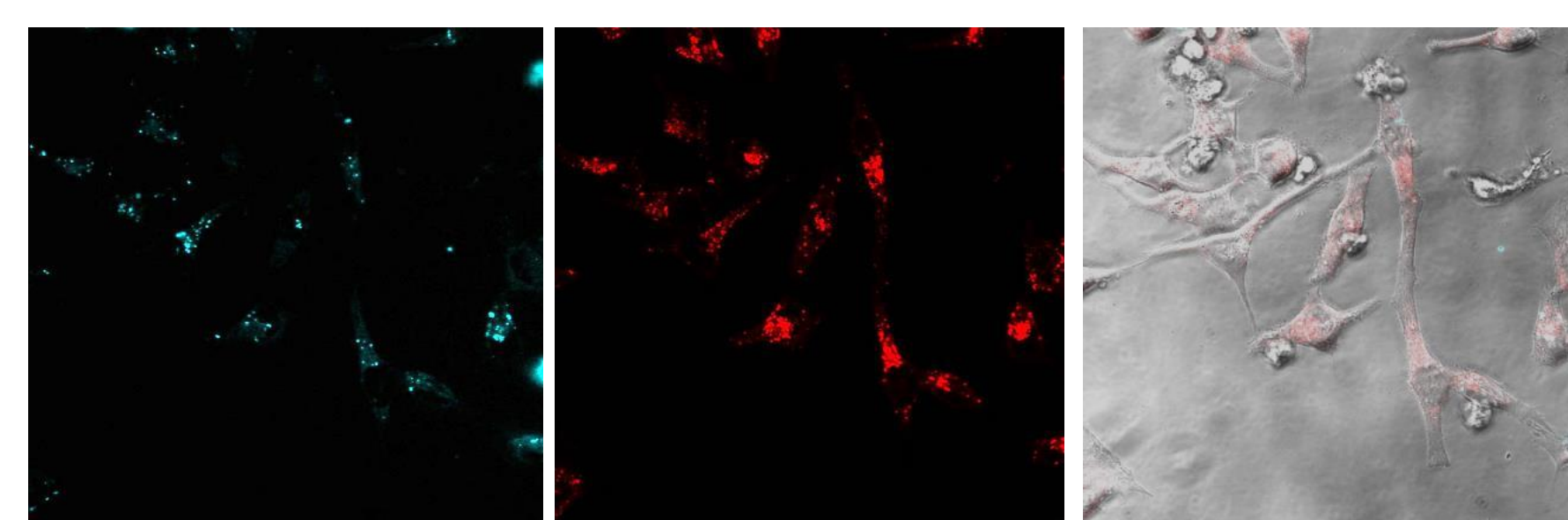
En el caso de las 1,4-DHPs **3**, se ensayó también MIA PaCa-2 (páncreas), además de las anteriores líneas celulares, obteniendo en todos los casos valores moderados de IC₅₀.



En base a los resultados obtenidos, los compuestos **1c**, **1d**, **2a** y **2d** se seleccionaron para realizar pruebas adicionales de toxicidad *in vivo*.

La administración a ratones de dosis entre 2000 y 7200 veces más concentradas que los valores de IC₅₀ correspondientes a **2a** y **2d** *in vitro* no produjo efectos adversos en los animales.

Además, sobre la base de los resultados de **luminiscencia** (compuestos **1** y **2** emiten intensamente alrededor de 540 nm) se plantearon ensayos de microscopía confocal de fluorescencia que dieran información sobre la biodistribución de los compuestos en las células.



Las DHPs **1** se acumulan en los lisosomas y las ureas **2** parecen quedarse en la región extracelular, lo que explicaría la diferente citotoxicidad de ambas familias.

CONCLUSIONES

- Valores de IC₅₀ de moderados a altos para las DHPs **1** y **3**; mejores para **2**.
- Se observa **selectividad** hacia diferentes líneas tumorales.
- Estudios de **biodistribución** explican la menor toxicidad de las DHPs **1** por quedar retenidas en los lisosomas frente a las ureas **2**, que podrían interaccionar con los fosfolípidos y las proteínas de las membranas celulares.
- Los resultados de los estudios preliminares *in vivo* parecen mostrar una cierta **selectividad hacia células de cáncer** frente a células sanas.

REFERENCIAS Y AGRADECIMIENTOS

- [1] a) Auria-Luna, F.; Marqués-López, E.; Herrera, R. P. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 2161–2175; b) Auria-Luna, F.; Marqués-López, E.; Gimeno, M. C.; Heiran, R.; Mohammadi, S.; Herrera, R. P. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 5516–5523; c) Auria-Luna, F.; Marqués-López, E.; Herrera, R. P. *Molecules* **2018**, *23*, 2692.
- [2] Auria-Luna, F.; Marqués-López, E.; Romanos, E.; Fernández-Moreira, V.; Gimeno, M. C.; Marzo, I.; Herrera, R. P. *Bioorg. Chem.* **2020**, *105*, 104364.
- [3] Ardevines, S.; Auria-Luna, F.; Romanos, E.; Fernández-Moreira, V.; Gimeno, M. C.; Marzo, I.; Marqués-López, E.; Herrera, R. P. *Arab. J. Chem.* **2023**, *16*, 104514.
- Esta investigación ha sido financiada por la Agencia Estatal de Investigación (AEI), proyectos CTQ2017-88091-P, PID2019-104379RB-C21 y PID2020-117455GB-I00/AEI/10.13039/501100011033 y Gobierno de Aragón-Fondo Social Europeo (Grupos de Investigación E07_20R) S.A. agradece al Gobierno de Aragón la concesión del contrato predoctoral que le ha permitido realizar los presentes estudios.