

ESTUDIO DE LA RELACION ESTRUCTURA-ACTIVIDAD DE NITROSOPIRIMIDINAS ACTUANDO COMO AGENTES ANTIFÚNGICOS

Mónica Olivella^a, Exequiel Barrera^a, Francisco Garibotto^a, Ana M. Rodríguez^a, Susana Zacchino^b, Justo Cobo^c y Ricardo D. Enriz^a

^aFacultad de Química, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional de San Luis, Chacabuco 915, 5700 San Luis, Argentina

^bFacultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario. Suipacha 531, 2000-Rosario, Argentina

^cDepartamento de Química Inorgánica y Orgánica, Universidad de Jaén, 23071 Jaén, España

olivella@unsl.edu.ar

Introducción

Evitar la proliferación de enfermedades fúngicas sigue siendo una ardua tarea para el siglo XXI, es por ello que continúa la búsqueda y el desarrollo de nuevos agentes antifúngicos cada vez más potentes. Aunque existen fármacos disponibles para el tratamiento de micosis superficiales y sistémicas, hay solo un número limitado de antifúngicos eficaces (1).

Dentro de nuestro programa de búsqueda de nuevos compuestos antifúngicos, informamos anteriormente la actividad antifúngica de homoalilaminas en dermatofitos(2). El análisis de la relación estructura-actividad (REA) indicó que la presencia de dos anillos aromáticos y una longitud determinada para la cadena que los conecta son requisitos estructurales indispensables para esos derivados (3). En este trabajo decidimos buscar nuevos compuestos estructuralmente relacionados con las homoalilaminas. Así, determinamos experimentalmente la actividad antifúngica de derivados nitrosopirimidínicos frente a un grupo de hongos clínicamente importantes. Luego realizamos un estudio de REA utilizando cálculos de la mecánica cuántica con el fin de determinar los mínimos requerimientos estructurales de estos compuestos para producir el efecto biológico deseado. El análisis de un posible modelo farmacofórico nos permitió diseñar, sintetizar y probar nuevos compuestos activos de esta serie.

Métodos de cálculo

Los cálculos se realizaron utilizando el programa Gaussian 03. La búsqueda de las conformaciones de mínima energía se llevó a cabo mediante el uso combinado de cálculos ab initio (RHF/3-21G) y DFT (B3LYP/6-31G (d)). Las geometrías finales se obtuvieron por medio de cálculos de optimización geométrica a nivel DFT. El estudio electrónico se realizó mediante los Potenciales Electrostáticos Moleculares (PEMs) calculados a nivel B3LYP/6-311G(d,p).

Resultados y discusión

La síntesis de 32 derivados nitrosopirimidínicos se realizó en el Departamento de Química Inorgánica y Orgánica, Universidad de Jaén. La actividad antifúngica *in vitro* se determinó contra *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. neoformans*; *Aspergillus flavus*, *A. fumigata* y *A. niger*, *Microsporium gypseum*, *Trichophyton rubrum* y *Trichophyton mentagrophytes*.

Los compuestos que presentaron características más relevantes se muestran en la

Figura 1

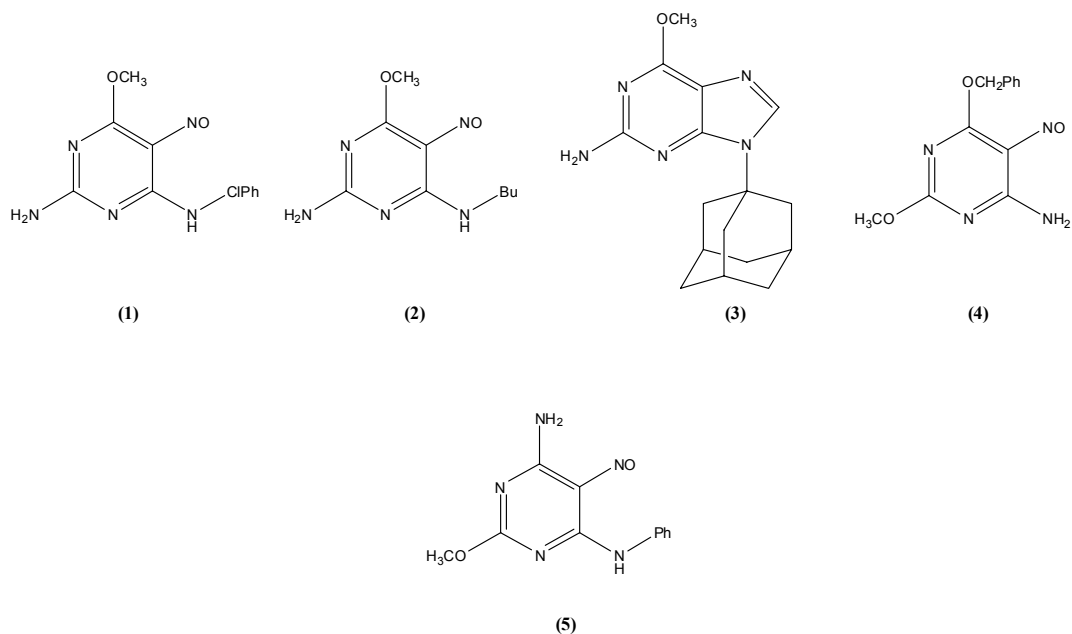


Figura 1

Los compuestos **1**, **2**, **3** y **4** mostraron moderada a baja actividad antifúngica (CIM₁₀₀ entre 31.2 a >250 µg/mL) frente a *C. albicans*, *C. tropicalis* y *C. neoformans*.

Posteriormente se determinó la CIM₅₀ de estos compuestos contra *C. albicans* y *C. neoformans* comprobando que el compuesto **3** presentó actividad antifúngica moderada (CIM₅₀=31.25-62.5 µg/mL), en contraste con los compuestos **1**, **2** y **4** los cuales desarrollaron mayores actividades con valores de CIM₅₀ que van desde 1,95 hasta 7,8 µg/ml.

Posteriormente se evaluó la toxicidad aguda mediante una prueba de toxicidad en peces. El compuesto **4**, con un anillo aromático central distinto a los compuestos **1**, **2** o **3**, mostró una toxicidad aguda significativa.

Con el fin de diseñar un compuesto con un anillo aromático central similar al **4** pero con las características estructurales del **1**, se diseñó el compuesto hipotético **5**, basado en cálculos teóricos.

El análisis de REA se realizó teniendo en cuenta los siguientes cambios estructurales:

- anillos aromáticos centrales:** los compuestos activos **1**, **2** y **4** tienen anillos aromáticos centrales estructuralmente similares, mientras que el anillo central del compuesto **3**, que mostró solo una moderada actividad, presenta mayores diferencias estructurales. Un análisis comparativo entre estos compuestos activos con los otros 28 compuestos de la serie estudiada sugieren que la presencia de algunos grupos como NH₂ o OCH₃ en el anillo central sería necesaria para producir la respuesta biológica.
- sustituyentes en el anillo central:** el tipo de sustituyente en el anillo central parece jugar un rol importante en el efecto antifúngico. Nuestros resultados

- indican que la presencia de sustituyentes polares disminuyen la actividad antifúngica en este tipo de compuestos.
- (c) **flexibilidad molecular:** el compuesto **3**, con una estructura conformacional restringida, desarrolló actividad moderada. Estos resultados sugirieron que una cierta flexibilidad molecular podría ser necesaria en estos compuestos para producir la actividad antifúngica.

En la siguiente etapa, para corroborar los resultados experimentales así como para diseñar un compuesto con mayor actividad, se realizó un estudio conformacional y electrónico.

La **figura 2** muestra los PEMs obtenidos para los compuestos **1**, **2**, **3** y **5**. Los PEMs de los compuestos **1**, **2** y **5** muestran cuatro regiones características: una zona de color rojo en las proximidades del grupo NO, dos regiones positivas, zonas azules, situadas junto a los grupos NH₂ y OCH₃ y una zona hidrófoba extendida, zona de color verde oscuro y claro, con un potencial casi neutro a lo largo del segundo anillo (o la cadena lateral flexible en el caso de compuesto **2**). El PEM obtenido para el compuesto **3** no presentó una zona de color rojo, mostrando un potencial hidrofóbico generalizado. El comportamiento electrónico diferente sumado a la flexibilidad molecular restringida podría explicar la menor actividad antifúngica obtenida para este compuesto con respecto a las moléculas activas **1** y **2**.

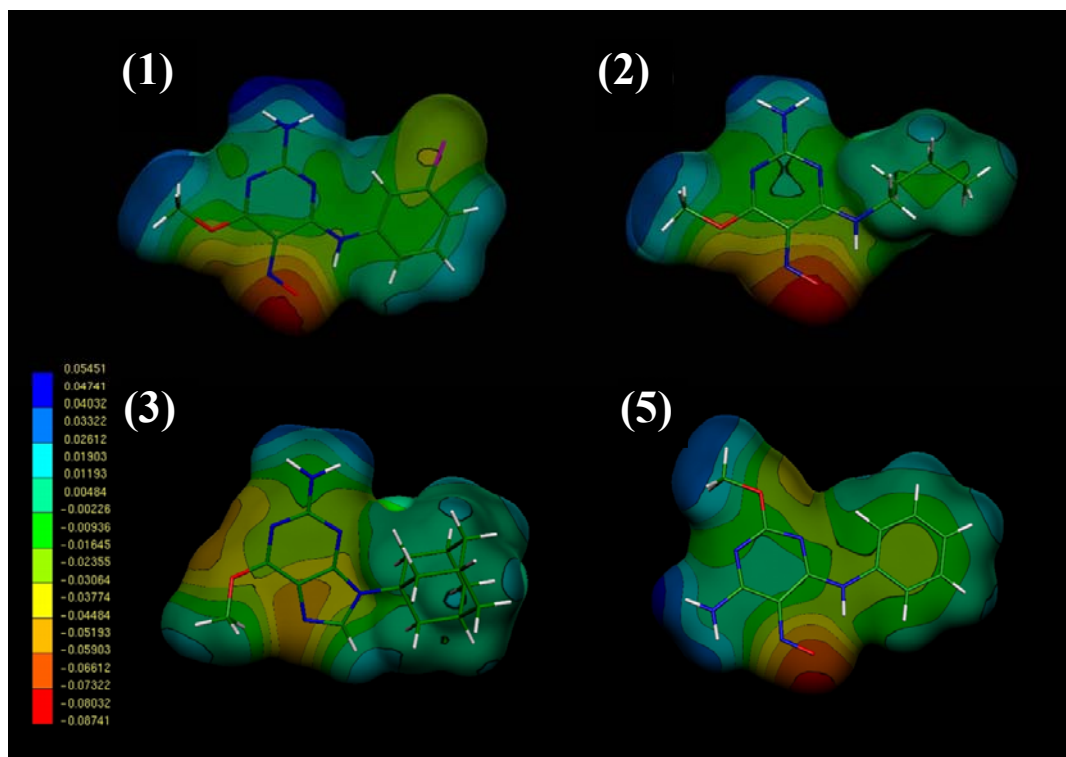


Figura 2

3. Conclusiones

Nuestros resultados experimentales indicaron que los compuestos **1**, **2** y **5** son candidatos interesantes en el diseño de compuestos con esta actividad biológica. El estudio de REA con el apoyo de los cálculos teóricos nos ayudaron a identificar los requisitos mínimos estructurales (presencia de grupos donores o aceptores en el anillo central, tipo de sustituyentes, flexibilidad molecular, etc.) para la acción antifúngica de estos compuestos y los requerimientos estereoelectrónicos necesarios para obtener dicha actividad.

Referencias

1. Mathew B., Nath M., *ChemMedChem*, **2009**, 4, 310.
2. V.V. Kouznetsov, J. Urbina, A. Palma, S. López, J. Ribas, R.D. Enriz, S. Zacchino, *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 8 (2000), 691-698.
3. F.D. Suvire, M. Sortino, V.V. Kouznetsov, L.Y. Vargas, S. Zacchino, Uriel Mora Cruz, R.D. Enriz, *Bioorg. Med. Chem.*, 14(2006), 1851-62.