

**ACTIVIDAD INMUNOSUPRESORA DE DERIVADOS DE RAPAMICINA, SÍNTESIS DE
INDOLIZIDANAS CON CENTROS CUATERNARIOS Y NANODETECCIÓN DE CÉLULAS
TUMORALES**

**ESTEBAN FRANCISCO DURÁL LARA
DOCTOR EN CIENCIAS, MENCIÓN INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO DE PRODUCTOS
BIOACTIVOS**

RESUMEN

Los inmunosupresores son una clase de drogas capaces de inhibir la respuesta inmune. Ellos son a menudo usados en el tratamiento de desordenes autoinmunes. Las enfermedades más frecuentes son lupus eritematoso sistémico (SLE), esclerosis sistémica, artritis reumatoidea (RA), miopatías inflamatorias, y vasculitis sistémica. Los inmunosupresores también son prescritos para prevenir el rechazo de trasplantes de órganos. El uso de estos agentes ha permitido el aumento del número de trasplantes en el mundo. Los representantes más estudiados de esta clase de agentes terapéuticos son Ciclosporina A, FK506, y Rapamicina. A través estudios de modelamiento molecular se ha llegado a establecer que análogos de la Rapamicina y FK506 poseedoras de estructuras moleculares más simples pueden tener mayor actividad inmunosupresora. Para la construcción de tales análogos se propone una hidrogenación enantioselectiva asimétrica eficiente de cetonas α,β insaturadas en alcoholes secundarios quirales usando como catalizador el complejo Ru(II)-TsDPEN. Los alcoholes serán acoplados con derivados de prolina y ácido pipercolico para la producción de análogos de FK-506. La actividad inmunosupresora de los distintos compuestos análogos sera evaluada. Una eficiente vía enantioselectiva para la preparación de centros cuaternarios en unidades de prolina es a través del reordenamiento sigmatrópico [2,3] de Stevens. Los rendimientos del reordenamiento sigmatrópico podrían ser mejores con el uso de 1-butil-3- metilimidazolium hexafluorofosfato, clave en la evaluación de los rendimientos en el reordenamiento de Stevens debido a una posible estabilización y/o activación de especies zwitteriónicas en solución por el líquido iónico. Varios derivados indolizidínicos serán sintetizadas a partir del derivado cuaternario de (S)- α -alil-prolina. Los quantum dots (QDs) son nanopartículas que poseen la característica de ser agentes de contraste y ofrecen ser la nueva generación como pruebas de fluorescencia para estudios de imagen en procesos biológicos. Debido a sus elevadas propiedades ópticas, los QDs son un promisorio método aplicable en la biotecnología, industria alimentaría, biomedicina, específicamente el monitorear células vivas

en el seguimiento de procesos citoplasmáticos que permanecen limitados a los métodos disponibles en la actualidad, además en el diagnóstico (marcaje celular) por ejemplo de células tumorales y también como método terapéutico. Existen otros tipos de macromoléculas, los polímeros dendríticos que componen una nueva generación de “nano-sistemas” que han despertado un gran interés en los últimos años entre otras cosas, por su alto potencial como agentes transportadores de fármacos y su prácticamente nula citotoxicidad que provoca en los sistemas biológicos. Desde un punto de vista químico, los dendrímeros son macromoléculas poliméricas sintéticas que pueden ser de distinta naturaleza (peptídicos, lipídicos, polisacarídicos, etc.). Un dendrímero típico está formado por una molécula central de la que salen varias «ramas», que a su vez se ramifican, originando así una estructura tridimensional globular de capas concéntricas. Cada paso de la síntesis química está perfectamente controlado, dando lugar a una estructura organizada, de tamaño concreto presentando en la superficie un número definido de grupos funcionales. La presencia de esos grupos funcionales (amino, carboxilo, hidroxilo, etc.) en la superficie de los dendrímeros confiere a estos agentes gran parte de su utilidad en terapéutica por su permeabilidad celular. Estudios de encapsulación de QDs en dendrímeros y la evaluación de su aplicación en nanotecnología no se ha llevado a cabo, por lo tanto este estudio sería pionero en sintetizar y evaluar su aplicabilidad en los sistemas biológicos específicamente en estudios de imagenología, diagnóstico y terapia tumoral.

Abstract

Immunosuppressants are a class of drugs capable of inhibiting the immune response. They are often used in the treatment of autoimmune disorders. The most frequent diseases are systemic lupus erythematosus (SLE), systemic sclerosis, rheumatoid arthritis (RA), inflammatory myopathies, and systemic vasculites. Immunosuppressant are also prescribed to prevent rejection of transplanted tissues and organs. The use of these agents has allowed the increase of the number of transplants in the world. The most studied representatives of this class of therapeutic agents are Cyclosporin-A, FK506, and Rapamycin. Through molecular modelling studies it has been established that analogues of rapamycin and FK506 possess molecular structures simplest can have major immunosuppressive activity. For the construction of such analogous ones a hydrogenation proposes an efficient enantioselective asymmetric transfer-hydrogenation of α,β -unsaturated ketones to the corresponding chiral secondary alcohols using Ru (II)-TsDPEN catalyst is pursued. The obtained alcohols will be coupled with proline and pipercolic acid derivatives to produce FK506 analogues. Immunosuppressive activity of these synthesized compounds will be evaluated. Furthermore, an efficient enantioselective approach for preparation of quaternary centers from proline 5 building block will be developed through [2,3]-sigmatropic Stevens's rearrangement co-catalyzed by ionic liquid. The sigmatropic rearrangement was stereospecific because the [2,3]-migrations will be restricted to the same face, and the stereoselectivity arose from the previous N-alkylation step in 8. The approach will show better yields than described in literature. The use of 1-butyl-3-methylimidazolium hexafluorophosphate is expected to improve the yields of the Stevens rearrangement due to a possible stabilization and/or activation of zwitterionic species in solution by the ionic liquid. Several indolizidine moieties will be synthesized from quaternary proline derivative (S). The quantum dots (QDs) are nanoparticles that have the characteristic of being contrast agents and offer to be the new generation of tests for fluorescence imaging studies in biological processes. Due to their high optical properties of QDs are promising methods in biotechnology, food industry, biomedicine, specifically to monitor live cells in the followcytoplasmic processes that are limited to the methods currently available, in addition to the diagnosis (Marking cell) such as tumor cells and also as a therapeutic method. In nanotechnology, there are also other types of macromolecules, the dendritic polymers that comprise a new generation of nano-systems "which have attracted interest in recent years

among other things, its high potential as agents of drug transporters and its virtually no cytotoxicity resulting in biological systems. From a chemical point of view, the macromolecules dendrimers are synthetic polymers that may be of different nature (peptide, lipid, polysaccharide, etc.). Dendrimers a typical molecule is composed of a central post of the various "branches", which in turn branch, creating a globular three-dimensional structure of concentric layers. Each step of the synthesis chemistry is well controlled, resulting in an organized structure, size of concrete surface in a defined number of functional groups. The presence of these functional groups (amino, carboxyl, hydroxyl, etc.) on the surface of these agents dendrimers gives much of its usefulness in therapy for their cell permeability. Studies in dendrimers encapsulating QDs and evaluate its application in biotechnology is not performed therefore a pioneer in the study would be to synthesize and evaluate its applicability in biological systems specifically on imaging studies, tumor diagnosis and therapy.