



UNIVERSITAT DE  
BARCELONA

## Preparació i Avaluació Biològica de Nous Sistemes Heterocíclics Nitrogenats

Miquel Viñas Simón

**ADVERTIMENT.** La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) i a través del Dipòsit Digital de la UB ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

**ADVERTENCIA.** La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) y a través del Repositorio Digital de la UB ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

**WARNING.** On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) service and by the UB Digital Repository ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.



UNIVERSITAT DE  
BARCELONA

UNIVERSITAT DE BARCELONA

FACULTAT DE FARMÀCIA I CIÈNCIES DE L'ALIMENTACIÓ

DEPARTAMENT DE FARMACOLOGIA, TOXICOLOGIA I QUÍMICA  
TERAPÈUTICA

**PREPARACIÓ I AVALUACIÓ BIOLÒGICA DE  
NOUS SISTEMES HETEROCÍCLICS  
NITROGENATS**

MIQUEL VIÑAS SIMÓN

2023



UNIVERSITAT DE BARCELONA

FACULTAT DE FARMÀCIA I CIÈNCIES DE L'ALIMENTACIÓ

**PREPARACIÓ I AVALUACIÓ BIOLÒGICA DE  
NOUS SISTEMES HETEROCÍCLICS  
NITROGENATS**

PROGRAMA DE DOCTORAT EN QUÍMICA ORGÀNICA

Memòria presentada per Miquel Viñas Simón per optar al títol de  
doctor per la Universitat de Barcelona

La directora:

El doctorand:

Dra. M<sup>a</sup> Dolors Pujol Dilmé

Miquel Viñas Simón

**MIQUEL VIÑAS SIMÓN, 2023**







# PREPARACIÓ I AVALUACIÓ BIOLÒGICA DE NOUS SISTEMES HETEROCÍCLICS NITROGENATS

Memòria presentada per **Miquel Viñas Simón**, graduat en farmàcia per la Universitat de Barcelona, per optar al grau de doctor per la Universitat de Barcelona

El projecte de tesi doctoral es troba inscrit **al Departament de Farmacologia, Toxicologia i Química Terapèutica** de la Facultat de Farmàcia i Ciències de l'Alimentació de la Universitat de Barcelona. El treball experimental i la redacció de la memòria han estat dirigides íntegrament per la doctora **Maria Dolors Pujol Dilmé**.

Barcelona, 19 de gener de 2023

La directora de la tesi:

El doctorand:

Dra. M<sup>a</sup> Dolors Pujol Dilmé

Miquel Viñas Simón



La vida es una obra de teatro que no permite ensayos...Por eso canta, ríe,  
baila, llora y vive intensamente cada momento de tu vida...antes de que el  
telón baje y la obra termine sin aplausos.

- *Charles Chaplin* -

## Agraïments

Una tesi doctoral és una prova de resistència que posa a prova constantment l'esforç, la preparació i la dedicació del doctorand, de la gent que l'envolta i, per suposat, del seu director. Suposa la màxima distinció acadèmica i, per això, ha de transmetre un rigor i una professionalitat a hom qui rep tant honorable títol. Tant a la nostra professió com a la recerca que duem a terme, hem de complir la màxima de *-primum non nocere-* del mestre Hipòcrates i, és per això, que la recerca bàsica que desenvolupem ha de ser precisa, fonamentada i, sobretot, des de la humilitat.

Totes aquestes característiques les compleix de sobres la Dra. Maria Dolors Pujol i, és per això, que en primer lloc vull agrair-li a ella el haver-me acollit al seu laboratori i permetre'm avui poder escriure aquestes paraules. No cal dir, que en esforç i preparació a tu ningú t'ha de posar a prova i tots els que passem per la teva direcció i tutela aprenem a treballar dur, amb esforç i dedicació, però sobretot de manera humil i com tu sempre dius, com si fóssim una família.

Des de que vaig entrar al laboratori per fer el treball dirigit vaig veure que allò seria casa meva per un llarg període i així ha estat. Amb tu he pogut aprendre molta química, he pogut fer estades a l'estranger, pràctiques en empreses i el més important conèixer a una gran persona que ha fet possible tota aquesta tesi, donant-me consells, ajudant-me amb la part experimental quan ho necessitava, amb la redacció d'aquesta tesi...En definitiva, en tot. És per això que puc dir que aquell laboratori s'ha convertit en la meva segona casa i tu en un membre més de la meva família.

Aquesta tesi no hagués sigut el mateix, ni hagués estat possible, sense tots aquelles persones amb les que he pogut compartir laboratori, situacions de tota mena, moments dolents però sobretot de bons i, amb aquests darrers, són amb els que ens hem de quedar per sempre.

Cronològicament, he de començar per la Dra. Lorena Navarro a qui li vull dedicar unes paraules especials per ser la persona que em va ensenyar durant el meu treball dirigit i amb qui vaig compartir uns mesos de la meva tesi. Qui m'havia de dir que acabaria a la seva poiata i seguint, en part, amb un treball seu. Ets molt bona professional i millor persona, he tingut una gran sort de poder coneixe't i aprendre de tu. També, vull agrair a les Dres. Laura Grau, Patricia Mateo i Lucía Acedo tot l'ajut que em van proporcionar durant els meus inicis i per el temps que vam poder compartir en el laboratori, us desitjo molta sort a la vida perquè us l'heu guanyada. Agrair, també, al Dr. Enric Lizano i a la Dra. Marta Vilaplana, amb qui he passat més temps, per ser uns grans companys i haver fet que aquesta tesi passés volant. Enric ets una gran persona amb una forma de pensar i de veure el món admirable, m'enduc un bon company i et desitjo molta sort perquè amb gent com tu podem fer d'aquest un món millor. A tu Marta et dic el mateix, ets molt bona persona, de vegades massa nerviosa però sinó, no series tu. Et desitjo tot el millor a la vida i que continuïs sent la nostra campiona de pàdel.

A ti Dani te lo escribo en castellano porque todavía no domino el persa... ¡¡Aunque lo intentamos!! Cuando entraste en el laboratorio no sabíamos en que idioma hablaríamos, si en inglés, castellano o por signos, pero cuando dos personas hacen amistad, da igual el idioma que se utilice. Hemos vivido todo tipo de momentos, mudanzas, situaciones raras, pero aun así hemos salido adelante como un buen equipo. Eres muy buena persona, muy inteligente y con una resistencia y forma de pensar admirable y creo que puedes hacer todo lo que te propongas, me llevo de esta tesis un gran amigo y un

compañero por muchos años. Tenemos muchas ideas y estoy seguro de que las llevaremos a cabo, no lo dudo. Como tú siempre dices, en persa hay una expresión que dice... y, por eso, te pongo una que, aunque es persa, te la escribo en castellano: "La paciencia es un árbol de raíz amarga, pero de frutos muy dulces".

A tu Jaume, em fa sentir molt orgullós veure com el meu primer treball dirigit acabaria sent un company meu de tesi i que ens acabaríem coneixent molt més. Amb tu, m'enduc un altre gran amic amb el que he viscut moments bons i també dolents (com sempre passa). Hem viscut moltes situacions i anècdotes que fan enriquir una tesi i, per suposat, acaben en una molt bona amistat. No dubto que arribaràs allà on t'ho proposis perquè ets molt treballador i un lluitador. Molta sort!!!!

A tu Josep, ens hem conegut poc, tens molta empenta i ganes de fer coses però, a sovint, cal parar, pensar i fer les coses amb calma. Ets una bona persona i això és el més important a la vida. Molta sort!!!

Vull també agrair a totes les persones que han passat pel laboratori i han afegit el seu petit gran granet de sorra que permeten que avui redacti aquestes paraules. La Nolwen, l'Helena, la Irene, la Maria i, tothom, que encara que sigui amb un somriure, m'han ajudat. També, al Javier, a la resta de treballs dirigits, als Erasmus i tots els companys que han passat pel nostre grup.

Aquest treball no hagués estat possible sense el suport de l'ajut FI (maig 2020 – agost 2022) per a la contractació de personal investigador novell, amb el suport de la Secretaria d'Universitats i Recerca del Departament d'Empresa i Coneixement de la Generalitat de Catalunya i el Fons Social Europeu. Durant aquest període també hem tingut diferents projectes i format part del Grup de Recerca de Qualitat (SGR) i, per això, faig extensiu el meu agraïment a la Generalitat de Catalunya i a tots els membres d'aquest SGR.

Com no pot ser d'una altra manera, vull agrair als membres de la comissió de seguiment i del tribunal per la seva dedicació i temps que ha suposat formar-ne part.

Finalment i, per mi el més important, vull agrair a tota la meva família incloent els que a dia d'avui ja no hi son, als amics que són la família que s'escull i, a tota la meva gent, per haver-me ajudat a ser la persona que sóc, pel seu suport, per encoratjar-me constantment, per recolzar-me en totes les decisions, en definitiva per ajudar-me a estar avui aquí.

***-Moltes gràcies-***

## Abreviatures

6PGD: 6-fosfogluconat

6PGDH: 6-fosfogluconat deshidrogenasa

6PGL: 6-fosfogluconolactonasa

Ac: acetil

ACC: acetil-CoA-carboxilasa

ACN: acetonitril

ACHN: 1,1'-azobis(ciclohexacarbonitril)

AcOEt: acetat d'etil

AcONa: acetat de sodi

ADN: àcid desoxiribonucleic

Akt: Proteïna cinasa B

AMP: monofosfat d'adenosina

AMPc: monofosfat d'adenosina cíclic

AMPK: proteïna cinasa activada per AMP

APTS: àcid *para*-toluensulfònic

Ar: aromàtic

ARN: àcid ribonucleic

ATM: *ataxia telangiectasia mutated*

ATP: trifosfat d'adenosina

ba.: banda ampla

BINAP: 1,1'-*Bis*-naftil-2,2'-*bis*(difenilfosfina)

cat: catalític

CCF: cromatografia de capa fina

CDK: cinasa dependent de ciclina

CECC: Codi Europeu Contra el Càncer

COX: ciclooxigenasa

CRC: corba de concentració-resposta

CuMeSal: 3-metilsalicilat de coure (I)

$\delta$ : desplaçament químic

d: doblet

DCC: diclohexilcarbodiimida

DCM: diclorometà

dd: doble doblet

DME: 1,2-dimetoxietà

DMF: dimetilformamida

DMSO: dimetilsulfòxid  
E2F: factor de transcripció 2  
EC<sub>50</sub>: concentració efectiva 50  
EGF: factor de creixement epidèrmic  
EGFR: receptor del factor de creixement epidèrmic  
EM: espectrometria de masses  
EMA: *European Medicines Agency* (Agència Europea del medicament)  
eNOS: òxid nítric sintetasa endotelial  
eq: equivalents  
ESI: ionització per electrospai  
Et: etil  
EtOAc: acetat d'etil  
EtOH: etanol  
EZH2: *Enhancer of Zeste Homolog 2*  
FDA: *Food and Drug Administration* (Agència de medicaments dels Estats Units)  
g: gram  
G6P: glucosa-6-fosfat  
G6PDH: glucosa-6-fosfat deshidrogenasa  
GSH: glutatió reduït  
h: hores  
H: hexà  
HepG2: cèl·lules d'hepatòcits humans  
HER-2: receptor del factor de creixement epidermoide humà de tipus 2  
HMG-CoA: hidroximetilglutaril coenzim A reductasa  
HOBT: 1-hidroxi-1*H*-benzotriazol hidrat  
HR: receptor hormonal  
Hz: Hertz  
IC<sub>50</sub>: concentració inhibidora 50  
IE: impacte electrònic  
IL: interleucina  
IR: infraroig  
*J*: constant d'acoblament  
kHz: kilohertz  
L: litre  
LDL: *low-density lipoprotein*. Lipoproteïnes de baixa densitat  
m / z: relació massa / càrrega  
m: multiplet



M: molaritat  
MAPK: proteïna cinasa activada per mitògen  
*m*-CPBA: àcid *meta*-cloroperoxibenzoic  
MeOH: metanol  
mg: mil·ligram  
MHz: megahertz  
mL: mil·lilitre  
mmol: mil·limol  
mTor: diana de *rapamicina* en cèl·lules de mamífer  
MW ( $\mu$ W): *microwave* (microones)  
N: normalitat  
NAD<sup>+</sup>/NADH: nicotinamida adenina dinucleòtid (forma oxidada i reduïda)  
NADP: nicotinamida adenina dinucleòtid fosfat  
NADP<sup>+</sup>/NADPH: nicotinamida adenina dinucleòtid fosfat (forma oxidada i reduïda)  
NBS: *N*-bromosuccinimida  
NF- $\kappa$ B: factor de transcripció nuclear kappa tipus  $\beta$   
NIS: *N*-iodosuccinimida  
nM: nanomolar  
NO: òxid nítric  
NOE: *Nuclear Overhauser Effect*  
NOS: òxid nítric sintetasa  
Nrf2: factor nuclear 2  
OIDD: *Open Innovation Drug Discovery*  
OMS: Organització Mundial de la Salut  
p/p: relació pes/pes  
PAPR: poli-ADP-ribosil polimerasa  
PcG: *Polycomb Group Proteins*  
PCR: complex represiu *polycomb*  
Pd / C: pal·ladi sobre carboni  
PDB: *Protein Data Bank*  
p.f.: punt de fusió  
PI3K: fosfatidilinositol-3-cinasa  
PKC: proteïna cinasa C  
PKG: proteïna cinasa G  
PPh<sub>3</sub>: trifenilfosfina  
ppm: parts por milió  
PPP: via de les pentoses fosfat

pRb: proteïna del retinoblastoma  
q: quadruplet  
qt: quintuplet  
R<sub>f</sub>: factor de retenció  
RMN-<sup>13</sup>C: ressonància magnètica nuclear de carboni 13  
RMN-<sup>1</sup>H: ressonància magnètica nuclear de protó  
ROS: espècies reactives d'oxigen  
s: singlet  
SAM: S-adenosilmetionina  
S<sub>E</sub>Ar: substitució electròfila aromàtica  
SiO<sub>2</sub>: gel de sílice  
S<sub>N</sub>Ar: substitució nucleòfila aromàtica  
SP: *single point*  
STAT3: transductor del senyal i activador de transcripció 3  
t.a.: temperatura ambient  
t: triplet  
TIGAR: *TP53-inducible glycolysis and apoptosis regulator*  
TLC: *thin-layer chromatography* (cromatografia de capa fina)  
TGF-β: factor de creixement transformant de tipus β  
THF: tetrahidrofurà  
TMS: tetrametilsilà  
TNF: factor de necrosi tumoral  
UV: ultraviolat  
ν (cm<sup>-1</sup>): freqüència (centímetres elevat a la menys 1)  
VEGF: factor de creixement endotelial vascular  
W: watts  
μM: micromolar



## RESUM

Aquest treball està orientat en l'estudi de nous sistemes heterocíclics nitrogenats amb potencial activitat biològica, concretament, en la recerca de nous antitumorals per inhibició enzimàtica. S'ha descrit la implicació de múltiples dianes en el desenvolupament i progressió del càncer i, és per això, que en aquest treball s'ha centrat en la cerca de compostos capaços d'inhibir aquestes dianes, entre les quals, es troben les CDKs, la proteïna KRAS, l'EZH2 i l'enzim G6PDH, sent aquesta darrera un dels objectius fonamentals en que versa aquest treball. En aquesta tesi es cerca la preparació de nous compostos que actuïn inhibint de forma selectiva i amb el menor nombre d'efectes adversos possible, les cèl·lules canceroses actuant sobre les diferents dianes esmentades que estan implicades en les diferents etapes de la malaltia cancerosa.

S'ha dut a terme la preparació sintètica de tres sèries de compostos diferents, amb nuclis heterocíclics nitrogenats i sofrats. Els compostos obtinguts s'han preparat mitjançant reaccions clàssiques i innovadores de química orgànica i s'han purificat, posteriorment, mitjançant tècniques cromatogràfiques o bé per cristal·lització dels mateixos. La corresponent elucidació estructural s'ha dut a terme mitjançant Ressonància Magnètica Nuclear (RMN), Espectrometria de Masses (EM) i Espectroscòpia d'Infraroig (IR).

## ABSTRACT

This work has focused on the discovery of new nitrogen heterocyclic compounds with potential biological activity, specially, in the research of new enzymatic inhibitors as antitumoral drugs. It has been described the implication of multiple targets in the development and cancer progression and, for this reason, this work has focused on the inhibition of some important targets in cancer such as CDKs, KRAS, EZH2 and G6PDH, being, the last one, an important topic in this work. In this thesis, we are looking for the preparation of three series of new compounds that inhibit selectively and with less side effects, the cancerous cells through different targets implicated in cancer as it said before.

The obtained compounds have been prepared using classical and innovative organic reactions and they has purified by chromatographic methods and crystallization. The structural elucidation has been carried out by Nuclear Magnetic Resonance (NMR), Mass Spectrometry (MS) and Infrared Spectroscopy (IS).

## Índex

1.	Introducció .....	1
1.1	Química heterocíclica com a font de fàrmacs .....	1
1.1.1	Heterocicles que contenen nitrogen.....	2
1.2	Resistència i selectivitat dels quimioteràpics.....	12
1.2.1	Resistència als quimioteràpics.....	16
1.2.2	Selectivitat dels quimioteràpics .....	23
1.3	Noves dianes en el tractament del càncer .....	28
1.3.1	El cicle cel·lular i les proteïnes CDKs .....	29
1.3.2	Proteïna haspina cinasa (HASPINA) .....	40
1.3.3	KRAS .....	45
1.3.4	EZH2 ( <i>Enhancer of Zeste Homolog 2</i> ).....	49
1.3.5	Implicació de Bcl-2 en el càncer .....	56
1.4	Implicació metabòlica en el càncer .....	62
1.4.1	Metabolisme de la glucosa .....	63
1.4.2	Metabolisme del colesterol i la seva relació amb el càncer .....	75
2.	Objectius.....	85
2.1	Preparació de sistemes ■ i ■.....	85
2.2	Preparació de tieno-derivats i de ■ com a potencials inhibidors de la G6PDH.....	86
2.3	Preparació d'arilideneindolones i estudi de la seva reactivitat.....	86
3.	Discussió teòrica.....	88
3.1	Preparació de sistemes tri- i tetraarilpirrolo[2,3-d]pirimidines ( <b>2-6</b> ).....	89
3.1.1	Síntesi del nucli bicíclic de pirrolopirimidines .....	92
3.2	Preparació de ■ i ■ ( <b>7-13</b> ).....	109
3.2.1	Preparació de ■ ( <b>7-12</b> ) .....	109
3.3	Preparació d'arilideneindolones .....	120
3.4	Preparació de ■ ( <b>21-22</b> ).....	128
3.5	Activitat biològica dels compostos preparats.....	133
3.5.1	Activitat antitumoral dels compostos preparats .....	133
3.5.2	Activitat hipocolesterolemiant dels compostos preparats .....	139
4.	Part experimental.....	142
4.1	Dades generals de la part química .....	142
4.1.1	Procediment general A. Aminació de la pirimidina .....	143
4.1.2	Procediment general B. Iodació de la pirimidina .....	143
4.1.3	Procediment general C. Acoblament de Sonogashira.....	143
4.1.4	Procediment general D. Ciclació.....	144
4.1.5	Procediment general E. Acoblament de Suzuki-Miyaura .....	144
4.1.6	Procediment general F. Acoblament de Liebeskind-Srogl.....	144

4.1.7	Procediment general G. Preparació general [REDACTED]	145
4.1.8	Procediment general H. Preparació general [REDACTED]	145
4.1.9	Procediment general I. Preparació general [REDACTED]	145
4.1.10	Preparació de [REDACTED] (1)	146
4.1.11	Preparació de [REDACTED] (2)	147
4.1.12	Preparació de [REDACTED] (3a)	149
4.1.13	Preparació de [REDACTED] (3b)	150
4.1.14	Preparació de [REDACTED] (5)	152
4.1.15	Preparació de [REDACTED] (6)	154
4.1.16	Preparació de [REDACTED] (7)	155
4.1.17	Preparació de [REDACTED] (8)	157
4.1.18	Preparació de [REDACTED] (9)	158
4.1.19	Preparació de [REDACTED] (10)	159
4.1.20	Preparació de [REDACTED] (11)	161
4.1.21	Preparació de [REDACTED] (12a)	162
4.1.22	Preparació de [REDACTED] (13)	163
4.1.23	Preparació de [REDACTED] (14a)	165
4.1.24	Preparació de [REDACTED] (14b)	166
4.1.25	Preparació de [REDACTED] (15a)	168
4.1.26	Preparació de [REDACTED] (15b)	169
4.1.27	Preparació de [REDACTED] (16b)	171
4.1.28	Preparació de [REDACTED] (16a)	172
4.1.29	Preparació de [REDACTED] (17a)	173
4.1.30	Preparació de [REDACTED] (17b)	175
4.1.31	Preparació de [REDACTED] (18a)	176
4.1.32	Preparació de [REDACTED] (18b)	178
4.1.33	Preparació de [REDACTED] (19a)	179

4.1.34	Preparació de [REDACTED] (19b)	182
4.1.35	Preparació de [REDACTED] (20a)	183
4.1.36	Preparació de [REDACTED] (20b)	185
4.1.37	Preparació de [REDACTED] (21a)	186
4.1.38	Preparació de [REDACTED] (21c)	188
4.1.39	Preparació de [REDACTED] (22a)	191
4.1.40	Preparació de [REDACTED] (22c)	193
4.1.41	Preparació de [REDACTED] (22e)	195
4.1.42	Preparació de [REDACTED] (25)	197
4.1.43	Preparació de [REDACTED] (26)	198
4.1.44	Preparació de [REDACTED] (27)	199
4.1.45	Preparació de [REDACTED] (28)	202
4.1.46	Preparació de [REDACTED] (29)	204
4.1.47	Preparació de [REDACTED] (30)	205
4.1.48	Preparació de [REDACTED] (31)	206
4.1.49	Preparació de [REDACTED] (32)	207
4.1.50	Preparació de [REDACTED] (33)	209
4.1.51	Preparació de [REDACTED] (34)	210
4.1.52	Preparació de [REDACTED] (35)	212
4.1.53	Preparació de [REDACTED] (36)	213
4.1.54	Preparació de [REDACTED] (37)	215
4.1.55	Preparació de [REDACTED] (38)	216
4.1.56	Preparació de [REDACTED] (39)	217
4.1.57	Preparació de [REDACTED] (40)	218
4.1.58	Preparació de [REDACTED] (41)	219
4.1.59	Preparació de [REDACTED] (42)	220

4.1.60	Preparació de [REDACTED] (44)	221
4.1.61	Preparació de [REDACTED] (45)	223
4.1.62	Preparació de [REDACTED] (47)	224
4.1.63	Preparació de [REDACTED] (48)	225
4.1.64	Preparació de [REDACTED] (49)	227
4.1.65	Preparació de [REDACTED] (50)	229
4.1.66	Preparació de [REDACTED] (51)	230
4.1.67	Preparació de [REDACTED] (56)	231
4.1.68	Preparació de [REDACTED] (57)	233
4.1.69	Preparació de [REDACTED] (58)	234
4.1.70	Preparació de [REDACTED] (59)	236
4.1.71	Preparació de [REDACTED] (62)	238
4.1.72	Preparació de l'acetat de [REDACTED] (63)	239
4.1.73	Preparació de [REDACTED] (64a)	240
4.1.74	Preparació de [REDACTED] (64b)	242
4.1.75	Preparació de [REDACTED] (65)	243
4.1.76	Preparació de [REDACTED] (66)	245
4.1.77	Preparació de [REDACTED] (68)	247
4.1.78	Preparació de [REDACTED] (69)	249
4.1.79	Preparació de [REDACTED] (71)	251
4.1.80	Preparació de [REDACTED] (72)	252
4.1.81	Preparació de [REDACTED] (82)	253
4.2	Dades generals de la part biològica	254
5.	Conclusions	256
6.	Bibliografia	258
7.	Annexos	268



## 1. Introducció

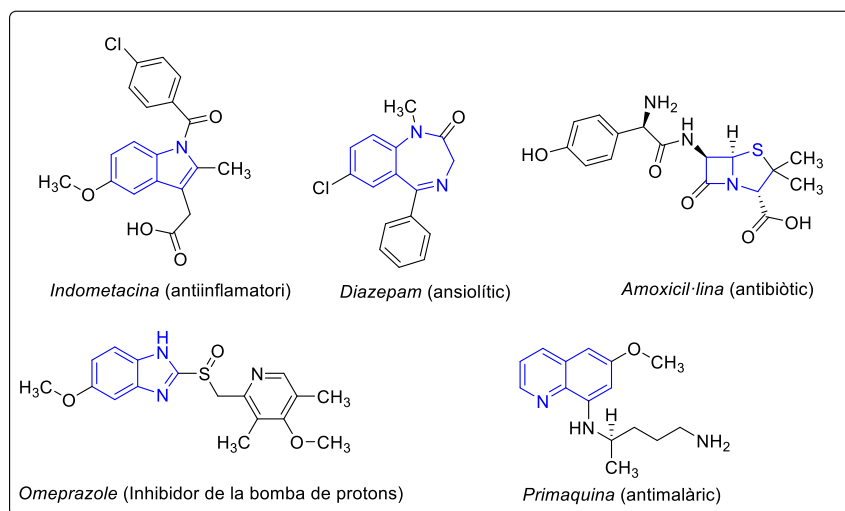
### 1.1 Química heterocíclica com a font de fàrmacs

La química heterocíclica comença als voltants de l'any 1800 com a continuació al desenvolupament de la química orgànica clàssica. Les estructures cícliques o aquelles que contenen, a més dels àtoms de carboni i hidrogen, heteroàtoms com el nitrogen, el sofre o l'oxigen, formen la química heterocíclica.<sup>1,2</sup>

Els heterocicles representen un 80% dels compostos orgànics i estan completament interconnectats amb els processos biològics. Hi ha un gran nombre de compostos naturals que són essencials per a la vida entre els que s'engloben certes vitamines, els aminoàcids, els àcids nucleics, entre d'altres substàncies que inclouen a la seva estructura fonamental un heterocicle nitrogenat.

Més del 70% dels fàrmacs existents en el mercat presenten una estructura heterocíclica, per aquesta raó convé estudiar els diferents nuclis estructurals que han donat lloc a fàrmacs precedents per poder aprofitar el coneixement en el desenvolupament de noves estructures, seguint així la metodologia del disseny racional de fàrmacs.

Es coneixen diferents classificacions dels sistemes heterocíclics, normalment es solen fer d'acord a la mida de l'anell i al tipus d'heteroàtoms presents.<sup>1,2,3,4</sup>



**Figura 1.** Exemples representatius d'heterocicles presents en fàrmacs<sup>4</sup>

<sup>1</sup> A. Katritzky. *Handbook of Heterocyclic Chemistry*. 1<sup>a</sup>Ed. Oxford: Pergamon Press, **1986**, 542 p., ISBN: 0080307264

<sup>2</sup> L. A. Paquette. *Fundamentos de Química Heterocíclica*. 1<sup>a</sup> Ed. México D.F.: Limusa, **1992**, 395 p., ISBN: 9681818334

<sup>3</sup> J.A. Joule, K. Mills, G. F. Smith. *Heterocyclic Chemistry*. 3<sup>a</sup> Ed. London: Chapman & Hall, **1995**, 516 p., ISBN:04124134003X

<sup>4</sup> M.N. Peerzada, E. Hamel, R. Bail, C.T. Supuran, A. Azam. *Pharmacol. Ther.* **2021**, 225, 107860. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2021.107860>

### 1.1.1 Heterocicles que contenen nitrogen

Els heterocicles que contenen àtoms de nitrogen són molt abundants a la natura i presenten una importància capital en el funcionament de la vida. Molts compostos heterocíclics nitrogenats son una peça clau en el desenvolupament de compostos amb interès biològic i farmacèutic i han sigut àmpliament estudiats per la química orgànica amb aquest propòsit. En aquest grup, podem destacar compostos que presenten nuclis estructurals simples com el pirrole, la pirimidina o bé compostos heterocíclics condensats més complexos, com poden ser les pirrolopirimidines, les pirrolopirazines o les quinolines (Figura 2). Aquests darrers formen part de diversos productes naturals i han constituït el nucli estructural de diversos fàrmacs i, per això, constitueixen una font d'estudi per desenvolupar-ne de nous aprofitant el coneixement que es té sobre ells.<sup>5,6</sup>

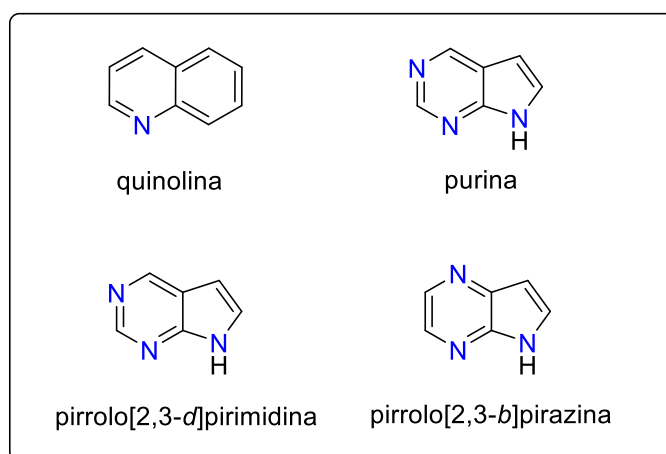


Figura 2. Exemples representatius ds sistemes heterocíclics nitrogenats

#### 1.1.1.1 Estudi de les purines i derivats d'aquestes

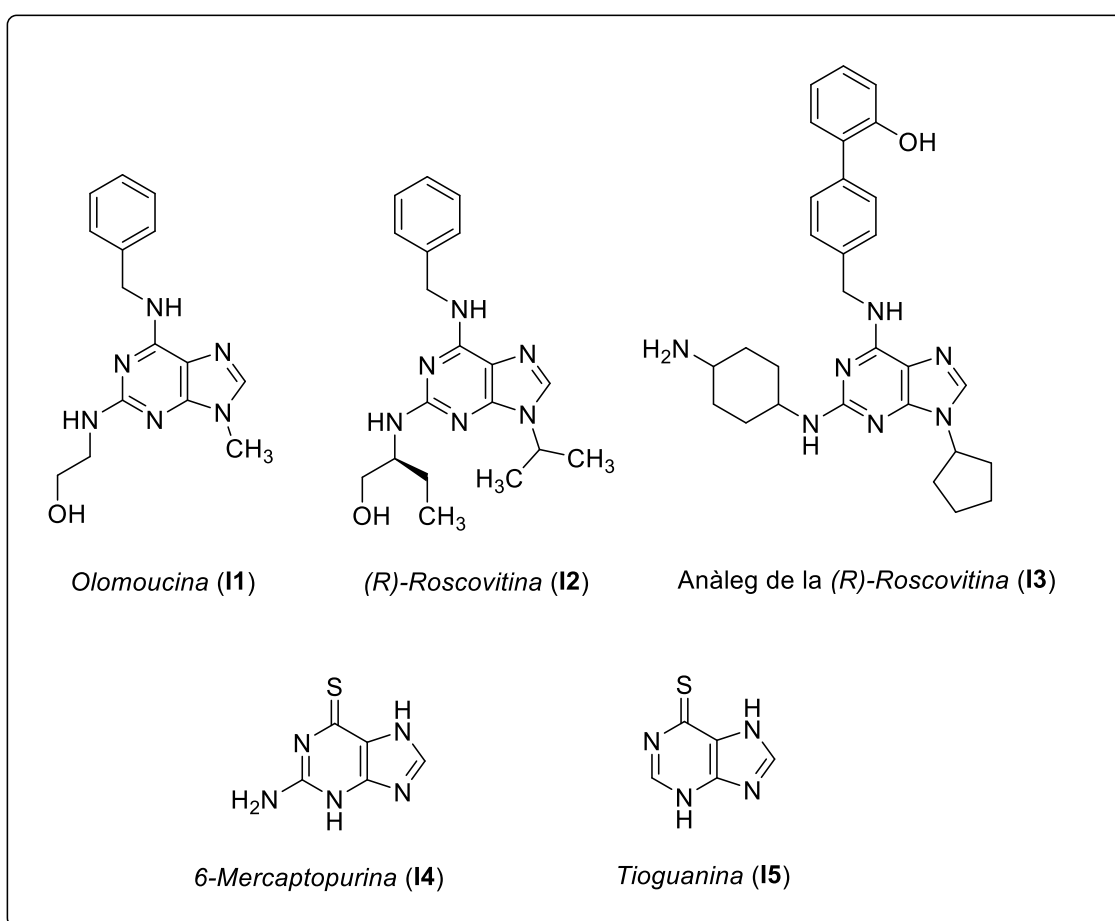
Les bases nitrogenades són el component bàsic dels àcids nucleics que conformen el material genètic dels organismes vius, com és l'ADN. Aquestes bases, són de dos tipus atenent a la seva estructura química, les purines (bicíclics) i les pirimidines (monocíclics).

L'estructura de les purines presenta un nucli heterocíclic aromàtic que consta d'una unitat de pirimidina condensada amb un nucli d'imidazole (Figures 2 i 4). Són compostos molt abundants a la natura, que presenten un caràcter bàsic i poden existir en dues formes tautomèriques. Mostren la capacitat d'unir-se fortament als plecs hidrofòbics i

<sup>5</sup> K. V. Rao, D. W. Renn. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1963**, 161, 77-79.

<sup>6</sup> E. C. Taylor, D. G. Kuhnt, C. Shih, G. B. Grindey, (Princeton University, USA), EP432677A1, **1991**, *Chem. Abstr.* **1991**, 115, 256638.

d'inhibir un gran nombre d'enzims claus. Entre els primers fàrmacs antitumorals descoberts, es troben la *6-mercaptapurina* i la *tioguanina* que són purines modificades que contenen un àtom de sofre a la seva estructura i que s'utilitzen com a inhibidors del metabolisme d'àcids nucleics (antimetabòlits) en el tractament de la leucèmia infantil.<sup>7,8</sup> Tanmateix,<sup>9</sup> aquests compostos tenen certes limitacions clíniques al presentar una baixa biodisponibilitat, una alta toxicitat i la capacitat de desenvolupar fàcilment resistència en les cèl·lules tumorals. Per altra banda, trobem una sèrie d'anàlegs preparats posteriorment i, que s'utilitzen en la practica clínica com a inhibidors de cinases. Entre aquests compostos, es troben la *roscovitina* (Seliciclib®), l'*olomoucina* i d'altres anàlegs d'aquestes darreres, que actuen inhibint les CDKs (Figura 3).<sup>9,10</sup>



**Figura 3.** Exemples representatius de derivats de purines<sup>9,10</sup>

<sup>7</sup> R. Shierpe, M. Noyong, U. Simon, D. Aguayo, J. Huerta, M. J. Kogan, N. Yutronic. *Carbohydr. Polym.* **2017**, *177*, 22-31. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.carbpol.2017.08.102>

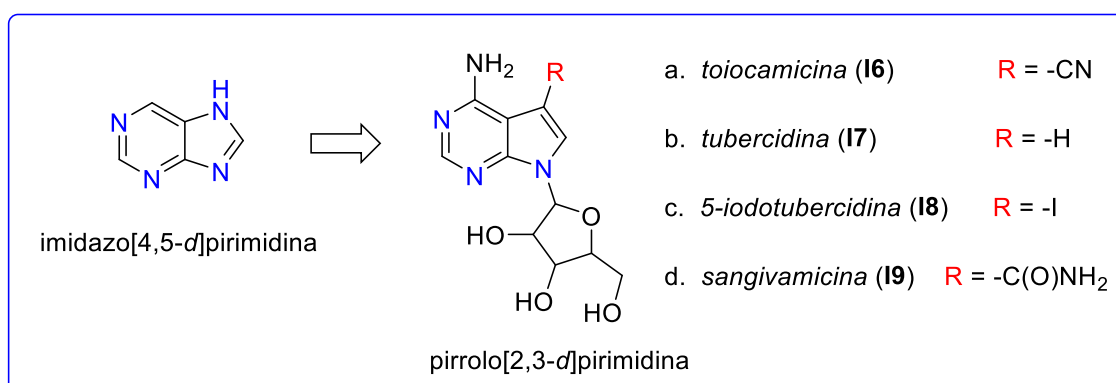
<sup>8</sup> H. Atapour-Mashhad, Z. Tayarani-Najaran, A. Davoodnia, R. Moloudi, S. H. Mousavi. *Drug Chem. Toxicol.* **2011**, *34*, 271-276.

<sup>9</sup> K. V. Rao, D. W. Renn. *Antimicrob. Agents Chemother.* (1961-70) **1963**, 77-79.

<sup>10</sup> J. Davoll. *J. Chem. Soc. (Resumed)*. **1960**, 131-138, (b) (Wellcome Foundation Ltd.), GB812366, 1959, *Chem. Abstr.* **1960**, *54*, 2370.

Paral·lelament, hi ha una sèrie de purines com aglicons unides a pentoses que presenten un gran interès en terapèutica. Per exemple, destaquen la *clofarabina* (Clolar®) o la *fludarabina* (Fludara®) que són fàrmacs ja comercialitzats i emprats en la pràctica clínica com a antimetabòlits de nucleòsids.

Per altra banda, es troben les 7-deazapurines, també conegudes com a pirrolo[2,3-*d*]pirimidines que es poden considerar modificacions senzilles de les purines clàssiques on s'ha substituït l'àtom de nitrogen de la posició 7 per un grup -CH. La seva recerca va començar a l'any 1956 amb el descobriment de l'antifúngic i antibiòtic *toiocamicina*, per part del grup del professor Shimaoka. L'any 1957, Suzuki presenta la *tubercidina* com un potent antibiòtic natural pel tractament de la tuberculosi<sup>11</sup> i, més tard, l'any 1963, Rao i col. confirmen l'estructura i l'activitat antitumoral de la *sangivamicina* sent aquesta sensible a les cèl·lules de càncer d'úter<sup>12</sup>. Per altra banda, trobem la *5-iodotubercidina* que és un anàleg de la *tubercidina* que presenta un iode a la posició 5 enlloc de l'hidrogen que presenta aquesta darrera. La *5-iodotubercidina* ha demostrat ser activa front diferents cinases entre les que es troben la CDK 9 i la haspina cinasa (Figura 4).<sup>13,14</sup>



**Figura 4.** Estructura química de les purines (a l'esquerra) i diferents pirrolo[2,3-*d*]pirimidines d'origen natural (a la dreta)<sup>11,12,15</sup>

<sup>11</sup> K. Anzai, G. Nakamura, S. Suzuki. A new antibiotic, tubercidina. *J. Antibiot. (Tokyo)*. **1957**, 10, 201-204.

<sup>12</sup> B. K. Bhattacharya, T. S. Rao, G. R. Revankar. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*. **1995**, 1543-1550.

<sup>13</sup> T. E. Renau, L. L. Wotring, J. C. Drach, L. B. Townsend. *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 873-880. DOI: <https://doi.org/10.1021/jm950444j>

<sup>14</sup> H. Nishimura, K. Katagiri, K. Sato, M. Mayama, N. Shimaoka. *J. Antibiot. Ser. A* **1956**, 9, 60-62

<sup>15</sup> R. L. Tolman, R. K. Robins, L. B. Townsend. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 524-526.

Diversos compostos de síntesi que contenen l'esquelet pirrolo[2,3-*d*]pirimidines són coneguts per les seves propietats antitumorals. L'any 1991, el grup de Taylor va presentar el *premetrexed* que posteriorment fou avaluat clínicament i comercialitzat pel laboratori Eli Lilly per al tractament de diferents carcinomes pulmonars. Posteriorment, l'any 2011, el grup de Mousavi va presentar diferents deazapurines tetrasubstituïdes amb activitat citotòxica sobre el càncer d'úter.<sup>8</sup>

Per altra banda, els derivats de pirrolopirimidines que presenten grups arils en diferents posicions constitueixen nanopartícules orgàniques fluorescentes (*Fluorescent Organic Nanoparticles, FONs*).<sup>16,17</sup> Alguns d'aquests compostos constitueixen veritables grups cromòfors i emeten a longituds d'ona situades entre la llum blava i la ultraviolada, fet que fa que tinguin possibilitat d'aplicació en diagnòstic per la imatge en algunes malalties.

Per altra banda, hi ha una sèrie d'anàlegs de les pirrolopirimidines amb nuclis estructurals similars al d'aquestes (Figura 5). En aquest cas, s'han fet diferents farmacomodulacions aprofitant la bioisosteria clàssica que existeix entre l'NH= i el CH= en estructures cícliques que permeten formar diferents isòmers constitucionals amb unes característiques fisicoquímiques similars. Aquesta aproximació, ha obert la possibilitat de desenvolupar diferents anàlegs estructurals de la purina amb potencial activitat biològica, aprofitant el coneixement de la química d'aquests compostos i adaptant-se a la diana sobre la que interessa actuar. Aquests nuclis estructurals tenen representants que mostren activitat sobre diferents dianes biològiques d'utilitat per al tractament del càncer, la hipercolesterolèmia familiar, certes malalties inflamatòries, l'Alzheimer o inclús algunes malalties tropicals. Aquesta acció la duen a terme actuant sobre certes dianes biològiques entre les que es troben les CDKs, la SyK, la JAK, la haspina cinasa o la PCSK9, que es troben implicades en les malalties abans esmentades.<sup>18,19</sup>

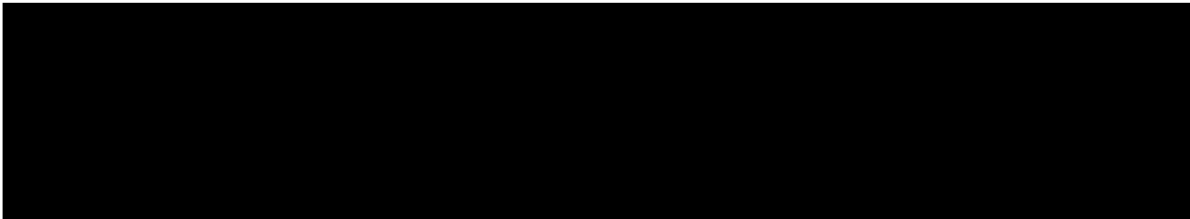
---

<sup>16</sup> L. Skardžiūtė, K. Kazlauskas, J. Dodonova, J. Bucevičius, S. Tumkevičius, S. Juršėnas. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 9566-9572.

<sup>17</sup> S. Tumkevičius, J. Dodonova, K. Kazlauskas, V. Masevicius, L. Skardziute, S. Jursenas. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3902-3906.

<sup>18</sup> L. Navarro. *Síntesis de nuevos compuestos con potencial actividad antitumoral y/o antiinflamatoria*. Tesis doctoral. Universitat de Barcelona, **2018**

<sup>19</sup> E. Lizano. *Design and synthesis of heterocyclic compounds potentially antitumor by enzymatic inhibition*. Tesis doctoral. Universitat de Barcelona, **2020**



**Figura 5.** Estructura química de la purina i diferents anàlegs estructurals d'aquesta<sup>19</sup>

#### 1.1.1.1.1 Aplicacions terapèutiques de les pirrolopirimidines

El nucli de pirrolopirimidina, com ja s'ha comentat, és un nucli aromàtic amb un gran potencial terapèutic. A la bibliografia s'han descrit diversos compostos amb activitat antibiòtica i antitumoral i en el nostre grup de recerca, prèviament, s'han descrit diferents compostos amb aquest nucli que han presentat múltiples activitats biològiques en estudis duts a terme per els laboratoris Eli Lilly. Concretament, alguns compostos desenvolupats al nostre grup de recerca han presentat activitat front a la proteïna PCSK9, presentant una forta inhibició d'aquesta i constituint així una nova oportunitat en el tractament de certes dislipèmies com és el cas de la hipercolesterolèmia familiar congènita (Taula 1) o com a co-adjuvant en el tractament del càncer.<sup>20,21</sup>

Posteriorment, en el nostre grup de recerca i amb diferents col·laboracions, s'han dut a terme estudis de modelització molecular per tal de poder dissenyar noves estructures i optimitzar l'activitat biològica d'aquests compostos.

Per altra banda, a més d'inhibir la proteïna PCSK9, alguns compostos de tipus pirrolopirimidines han mostrat activitat inhibidora de CDKs, d'IL-17 i de la proteïna Tau.<sup>18,19,22,23,24,25,26</sup>

**Taula 1.** Taula on s'exemplifiquen algunes pirrolopirimidines preparades en el nostre laboratori amb llur inhibició front PCSK9 en cèl·lules HEpG2, assajos realitzats per Eli Lilly

<sup>20</sup> C.R. Coxon, E. Anscombe, S. J. Harnor et al. *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 1746-1767. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b01254>

<sup>21</sup> T. Adon, D. Shanmugarajan, H. Y. Kumar. *RSC. Adv.* **2021**, *11*, 29227-29246. DOI: 10.1039/D1RA03820F

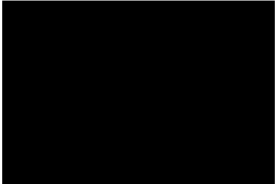

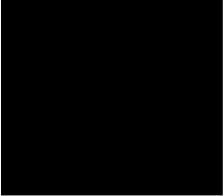
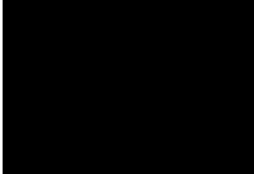
<sup>22</sup> G. Lambert, B. Sjouke, B. Choque, J. J. Kastelein, G. K. Hovingh. *J. Lipid Res.* **2012**, *53*, 2515-2524.

<sup>23</sup> M. Abifadel, M. Varret, J. P. Rabès, D. Allard, K. Ouguerram, M. Devillers, C. Cruaud, S. Benjannet, L. Wickham, D. Erlich, A. Derré, L. Villéger, M. Farnier, I. Beucler, E. Bruckert, J. Chambaz, B. Chanu, J. M. Lecerf, G. Luc, P. Moulin, J. Weissenbach, A. Prat, M. Krempf, C. Junien, N. G. Seidah, C. Boileau. *Nat. Genet.* **2003**, *34*, 154-156.

<sup>24</sup> S. Poirier, G. Mayer, *Drug Des. Devel. Ther.* **2013**, *7*, 1135-1148.

<sup>25</sup> J. C. Cohen, E. Boerwinkle, T. H. Mosley, H. H. Hobbs. *N. Engl. J. Med.* **2006**, *354*, 1264-1272.

<sup>26</sup> M. Benn, B. G. Nordestgaard, P. Grande, P. Schnohr, A. Tybjaerg-Hansen. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2010**, *55*, 2833-2842.

Inhibició PCSK9			
	Estructura	Primari SP	Primari CRC
		AlphaLisa Huh Sp	Basal PCSK9 HepG2
		%Inhib. a 5 $\mu$ M	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
I10		98	1,7
I11		100	-
I12		95	-
I13		81	24,6

#### 1.1.1.1.2 Potencials aplicacions tecnològiques de les pirrolopirimidines

Els compostos fluorescents on podem incloure algunes pirrolopirimidines arilades tenen una potencial aplicabilitat en el diagnòstic per la imatge. La seva utilitat per a l'estudi de processos biològics en organismes, fins i tot *in vivo*, permet obtenir informació des del punt de vista d'estudis biomèdics o de diagnòstic mèdic d'una malaltia. Al ser molècules d'estructura petita poden accedir a l'interior de la cèl·lula i fins i tot poden unir-se a anticossos o d'altres estructures biològiques, la qual cosa, permet que puguin tenir múltiples aplicacions tant en medicina com en farmàcia.<sup>27,28</sup>

Aquests compostos poden actuar com a nanopartícules orgàniques fluorescents (FONs) d'alta eficàcia. Per altra banda, els que no presenten una estructura plana i contenen grups voluminosos, poden constituir agregats amorfs amb interaccions intermoleculares febles que poden promoure propietats AIE (*Aggregation Induces Emission*). Aquestes

<sup>27</sup> E. D. Aydin, C. R. E. de Oliveira, A. J. H. Goddard. *Med. Phys.* **2002**, 29, 2013- 2023.

<sup>28</sup> A. T. N. Kumar, S. B. Raymond, G. Boverman, D. A. Boas, B. J. Bacskai. *Opt. Express.* **2006**, 14, 12255-12270.

proprietats els hi confereix certes aplicacions com a substrats per a l'ADN per poder marcar àcids nucleics.<sup>29,30</sup>

Per altra banda, aquestes pirrolo[2,3-*d*]pirimidines també poden emprar-se com a sistema supramolecular que permeti, a través d'enllaços d'hidrogen, millorar les interaccions entre les diferents fases. Les aplicacions dels complexos formats DAN-DeUG son l'adhesió de polímers a diferents tipus de vidre i reforçar els compostos de fibra de vidre.<sup>31,32,33</sup>

També, s'ha determinat la fluorescència de les sèries de pirrolopirimidines arilades. Els compostos fluorescents es poden descriure en termes d'eficiència del procés fluorescent com son el rendiment quàntic ( $\Phi$ ), que és la relació entre el número de molècules que emeten fluorescència respecte del número total de molècules excitades, és a dir, la relació entre els fotons emesos com a fluorescència respecte dels fotons absorbits i, es defineix matemàticament, tal que:

$$\Phi = \frac{\text{fotons emesos}}{\text{fotons absorbits}} \quad \text{Equació 1}$$

També, es pot determinar el temps de vida fluorescent ( $\tau$ ), que és el temps que la molècula es manté en estat d'excitació abans d'emetre un fotó i, en aquest cas, matemàticament es defineix com a:

$$\tau = \frac{1}{Kf + Knr + Kq} \quad \text{Equació 2}$$

Els resultats d'aquests assajos indiquen una fluorescència notable per part de la sèrie de les [redacted], per part de les [redacted] i, pel que fa a les [redacted] **I15**, **I16** i **I17**, presenten una fluorescència molt superior a l'esperada (Taula 2).

---

<sup>29</sup> A. T. N. Kumar, S. B. Raymond, B. J. Bacskai and D. A. Boas, *Opt. Lett.* **2008**, 33, 470-472.

<sup>30</sup> L. Skardziute, K. Kazlauskas, J. Dodonova, J. Bucevicius, S. Tumkevicius, S. Jursenas. *Tetrahedron* **2013**, 69, 9566-9572.


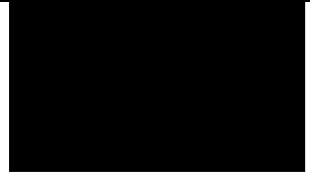
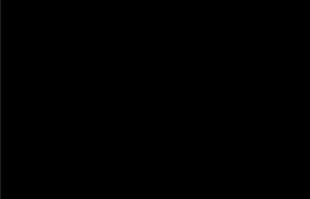

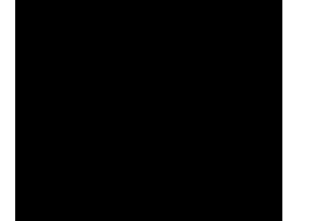

<sup>31</sup> S. Tumkevicius, J. Dodonova, K. Kazlauskas, V. Masevicius, L. Skardziute, S. Jursenas *Tetrahedron* **2010**, 51, 3902-3906.

<sup>32</sup> C. A. Anderson, A. R. Jones, E. M. Briggs, E. J. Novitsky, D. W. Kuykendall, N. R. Sottos, S. C. Zimmerman. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 7288-7295.

<sup>33</sup> S. E. Braslavsky, K. N. Houk. Glossary of terms used in photochemistry. *Pure and applied Chemistry. IUPAC.* **1998**, 60, 1055-1106.



**Taula 2.** Resultats experimentals de fluorescència de les pirrolopirimidines **I14-I19**:

	<b>Compost</b>	$\lambda_{\text{abs}}$ [nm] ( $\epsilon / 10^7 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ )	$\lambda_{\text{em}}$ [nm]	$\Phi_f$
<b>I14</b>		352 (1,07)	476	0,40
<b>I15</b>		358 (1,46)	446	1,22
<b>I16</b>		355 (2,34)	435	1,36
<b>I17</b>		348 (1,60)	429	1,25
<b>I18</b>		327 (1,16)	439	0,59
<b>I19</b>		335 (0,61)	458	0,56

### 1.1.1.2 Estudi de les quinolines i derivats d'aquestes

La quinolina o benzo[*b*]piridina és un compost heterocíclic aromàtic nitrogenat constituït per dos anells hexagonals condensats, un de benzè i l'altre de piridina (Figura 2). Va ser descoberta l'any 1834 en el quitrà de carbó i, a l'actualitat, s'obté correntment per síntesi química mitjançant la síntesi d'Skraup a partir de l'anilina o mitjançant altres metodologies sintètiques com poden ser la síntesi de Doebner-Von Miller, la reacció de Friedlander o la síntesi de Combes. Tant la quinolina com els seus derivats tenen una gran importància industrial i com a nucli estructural en el desenvolupament d'un gran nombre de fàrmacs. Des del punt de vista químic, és una base terciària feble que pot formar sals en presència de medi àcid i mostra una reactivitat similar al benzè i la piridina, participant en reaccions de substitució nucleòfila aromàtica ( $S_NAr$ ) i de substitució electròfila aromàtica ( $S_EAr$ ).

El nucli estructural de quinolina apareix en un gran nombre de productes naturals com els alcaloides del gènere *Cinchona* i en altres compostos que presenten activitat biològica. Es coneixen compostos derivats de quinolina que actuen com antitumorals, antibiòtics, antifúngics, antipalúdics, antivírics, antihelmíntics, antiinflamatoris i cardiotònics.<sup>1,2,3,34</sup>

#### 1.1.1.2.1 Quinolines amb activitat antitumoral

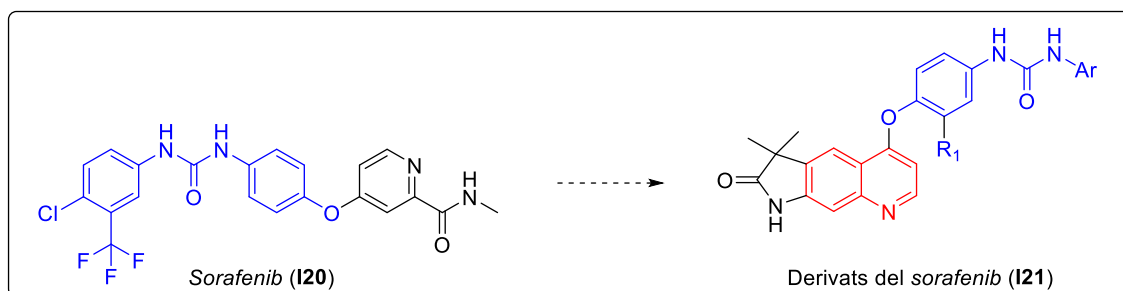
Es troben descrites a la bibliografia un gran nombre de quinolines que presenten activitat antitumoral i que es fan servir en la pràctica clínica amb aquesta finalitat. Algunes amidoanilinoquinolines actuen com antitumorals a l'inhibir la cinasa CSF-1R. Per altra banda, certs derivats de la 4-hidroxiquinolina mostren activitat inhibidora de la histona acetiltransferasa (HAT) mentre que algunes 3-cinaoquinolines inhibeixen diferents receptors de factors de creixement. També, s'han descrit 4-anilinoquinolines que actuen com inhibidores de tirosina cinases i algunes quinolines que presenten un àcid carboxílic al seu nucli estructural han mostrat activitat antitumoral actuant sobre el metabolisme, concretament, inhibint els factors de creixement de tipus insulina. Finalment, s'han obtingut una sèrie de derivats de quinolina per modificació estructural del *sorafenib* que presenten activitat antitumoral actuant com inhibidors selectius de la cinasa *Raf* (Figura 6).<sup>32,35,36</sup>

---

<sup>34</sup> M. Sainsbury. *The Royal Society of Chemistry*. **2001**. ISBN: 0854046526

<sup>35</sup> Y. B. Rajesh. *Quinoline Heterocycles: Synthesis and Bioactivity*. **2018**. DOI: 10.5772/intechopen.81239

<sup>36</sup> Y. Li, X. Shi, N. Xie, Y. Zhao, S. Li. *Med. Chem. Commun.* **2013**, 4, 367-370. DOI: 10.1039/c2md20275a



**Figura 6.** Nucli estructural quinolínic de diferents derivats del *sorafenib* (a la dreta) dissenyats a partir d'aquest (a l'esquerra)

### 1.1.1.2.2 Quinolinones

Les 2-quinolinones representen una classe important d'heterocicles que formen part de molts productes naturals on destaquen els alcaloides i, d'un gran nombre de substàncies biològicament actives. També, formen part d'un gran nombre de fàrmacs de l'arsenal terapèutic actual on es troben molts compostos que contenen aquest nucli i que presenten activitat antivírica, antibiòtica, antihipertensiva o antitumoral.

Cal destacar alguns prototips de compostos que contenen aquest nucli i que tenen activitat front a diferents cinases en el tractament del càncer. Per exemple, hi ha una 3,4-diarilquinolinona (**I26**) que conté un nucli de piridina a la seva estructura que constitueix un prototip prometedora al presentar una elevada activitat i selectivitat front a la cinasa p38 $\alpha$ MAP amb una IC<sub>50</sub> = 1,8  $\mu$ M (Figura 7).

Paral·lelament, tal i com s'ha descrit en els derivats de purines, es coneixen quinolinones que són emprades com a nucli estructural en síntesi orgànica i en el desenvolupament de sistemes fluorescents per al diagnòstic mèdic.<sup>32,33,34,37,38,39</sup>

<sup>37</sup> W. Wang, X. Peng, X. Qin, X. Zhao, C. Ma, C. Tu, Z. Xu. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 5, 2835-2841. DOI: 10.1021/jo5027673 *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 2835-2841.

<sup>38</sup> H. M. Hassanin, W. R. Abd Elmoneam, M. A. Mostafa. *Med. Chem. Res.* **2018**, *28*, 28-38. DOI: doi.org/10.1007/s00044-018-2259-9

<sup>39</sup> T. Shiro, T. Fukaya, M. Tobe. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *80*, 2835-2841. DOI: https://doi.org/10.1021/jo5027673



diferent ordre segons sigui necessari per reduir la mida del tumor a resseccionar o bé per destruir les cèl·lules impossibles de tractar quirúrgicament, com passa freqüentment en la metàstasi.<sup>40,41</sup>

En l'actualitat, s'utilitzen més de 100 fàrmacs diferents en la quimioteràpia del càncer. Malgrat que no hi ha un criteri clarament definit per classificar-los, tradicionalment, s'han classificat en funció del seu nivell d'actuació dins del cicle cel·lular (Taula 3). Tanmateix, aquesta classificació no és absoluta i, alguns fàrmacs poden actuar mitjançant diferents mecanismes i, en alguns casos, aquest no es coneix amb exactitud. A grans trets, es poden diferenciar en: <sup>40,41</sup>

- *Fàrmacs sense especificitat de fase:*<sup>40</sup> Aquests, no actuen en una fase concreta del cicle cel·lular, sinó que poden alterar les funcions de la cèl·lula en qualsevol fase. Aquests fàrmacs són sovint efectius front a tumors de creixement lent i presenten una resposta lineal, és a dir, a major dosi administrada, major és la fracció de cèl·lules mortes. Podem detallar en aquest grup, dos subgrups específics:
  - *Fàrmacs específics de cicle:* Actuen sobre les cèl·lules en divisió en qualsevol fase del cicle cel·lular. Per exemple, els agents alquilants.
  - *Fàrmacs no específics de cicle:* Actuen sobre les cèl·lules en repòs, per exemple, els antibiòtics citostàtics com la *bleomicina* i els inhibidors d'haspina.
- *Fàrmacs específics de fase:*<sup>40</sup> Aquests fàrmacs actuen en fases específiques com a la fase de síntesi de l'ADN (S) o la de mitosi (M). Presenten un límit en la capacitat de matar cèl·lules, tanmateix, aquets agents terapèutics són més efectius front a tumors que tenen una gran capacitat de proliferació i creixement.

---

<sup>40</sup> M. C. Gamundi et al. *Medicamentos citostáticos*. 3ª Ed. **2006**, Madrid: SEFH. ISBN 8468956198

<sup>41</sup> Guia Farmacoterapèutica de l'ICS. *Institut Català de la Salut*. **2017**. Disponible a: [http://ics.gencat.cat/web/.content/Documents/assistencia/gpc/Guia\\_farmacs\\_2020.pdf](http://ics.gencat.cat/web/.content/Documents/assistencia/gpc/Guia_farmacs_2020.pdf) [Consultat: 16 de juliol de 2022].

**Taula 3.** Taula on es recullen alguns antineoplàstics en funció de la fase del cicle cel·lular on actuen<sup>41</sup>

<b>Fases</b>	<b>Actuen en fases específiques del cicle cel·lular</b>	<b>Actuen al llarg del cicle</b>
<b>Fase G<sub>0</sub></b> (o de repòs)	La majoria de cèl·lules són refractàries a la quimioteràpia	
<b>Fase G<sub>1</sub></b> (fase post-mitòtica o pre-sintètica)	<i>L-Asparaginasa</i>	<b>Agents alquilants</b> <i>Ciclofosfamida</i> <i>Clorambucil</i> <i>Nitrososurees</i> <i>Dacarbazina</i> <i>Tiotepa</i>  <b>Complexes de platí</b> <i>Cisplatí</i> <i>Carboplatí</i>  <b>Antibiòtics quimioteràpics</b> <i>Doxorubicina</i> <i>Daunorubicina</i> <i>Mitoxantrona</i>
<b>Fase S</b> (síntesi d'ADN)	<b>Antimetabòlits</b> <i>Metotrexat</i> <i>Citarabina</i> <i>5-fluorouracil*</i> <i>Floxuridina*</i> <i>6-Mercaptopurina</i> <i>Gemcitabina</i> <i>Hidroxiurea</i> <i>Procarbazina</i> <i>Hexametilmelamina</i> <i>Irinotecan</i> <i>Topotecan</i>	
<b>Fase G<sub>2</sub></b> (fase pre-mitòtica o post-sintètica)	<i>Bleomicina</i> <i>Etopòsid</i> <i>Tenipòsid</i>	-
<b>Fase M</b> (mitosi: període de divisió cel·lular)	<i>Vincristina</i> <i>Vinblastina</i> <i>Docetaxel</i> <i>Paclitaxel</i>	-

\*5-fluorouracil-floxuridina: alguns autors els consideren medicaments no específics de fase del cicle cel·lular.

Es coneixen diferents tipus de quimioteràpics en funció de la seva acció farmacològica i la seva estructura química (Taula 4), entre els que, se'n destaquen els següents:<sup>40-42</sup>

- *Antimetabòlits*: Actuen durant la fase S del cicle cel·lular, és a dir, durant la síntesi de l'ADN. En aquest grup de substàncies mutagèniques es troben, per exemple, el 5-fluorouracil.<sup>43</sup>
- *Inhibidors de les topoisomerases*: Aquests fàrmacs actuen específicament durant la replicació de l'ADN a la fase S del cicle cel·lular. Concretament inhibeixen l'enzim topoisomerasa (hi han les topoisomerases I i II). En aquest grup hi ha fàrmacs com l'*irinotecan*, que és un inhibidor de la topoisomerasa I.<sup>43</sup>

<sup>42</sup> J. Florez. *Farmaología Humana*. 3ª Ed. Barcelona: Masson, 1998. 1301 p., ISBN: 8445806130

<sup>43</sup> A. Herrera-Gómez, S. A. Namendys-Silva, A. Meneses-García. Manual de Oncología. 6ª Ed. México D.F. 2017. ISBN: 9781456254711

- *Inhibidors de la tubulina*: Aquests compostos actuen sobre la mitosi de les cèl·lules (fase M del cicle cel·lular) evitant així la formació del fus mitòtic a l'estabilitzar els microtúbuls, la qual cosa, impedeix la despolimerització necessària perquè es dugui a terme la mitosi. En aquest grup hi trobem fàrmacs com el *paclitaxel*.<sup>43</sup>
- *Agents alquilants*: Són fàrmacs que actuen en diferents etapes, alquilant (transferint grups alquil) a les bases nitrogenades. En aquest grup es troben fàrmacs com, per exemple, la *ciclofosfamida* o el *cisplatí*.<sup>43</sup>
- *Agents intercalants i d'unió al solc*: Aquest grup inclou diversos compostos que tenen la capacitat d'intercalar-se amb la doble hèlix de l'ADN formant adductes i donant lloc a una estructura planar. En aquest grup, trobem quimioteràpics com la *doxorubicina*.<sup>43</sup>
- *Fàrmacs antiangiogènics*: Són fàrmacs que actuen bloquejant la formació de nous vasos sanguinis necessaris per satisfer l'alta demanda d'oxigen i nutrients que tenen les cèl·lules canceroses. En aquest grup terapèutic es troben compostos com la *talidomida*, el *sorafenib* i alguns anticossos monoclonals com el *bevacizumab*.<sup>43,44</sup>

**Taula 4.** Taula on s'exemplifiquen alguns antineoplàsics en funció del seu mecanisme d'acció i llur estructura química<sup>41</sup>

<b>Agents alquilants</b>	Mostasses nitrogenades	<i>Ciclofosfamida</i> <i>Clorambucil</i> <i>Trofosfamida</i>
	Nitrosourees	<i>Carmustina</i> <i>Estreptozocina</i>
	Etilenimines i metilmelamines	<i>Tiotepa</i>
	Alquilsulfonats	<i>Busulfan</i>
	Triazens	<i>Dacarbazina</i>

<sup>44</sup> M. Berretta, L. Rinaldi, F. Di Benedetto, A. Lleshi, V. De Re, G. Facchini, P. De Paoli, R. Di Francia. *Front. Pharmacol.* **2016**, 7: 428. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00428>

<b>Antimetabòlits</b>	Antagonistes de pirimidines	<i>Floxuridina</i> <i>Gemcitabina</i> <i>Florafur</i> <i>5-fluorouracil</i>
	Antagonistes de purines	<i>Tioguanina</i> <i>Azatioprina</i> <i>Mercaptopurina</i>
	Antagonistes d'adenosina	<i>Fludarabina</i> <i>Pentostatina</i>
	Antagonistes de l'àcid fòl·lic	<i>Metotrexat</i> <i>Trimetrexat</i>
<b>Complexes de platí</b>		<i>Carboplatí</i> <i>Cisplatí</i> <i>Oxaliplatí</i>
<b>Antibiòtics citostàtics</b>	Antraciclins	<i>Daunorubicina</i> <i>Doxorubicina</i> <i>Epirubicina</i> <i>Mitoxantrona</i>
	Altres	<i>Bleomicina</i> <i>Mitomicina C</i> <i>Milramicina</i>

### 1.2.1 Resistència als quimioteràpics

Malgrat la gran importància de la quimioteràpia en el tractament del càncer, aquesta presenta una sèrie d'inconvenients inherents al seu mecanisme d'acció i a l'adaptació de les cèl·lules canceroses.

Cada any es descriuen, aproximadament, 500.000 nous casos de càncers resistents a fàrmacs i que el 90% del fracàs terapèutic amb quimioteràpics està relacionat amb aquesta resistència a fàrmacs (*Multidrug Resistance*, MDR). Per entendre en que fracassa el tractament quimioteràpic és imprescindible conèixer el mecanisme general de la resistència als fàrmacs. Freqüentment, aquesta resistència es divideix en dues



categories, la resistència intrínseca que existeix abans de la quimioteràpia i la resistència adquirida que és induïda pels propis quimioteràpics.<sup>45,46</sup>

### 1.2.1.1 Resistència intrínseca

La resistència intrínseca es defineix com la resistència innata que existeix abans de que el pacient estigui exposat al fàrmac i suposa una pèrdua en la eficàcia d'aquest. Aquesta resistència pot ser causada per diferents factors, entre els quals, es destaquen els següents:<sup>43,44,47</sup>

- Mutacions genètiques ja existents o inherents de l'individu que suposa que en la majoria dels tumors hi hagi una pèrdua en la capacitat de resposta del fàrmac sobre les cèl·lules canceroses. Aquest tipus de mutació és molt freqüent en les cèl·lules de càncer de mama triple negatiu i afecta tant a la quimioteràpia clàssica com als fàrmacs de teràpia dirigida.
- La heterogeneïtat dels tumors condicionada per subpoblacions de cèl·lules insensibles a certs fàrmacs de forma pre-existent, com és el cas de les cèl·lules mare canceroses. En aquest cas s'esdevé un fracàs terapèutic com a conseqüència de que certes cèl·lules no responen al fàrmac.
- Activació de vies intrínseques que permeten defensar a l'organisme i a les cèl·lules tumorals front diferents xenobiòtics com els fàrmacs.

La resistència intrínseca als fàrmacs pot donar-se a les cèl·lules canceroses abans de que hi hagi exposició al fàrmac com a conseqüència de mutacions de gens implicats en el creixement i/o l'apoptosi de les cèl·lules canceroses. Per exemple, s'ha descrit una pitjor resposta al tractament amb *cisplatí* en pacients amb càncer gàstric a causa d'una sobre-expressió de *HER2*. L'increment en l'expressió del gen *HER2* promou que es sobre-expressi el factor de transcripció *Snail*, induint canvis morfològics similars a la transició epitelial-mesenquimàtica (EMT), que fa que les cèl·lules canceroses siguin més resistents. A més, s'ha observat que els pacients doblement positius per *HER2 / Snail*

---

<sup>45</sup> M. F. Loke, A. Hanafi. *Encyclopedia of Bioinformatics and Computational Biology*. **2019**, 3, 926-931.

<sup>46</sup> L. Hazlehurst, M. Hacker. *Pharmacology. Principles and Practice*. **2009**, 371-385. DOI <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-369521-5.00015-4>

<sup>47</sup> X. Wang, H. Zhang, X. Chen. *Cancer Drug Resist.* **2019**, 2, 141-160. DOI: [10.20517/cdr.2019.10](https://doi.org/10.20517/cdr.2019.10)

tenen una taxa de supervivència més baixa que els pacients que presenten una única alteració o cap de les dues (doble negatiu).<sup>48</sup>

Les subpoblacions resistents pre-existents en els tumors també poden provocar una recaiguda després del tractament quimioteràpic. Estudis recents, demostren que l'existència d'heterogeneïtat genètica intra-tumoral en els tumors primaris és anterior a la intervenció clínica. En conseqüència, els pacients responen inicialment a la teràpia perquè la majoria de cèl·lules són sensibles al fàrmac i posteriorment els sub-clons resistents proliferen després del tractament farmacològic i causen les recidives associades a la resistència farmacològica. Aquesta resistència intrínseca als fàrmacs, en ocasions, es pot confondre amb la resistència adquirida ja que el tumor inicialment respon al fàrmac i, posteriorment, s'ocasiona una resistència per les línies cel·lulars que sobreviuen a la teràpia inicial. S'ha descrit que la major part dels càncers desenvolupen resistència, encara que els més rellevants clínicament coincideixen amb els que tenen pitjor pronòstic i, entre ells, cal destacar la leucèmia, el glioblastoma, el càncer de pàncrees o l'osteosarcoma.<sup>43,45,46</sup>

Pel que fa a les vies intrínseques de resistència a fàrmacs, es troba l'expulsió de fàrmacs mitjançant el transportador ABC que és un mecanisme conegut d'eliminació de fàrmacs en el procés d'absorció i de distribució i, té una gran repercussió en la farmacocinètica. Aquest transportador ABC és dependent d'ATP i la seva funció fonamental és reduir l'acumulació cel·lular de fàrmacs en l'organisme i, conseqüentment, desintoxicar en aquest cas les cèl·lules canceroses dels quimioteràpics amb les que són tractades.<sup>49</sup>

### 1.2.1.2 Resistència adquirida

La resistència adquirida es pot identificar mitjançant la reducció gradual de l'eficàcia farmacològica després del tractament amb antitumorals. La resistència adquirida pot ser resultat d'una activació d'un segon proto-oncogen que dona lloc a un gen impulsor del càncer, pot ser deguda a mutacions o expressions alterades de les dianes on actua el fàrmac i per canvis en el microambient tumoral després del tractament farmacològic, sent aquest darrer de gran importància per la influència del metabolisme en el desenvolupament, la progressió i la resistència del càncer.<sup>46,47,50</sup>

---

<sup>48</sup> Joao M. A. Delou, Alana. S. O. Souza, Leonel C. M. Souza, Helena L. Borges. *Cells* **2019**, 8, 1013. DOI: 10.3390/cells8091013

<sup>49</sup> Denise M. T. Yu, T. Huynh, A. M. Truong, M. Haber, M. D. Norris. *Adv. Cancer Res.* **2015**, 125, 139-170. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/bs.acr.2014.10.005>

<sup>50</sup> S. Liu, A. R. Khan, X. Yang, B. Dong, J. Ji, G. Zhai. *J. Control. Release* **2021**, 335, 1-20. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2021.05.012>

Els tumors un cop es redueixen per l'acció dels quimioteràpics poden adquirir resistència i tornar a créixer a causa de noves mutacions. També, s'ha observat que l'augment de les mutacions sobre l'ADN desencadenat pel tractament amb citotòxics sobre les cèl·lules canceroses pot augmentar la probabilitat de que apareguin noves mutacions que s'addicionen a les ja existents. S'ha descrit que les cèl·lules canceroses poden adquirir resistència als fàrmacs dirigits quan els gens que codifiquen les proteïnes d'aquesta diana reben mutacions o canvis en el seu nivell d'expressió. Per exemple, hi ha una mutació descrita sobre el domini cinasa *bcr-abl* que fa que l'*imatinib*, un fàrmac que s'utilitza en el tractament de la leucèmia mieloide crònica (LMC), perdi la seva eficàcia en el 20 - 30% dels pacients per mecanismes de resistència que donen lloc a una pèrdua d'afinitat de l'*imatinib* pel lloc d'unió a l'ATP de la proteïna aberrant *bcr-abl* que es forma com a conseqüència de la translocació recíproca dels cromosomes 9 i 22 i que activa de manera continua un enzim tirosina cinasa que acaba desencadenant aquest tipus de leucèmia.

La resistència als fàrmacs també es pot adquirir a causa de canvis dinàmics del microambient tumoral en el decurs del tractament. Durant el desenvolupament i la progressió tumoral existeix un tipus de comunicació o *cross-talking* entre les cèl·lules canceroses i el seu microambient que afavoreix aquesta resistència. En aquest procés estan involucrats els exosomes alliberats per les cèl·lules del tumor i les cèl·lules estromals.<sup>48,49</sup>

Tots els mecanismes de resistència intrínseca i adquirida als fàrmacs descrits anteriorment poden coexistir durant la progressió del tumor i el seu tractament.

El grau de resistència intrínseca als fàrmacs determina la sensibilitat de les cèl·lules canceroses al fàrmac administrat. És convenient abans de dissenyar el pla de tractament d'un càncer fer anàlisis bioquímiques i genòmiques per evitar possibles resistències pre-existents als fàrmacs que es poden emprar en cada pacient. Un cop s'han detectat resistències desenvolupades durant el tractament farmacològic s'ha de re-ajustar el pla de medicació per evitar el fracàs terapèutic.

Els objectius d'un tractament farmacològic eficaç han de permetre retardar o aturar de manera efectiva el creixement del tumor sense induir una resistència adquirida als fàrmacs o bé en el cas que es produeixi, que aquesta no sigui incontrolable. Per tant, el pla òptim de tractament d'un càncer ha de tenir en compte la prevenció o el retard de la resistència adquirida als fàrmacs.

### 1.2.1.3 Mecanismes de resistència als fàrmacs

Encara que des del punt de vista científic és important distingir entre resistència adquirida i intrínseca, els mecanismes pels quals es duu a terme aquesta resistència són més rellevants des del punt de vista clínic (Figura 8).

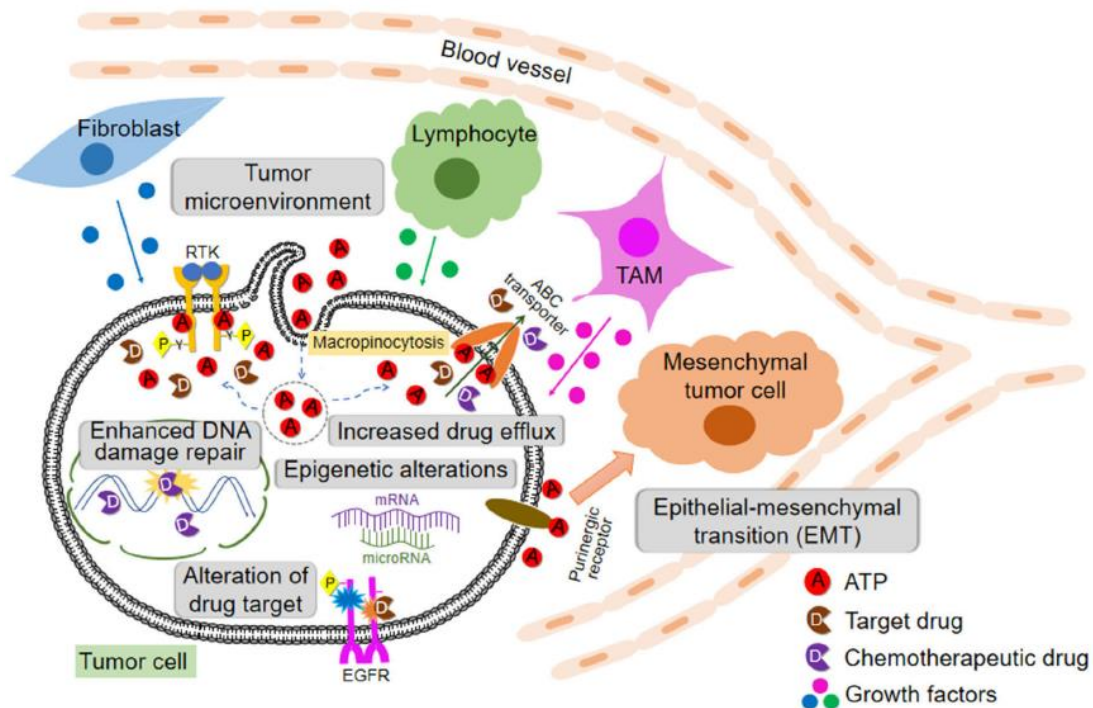


Figura 8. Representació gràfica dels diferents mecanismes de resistència als quimioteràpics<sup>47</sup>

De forma simplificada es descriuen els següents mecanismes de resistència més freqüents:<sup>44,46,47,51</sup>

- *Augment de l'eliminació de fàrmacs*: És un dels mecanismes de resistència a fàrmacs més freqüents i inespecífic, és a dir, actua sobre qualsevol fàrmac o xenobiòtic per evitar la seva entrada a l'organisme. Esdevé la principal raó de resistència a quimioteràpics on es produeix un elevat grau d'expulsió dels fàrmacs per evitar la seva acumulació intracel·lular. Es pot produir de forma intrínseca o adquirida en funció de si es desenvolupa abans o després de l'administració del fàrmac. Aquest mecanisme es duu a terme per diferents transportadors trans-membrana que expulsen el fàrmac de l'organisme un cop han travessat la cèl·lula. L'exemple més representatiu d'aquests transportadors,

<sup>51</sup> C. Holohan, S. V. Schaeybroeck, D. B. Longley, P. G. Johnson. *Nat. Rev. Cancer* **2013**, *13*, 714-726. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrc3599>

és l'ABCB1 o també coneguda com a MDR1 (*Multi-Drug Resistance 1*), una proteïna dependent d'ATP que expulsa una gran varietat de fàrmacs un cop travessen la cèl·lula i genera grans resistències en antitumorals coneguts com són els alcaloides de la vinca, les antraciclins o el *metotrexat*.<sup>47</sup>

- *Alteració de la diana farmacològica*: Aquest mecanisme de resistència és rellevant en el tractament amb teràpies dirigides on el fàrmac té una diana concreta enlloc de la teràpia més clàssica que tenia com a finalitat la mort cel·lular de forma inespecífica. La teràpia dirigida pot patir fenòmens de resistència produïts per una alteració en la diana sobre la que actuen els fàrmacs. Aquesta pot donar-se per una mutació secundària que afecta a l'estructura de la diana, molt freqüent en proteïnes com les cinases, o bé per canvis en els nivells d'expressió d'aquesta que poden estar produïts per alteracions epigenètiques. Un exemple de fàrmacs que pateixen aquest tipus de resistència són els inhibidors de cinases com l'*imatinib* o el *gefitinib*, entre d'altres.<sup>47</sup>
- *Reparació del dany sobre l'ADN*: Un gran nombre de quimioteràpics indueixen alteracions a l'ADN per dur a terme la seva funció. La resposta al dany de l'ADN de les cèl·lules afectades per un tractament amb quimioteràpics pot resultar en una reducció de l'eficàcia dels fàrmacs mitjançant la reparació de les lesions sobre l'ADN, donant lloc a aquest tipus de resistència a fàrmacs. Encara que pot haver-hi una desregulació de la resposta al dany de l'ADN que permeti la remissió d'aquest tipus de resistència induïda, també pot haver-hi un augment del risc de patir noves mutacions a causa d'instabilitat genòmica. Així doncs, la resposta al dany de l'ADN és un mecanisme complex i que s'ha de tenir en compte en el tractament amb fàrmacs que poden desencadenar-la. Un exemple d'aquests fàrmacs és el *5-fluorouracil*, que s'ha vist que pot induir una regulació positiva dels gens *p53* afavorint la reparació de l'ADN i evitant així l'aturada del cicle cel·lular.<sup>47</sup>
- *Escapada de la senescència*: La senescència cel·lular es refereix al procés per el qual hi ha una aturada irreversible de la proliferació cel·lular que condueix en gran mesura a l'activació de rutes de supressió tumoral mediades per *p53* i/o *p16*. La senescència cel·lular pot ser desencadenada per estímuls endògens o exògens entre els quals cal destacar la importància d'una senyalització mitògena excessiva produïda per oncogens activats, un escurçament dels telòmers i el

dany a l'ADN no telomèric causat per fàrmacs quimioteràpics. La fugida de la senescència induïda per la teràpia s'ha reconegut com un mecanisme de resistència als fàrmacs i un mecanisme de progressió del tumor. Les cèl·lules que tenen la capacitat d'escapar d'aquesta senescència induïda tenen propietats similars a les cèl·lules mare, cosa que explica que puguin aparèixer recaigudes en el càncer. A mode d'exemple, es coneix que tant la *doxorubicina* com el *cisplatí*, reconeguts quimioteràpics, són capaços d'iniciar la senescència.<sup>47</sup>

- *Alteracions epigenètiques:* Un mecanisme emergent que contribueix a la resistència als fàrmacs són les alteracions epigenètiques. Hi ha una evidència creixent en que les modificacions epigenètiques participen en múltiples mecanismes de resistència com són l'augment de l'expulsió de fàrmacs, una reparació millorada de l'ADN i uns mecanismes deficients d'apoptosi. Les diferents modificacions epigenètiques inclouen la desmetilació de l'ADN, la modificació d'histones, la remodelació de la cromatina i certes alteracions de l'ARN independents del procés de traducció genètica.<sup>47</sup>
- *Heterogeneïtat tumoral:* Hi ha descrits quatre tipus d'heterogeneïtat en els tumors, la genètica, la de tipus cel·lular, la metabòlica en la distribució de l'oxigen i els nutrients i, finalment, la temporal en la progressió dinàmica del tumor. L'heterogeneïtat del tumor augmenta la complexitat i la dificultat del tractament del càncer fent gairebé impossible matar totes les cèl·lules canceroses amb un únic fàrmac. L'alta especificitat de les teràpies dirigides permet augmentar l'eficàcia en el tractament i una reducció dels efectes adversos. Tanmateix, hi ha una certa limitació d'aquests quan hi ha heterogeneïtat tumoral, per la qual cosa, es requereix una teràpia combinada amb diferents fàrmacs per conduir a la curació total o al retard en les recaigudes.<sup>47</sup>
- *Microambient tumoral:* Els tumors no estan formats per cèl·lules canceroses homogènies sinó que contenen diversos tipus de cèl·lules envoltades per una matriu extracel·lular i que treballen de forma coordinada per contribuir a tots els aspectes distintius de cada càncer. El microentorn dels tumors sòlids inclou la matriu extracel·lular, cèl·lules immunitàries, vasos sanguinis, fibroblasts i diferents molècules de senyalització o amb interès metabòlic. Aquest microambient tumoral pot contribuir a una resistència intrínseca front als quimioteràpics. Un dels factors més importants d'aquest microambient, és el *pH*, que en condicions normals, a nivell extracel·lular és major que a nivell

intracel·lular mentre que en les cèl·lules canceroses es produeix el fenomen conegut com a gradient de  $pH$  invertit on hi ha un augment del  $pH$  intracel·lular i una davallada d'aquest a nivell extracel·lular que es produeix per diferents mecanismes.<sup>46</sup> Tots els fenòmens relacionats amb el microambient tumoral tenen un paper crucial en la progressió del tumor i en la resistència terapèutica. Una bona comprensió d'aquests fenòmens permeten millorar la resposta a la teràpia amb una millora clínica del pacient (Figura 8).<sup>47</sup>

Com s'ha comentat, l'alta heterogeneïtat que hi ha entre els diferents tipus de tumors fa que sigui complex identificar la millor estratègia terapèutica per assolir la recuperació del pacient amb el menor nombre d'efectes adversos i el menor grau de resistència. Gràcies al desenvolupament de la genòmica, la proteòmica i la biologia molecular s'ha permès identificar gens i components epigenètics o metabòlics que estan implicats en la resistència als quimioteràpics així com en la progressió tumoral.

En els darrers anys, s'ha establert la combinació de diferents tipus de quimioteràpics i amb una pauta posològica en forma de cicles per afavorir la seva eficàcia permetent així una menor progressió del tumor, fenòmens de resistència contra aquests i, sobretot, amb el menor nombre d'efectes adversos que permetin assolir l'objectiu terapèutic amb el major grau de qualitat de vida per part del pacient. Per assolir aquests objectius és necessari que aquesta teràpia sigui el més específica possible i hi hagi un menor tropisme per la resta de cèl·lules de l'organisme.<sup>45-47</sup>

### 1.2.2 Selectivitat dels quimioteràpics

A l'actualitat existeixen una sèrie de tractaments que permeten assolir un major grau de selectivitat o especificitat vers el tractament amb els quimioteràpics clàssics que es caracteritzaven per matar cèl·lules amb força inespecificitat i que solien anar acompanyats d'una sèrie d'efectes adversos i un elevat grau de resistències. Aquests factors suposaven, en un gran nombre de casos, el fracàs terapèutic i una menor supervivència del pacient (Figura 9).<sup>52,53</sup>

---

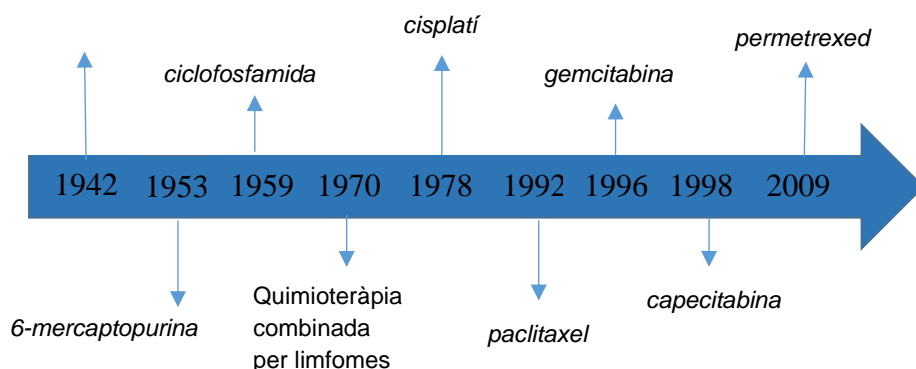
<sup>52</sup> S. Santosh, P. Kumar, V. Ramprasad, A. Chaudhuri. *Future Oncol.* **2021**, *11*, 279-293. DOI: <https://doi.org/10.2217/fon.14.198>

<sup>53</sup>T. A. Budino. *Curr. Drug Discov. Technol.* **2015**, *12*, 3-20. DOI: 10.2174/1570163812666150602144310

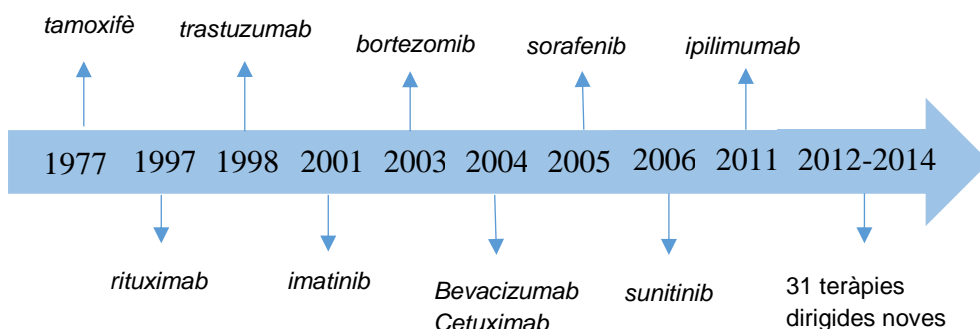
Dins d'aquests tractaments cal destacar la combinació de fàrmacs o anticossos monoclonals amb la radioteràpia, la immunoteràpia, la teràpia hormonal i les teràpies farmacològiques dirigides.

### Quimioteràpia no selectiva

Primera demostració de que la quimioteràpia pot induir una regressió del tumor



### Teràpies dirigides



**Figura 9.** Evolució històrica del tractament del càncer. S'observa la transició dels quimioteràpics clàssics no específics fins al desenvolupament de les teràpies dirigides<sup>52</sup>

#### 1.2.2.1 Teràpies farmacològiques dirigides

Les teràpies dirigides actuen front a aspectes o característiques pròpies de les cèl·lules canceroses i de forma més o menys selectiva segons el tipus de tumor. Això fa que presentin major selectivitat front a aquest tipus de cèl·lules en comparació amb la quimioteràpia clàssica donant com a resultat una elevada especificitat, major eficàcia i menors efectes adversos. La major part de les teràpies dirigides actuen específicament sobre els canvis que es produeixen a les cèl·lules canceroses respecte a les sanes i, més concretament, sobre els canvis específics que es produeixen en cada tipus de



càncer. Aquest efecte es duu a terme actuant sobre diferents etapes com són el creixement cel·lular, la fase de propagació o la dispersió del càncer.

Existeixen una sèrie de tipus de tractaments inclosos en aquest grup de teràpies dirigides, entre els que es troben:

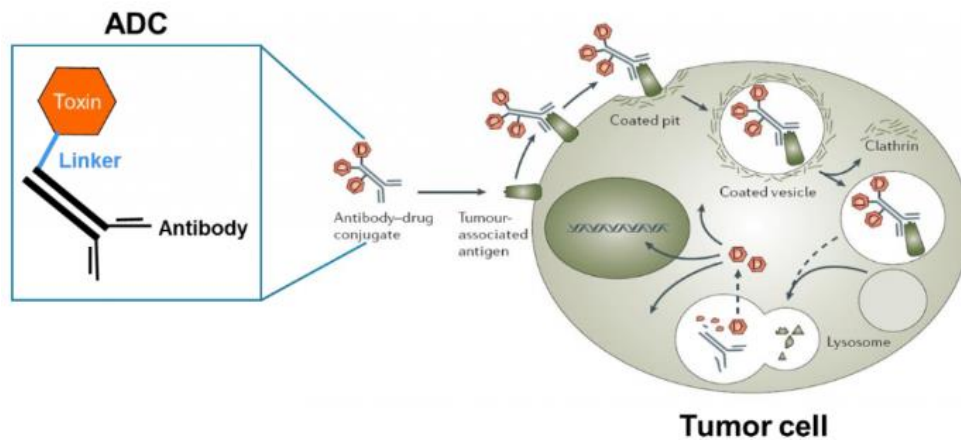
- *Molècules petites* (“*Small-molecules drugs*”): Són fàrmacs que presenten una estructura química relativament senzilla dissenyats específicament per fer front a un tipus de càncer concret. Presenten avantatges produïdes per el seu mètode d’obtenció més senzill i barat, una administració més simple i un menor cost per dosi de fàrmac.

En aquest grup es troba l’*imatinib* (Gleevec®), un fàrmac específic front a la leucèmia mieloide crònica (LMC) cromosoma Filadèlfia positiu, un tipus de leucèmia en que es forma una estructura cromosòmica aberrant que dona lloc a una proteïna específica denominada *bcr-abl*, la qual, activa contínuament un enzim tirosina cinasa que acaba produint aquest tipus de leucèmia. L’*imatinib*, inhibeix selectivament aquesta proteïna *bcr-abl* donant lloc a un tractament dirigit front a aquest tipus de càncer.<sup>52</sup>

- *Anticossos monoclonals com a fàrmacs*: Els anticossos monoclonals poden ser emprats en immunoteràpia o bé en teràpies dirigides. En aquest darrer cas, es consideren fàrmacs, per tant, no són específics per a un pacient concret, sinó que van dirigits a un tipus de càncer determinat. Aquestes teràpies poden actuar mitjançant diferents mecanismes. En aquest grup, s’inclou el *trastuzumab*, un anticòs monoclonal que s’uneix selectivament al receptor HER2, que és el receptor d’un factor de creixement i està sobre-expressat en algunes cèl·lules canceroses, sobretot en el càncer de mama HER2 positiu.<sup>52</sup>

- *Anticossos conjugats a fàrmacs*: Són anticossos monoclonals que presenten una unió a un fàrmac amb activitat citotòxica. Aquest conjugat permet dirigir selectivament el lloc d’acció on ha d’actuar el fàrmac, permetent així una gran selectivitat front a les cèl·lules canceroses i una disminució dels efectes adversos. En aquest grup es troben l’*inotuzumab*, un conjugat anticòs-fàrmac que s’uneix específicament sobre el receptor CD22, el qual, està sobre-expressat a la superfície de cèl·lules precursors de limfòcits B en alguns tipus de leucèmia limfoblàstica aguda (LLA). El fàrmac que porta unit aquests anticossos és l’*N*-acetil-gamma-calicheamicina dimetilhidrazida, un compost tòxic que destrueix

les cèl·lules canceroses amb elevada especificitat gràcies a l'anticòs monoclonal al que va enganxat (Figura 10).<sup>54,55</sup>



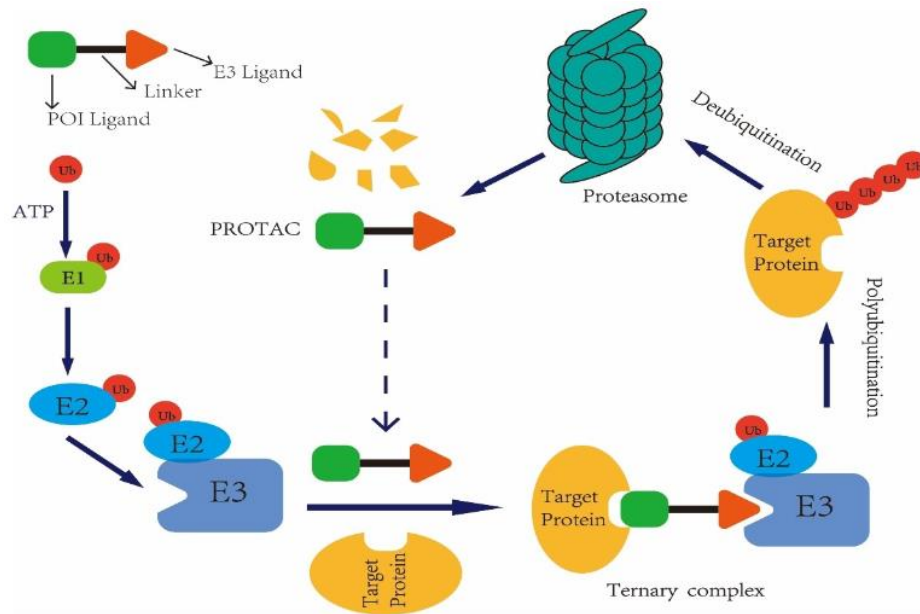
**Figura 10.** Representació gràfica d'un anticòs conjugat a fàrmac i el seu mecanisme d'acció a nivell cel·lular<sup>54</sup>

- *PROTACs* (“*Proteolysis targeting chimera*”): Són fàrmacs hetero-bifuncionals formats per molècules petites que contenen dos dominis actius i un enllaçador o *linker* capaços d'induir la proteòlisi d'una determinada proteïna diana. El seu mecanisme d'acció consisteix en la inducció selectiva de la degradació de la proteïna a nivell intracel·lular. Aquesta funció es duu a terme degut a que el *Protac* consta d'una molècula capaç d'interaccionar amb una ubiquitina lligasa E3 i l'altra que és capaç d'unir-se selectivament a la proteïna que es pretén degradar. El reclutament de la ubiquitina lligasa E3 provoca la ubiquitinització de la proteïna diana i la seva posterior degradació per part del proteasoma (Figura 11).<sup>56</sup>

<sup>54</sup> E. Warner. *The ABC of ADCs: A Review of Antibody Drug Conjugates*. Labiotech [en línia]. Washington D.C., **2016** [consulta: 17 de juliol de 2022]. Disponible a: <<https://www.labiotech.eu/in-depth/antibody-drug-conjugates-adc-review/>>

<sup>55</sup> K. Tsuchikama, Z. An. *Protein Cell* **2018**, 9, 33-46. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13238-016-0323-0>

<sup>56</sup> J. Li, J. Liu. *Chem. Select.* **2020**, 5, 13232-13247. DOI: <https://doi.org/10.1002/slct.202003162>



**Figura 11.** Representació gràfica del mecanisme d'acció dels PROTACs a nivell cel·lular<sup>55</sup>

### 1.2.2.2 Medicina personalitzada

Una de les principals revolucions en el tractament dels pacients amb càncer ha sigut el poder establir decisions terapèutiques de forma personalitzada, és a dir, en funció de les característiques genòmiques i moleculars del tumor de cada pacient. La medicina personalitzada o de precisió permet que els pacients amb diferents tumors puguin rebre tractaments dirigits a les alteracions moleculars o genòmiques que provoquen el desenvolupament d'aquell tumor que pateixen de forma específica. Amb aquest desenvolupament de la medicina, s'obté una major especificitat i, per tant, una major eficàcia i una menor toxicitat comparat amb els tractaments convencionals. És important ressaltar que tot i que s'avalua amb tests genòmics o amb una anàlisi de sang perifèrica, si els pacients amb càncer són candidats per rebre tractaments personalitzats, hi ha un reduït percentatge de pacients que es beneficien d'aquesta estratègia terapèutica perquè no tots els tumors expressen alteracions potencialment tractables amb teràpies dirigides o bé perquè aquestes teràpies, tot i ser existents, encara estan en fase de desenvolupament clínic. Cal esmentar, que en aquest darrer cas hi ha la possibilitat de que el pacient formi part dels assajos clínics o bé que s'autoritzi la utilització del fàrmac dins del procediment d'ús compassiu.<sup>57,58</sup>

<sup>57</sup> X. H. Liu, Y. N. Man, R. Cao, C. Liu, X. Z. Wu. *Curr. Med. Res. Opin.* **2014**, *30*, 1017-1024. DOI: 10.1185/03007995.2014.895310

<sup>58</sup> K. Yu, Q. X. Sang, P. Y. Lung, W. Tan, T. Lively, C. Sheffield, M. J. Bou-Dargham, J. S. Liu, J. Zhang. *Sci. Rep.* **2017**, *7*, 43294. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep43294>

Totes les anàlisis genòmiques i moleculars realitzades sobre els pacients amb càncer permeten obtenir un major coneixement sobre la naturalesa dels diferents tipus de tumors. A més, tota la informació genòmica i les dades de resposta als tractaments dirigits poden compartir-se amb altres investigadors, generant així, un coneixement oncològic global que ajudi al desenvolupament científic de nous marcadors biològics, noves teràpies dirigides i l'ús racional d'aquestes darreres.<sup>59</sup>

En el camp de la medicina personalitzada és important destacar el paper de la farmacogenètica i la farmacogenòmica. Aquestes, es defineixen de forma simplificada a continuació:<sup>60</sup>

- *Farmacogenètica*: La farmacogenètica consisteix en l'estudi de la resposta farmacològica de l'individu segons el genotip, és a dir, la variació interindividual de la resposta farmacològica associada a l'herència genètica i que té repercussió en l'eficàcia terapèutica i en els efectes adversos.
- *Farmacogenòmica*: Aquesta àrea d'estudi s'encarrega de conèixer les bases genètiques de la malaltia i així poder definir noves dianes terapèutiques o marcadors moleculars que avaluin l'eficàcia i els efectes adversos dels nous fàrmacs desenvolupats.

### 1.3 Noves dianes en el tractament del càncer

El desenvolupament de la medicina personalitzada i la necessitat d'obtenir nous antitumorals amb major especificitat sobre la seva diana i amb un perfil farmacològic més eficaç que permeti reduir al màxim els efectes adversos i les resistències que acaben desencadenant un fracàs terapèutic, han permès l'estudi de noves dianes farmacològiques susceptibles d'interaccionar amb fàrmacs que es desenvolupin de forma específica mitjançant les eines actuals de les que es disposen pel disseny de fàrmacs de forma racional.

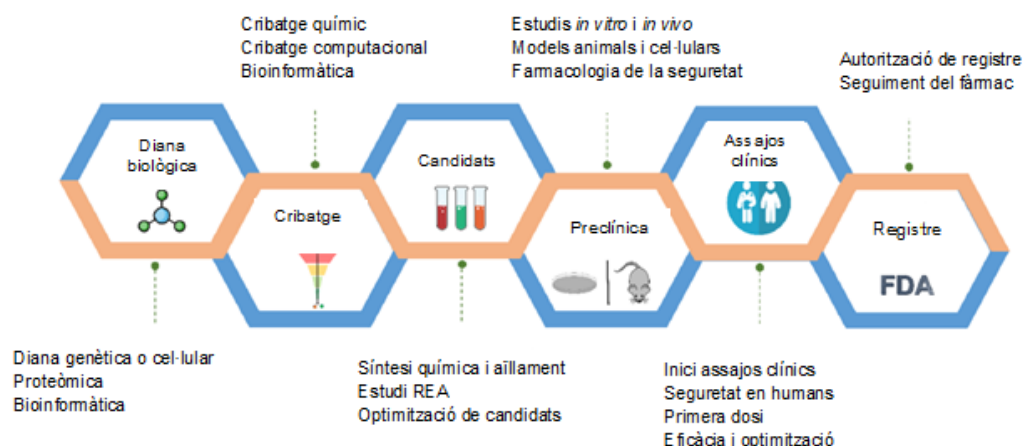
En aquesta tesi s'ha efectuat una revisió de diferents dianes terapèutiques de gran rellevància en el càncer i que representen, en gran mesura, necessitats mèdiques no

---

<sup>59</sup> Y. Huang, P. Wu, J. Du. *Oncol. Lett.* **2016**, *11*, 4183-4186. DOI: 10.3892/ol.2016.4546

<sup>60</sup> O. A. Prior-González, E. Garza-González, H. A. Fuentes-de la Fuente, C. Rodríguez-Leal, H. J. Maldonado-Garza, F. J. Bosques-Padilla. *Medicina Universitaria* **2011**, *13*, 41-49.

cobertes, per la qual cosa, actuant sobre elles s'obtidrien noves teràpies dirigides sobre càncers que presenten una terapèutica complexa o inexistent (Figura 12).



**Figura 12.** Representació de les etapes del descobriment de nous fàrmacs. Les etapes inicials són imprescindibles per dur a terme un disseny racional de fàrmacs<sup>61</sup>

### 1.3.1 El cicle cel·lular i les proteïnes CDKs<sup>62</sup>

El cicle cel·lular consisteix en un conjunt ordenat d'etapes que tenen com a finalitat donar lloc a la divisió cel·lular i així obtenir dues cèl·lules somàtiques idèntiques a partir d'una sola. Aquest cicle inclou dos períodes principals, la interfase o període en el qual la cèl·lula no està en divisió, i la fase mitòtica que és on es dona pròpiament aquesta divisió (Figura 14).

La interfase és l'etapa en que la cèl·lula replica el seu ADN, produint orgànuls i components citosòlics addicionals per preparar-se per la divisió cel·lular. Com a conseqüència d'això, constitueix una etapa amb una gran activitat metabòlica i on la cèl·lula experimenta el seu major creixement.

La interfase presenta tres fases seqüencials anomenades G<sub>1</sub>, S i G<sub>2</sub>, les quals, es detallaran a continuació:<sup>63</sup>

- **Fase G<sub>1</sub>:** És l'interval entre la fase mitòtica i la fase S. Durant aquesta fase la cèl·lula desenvolupa la seva activitat metabòlica, replica la major part dels seus

<sup>61</sup> S. Nag, A. T. K. Baidya, A. Mandal, A. T. Mathew, B. Das, B. Devi, R. Kumar. *Biotech.* **2022**, 12, 110-131. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13205-022-03165-8>

<sup>62</sup> B. Alberts, D. Bray, K. Hopkin, A. Johnson, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts, P. Walter. *Introducción a la Biología Celular*, 2ª Ed. México D.F.: Panamericana, **2008**, 736 p., ISBN: 8479035234

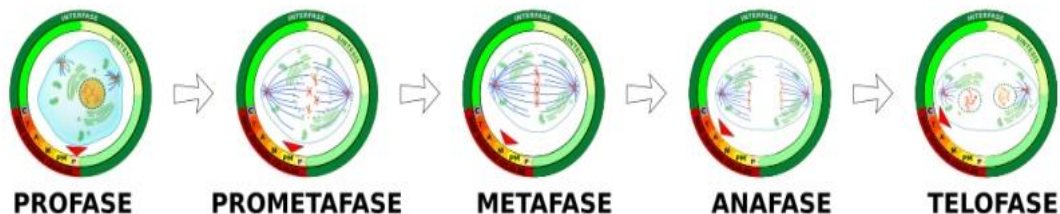
<sup>63</sup> S. Hume, G. L. Dianov, K. Ramadan. *Nucleic Acids Res.* **2020**, 48, 12483-12501. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gkaa1002>

orgànuls i components citosòlics. La replicació dels centrosomes també s'inicia en aquesta fase de la interfase. La duració d'aquesta fase és bastant variable i, a mode d'exemple, en una cèl·lula en que cada cicle dura 24 hores, la fase  $G_1$  dura entre 8 i 10 hores. Per altra banda, en cèl·lules embrionàries o neoplàsiques aquesta fase s'escurça significativament. També, existeix un estat anomenat estat  $G_0$  (fase de repòs) o de quiescència on les cèl·lules romanen en fase  $G_0$  durant molt de temps i, inclús, pot ser que no tornin a dividir-se més. Aquest és el cas de les cèl·lules nervioses que es troben en estat  $G_0$  i presenten un grau baix de divisió.<sup>62</sup>

- **Fase S:** És l'interval entre la fase  $G_1$  i la fase  $G_2$ . La lletra S fa referència a que té lloc la síntesi de l'ADN. De fet, en aquesta etapa es du a terme la replicació de l'ADN i, és per això, que les dues cèl·lules idèntiques que es formen durant la divisió cel·lular tindran el mateix material genètic. En general, aquesta fase dura 8 hores.<sup>62</sup>
- **Fase  $G_2$ :** Aquesta fase és el lapse entre la fase S i la fase mitòtica i, en general, sol durar entre 4 i 6 hores. Durant aquesta fase el creixement cel·lular continua, es sintetitzen enzims i altres proteïnes requerides a la divisió cel·lular, així com acaba de completar-se la replicació dels centrosomes.<sup>62</sup>

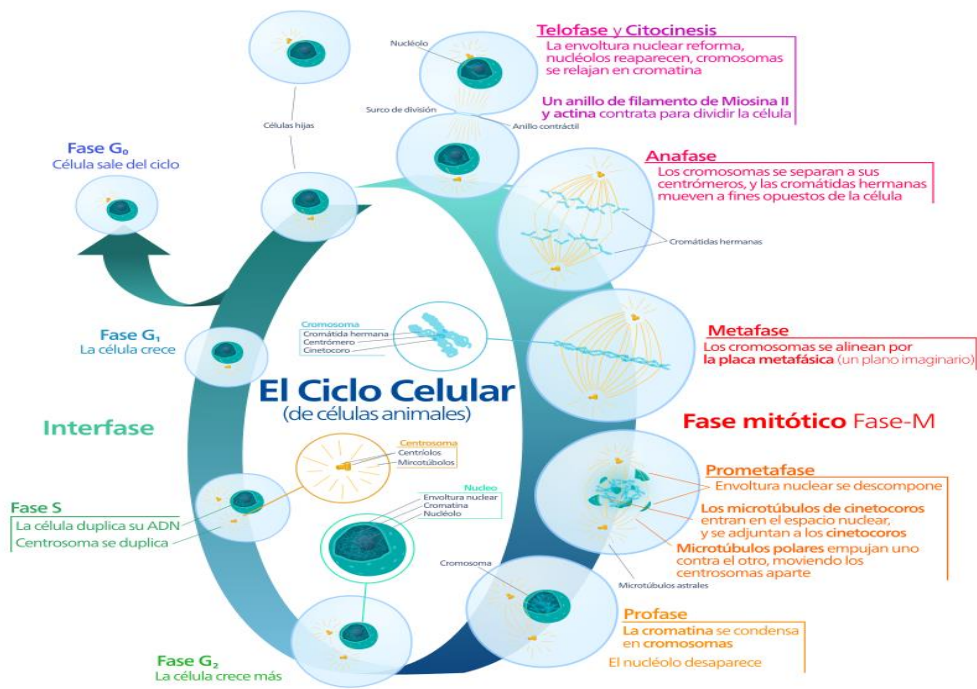
La fase mitòtica o fase M és la fase on es duu a terme la divisió cel·lular pròpiament dita. Consta de la divisió nuclear o mitosi i la divisió citoplasmàtica o citocinesi i dona lloc a dues cèl·lules idèntiques. En aquesta etapa la cromatina es condensa per donar lloc als cromosomes.<sup>62</sup>

La fase mitòtica alhora es subdivideix en cinc etapes seqüencials: profase, pro-metafase, metafase, anafase i telofase (Figura 13). Tanmateix, en ocasions s'inclou l'etapa de pro-metafase dins de la de profase.<sup>64</sup>



**Figura 13.** Etapes seqüencials de la fase mitòtica i llurs característiques histològiques més rellevants<sup>64</sup>

<sup>64</sup><https://cursa.ihmc.us/rid=1T0ZLJ93W-22TKML3-5PM/Tema%2011.5%20Ciclo%20celular%20y%20mitosis.cmap> (18/07/2022).



**Figura 14.** Representació esquemàtica del cicle cel·lular amb les seves diferents etapes<sup>65</sup>

L'homeòstasi es manté sempre que hi hagi un equilibri entre la proliferació i la mort cel·lular. Els senyals que l'indiquen a una cèl·lula quan ha de romandre en estat G<sub>0</sub>, quan ha de dividir-se o bé quan ha de morir, estan molt ben regulats i, permeten evitar patologies com el càncer.<sup>62</sup>

Hi ha diferents punts de control a nivell cel·lular que tenen com a objectiu mantenir l'homeòstasi i regular que tots els processos implicats en la divisió cel·lular es duguin a terme correctament. Si es detecten alteracions en el cicle cel·lular, s'activaran els mecanismes necessaris per corregir-los o bé, es procedirà a destruir la cèl·lula afectada per evitar així que es pugui desenvolupar, per exemple, un càncer.

Per altra banda, hi ha diferents mecanismes reguladors o punts de control del cicle cel·lular que tenen com a finalitat bloquejar o permetre l'evolució natural del cicle cel·lular. Entre aquests mecanismes es troben la proteïna p53 (anomenat guardià del genoma) que està codificada pel gen supressor tumoral p53 i que atura el cicle cel·lular en fase G<sub>1</sub> si l'ADN està alterat. Una altra via per la qual es regula el cicle cel·lular, és mitjançant la proteïna p27 que pot unir-se a les proteïnes CDKs bloquejant el pas a la fase S. En el cas que es detecti una alteració irreparable que impedeixi la progressió del cicle cel·lular es poden activar diferents proteïnes com la proteïna p53, que poden

<sup>65</sup>[https://es.wikibooks.org/wiki/Biolog%C3%ADa\\_celular/Ciclo\\_celular#/media/Archivo:Animal\\_cell\\_cycle-es.svg](https://es.wikibooks.org/wiki/Biolog%C3%ADa_celular/Ciclo_celular#/media/Archivo:Animal_cell_cycle-es.svg) (18/07/2022).

activar rutes de mort cel·lular programada o apoptosi mediada per diferents enzims com són les caspases.<sup>66</sup>

Un dels mecanismes de regulació més importants és el que duen a terme les cinases dependents de ciclins (CDKs), uns enzims multifuncionals que es troben a l'interior cel·lular i que poden transferir un grup fosfat des de l'ATP fins a una proteïna per activar-la. Alhora, altres enzims poden eliminar el grup fosfat d'aquesta mateixa proteïna per desactivar-la. Aquesta activació i desactivació de les CDK en el moment adequat són crucials per la iniciació, la regulació de la replicació de l'ADN, la mitosi i la citocinesi.

L'activació i la inactivació de les CDKs està a càrrec de les proteïnes cel·lulars denominades ciclins. La unió d'una ciclina específica amb una molècula de CDK desencadena diversos esdeveniments que controlen la divisió cel·lular. L'activació de complexos específics de ciclina-CDK determina la progressió del cicle cel·lular de fase  $G_1$  a S i de S a  $G_2$  fins a la mitosi en un ordre específic. Si qualsevol pas d'aquesta seqüència patís un retard, la resta de passos posteriors també es retardarien per mantenir la seqüència normal del cicle.

El pas de fase  $G_1$  a fase S, està regulat per la ruta ciclina D-CDK4/6-p16-Rb (retinoblastoma) que assegura que les condicions són les apropiades per el creixement i, es pot continuar amb la divisió cel·lular. En cas contrari, si actuen com a reguladores, aturaran el cicle cel·lular en aquest punt i s'activaran mecanismes de reparació i, si aquesta no es possible, d'apoptosi. En condicions normals, el cicle cel·lular continua i es necessita un increment dels nivells de ciclins de tipus D, les quals, s'uniran a les cinases CDK4 i CDK6. Els complexos formats per la ciclina D-CDK4/6 fosforilen a la proteïna del retinoblastoma (*pRb*) conduint a un canvi conformacional que permet l'alliberació del factor de transcripció E2F. Aquest factor de transcripció E2F activarà la transcripció dels gens necessaris per la transició de  $G_1$ -S i la conseqüent progressió del cicle cel·lular (Figura 15).<sup>67</sup>

Així doncs, una forma d'inhibir la progressió del cicle cel·lular i d'impedir la síntesi d'ADN es inhibint els enzims CDK4 i 6 necessaris perquè es produeixi la transició de la fase  $G_1$  a la fase S. Per tant, aquests enzims resulten d'interès per al desenvolupament de nous fàrmacs antitumorals que actuen inhibint-los de forma selectiva.

---

<sup>66</sup> M. Malumbres. *Genome Biol.* **2014**, *15*, 122-132.

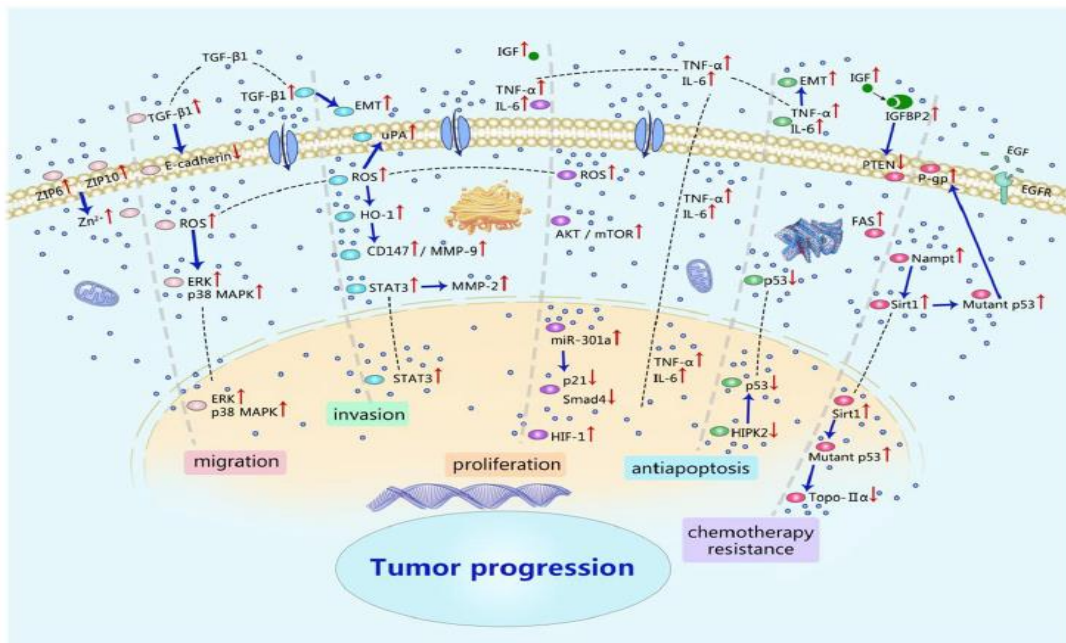
<sup>67</sup> H. Xu, S. Yu, X. Yuan, S. Mani, R. G. Pestell, K. Wu. *J. Hematol. Oncol.* **2017**, *24*, 97-109. DOI: 10.1186/s13045-017-0467-2





elevats de glucosa permeten la progressió tumoral mitjançant diferents mecanismes entre els que es troben la proliferació de cèl·lules tumorals, la invasió i la migració cel·lular, així com, la resistència induïda als quimioteràpics o, inclús, a mecanismes biològics com l'apoptosi.

Una elevada hiperglucèmia condueix a la producció d'un gran rang de factors pro-inflamatoris entre els que es troben l'interleucina-6 (IL-6), el factor de necrosi tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) o l'enzim ciclooxigenasa 2 (COX-2) implicat en la inflamació. Aquests factors poden estimular l'expressió d'oncogens, regular el cicle cel·lular, promoure la proliferació de cèl·lules tumorals o inhibir l'apoptosi entre d'altres múltiples mecanismes descrits. Per altra banda, s'ha observat que nivells elevats de glucosa o d'insulina produïts per una resistència de la glucosa a la insulina, poden induir la proliferació cel·lular mediada, per exemple, per estrès oxidatiu. També, s'ha estudiat que la hiperglucèmia podria induir l'expressió de miR-301a en cèl·lules de càncer de pròstata en models murins i que aquest factor, a la vegada, podria inhibir l'expressió de *p21* i Smad4 que promouen les fases G<sub>1</sub> i S del cicle cel·lular. La importància rau en que *p21* és un inhibidor de les cinases dependents de ciclina (CDKs), les quals, eviten la transició de la fase G<sub>1</sub> a la fase S del cicle cel·lular i, alhora, Smad4 pot també induir el bloqueig d'aquesta transició (Figura 16).<sup>69,70</sup>



<sup>69</sup> L. A. Flores-López, M.G. Martínez-Hernández, R. Viedma-Rodríguez, M. Díaz-Flores, L. A. Gutman. *Cell Oncol. (Dordr)*. **2016**, 39, 365-378. DOI: 10.1007/s13402-016-0282-8

<sup>70</sup> S. Lagarrigue, I.C. Lopez-Mejia, P.D. Denechoud, X. Escoté, J. Castillo-Armengol, V. Jimenez, C. Chavey, A. Giralt, Q. Lai, L. Zhang, L. Martinez-Carreres, B. Delacuisine, J. S. Annicotte, E. Blanchet, S. Huré, A. Abella, F. J. Tinahones, J. Vendrell, P. Dubus, F. Bosch, C. R. Kahn, L. Fajas. *J. Clin. Invest.* **2016**, 126, 335-348. DOI: 10.1172/JCI81480

**Figura 16.** En aquest esquema es representen alguns mecanismes mitjançant els quals la hiperglucèmia afavoreix la progressió tumoral<sup>71</sup>

Com ja s'ha esmentat anteriorment, les cèl·lules canceroses necessiten un cert metabolisme que els hi permeti satisfer la seva capacitat de multiplicació i desenvolupar les diferents etapes del cicle cel·lular. El factor de transcripció E2F i els seus reguladors (*pRb* i CDK4) han sigut estudiats pel seu rol en la progressió del cicle cel·lular. També, s'ha identificat en models murins que el factor de transcripció E2F participa en la regulació de la glucòlisi i de la lipogènesi hepàtica al controlar l'expressió dels gens implicats en aquests processos. A mode d'exemple, s'ha observat que quan s'inhibeix el factor E2F s'adquireix una certa protecció front al desenvolupament d'esteatosi hepàtica, una patologia de naturalesa metabòlica però que incrementa considerablement el risc de patir carcinoma hepàtic. Per altra banda, també s'ha observat la implicació de CDK4 en el teixit adipós i, consegüentment, en l'obesitat, produint un increment considerable d'aquest tipus de teixit i de l'índex de massa corporal (IMC). També, s'ha descrit que aquesta cinasa és capaç d'activar la via de senyalització de la resposta a la insulina, afavorint la resistència d'aquesta per la glucosa, facilitant així l'aparició de hiperglucèmia, diabetis, obesitat i de la síndrome metabòlica.<sup>72,73</sup>

Per consegüent, aquests estudis suggereixen que la utilització de certs fàrmacs front al càncer, com poden ser els inhibidors de CDK4, podrien ser beneficiosos en el control de l'homeòstasi glúcídica i lipídica i, utilitzar-se, en el tractament d'altres patologies com són la diabetis tipus 2 i l'obesitat. Aquestes troballes adquireixen més importància pel fet de que hi ha una dualitat entre patologia cancerosa i metabòlica, la qual cosa, permetria evitar la hiperglucèmia, l'estrès oxidatiu lipídic i l'obesitat que afavoreixen el creixement tumoral i, en segon terme, un cop hi hagi un trastorn proliferatiu diagnosticat permetria controlar l'homeòstasi metabòlica per evitar complicacions associades a aquest distrès.<sup>74,75</sup>

---

<sup>71</sup> W. Li, X. Zhang, H. Sang, Y. Zhou, C. Shang, Y. Wang, H. Zhu. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* **2019**, *38*, 327-335. DOI: 10.1186/s13046-019-1309-6

<sup>72</sup> P. D. Denechaud, I. C. Lopez-Mejia, L. Fajas. *Med. Sci.* **2016**, *32*, 815-818. DOI: <https://doi.org/10.1051/medsci/20163210008>

<sup>73</sup> A. Abella, P. Dubas, M. Malumbres, S.G. Rane, H. Kiyokawa, A. Sicard, F. Vignon, D. Langin, M. Barbacid, L. Fajas. *Cell Metab.* **2005**, *2*, 239-249. DOI: 10.1016/j.cmet.2005.09.003

<sup>74</sup> D. Ahmed, M. Sharma. *Int. J. Endocrinol.* **2011**, 530274. [Open Access] DOI: 10.1155/2011/530274

<sup>75</sup> W. Duan, X. Shen, J. Lei, Q. Xu, Y. Yu, R. Li, E. Wu, Q. Ma. *Biomed. Res. Int.* **2014**, 461917. [Open Access] DOI: 10.1155/2014/461917

### 1.3.1.2 Inhibidors de cinases dependents de ciclins 4 i 6 (CDK4/6)

Com s'ha anat esmentant, les CDKs juguen un rol important a la progressió del cicle cel·lular i, en conseqüència, actuant sobre aquestes es pot regular la progressió de la divisió cel·lular amb especial interès en oncologia. Les cinases dependents de ciclina 4 i 6 comparteixen el 71% de la seva identitat per la composició d'aminoàcids. Alhora, ambdós cinases presenten múltiples funcions solapades i s'expressen a la major part de les cèl·lules, encara que, en diferent grau d'expressió. A més, les CDK4 i CDK6 poden interaccionar amb les tres ciclins de tipus D (D1, D2 i D3) que després de la seva activació per rutes de senyalització mutagèniques, aquestes ciclins de tipus D, s'associaran a CDK4 o CDK6 per a la fosforilació de la proteïna del retinoblastoma (Figura 17).

Donada la importància de CDK4/6 en la regulació de la proliferació cel·lular i que els mecanismes pels que es duen a terme han sigut ben estudiats fa que els inhibidors de CDK4/6 siguin una estratègia terapèutica atractiva front el càncer. Un dels inhibidors de CDKs més estudiats, ha sigut el *flavopiridol*,<sup>76,77</sup> que presenta una limitada eficàcia clínica a causa de la seva complexa farmacocinètica i un gran número d'efectes adversos de tipus *off-target*. Actualment, el *flavopiridol* (**127**) es troba en fase clínica com a inhibidor de CDK9 per al tractament de la leucèmia mieloide aguda (LMA).<sup>78,79</sup> Per altra banda, a l'arsenal terapèutic actual, hi ha altres tres inhibidors de CDK4/6 com son el *palbociclib* (PD-0332991; Pfizer), el *ribociclib* (LEE011; Novartis) i l'*abemaciclib* (LY2835219; Eli Lilly), tres compostos que, a més, presenten una certa activitat biològica front a altres CDKs. Aquests tres fàrmacs presenten una demostrada activitat pre-clínica en un número elevat de models experimentals amb tumors Rb+ (proteïna del retinoblastoma positiu) (Figura 17).<sup>80</sup>

---

<sup>76</sup> E. Mahoney, J. C. Byrd, A. J. Johnson. *Autophagy* **2013**, 9, 434-435.

<sup>77</sup> U. Ashgar, A. K. Witkiewicz, N. C. Turner, E. S. Knudsen. *Nat. Rev. Drug. Discov.* **2015**, 14, 130-146.

<sup>78</sup> S. N. VanderWel, P. J. Harvey, D. J. McNamara, J. T. Repine, P. R. Keller, J. Quin, R. J. Booth, W. L. Elliott, E. M. Dobrusin, D. W. Fry, P.L. Toogood. *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 2371-2387.

<sup>79</sup> F. Morales, A. Giordano. *Cell Cycle*. **2016**, 15, 519-527. DOI: 10.1080/15384101.2016.1138186

<sup>80</sup> F. Schettini, I. De Santo, C. G. Rea, P. De Placido, L. Formisiano, M. Giuliano, G. Arpino, M. De Laurentiis, F. Puglisi, S. De Placido, L. Del Mastro. *Solid Tumors. Front. Oncol.* **2018**, 8, 608. DOI: 10.3389/fonc.2018.00608

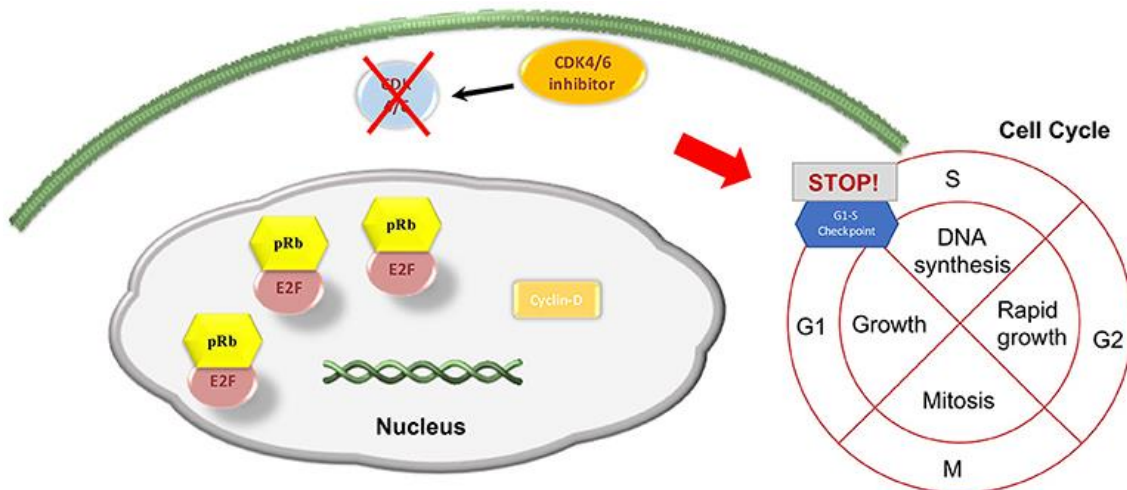


Figura 17. En aquesta figura es representa el rol dels inhibidors de CDKs sobre el cicle cel·lular<sup>80</sup>

### Flavopiridol

El *flavopiridol* o *alvocidib* (**127**) va ser desenvolupat per la companyia Sanofi-Aventis com a inhibidor de CDK4. Constitueix l'inhibidor de primera generació més estudiat mostrant activitat front a múltiples CDKs, entre d'altres dianes farmacològiques. És capaç d'inhibir el cicle cel·lular, induir l'apoptosi, induir la supressió transcripcional i estimular l'autofàgia.

Actualment, es troba en assajos clínics front a la leucèmia mieloide aguda (LMA). Prèviament, ha demostrat una potent activitat *in vitro* front a CDK9, amb una  $IC_{50} = 20$  nM (Figura 18).

Posteriorment, es van desenvolupar inhibidors de CDK4/6 més selectius, formats per un nucli de pirido[2,3-*d*]pirimidina-7-ona, els quals, contenen a la posició 2 el grup funcional de 2-aminopiridina. Aquests compostos són el *palbociclib*, el *ribociclib* i l'*abemaciclib*.<sup>76-</sup>

78

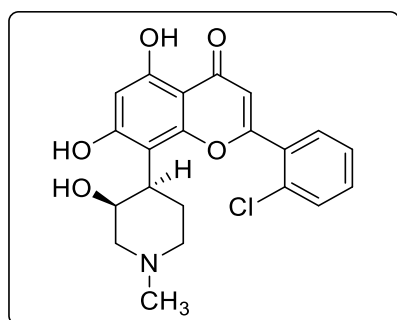


Figura 18. *Alvocidib* (**127**)

#### IC<sub>50</sub>

- CDK1: 30 nM
- CDK2: 170 nM
- CDK4: 100 nM
- CDK5: 170 nM
- CDK6: -
- CDK7: -
- CDK9: 20 nM

### **Palbociclib**

El *palbociclib* (Ibrance<sup>®</sup>) (**128**) va ser desenvolupat per la companyia internacional Pfizer com a inhibidor altament selectiu i reversible de CDK4/6 (Figura 19). Va ser el primer fàrmac d'aquestes característiques aprovat per la FDA i, posteriorment, per la seva homòloga europea, l'EMA.<sup>67</sup>

El *palbociclib* està indicat per al tractament del càncer de mama metastàtic o localment avançat, positiu per al receptor hormonal (RH) i negatiu per al receptor *HER2*, en combinació amb un inhibidor de l'aromatasa, o bé en combinació amb *fulvestrant* en dones que hagin rebut hormonoteràpia prèvia.<sup>81,82</sup>

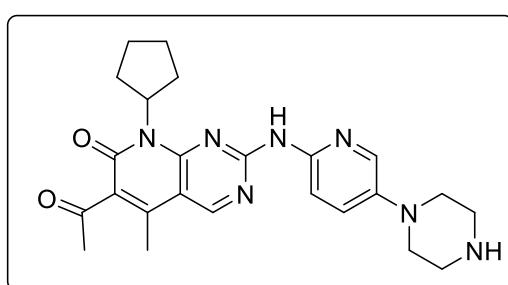


Figura 19. *Palbociclib* (**128**)

#### IC<sub>50</sub>

- CDK1: >10 µM
- CDK2: >10 µM
- CDK4: 9-11 nM
- CDK6: 15 nM

### **Ribociclib**

El *ribociclib* (Kisqali<sup>®</sup>) (**129**) va ser aprovat per la FDA al març del 2017 i per l'EMA a l'agost del mateix any. Fou desenvolupat per Novartis i Astex Pharmaceuticals com a inhibidor selectiu de CDK4/6 (Figura 20).

El *ribociclib* està indicat per al tractament del càncer de mama metastàtic o localment avançat, positiu per al receptor hormonal (RH) i negatiu per al receptor *HER2*, en combinació amb un inhibidor de l'aromatasa,<sup>83</sup> o bé en combinació amb *fulvestrant* per

<sup>81</sup> J. L. Dean, C. Thangavel, A. K. McClendon, C. A. Reed, E. S. Knudsen. *Oncogene* **2010**, 29, 4018-4032.

<sup>82</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ibrance-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ibrance-epar-product-information_es.pdf) (18/07/2022).

<sup>83</sup> V. M. Jansen, N. E. Bholá, J. A. Bauer, L. Formisano, K. M. Lee, K. E. Hutchinson, A. K. Witkiewicz, P. D. Moore, M. V. Estrada, V. Sánchez, P. G. Ericsson, M. E. Sanders, P. R. Pohlmann, M.J. Pishvaian, D.A. Piddle, T.C. Dugger, W. Wei, E.S. Knudsen, C.L. Arteaga. *Cancer Res.* **2017**, 77, 2488-2499.

al tractament hormonal inicial o, en el cas de dones que ja han rebut, prèviament, un tractament hormonal.<sup>84,85,86</sup>

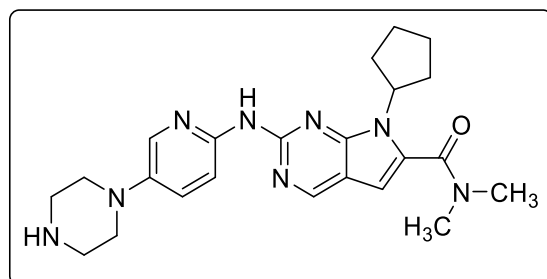


Figura 20. Ribociclib (I29)

IC<sub>50</sub>

- CDK1: >100 µM
- CDK2: >50 µM
- CDK4: 10 nM
- CDK6: 39 nM

### Abemaciclib

L'*abemaciclib* (Verzenios®) (I30) és un inhibidor selectiu de CDK4/6 desenvolupat per Eli Lilly i aprovat per la FDA a l'octubre de 2015.<sup>87</sup>

L'*abemaciclib*, presenta una gran activitat en assajos bioquímics front a la ciclina D1/CDK4 i evita la fosforilació de la pRb aturant la progressió del cicle cel·lular des de la fase G<sub>1</sub> fins a la fase S (Figura 21).

Aquest fàrmac està indicat per al tractament del càncer de mama metastàtic o localment avançat, positiu per al receptor hormonal (RH) i negatiu per al receptor *HER2*, en combinació amb un inhibidor de l'aromatasa o bé, en combinació amb *fulvestrant* com a tractament hormonal inicial, o en dones que han rebut tractament hormonal previ.<sup>88,89</sup>

<sup>84</sup> Y. F. Tao, N. N. Wang, L. X. Xu, Z. H. Li, X. L. Li, Y. Y. Xu, F. Fang, M. Li, G. H. Qian, Y-H. Li, Y. P. Li, Y. Wu, J. L. Ren, J. Lu, X. Feng, J. Wang, W. Q. He, S. Y. Hu, J. Pan. *Cancer Cell. Int.* **2017**, *17*, 35-49.

<sup>85</sup> J. Rader, M. R. Russell, L. S. Hart, M. S. Nakazawa, L. T. Belcastro, D. Martinez, Y. Li, E. L. Carpenter, E. F. Attiyeh, S. J. Diskin, S. Kim, S. Parasuraman, G. Caponigro, R. W. Schnepf, A. C. Wood, B. Pawel, K. A. Cole, J. M. Maris. *Clin. Cancer Res.* **2013**, *19*, 6173-6182.

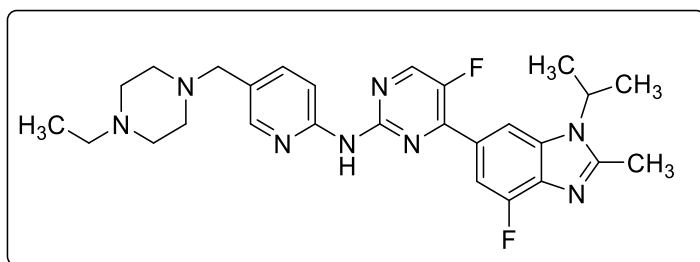
<sup>86</sup> E. T. Aristizabal Prada, S. Noelting, G. Spoettl, J. Maurer, C. J. Auernhammer. *Neuroendocrinology* **2018**, *106*, 58-73.

<sup>87</sup> V. Yadav, T. F. Burke, L. Huber, R. D. Van Horn, Y. Zhang, S. G. Buchanan, E. M. Chan, J. J. Starling, R. P. Beckmann, S. B. Peng, *Mol. Cancer Ther.* **2014**, *13*, 2253-2263.

<sup>88</sup> A. Sathe, N. Koshy, S. C. Schmid, M. Thalgott, S. M. Schwarzenbock, B. J. Krause, P. S. Holm, J. E. Gschwend, M. Retz, R. Nawroth. *J. Urol.* **2016**, *195*, 771-779.

<sup>89</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/verzenios-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/verzenios-epar-product-information_es.pdf) (18/07/2022).





**Figura 21.** Abemaciclib (I30)

IC<sub>50</sub>

- CDK1: >1 μM
- CDK2: >500 μM
- CDK4: 2 nM
- CDK6: 5 nM

Els fàrmacs anteriorment exposats s'utilitzen en el tractament del càncer localitzat o metastàtic en associació amb altres fàrmacs com els inhibidors de l'aromatasa.<sup>81,82,83,87</sup>

El seu desenvolupament ha permès millorar la selectivitat front a CDK4/6 i reduir considerablement els efectes adversos que, per exemple, produïa el *flavopiridol*.

Alguns dels fàrmacs anteriors presenten un nucli de purines o anàlegs d'aquesta ja que s'ha observat que tenen un alt interès biològic en el tractament de diverses malalties com és el càncer i, ho fan a través de diferents dianes com són les cinases dependents de ciclins 4/6. En el nostre grup de recerca s'ha treballat en el desenvolupament de diferents compostos de naturalesa pirrolo[2,3-*d*]pirimidines i pirrolo[2,3-*b*]pirazines que donen lloc a anàlegs de purines amb un potencial inhibidor d'aquestes CDKs (Figura 22).



**Figura 22.** Esquema de la modulació de la purina (a l'esquerra) per donar lloc a les [redacted] i [redacted] (a la dreta) desenvolupades en el nostre laboratori<sup>18-19</sup>

### 1.3.2 Proteïna haspina cinasa (HASPINA)

L'haspina (proteïna cinasa nuclear específica de les cèl·lules germinals haploides), també coneguda com a GSG2, (proteïna 2 del gen 2 específic de les cèl·lules germinals), és una cinasa mitòtica amb activitat serina/treonina que presenta una baixa similitud de seqüències amb altres proteïnes *ePK*. Es troba fortament sobre-expressada



en cèl·lules germinals masculines i s'ha detectat la seva presència al timus, medul·la òssia i al fetge durant l'etapa fetal. Aquesta cinasa s'expressa de forma constitutiva al llarg del cicle cel·lular mentre que es troba altament fosforilada durant la mitosi.<sup>90,91</sup>

### 1.3.2.1 Funció biològica de la proteïna haspina cinasa

A grans trets el funcionament bioquímic d'aquesta cinasa és pot resumir en la seva capacitat per fosforilar a H3-Thr3 durant la mitosi i la meiosi. També, s'ha demostrat que aquesta proteïna té la capacitat de fosforilar a la macroHistona 2A1 (mH2A1) en la Ser137, controlar la fosforilació de la Ser10 i la Thr3 de la histona H3 en cèl·lules humanes i està involucrada en el control de la condensació de la cromatina. Per altra banda, l'haspina cinasa està implicada junt amb altres proteïnes mitòtiques, entre les que es troben les CDKs, en els mecanismes moleculars que regulen la divisió de les cromàtides durant la mitosi i té una gran implicació específica en la estabilització i ancoratge del complex microtúbul-cinetocor al fus mitòtic.<sup>88,89,92</sup>

### 1.3.2.2 Implicacions de la proteïna haspina cinasa en el càncer

La proteïna haspina junt amb les CDKs participen en la regulació dels diferents esdeveniments que es desenvolupen durant la divisió cel·lular. Aquestes proteïnes fan de senyalitzadors en els diferents punts de control del cicle cel·lular, induint la seva detenció com a resposta a defectes o alteracions que poden produir-se durant la replicació de l'ADN i d'altres fases del procés mitòtic.<sup>90,93</sup>

La proteïna haspina cinasa participa en el sistema molecular que garantitza el procés de cohesió i alineació cromosòmica durant la profase i la metafase donant lloc a la divisió de les cromàtides de forma precisa i la divisió del cicle cel·lular.

És ben sabut que la delecció de l'haspina cinasa dona lloc a una mitosi defectuosa i que la seva inhibició impedeix l'alineació normal durant la metafase, la pèrdua de cohesió de les cromàtides i l'aturada de la mitosi en un estat semblant al de prometafase.

A més, ha demostrat estar sobre-expressada en certs limfomes com el limfoma de Burkitt i la leucèmia limfocítica crònica (LLC).<sup>89,90</sup>

---

<sup>90</sup> J. M. Higgins. *Protein Sci.* **2001**, *10*, 1677-1684. DOI: 10.1110/ps.49901

<sup>91</sup> J. Eswaran, D. Patnaik, P. Filippakopoulos, S. Knapp. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2009**, *106*, 20198-20203.

<sup>92</sup> F. Vila, P. Capasso, M. Tortorici, F. Forneris, A. de Marco, A. Mattevi, A. Musacchio. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2009**, *106*, 20204-20209.

<sup>93</sup> O. Feizbakhsh, M. Place, X. Fant, F. Buron, S. Routier, S. Ruchaud. *The Mitotic Protein Kinase Haspin and Its Inhibitors*. London: IntechOpen; **2017** [Consulta: 19 de juliol de 2022]. Disponible a: <https://www.intechopen.com/chapters/57045> doi: 10.5772/intechopen.70732

La proteïna haspina va ser identificada junt amb PLK1 en un cribatge d'ARNi front a 720 cinases, com a una de les principals cinases que quan està silenciada disminueix la viabilitat cel·lular i l'activitat transcripcional del receptor d'estrògens en cèl·lules de càncer de mama MCF7 i HCC1428. L'Haspin, també, ha sigut identificada com la cinasa que més augmenta la seva expressió després d'un doble tractament amb FGF-2 (factor de creixement de fibroblasts de tipus 2) i *gefitinib*, un inhibidor d'EGFR de les cèl·lules A431 del càncer de cèrvix. A més, s'ha observat que l'inhibidor de l'haspina cinasa, CHR6494 ha mostrat activitat antitumoral en xenograft de ratolí, encara que aquesta darrera activitat, podria estar condicionada per la seva possible activitat en altres dianes.<sup>91</sup>

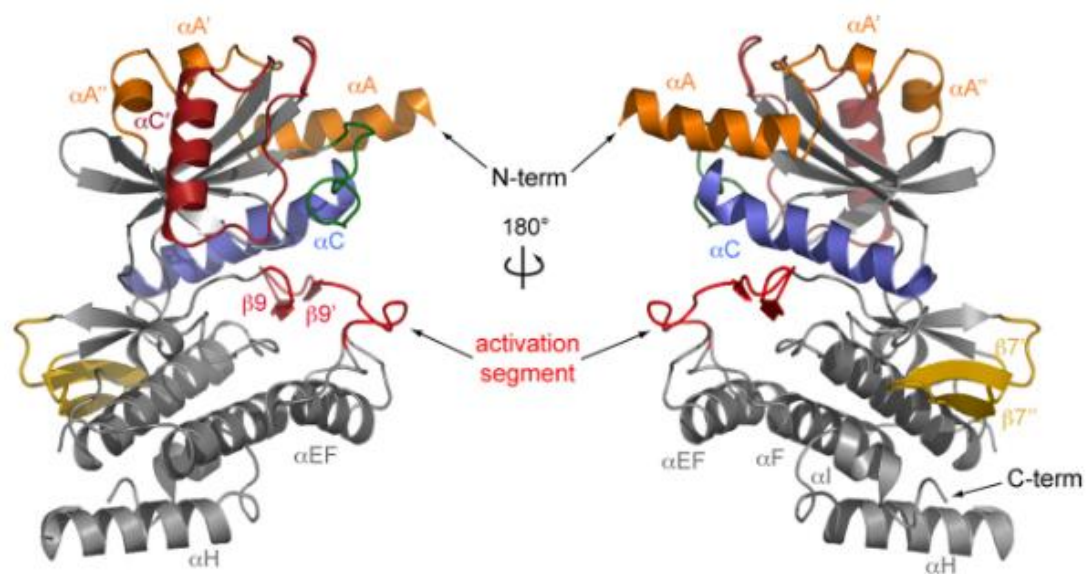
Totes aquestes troballes permeten considerar aquesta diana com objecte d'estudi en aquest treball i establir la cerca de nous inhibidors d'aquesta en el tractament del càncer.

### 1.3.2.3 Estructura de la proteïna haspina cinasa

Com ja s'ha esmentat, l'haspina pertany a la família de les proteïnes cinases d'eucariotes (*ePK*) de tipus serina / treonina encara que està considerada com una cinasa atípica al mantenir seqüències divergents respecte d'aquestes.

Durant molt de temps va ser considerada una pseudo-cinasa inactiva com a conseqüència del baix grau d'homologia estructural que presenta respecte a les proteïna-cinases típiques. Una altra característica atípica és que el seu domini cinasa no requereix estar fosforilat per a la seva activació i té una molt alta especificitat i selectivitat pel substrat (Figura 23).<sup>90</sup>

Les seves diferències estructurals respecte de les altres cinases es localitzen fonamentalment en el domini catalític. Així, està formada per una estructura bilobulada on es troba una regió *N*-terminal simple i amb poques seqüències conservades i una regió *C*-terminal similar al de la resta d'*epK* però amb canvis estructurals significatius que inclouen una sèrie de regions que no tenen la resta de cinases eucariotes. Entre aquestes dues regions es troba una part catalítica que conté els residus implicats en la catàlisi i que presenta una seqüència bastant conservada.<sup>88-91</sup>



**Figura 23.** Representació de la proteïna haspina en les seves dues rotacions, on s'observa en taronja, la regió *N*-terminal i en vermell el seu segment d'activació<sup>90</sup>

#### 1.3.2.4 Inhibidors de haspina cinasa

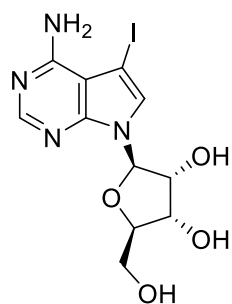
Donada la importància de l'haspina cinasa en el correcte funcionament del cicle cel·lular i la capacitat que té com a regulador en la divisió cel·lular, resulta una diana prometedora per al tractament del càncer, sobretot, en aquells com els limfomes, on s'ha evidenciat el seu rol important. Com a resultat del coneixement que es té sobre la diana i d'alguns compostos que ja han mostrat activitat front aquesta, s'ha observat que certs derivats actius comparteixen alguns motius estructurals amb alguns dels compostos que s'han desenvolupat en aquest treball i poden donar lloc a series de potencials inhibidors d'aquesta diana.<sup>91</sup>

Encara que no s'ha estudiat amb detall l'espai químic dels compostos que poden actuar front a l'haspina, a dia d'avui si que hi ha alguns inhibidors ja descrits que es detallen a continuació, en funció de la seva estructura química:

- *Derivats de 7-deazapurina:* Es coneixen una sèrie d'anàlegs de pirrolopirimidines que han demostrat activitat biològica davant d'algunes CDKs i, també, per l'haspina cinasa. Una de les primeres estructures amb aquest nucli que es van estudiar va ser la *5-iodotubercidina* que presenta una  $IC_{50}=5-9$  nM. Posteriorment, van sorgir diferents anàlegs amb un nucli estructural similar a aquest i que presenten diferent afinitat per aquesta diana (Figura 24).<sup>11,13,94</sup>

<sup>94</sup> L. Pieterse, R. M. Beteck, B. Baratte, O. J. Jesumoroti, T. Robert, S. Ruchaud, S. Bach, L. J. Legoabe. *Chem. Biol. Interact.* **2021**, 349, 109643. [Open Access] DOI:

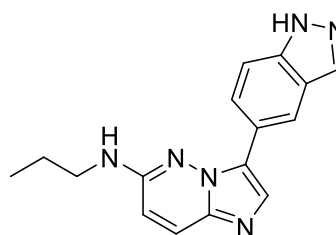
Derivats de pirrolo[2,3-*d*]pirimidina



**5-Iodotubercidina (I8)**

IC<sub>50</sub> = 5 - 9 nM

Derivats d'imidazo[1,2-*b*]piridazina

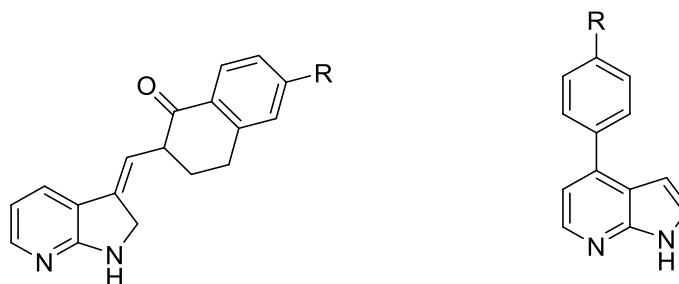


**CHR-6494 (I31)**

IC<sub>50</sub> = 2 nM

**Figura 24.** Representació d'alguns derivats estructurals de la 7-deazapurina amb llurs activitats *in vitro* front l'haspina cinasa<sup>11,13,92</sup>

- *Derivats del 7-azaindole:* Es coneixen una sèrie d'anàlegs del 7-azaindole que presenten activitat biològica front a diverses cinases, entre les que es troben les CDKs i l'haspina cinasa. Alguns d'aquests anàlegs descrits a la bibliografia es representen a la figura 25.<sup>95</sup>



**I32** R = -H IC<sub>50</sub> = 1321 nM

**I33** R = -OH IC<sub>50</sub> = 77 nM

**I34** R = -F IC<sub>50</sub> = 1,016 μM

**I35** R = -OCH<sub>3</sub> IC<sub>50</sub> = 0,118 μM

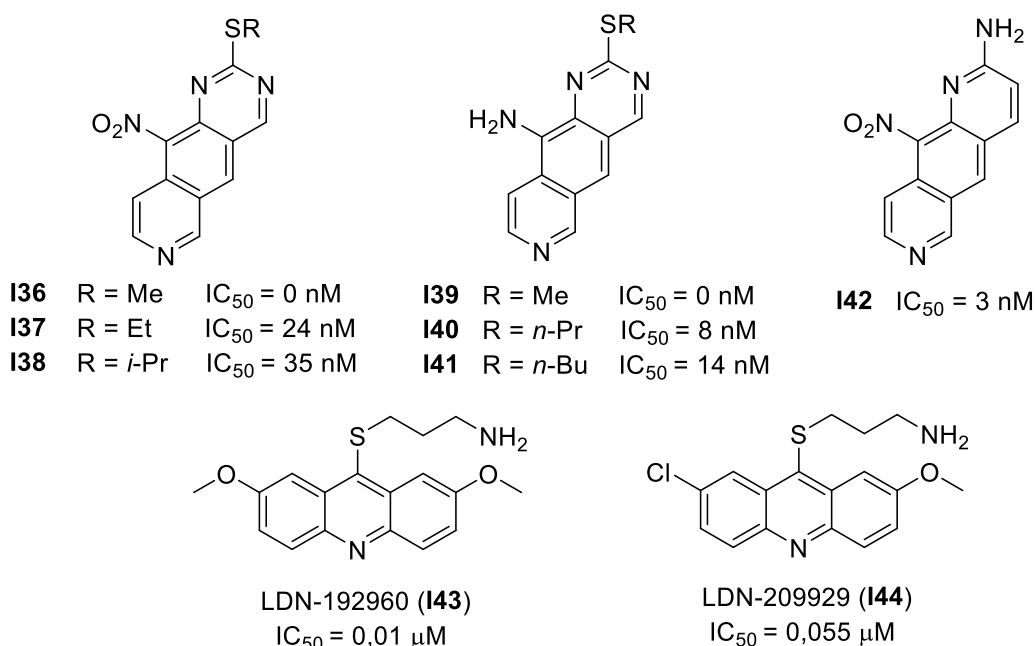
**Figura 25.** Representació d'alguns anàlegs estructurals del 7-azaindole amb llurs activitats *in vitro* front l'haspina cinasa. Als derivats de l'esquerra s'observa com influeix en l'activitat biològica la presència d'un grup -OH lliure al nucli de benzociclohexanona i, als derivats de la dreta la presència d'un O-metilal com és el grup -OCH<sub>3</sub><sup>92</sup>

- *Altres heterocicles nitrogenats:* Per altra banda, hi ha diferents compostos heterocíclics nitrogenats d'estructura diversa que presenten activitat front a cinases, entre les quals, es troba l'haspina cinasa. En aquest grup, es troben

<https://doi.org/10.1016/j.cbi.2021.109643>

<sup>95</sup> M. A. Qhobosheane, L. J. Legoabe, B. Josselin, S. Bach, S. Ruchaud, J. P. Petzer, R. M. Beteck. *Bioorg. Med. Chem.* **2020**, 28, 115468 [Open Access].

derivats descrits a la bibliografia amb nuclis estructurals d'acridina, de quinazolina i de quinolina (Figura 26).<sup>96,97,98</sup>



**Figura 26.** Representació d'algunes estructures heterocíclics nitrogenades amb llurs activitats *in vitro* front a l'haspina cinasa. Els derivats de la part superior corresponen a nuclis de quinazolina i quinolina i els de la part inferior corresponen a nuclis de tipus acridina<sup>89,94,95,96</sup>

### 1.3.3 KRAS

La família RAS és un subconjunt de *RAS small GTPase* que, actualment, conté 31 gens, entre els quals, s'inclouen els proto-oncogens HRAS, NRAS i KRAS. Els primers gens en descobrir-se van ser HRAS i KRAS, els quals, es van identificar a partir de dos virus causants de càncer, el virus del sarcoma de Harvey i el del sarcoma de Kirsten. Posteriorment, es van descobrir els gens RAS humans activats i transformats en cèl·lules canceroses humanes. Finalment, es va descobrir un tercer gen RAS, anomenat NRAS. Aquest darrer, es va identificar en cèl·lules del neuroblastoma humà.<sup>99,100</sup>

<sup>96</sup> W. Zeinyeh, Y. J. Esvan, B. Josselin, M. Defois, B. Baratte, S. Knapp, A. Chaikuad, F. Anizon, F. Giraud, S. Ruchaud, P. Moreau. *Eur. J. Med. Chem.* **2022**, 5, 114369 [Open Access].

<sup>97</sup> G. D. Cuny, N. P. Ulyanova, D. Patnaik, J. F. Liu, X. Lin, K. Auerbach, S. S. Ray, J. Xian, M. A. Glicksman, R. L. Stein, J. M. G. Higgins. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 2015-2019. DOI: 10.1016/j.bmcl.2012.01.028

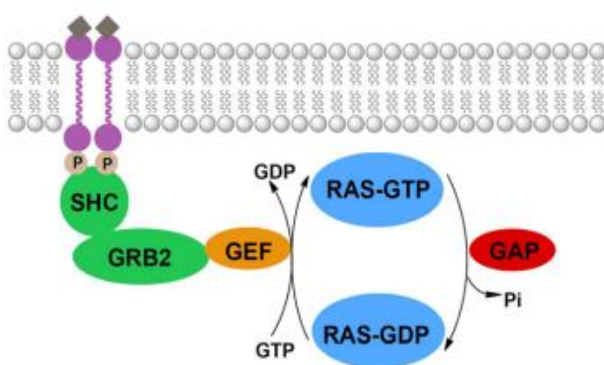
<sup>98</sup> N. G. Amossou, A. Bigot, C. Roussakis, J. H. Robert. *Drug Discov. Today* **2017**, 2100. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2017.10.005> [Open Access].

<sup>99</sup> M. Porru, L. Pompili, C. Caruso, A. Biroccio, C. Leonetti. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* **2018**, 37-57.

<sup>100</sup> Y. Pylayeva-Gupta, E. Grabocka, D. Bar-Segi. *Nat. Rev. Cancer.* **2011**, 11, 761-774.

El funcionament anormal de les vies de senyalització de RAS es produeix, entre d'altres causes, per la mutació dels gens RAS. Al voltant del 33% dels càncers humans tenen mutacions puntuals que afecten a l'activació de RAS. Concretament, KRAS presenta el 86% de totes les mutacions de RAS i, en conseqüència, és el gen d'aquesta família amb major rellevància en oncologia. Les mutacions oncogèniques de RAS són substitucions de bases úniques que, principalment, afecten als residus G12 (glicina), G13 (glicina) i Q61 (glutamina), encara que, no donen en la mateixa proporció per a cada gen KRAS, NRAS o HRAS.<sup>97,98</sup>

Principalment, aquestes mutacions condueixen a l'estabilització de la unió RAS-GTP amb la conseqüent activació crònica de RAS i una activació constant de cascades de senyalització cel·lular (Figura 27).<sup>97,101</sup>



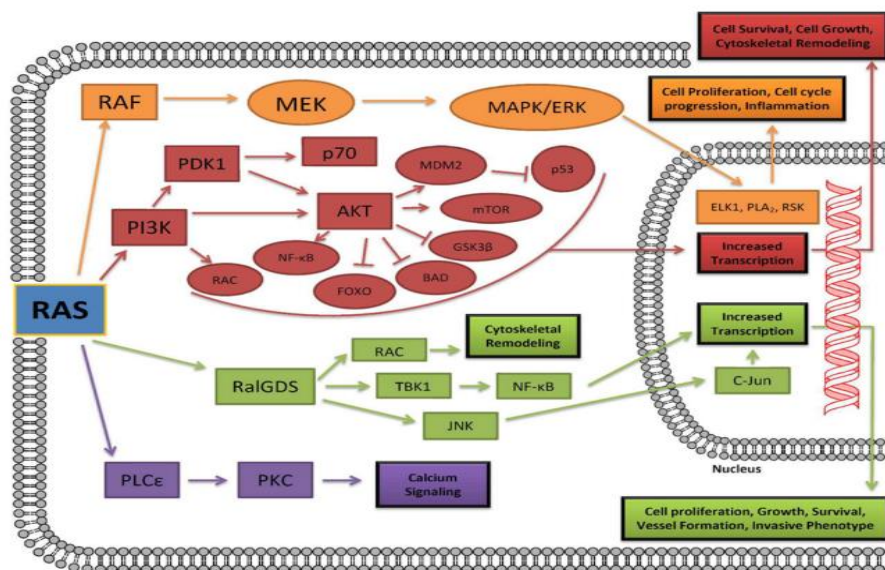
**Figura 27.** Esquema de senyalització de RAS. L'activació per factors de creixement del receptor tirosina cinasa condueix a l'auto fosforilació i interacció amb les proteïnes adaptadores SHC i GRB2. Aquestes proteïnes s'associen amb diverses GEFs que intercanvien GDP per GTP, activant així a la proteïna RAS. GAPs, estimula a les proteïnes RAS amb activitat GTPasa intrínseca produint la hidròlisi de GTP a GDP amb la conseqüent inactivació de la proteïna<sup>101</sup>

El gen KRAS (*Kirsten rat sarcoma 2 viral oncogene homolog*) està localitzat cromosòmicament a la posició 12p12.1.<sup>100,101</sup> En aquest gen, una única substitució en un aminoàcid genera una mutació on la proteïna mutada resultant està implicada en diverses patologies d'etiologia cancerosa. Entre aquests tipus de càncer es troba l'adenocarcinoma de pulmó, el carcinoma ductal de pàncreas o el carcinoma colorectal. Com ja s'ha esmentat, aquestes proteïnes KRAS actuen com a interruptors cel·lulars que regulen algunes funcions vitals com són la proliferació, la diferenciació, l'angiogènesi i la supervivència cel·lular. Aquesta regulació es duu a terme mitjançant l'activació de vies de transducció de senyals que condueixen a una complexa xarxa de proteïnes envoltades en diferents rutes de senyalització cel·lular (Figura 28).<sup>100,101,102,103</sup>

<sup>101</sup> Y. Wang, C. E. Kiser, B. Frett, H. Li. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 5219-5230.

<sup>102</sup> A. D. Cox, C. J. Der. *Small GTPases* **2010**, *1*, 2-27.

<sup>103</sup> P. Prakash, J. F. Hancock, A. A. Gorfe, *Proteins* **2015**, *83*, 898-909.



**Figura 28.** Representació esquemàtica de les cascades de senyalització cel·lular per activació de les proteïnes RAS<sup>101</sup>

### 1.3.3.1 Inhibidors de KRAS

Malgrat els múltiples intents a les dècades passades per conèixer els diferents aspectes en l'activació de KRAS i desenvolupar fàrmacs específics i eficaços front a aquesta diana, la forma "mutant" de KRAS encara es considera com a *undruggable*, és a dir, una diana terapèutica difícil de modular i de trobar un fàrmac que resulti eficaç front a aquesta en la pràctica clínica.

Com a conseqüència de l'exposat prèviament, s'han estudiat alternatives com pot ser la inhibició de les cascades de senyalització de RAS, en particular les rutes MAPK i PI3K. Cal destacar els inhibidors selectius de BRAF com són el *vemurafenib* i el *dabrafenib* o els inhibidors específics duals de MEK1/MEK2 com el *trametinib* i el *combimetinib*, els quals, han sigut aprovats per al tractament del melanoma amb mutació de BRAF positiva.<sup>101</sup>

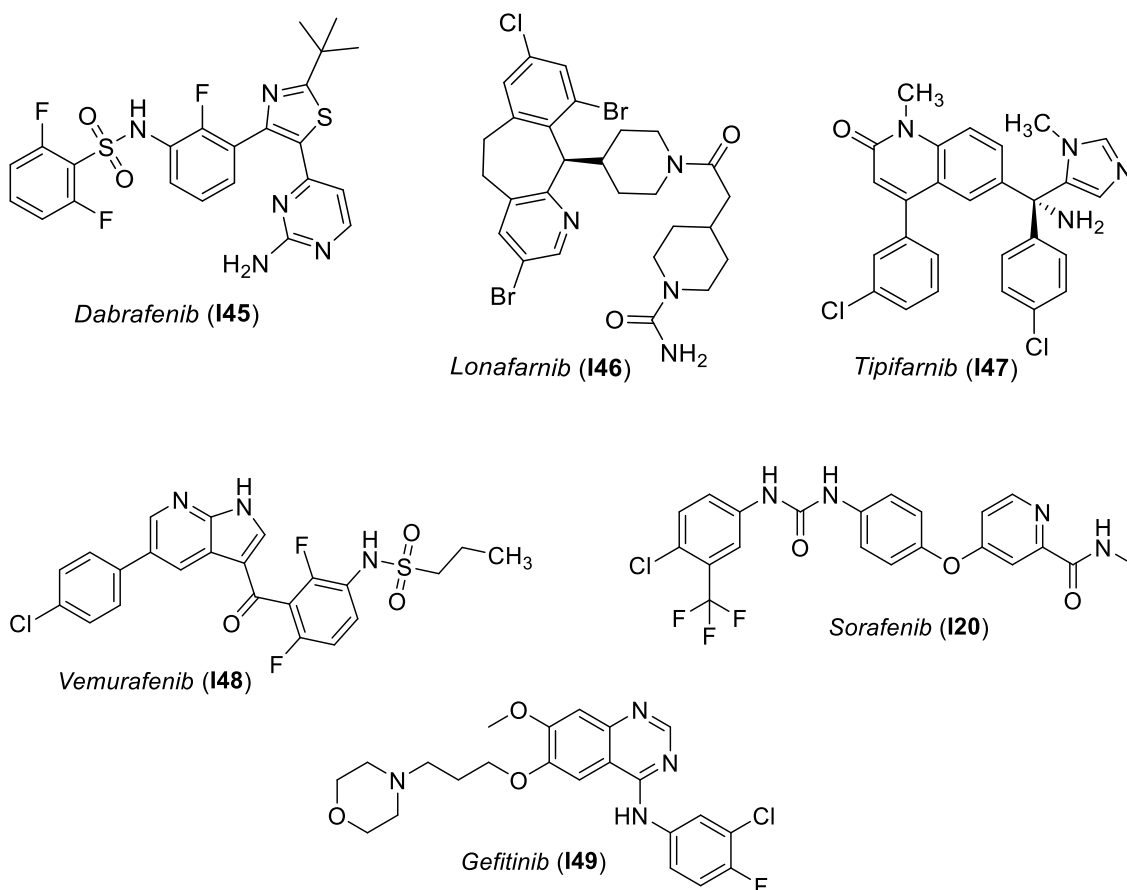
En principi, és possible dissenyar molècules petites que interaccionen directament amb la regió d'unió a GTP de KRAS i inhibir la interacció amb el seu lligand endogen (GTP), de forma anàloga a com s'ha fet de manera satisfactòria per descobrir inhibidors competitiu d'ATP d'altres proteïna cinases. Tanmateix, aquesta aproximació s'ha considerat complexa en el cas de la diana KRAS per l'elevada afinitat d'aquesta per GTP i l'abundància d'aquest nucleòtid trifosfat en el citoplasma cel·lular. Tot això, dificulta l'obtenció de compostos eficaços front a la diana KRAS.

Els compostos que s'han desenvolupat, a dia d'avui, presenten un mecanisme d'acció relacionat amb la cascada de senyalització cel·lular, donada la dificultat d'obtenir

inhibidors específics de KRAS amb elevada eficàcia. Aquests compostos (Figura 29) es classifiquen en funció de la inhibició concreta que duen a terme. Alguns exemples, són:

- Inhibidors de la farnesil transferasa (FTI): *ionafarnib* (**I46**) i *tipifarnib* (**I47**).<sup>101,104</sup>
- Inhibidors de Raf: *vemurafenib* (**I48**) i *sorafenib* (**I20**).<sup>101,105</sup>
- Inhibidors de la senyalització de KRAS: *gefitinib* (**I49**) i *erlotinib*.<sup>101</sup>

Alguns dels fàrmacs esmentats presenten diversos mecanismes d'acció com és el cas del *sorafenib* (**I20**), el qual, actua com a inhibidor de diverses cinases, així com de l'angiogènesi, per la qual cosa, es fa servir en el tractament del carcinoma hepatocel·lular i en el tractament del carcinoma avançat de cèl·lules renals en que ha fracassat la teràpia prèvia amb  $\alpha$ -interferó o amb l'interleucina-2. També, s'han descrit diversos mecanismes de resistència per a algun d'ells com en el cas del *gefitinib* (**I49**).<sup>101</sup>



**Figura 29.** Estructures químiques dels fàrmacs inhibidors de diferents rutes relacionades amb KRAS<sup>101-103</sup>

<sup>104</sup> A. Takashima, D. V. Faller. *Expert Opin. Ther. Targets* **2013**, *17*, 507-531.

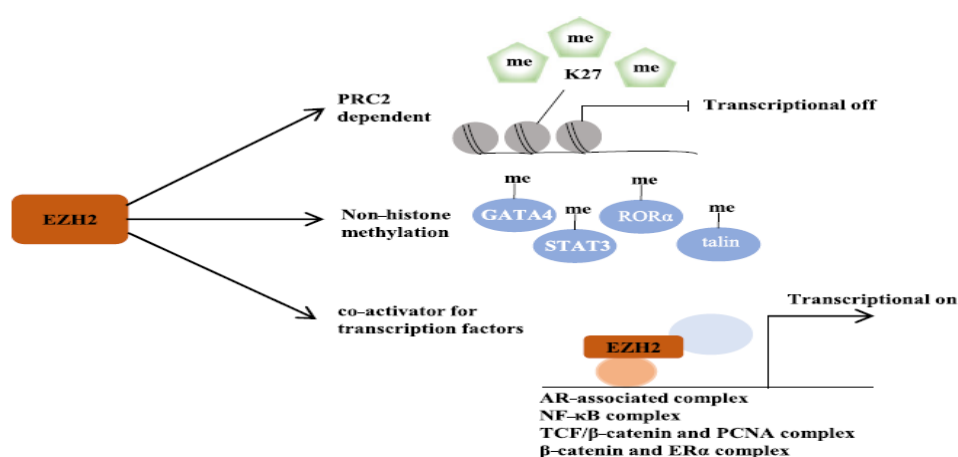
<sup>105</sup> R. Nazarian, H. Shi, Q. Wang, X. Kong, R. C. Koya, H. Lee, M. K. Lee, N. Attar, H. Sazegar, T. Chodon, S. F. Nelson, G. McArthur, J. A. Sosman, A. Ribas, R. S. Lo. *Nature* **2010**, *468*, 973-977.



### 1.3.4 EZH2 (*Enhancer of Zeste Homolog 2*)

És un enzim *N*-metiltransferasa que participa en la metilació d'histones i lisines mitjançant l'ajut del cofactor SAM (*S*-adenosil metionina). Aquest cofactor, format per adenosina i metionina, està involucrat en diferents rutes metabòliques molt actives a nivell hepàtic. Intervé en la transferència de grups metil a diferents substrats, entre els quals, es troben els àcids nucleics, les proteïnes i els lípids.<sup>106,107</sup>

Les modificacions epigenètiques poden regular l'estat de la cromatina i, per tant, l'expressió gènica mitjançant processos com el remodelat de la cromatina, la modificació d'histones o la metilació i desmetilació de l'ADN. Tots aquests processos, a diferència dels canvis genètics, no impliquen canvis en la seqüència de l'ADN. Hi ha un grup de proteïnes denominades PcGs (*Polycomb Group Proteins*) que actuen com a reguladors epigenètics i tenen una importància crucial en la proliferació cel·lular. També, són factors crítics en la diferenciació i pluripotència de cèl·lules mare, així com durant l'expressió d'aquests gens aberrants en la transformació de cèl·lules normals a tumorals. Les proteïnes PcG contenen dos complexos centrals, el primer d'ells, anomenat PRC1 (*Polycomb Repressive Complex 1*) participa en el manteniment del complex i, el segon, anomenat PRC2 (*Polycomb Repressive Complex 2*) que participa a la iniciació. S'ha observat que la PCR1 mono-ubiquitinitza a la histona H2A en la Lys119 mitjançant enzims ubiquitina ligases RING1A i RING1B. Per altra banda, PRC2 s'ha considerat que catalitza la mono-, di- i trimetilació de l'histona H3 en la Lys27 per regular la transcripció gènica (Figura 30).<sup>108,109,110</sup>



<sup>106</sup> K. S. Yan, C. Y. Lin, T. W. Liao, C. M. Peng, S. C. Lee, Y. J. Liu, W. P. Chan, R. H. Chou. *Int. J. Mol. Sci.* **2017**, *18*, 1172. [Open Access] DOI: doi:10.3390/ijms18061172

<sup>107</sup> B. A. Jones, S. Varambally, R. C. Arend. *Mol. Cancer Ther.* **2018**, *17*, 591-602.

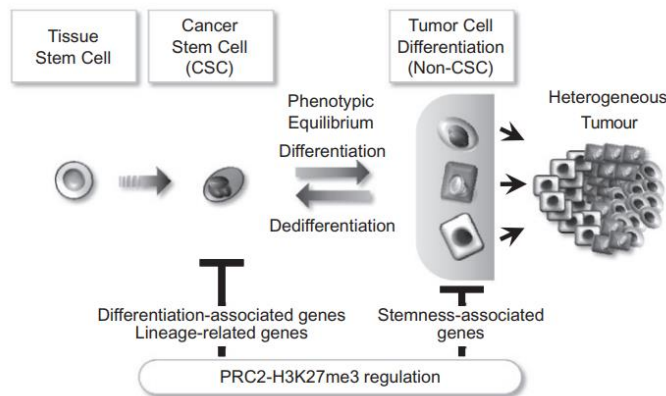
<sup>108</sup> L. Gan, Y. Yang, Q. Li, Y. Feng, T. Liu, W. Guo. *Biomark. Res.* **2018**, *6*, 152-162. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40364-018-0122-2>

<sup>109</sup> Y. Kondo. *J. Biochem.* **2014**, *156*, 249-257. DOI: doi:10.1093/jb/mvu054

<sup>110</sup> A. Ganesan, P. B. Arimondo, M. G. Rots, C. Jeronimo, M. Berdasco. *Clin Epigenetics.* **2019**, *11*, 174-186.

**Figura 30.** En aquesta figura es detallen els mecanismes d'acció d'EZH2. A la part superior, s'observa que EZH2 catalitza la formació d'H3K27me3 dependent de PRC2 que contribueix al silenciament transcripcional. A la part central, s'observa com EZH2 és capaç de metilar múltiples substrats proteics diferents d'histones com STAT3, GATA4 o ROR $\alpha$  que poden contribuir en el silenciament o l'activació transcripcional. A la part inferior s'observa l'activitat d'EZH2 independent de PRC2 en la activació transcripcional actuant com a co-activador de múltiples factors de transcripció com el complex associat a AR, NF-Kb, TCF/ $\beta$ -catenina o Era<sup>108</sup>

El gen evolutivament ben conservat EZH2 (*Enhancer of Zeste Homolog 2*) s'ha identificat en múltiples espècies i, compartint entre elles, motius i dominis estructurals similars. La histona metiltransferasa EZH2, com ja s'ha esmentat, ha sigut identificada com la subunitat catalítica de PRC2 per trimetilació de la histona H3 en la Lys27, el que comporta el silenciament de diferents gens involucrats en diverses funcions biològiques com són el cycle cel·lular o la proliferació i diferenciació cel·lular. El paper que juga l'EZH2 en la progressió del càncer ha sigut estudiat en els darrers anys i, s'ha pogut conèixer, que es troba aberrantment sobre expressada en diverses cèl·lules malignes presents en, per exemple, el càncer de pròstata, de mama o el d'ovari promovent el creixement tumoral i la metastasi (Figura 31).<sup>106-110</sup>



**Figura 31.** En aquesta figura es poden observar els rols de PRC2 en la formació de tumors. Les cèl·lules mare canceroses es consideren capaces de diferenciar-se aberrantment en diversos tipus cel·lulars. Les cèl·lules mare canceroses poden diferenciar-se a cèl·lules mare no canceroses y pot donar-se el procés revers. Aquest equilibri fenotípic està associat amb el mecanisme regulador de PRC2-H3K27me3<sup>109</sup>

#### 1.3.4.1 Regulació d'EZH2

S'han descrit diferents mecanismes que causen l'augment d'EZH2 en cèl·lules tumorals, entre els quals, es troben mutacions genètiques, amplificació de determinades senyals de transcripció, la hipòxia i la presència de múltiples microARNs.

S'ha observat que una gran varietat de factors de transcripció oncogènics, així com la desregulació de les vies MEK/ERK i pRb-E2F (del cicle cel·lular) estan involucrades i, són responsables, de la sobre expressió d'EZH2 en diferents tipus de càncer.

Una altra funció que poden exercir alguns factors de transcripció com Myc és la de regular l'accés a les proteïnes que conformen el complex proteic PRC2 en regions específiques de l'ADN, actuant com a reclutadores. Per altra banda, els ARN no codificants, també, poden exercir un paper important en el reclutament d'EZH2. Un exemple, és l'HOTAIR (un ARN no codificant de cadena llarga) que es troba sobre-expressat en el càncer de mama i el càncer colorectal i, dona com a resultat un fenotip més agressiu de la malaltia que acaba comportant un pitjor pronòstic.

S'ha demostrat que les modificacions post-traduccionals mitjançant la fosforilació en diferents punts de l'enzim poden regular l'activitat i estabilitzar a l'EZH2. Aquesta fosforilació, pot donar-se per cinases dependents de ciclina CDK1 i CDK2 o, per AKT. L'AKT és una cinasa regulada per senyals extracel·lulars i, fosforila a EZH2 en Ser21 suprimint així la seva activitat metiltransferasa, impedit la unió d'EZH2 a la histona H3, resultant en una disminució de la trimetilació de Lys27.<sup>107,108,109,111</sup>

#### 1.3.4.2 Influència d'EZH2 en el càncer

Com s'ha comentat amb anterioritat, EZH2 està vinculada en el desenvolupament de càncer servint-se de diferents mecanismes oncogènics. Mitjançant la via canònica, PRC2 contribueix al silenciament transcripcional de determinats gens a través de la metilació de Lys27 de l'histona H3.

També, EZH2 és capaç de metilar altres substrats de proteïnes provocant, segons el cas, l'activació o inactivació d'aquestes. A mode d'exemple, EZH2 activa la senyalització de STAT3 a través de la metilació de la lisina present en aquesta. L'augment d'aquest factor de transcripció STAT3, s'ha relacionat amb la malignitat del glioblastoma multiforme, el tipus de càncer cerebral més comú. Per altra banda, l'EZH2 és capaç de monometilar al supressor tumoral ROR $\alpha$  (*Retinoic Acid-Related Orphan Nuclear Receptor  $\alpha$* ), facilitant el reconeixement per part de les proteïnes ubiquitinitzadores perquè condueixin a la degradació i pèrdua de la funció de la proteïna metilada.

EZH2, també, exerceix un paper important en l'activació de la transcripció de forma independent al complex PRC2. S'ha observat que l'EZH2 indueix l'expressió de gens que estan regulats per les vies de senyalització d'estrògens, Wnt o factors de transcripció com NF- $\kappa$ B, els quals, guarden especial interès en el càncer de mama. Per

---

<sup>111</sup> Y. Bai, Z. Zhang, L. Cheng, R. Wang, X. Chen, Y. Kong, F. Feng, N. Ahmad, L. Li, X. Liu. *J. Biol. Chem.* **2019**, 294, 9911-9923. DOI: 10.1074/jbc.RA119.008152.

altra banda, s'ha observat que alguns factors de transcripció com els involucrats en els receptors d'andrògens actuen com a co-activadors d'EZH2. Aquesta expressió d'EZH2, està relacionada amb la progressió del càncer de pròstata en les seves formes més malignes que inclouen metàstasi i resistència a hormones.<sup>109-111</sup>

### 1.3.4.3 Inhibidors d'EZH2 en el tractament del càncer

Com ja s'ha posat de manifest al llarg d'aquesta memòria, l'EZH2 té un rol molt important en el desenvolupament i la progressió tumoral. Com a conseqüència d'això, fa que sigui una diana molt atractiva en el tractament del càncer. A aquest factor se li suma, la implicació d'aquesta proteïna en múltiples processos cel·lulars que la converteixen en una diana terapèutica capaç de ser abordada des de diferents perspectives.

A continuació, es detallen alguns exemples de compostos comercialitzats o bé que, actualment, estan sent avaluats ja sigui pre-clínicament o en assajos clínics, per tractar algun tipus de càncer mitjançant la inhibició de processos bioquímics que impliquen a l'EZH2.

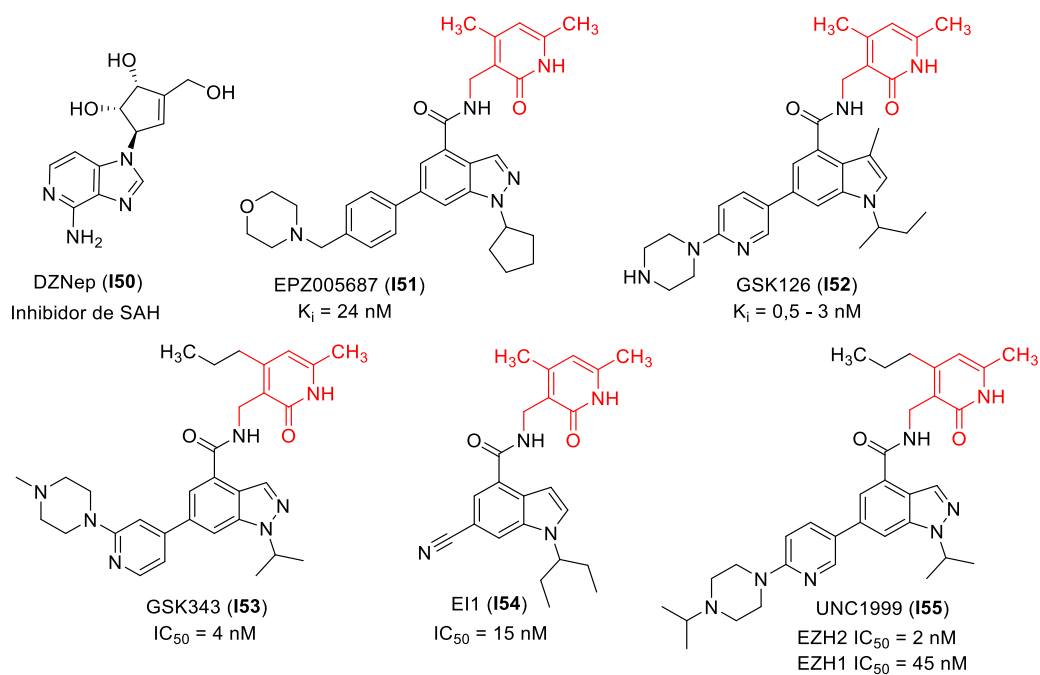
El primer compost capaç de bloquejar la funció d'EZH2 va ser la 3-deazaneplanocina A (DZNep). Aquest compost, és capaç d'inhibir la S-adenosil homocisteïna hidrolasa conduint a una elevació dels nivells de S-adenosil homocisteïna que condueix a la inhibició de forma general l'activitat metiltransferasa, inclosa la metilació mediada per histones produïda per EZH2. Tanmateix, aquesta inhibició d'S-adenosil homocisteïna hidrolasa produeix un bloqueig en el cicle de la metionina i en la regeneració de SAM, amb la conseqüent afectació de tots els processos SAM dependents que acaba comportant una escassa selectivitat per EZH2.

Alhora, la DZNep presenta un perfil farmacocinètic pobre i una elevada toxicitat, que ha encoratjat el desenvolupament de nous inhibidors selectius i potents front a l'EZH2. Mitjançant una cerca activa de nous compostos capaços de revertir les característiques negatives de DZNep, es va obtenir una sèrie d'inhibidors catalítics per competició amb SAM pel lloc d'unió a la proteïna EZH2. Moltes d'aquestes estructures presenten un nucli de 4,6-dialquilpiridona (Figura 32).<sup>112,113</sup>

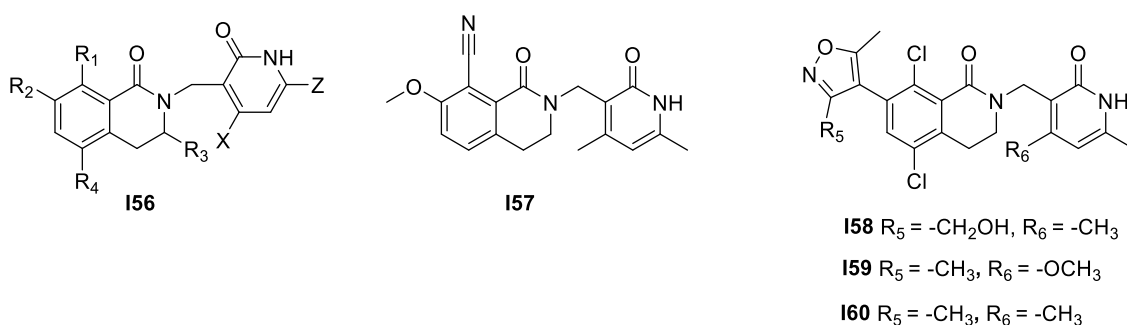
---

<sup>112</sup> G. Stazi, C. Zwergel, A. Mai, S. Valente. *Expert Opin. Ther. Pat.* **2017**, *27*, 797-813.

<sup>113</sup> V. Velcheti, K. K. Wong, Y. Sauntharajah. *Cancer Discov.* **2019**, *9*, 472-475.



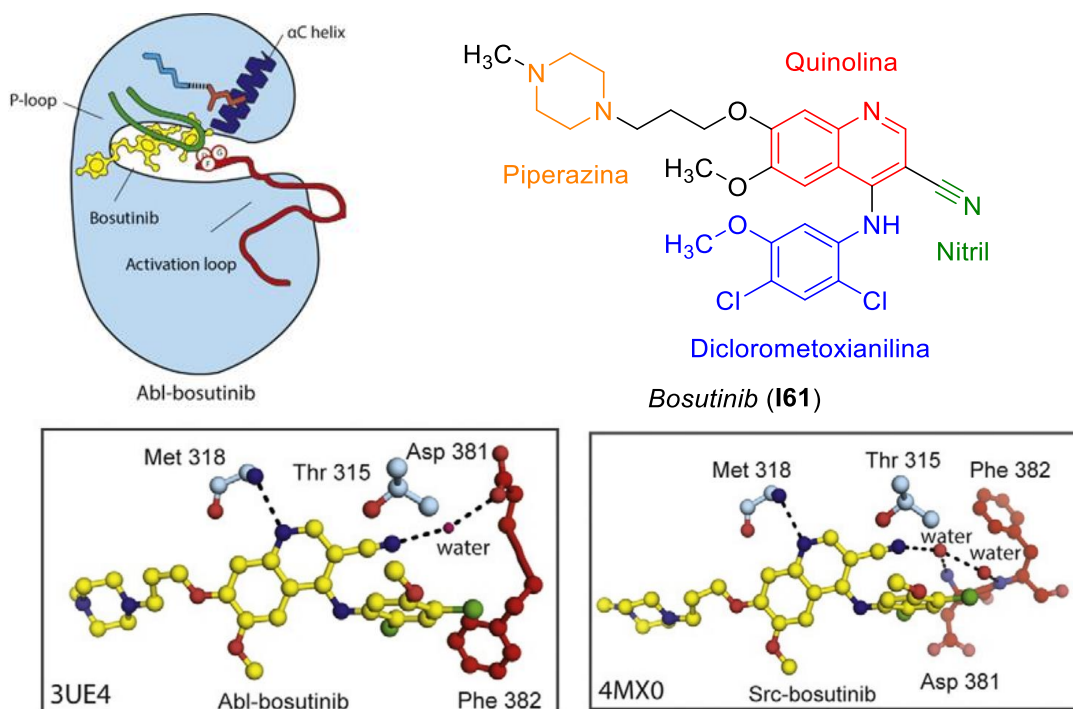
**Figura 32.** En aquesta figura s'observa l'inhibidor DZNep (**150**) i alguns anàlegs millorats, l'estructura dels quals presenten substituents de tipus 4,6-dialquilpiridona. També, s'inclouen les  $IC_{50}$  per l'enzim EZH2<sup>112,113</sup>. Més recentment, Pfizer ha descrit algunes sèries de dihidroisoquinolines en les que el nucli conté substituents de tipus 2-piridona com a inhibidors d'EZH2. Alguns dels compostos d'aquesta sèrie estructural presenten activitats biològiques tipus  $IC_{50}$  de l'ordre nanomolar, el que els hi confereix una gran activitat inhibidora. S'ha observat que la substitució de tipus *bis*-cloro a l'anell de dihidroisoquinolina està afavorida respecte a altres substituents, així com, els substituents formats per anells heterocíclics de cinc baules són preferibles a la posició  $R_2$ . Per exemple, el compost **160** (Figura 33) és el que presenta major activitat amb una  $IC_{50} < 5$  nM.<sup>112,113,114</sup>



**Figura 33.** En aquesta figura s'observen inhibidors amb nucli de tipus dihidroisoquinolina desenvolupats per la companyia Pfizer. Destaca el compost **160**, el de més activitat, amb una  $IC_{50} < 5$  nM<sup>112-114</sup>

<sup>114</sup> C. Han Li, Y. Chen. *Curr. Protein Pept. Sci.* **2015**, *16*, 559-570.

Per altra banda, el fàrmac *bosutinib* (Bosulif®) de Pfizer que està indicat en el tractament de pacients adults amb leucèmia mieloide crònica amb cromosoma Filadèlfia positiu, ha presentat activitat biològica disminuint els nivells d'ARNm, reduint així la transcripció d'EZH2 i donant com a resultat una reducció d'aquesta proteïna, la sobre-expressió de la qual, es troba implicada en múltiples cèl·lules canceroses. Aquest fàrmac amb nucli de tipus quinolina, actua inhibint la tirosina cinasa *Src* responsable de l'activació de factors de transcripció com STAT3 mitjançant fosforilació directa i, s'ha observat, que la inhibició d'aquesta via està associada amb una disminució de l'expressió d'EZH2 en el càncer de mama. Malgrat aquests resultats, aquest fàrmac no està autoritzat per aquesta indicació, sinó que només s'utilitza, com s'ha esmentat prèviament, en alguns tipus de leucèmia i mitjançant un mecanisme que implica la inhibició de la cinasa anormal de tipus *bcr-abl* (Figura 34).<sup>115,116</sup>



**Figura 34.** Estructura química detallada del *bosutinib* (**I61**), inhibidor de tirosina cinases i inhibidor de la transcripció d'EZH2. En aquesta figura, s'observa la unió del *bosutinib* al domini *Abl* cinasa. També, es detalla a la figura inferior esquerra aquesta coordinació amb *Abl*, així com a la figura inferior dreta, la interacció d'aquest fàrmac amb el domini *Src* cinasa<sup>115,116</sup>

<sup>115</sup> Q. Wang, J. A. Zorn, J. Kuriyan. *Meth. Enzimol.* **2014**, *548*, 23-67.

<sup>116</sup> L. Hebbard, G. Cecena, J. Golas, J. Sawada, L. G. Ellies, A. Charbono, R. Williams, R. E. Jimenez, M. Wankell, K. T. Arndt, S. Q. DeJoy, R. A. Rollins, V. Diesl, M. Follettie, L. Chen, E. Rosfjord, R. D. Cardiff, M. Komatsu, F. Boschelli, R. G. Oshima. *Oncogene* **2011**, *30*, 301-312. DOI: <https://doi.org/10.1038/onc.2010.412>

#### 1.3.4.4 Anàlegs de la *curcumina* com a inhibidors d'EZH2

Una altra aproximació estudiada per inhibir l'EZH2, és la degradació de la seva transcripció a través de la interferència d'ARN. Mitjançant aquest mecanisme, es pot inhibir de manera efectiva la traducció de l'ARNm que codifica per EZH2 i, consegüentment, s'obté un efecte antitumoral.

Dins d'aquesta aproximació terapèutica s'inclouen alguns anàlegs de la *curcumina* com és el compost H-4073, que és un derivat que inclou un nucli de tipus piperidin-4-ona, amb dues cadenes laterals difluorades que mimetitzen l'estructura de la *curcumina*.<sup>117</sup> La *curcumina*, és un estilbenoide de tipus polifenòlic aïllat del rizoma de la planta *Curcuma longa*, que presenta una confirmada activitat biològica front de diverses patologies i mitjançant múltiples mecanismes biològics. Entre aquests efectes, destaquen la seva activitat antiinflamatòria, immunomoduladora i antitumoral.<sup>118</sup> Com a antitumoral, s'han descrit diferents mecanismes biològics entre els que es troben l'efecte antioxidant, la inhibició de CDKs o la mateixa inhibició d'EZH2.

Els anàlegs de la *curcumina*, entre els que es troba el compost H-4073, presenten diferents modificacions estructurals respecte del producte natural. Aquestes modificacions guarden relació amb la seva activitat biològica amb aspectes biofarmacèutics i farmacocinètics.<sup>117,118</sup>

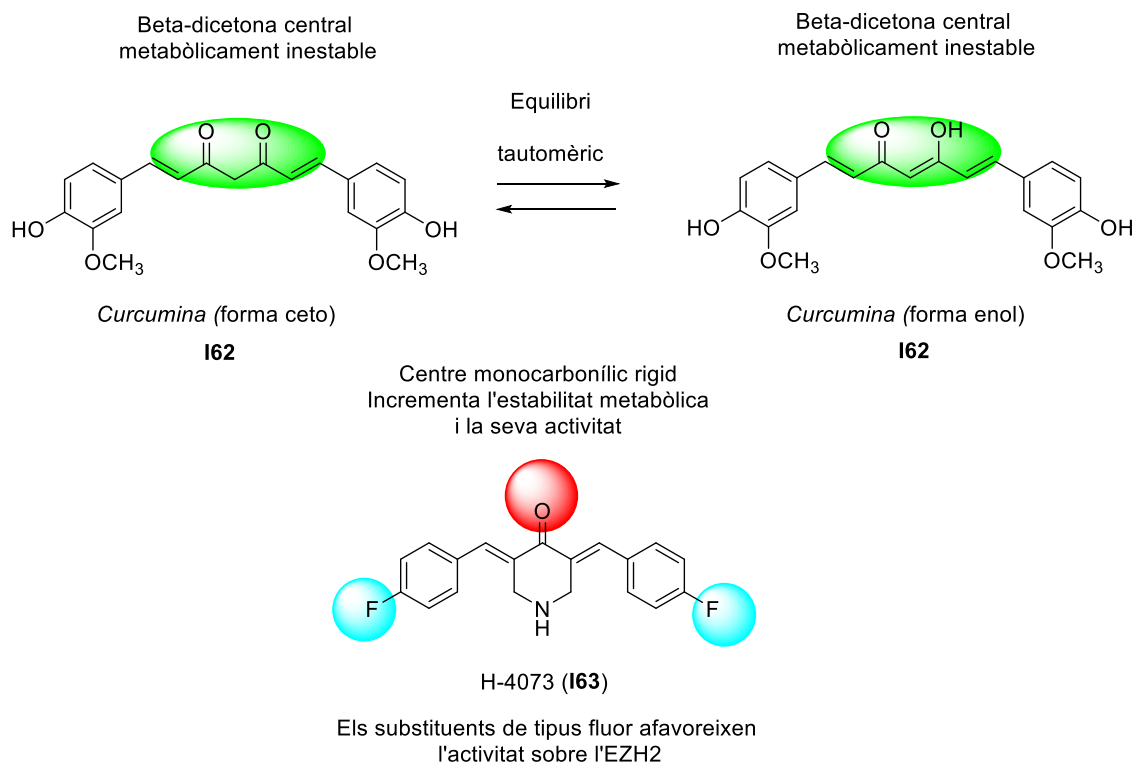
En aquest sentit, a l'incorporar un centre monocarbonílic, per exemple, un derivat de la ciclohexanona en substitució de la  $\beta$ -dicetona, s'assoleix una millor farmacocinètica d'aquests compostos a l'augmentar l'estabilitat metabòlica. També, s'obté una major activitat biològica respecte de la *curcumina* aïllada.<sup>118</sup>

El derivat estructuralment rígid H-4073, indueix certs microARN que disminueixen l'expressió d'EZH2 en cèl·lules de càncer pancreàtic, inhibint el creixement i, en conseqüència, l'agressivitat d'aquest tipus de tumors. Aquesta activitat antitumoral pot incrementar-se mitjançant l'efecte *multi-target* que presenten aquests derivats (Figura 35).<sup>117</sup>

---

<sup>117</sup> A. A. Momtazi, A. Sahebkar. *Curr. Pharm. Des.* **2016**, 22, 4386-4397.

<sup>118</sup> J. González-Albaladejo, D. Sanz, R. M. Claramunt, J. L. Lavandera, I. Alkorta, J. Elguero. *An. Real Acad. Farm.* **2015**, 81, 278-310.



**Figura 35.** Estructura química de la *curcumina* i de l'anàleg H-4073. S'observen els aspectes més rellevants de la seva relació estructura-activitat<sup>117,118</sup>

### 1.3.5 Implicació de Bcl-2 en el càncer

Com s'ha esmentat als apartats anteriors, quan una cèl·lula no és viable, s'activen una sèrie de mecanismes que permeten la seva mort. Cal destacar-ne dos molt importants, que són la necrosi, que va associada a dany tissular i, l'apoptosi, que és una mort cel·lular programada que implica una sèrie de factors i rutes bioquímiques que permeten la seva activació amb l'objectiu de dur a terme una mort cel·lular controlada.

De fet, el gen Bcl-2 va ser descobert en cèl·lules d'un limfoma fol·licular que presentava una translocació entre els cromosomes 14 i 18. En aquesta afectació cromosòmica el gen Bcl-2 queda sota el control d'un promotor d'immunoglobulina humana que genera una alteració en el producte funcional, donant-li una funció pro-supervivència més que proliferativa, de manera que s'acaba produint una sobre-expressió de la proteïna Bcl-2 que acaba comportant una resistència cel·lular a l'apoptosi.<sup>119</sup>

Des del descobriment de la proteïna Bcl-2 s'ha integrat una família creixent de molècules d'acord amb la seva homologia al compartir, al menys, un dels quatre dominis

<sup>119</sup> M. A. Ramírez-García, H. Márquez-González, G. Barranco-Lampón, J. E. López-Aguilar. *El Residente* **2014**, 9, 84-94.



anomenats BH (*Bcl-2 homology domain*) i designats com a BH1, BH2, BH3 i BH4. En aquesta família s'inclouen molècules amb activitat pro- i anti-apoptòtica.<sup>120</sup>

Clàssicament, les proteïnes de la família Bcl-2 han sigut classificades en tres grups.<sup>119,120,121</sup>

- *Proteïnes amb activitat pro-supervivència:* En aquest grup s'inclouen les proteïnes Bcl-2, Bcl-XL, Bcl-W, MCL-1, BFL-1, BCL-B i A1 que tenen com a funció protegir a la cèl·lula de diverses alteracions citotòxiques com poden ser les radiacions.
- *Proteïnes amb activitat pro-apoptòtica:* En aquest grup s'inclouen les proteïnes Bax, Bak, Bid i Bok. Tant Bax, Bak i Bok són molt similars a Bcl-2 en seqüència i estructura ja que comparteixen els motius BH1, BH2 i BH3. Es divideixen en proteïnes efectores com són Bcl-2 i la proteïna X associada amb Bcl-2 (Bax). Després de la seva activació, Bak i Bax s'homo-oligomeritzen dins dels porus proteolipídics de la membrana mitocondrial externa per promoure la seva permeabilització.
- *Proteïnes que comparteixen únicament el domini BH3:* En aquest grup s'engloben les proteïnes Bid, Bad, Bik, Bim, BMF, HRK, NOXA i PUMA. Aquest domini BH3 és indispensable per dur a terme la seva activitat pro-apoptòtica que es dona per dos possibles mecanismes. El primer, és una activació directa mitjançant la unió a Bax i Bak i, el segon possible mecanisme, és per acció indirecta a l'inserir-hi el seu domini BH dins del solc hidrofòbic de proteïnes Bcl-2 amb activitat antiapoptòtica.
- *Quart tipus de proteïnes Bcl-2:* Darrerament, s'ha integrat aquest quart grup de proteïnes Bcl-2 que tenen com a principal característica el fet de no presentar activitat pro- ni anti-apoptòtiques. Aquestes funcions no clàssiques d'aquesta família inclouen la capacitat per alterar la conformació mitocondrial per la regulació de l'autofàgia i la modulació de la immunitat innata durant infeccions víriques.

---

<sup>120</sup> S. V. Vartak, D. Iyer, T. R. Santhoshkumar, S. Sharma, A. Mishra, G. Goldsmith, M. Srivastava, S. Srivastava, S. S. Karki, A. Surolia, B. Choudhary, S. C. Raghavan. *Biochem. Pharmacol.* **2017**, *131*, 16-28.

<sup>121</sup> A. Frenzel, F. Grespi, W. Chmielewski, A. Villunger. *Apoptosis* **2009**, *14*, 584-596.

En condicions normals, la proteïna anti-apoptòtica Bcl-2 roman unida a proteïnes pro-apoptòtiques (Bak, Bax i les BH3), evitant així que aquestes indueixin l'apoptosi. Quan arriba un estímul pro-apoptòtic, Bak i Bax pateixen canvis conformacionals a la seva estructura i formen un homodímer. En aquest punt, es transloquen des del citosol cap a la membrana mitocondrial externa, on formaran porus. A través d'aquests porus, s'indueix l'alliberació de citocrom C cap al citoplasma que, junt amb la proteïna APAF-1, forma l'apoptosoma. La funció d'aquest darrer, és l'activació de la *caspasa 9*, conduint a l'escissió de l'ADN i, en conseqüència, a la mort cel·lular. Per tant, l'alteració d'algun dels integrants de la família Bcl-2 pot conduir a la supervivència cel·lular anormal i a la formació d'un tumor.<sup>119</sup>

### 1.3.5.1 El rol de Bcl-2 en la tumorigènesi

La proteïna Bcl-2 per si sola té poca capacitat de generar tumors encara que presenta molts efectes en combinació amb altres oncogens com poden ser c-Myc, Pim-1 o v-Abl. S'ha descrit en molts tumors, sobretot en limfomes, que la proteïna Bcl-2 està sobre-expressada. Com ja s'ha esmentat, aquesta sobre-expressió no fa que les cèl·lules proliferin sinó simplement que no morin per apoptosi quan reben el senyal corresponent. Com a conseqüència d'una sobre-expressió de Bcl-2, es disminueix l'activitat de les proteïnes Bak i Bax fent que no hi hagi cap estímul apoptòtic a la cèl·lula. Aquest fet, provoca que no hi hagi mort cel·lular en aquelles cèl·lules que tenen el material genètic danyat i, per tant, es facilita la supervivència de cèl·lules amb capacitat de generar un tumor. A més, això també permet augmentar la resistència d'aquestes cèl·lules a la radioteràpia i a la quimioteràpia convencional.<sup>119,121</sup>

Tant la sobre-expressió de Bcl-2 com la pèrdua d'activitat de les diferents proteïnes pro-apoptòtiques, afavoreix l'aparició de tumors. Com a resultat d'això, encara que arribin els estímuls apoptòtics, al no haver-hi proteïnes pro-apoptòtiques, no es produeix la mort cel·lular. Aquest fet, s'ha observat en càncer de còlon en humans a través de mutacions a la proteïna Bax, en leucèmies ja que s'esdevenen mutacions que inactiven altres proteïnes de tipus pro-apoptòtic, com poden ser Bim o Bid.<sup>121</sup>

S'ha confirmat que la proteïna Bcl-2 està sobre-expressada en limfomes de tipus B del centre fol·licular, a la leucèmia limfocítica crònica (LLC), al limfoma difús de cèl·lules grans de tipus B i al limfoma de cèl·lules del mantell. També, s'ha descrit aquest fet en alguns tipus de tumors sòlids com són el càncer de mama, alguns càncers del sistema nerviós central o el càncer de pulmó.

La gran majoria de tumors en que participa la proteïna Bcl-2 són agressius i de mal pronòstic. És per això, que resulta clau tractar aquest tipus de tumors amb fàrmacs

específics que inhibeixin l'activitat anti-apoptòtica de la proteïna Bcl-2 i no amb agents quimioteràpics generals i, poc específics, com poden ser els antimetabòlits.<sup>120</sup>

### 1.3.5.2 Inhibidors de Bcl-2

A l'actualitat, no hi ha cap fàrmac comercialitzat que bloquegi directament alguna de les subfamílies de les proteïnes Bcl. En canvi, si que s'han comercialitzat fàrmacs que tenen influència i estan relacionades amb elles. De fet, Bcl-2 seria una diana ideal ja que es troba sobre-expressada en molts tumors alhora que presenta nivells baixos en cèl·lules sanes. S'han descrit tres tipus d'inhibidors de la proteïna Bcl-2: oligonucleòtids contrastit, pèptids derivats de BH3 i mimètics del domini BH3.

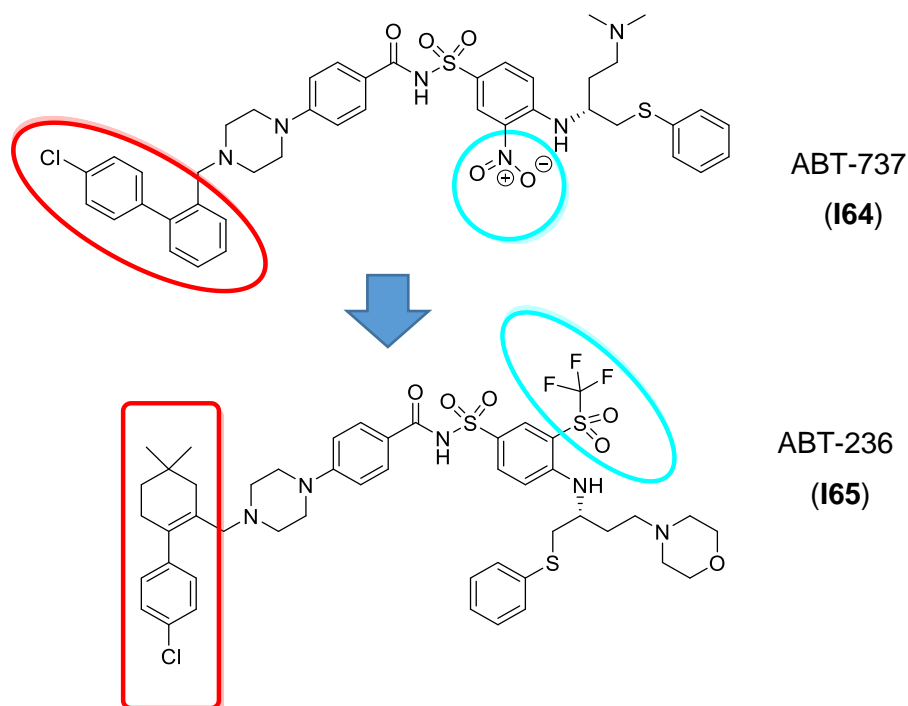
Una de les tendències actuals envers Bcl-2 i el tractament del càncer es basa en imitar l'efecte pro-apoptòtic de les proteïnes que només presenten el domini BH3 amb efecte pro-apoptòtic. Els mimètics d'aquestes proteïnes BH3, s'uneixen al domini BH3 de la proteïna Bcl-2 bloquejant directament la seva acció anti-apoptòtica de manera que la inhibició de la proteïna Bcl-2 permet que es produeixi una mort cel·lular depenent de l'efecte de Bak i de Bax. L'objectiu principal de la teràpia amb mimètics de BH3, és disminuir la supervivència de les cèl·lules canceroses i la resistència a la resta d'agents quimioteràpics.<sup>120</sup>

Un exemple de mimètic del domini BH3, és l'ABT-737. Aquest compost és capaç d'unirse al domini BH3 de la proteïna Bcl-2 i, inhibir així, la seva acció. L'ABT-737 ha demostrat ser molt eficaç induint la mort de cèl·lules humanes de leucèmia limfocítica de cèl·lules B, de limfoma fol·licular i de limfoma de cèl·lules del mantell. Malauradament, aquest mimètic no té la capacitat d'inhibir altres proteïnes antiapoptòtiques com poden ser la Bcl-W o la Mcl-1 i, també, presenta una pobre farmacocinètica, per la qual cosa, es van fer certes modificacions estructurals que van permetre millorar la biodisponibilitat d'aquest, sense alterar l'activitat sobre Bcl-2 d'aquest mimètic, donant lloc al nou derivat ABT-236 (*navitoclax*). Aquest anàleg, ha demostrat la completa regressió de tumors en models xenograft de càncer de pulmó microcític i de leucèmia limfoblàstica aguda (LLA) (Figura 36).<sup>121,122,123</sup>

---

<sup>122</sup> R. W. Birkinshaw, J. Gong, C. S. Luo, D. Lio, C. A. White, M. A. Anderson, P. Blombery, G. Lessene, I. J. Majewski, R. Thijssen, A. W. Roberts, D. C. S. Huang, P. M. Colman, P. E. Czabotar. *Nat. Commun.* **2019**, *10*, 2385-2384.

<sup>123</sup> J. T. Opferman. *FEBS J.* **2016**, *283*, 2661-2675.



**Figura 36.** Estructura química dels anàlegs ABT-737 i ABT-236, on s'observen encerclades en vermell i en blau les seves diferències estructurals més significatives<sup>121</sup>

Una altra alternativa relacionada amb la inhibició de la proteïna Bcl-2 es basa en el *knock-down* de l'expressió d'aquesta proteïna. Per assolir aquest propòsit, s'han fet una sèrie de modificacions químiques en oligonucleòtids contrasentit per tal d'induir la degradació de l'ARNm codificant per la proteïna Bcl-2 mitjançant l'ARNasa-H. De fet, el Genasense<sup>®</sup>, és un oligonucleòtid contra-sentit que ha demostrat eficàcia en la inhibició de la proliferació de cèl·lules de limfoma en humans però no ha rebut l'aprovació de la FDA. Alguns productes naturals també són capaços d'inhibir directament Bcl-2 però presenten una gran toxicitat en assajos clínics de fase I.

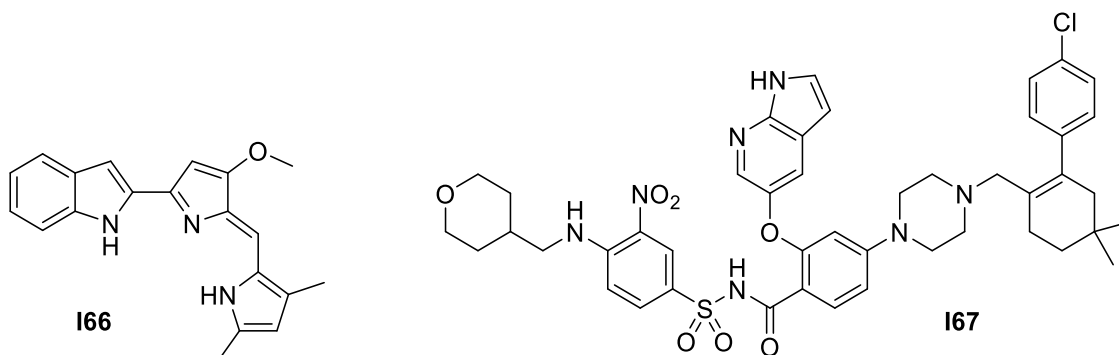
### 1.3.5.3 Venetoclax, Navitoclax i Obatoclax com inhibidors de Bcl-2

A l'actualitat, disposem d'un grup de fàrmacs que actuen com a inhibidors de Bcl-2 actuant com a mimètics del domini BH3 d'aquesta proteïna, desencadenant un efecte competitiu amb proteïnes pro-apoptòtiques per unir-se al domini BH3.

El *venetoclax* (I67), és el primer fàrmac aprovat per al tractament de la leucèmia limfocítica crònica (LLC) que actua pel mecanisme prèviament descrit. Els efectes adversos més significatius d'aquest fàrmac i, per extensió, de la resta dels homòlegs d'aquest grup són la somnolència i la trombocitopènia.<sup>124</sup>

<sup>124</sup> M. Steinbach, K. Julian, B. McClune, D. W. Sborov. *Ther. Adv. Hematol.* **2022**, 13, 1-22.

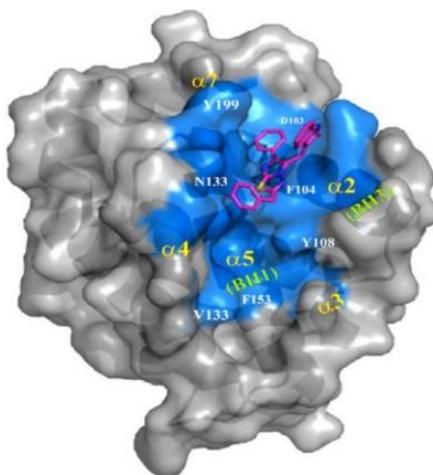
Per altra banda, trobem el *navitoclax* i l'*obatoclax* (**I66**) que presenten un mecanisme d'acció similar en la seva unió competitiva amb el domini BH3. Tanmateix, aquests darrers encara estan en assajos clínics i no tenen cap indicació terapèutica aprovada (Figura 37).



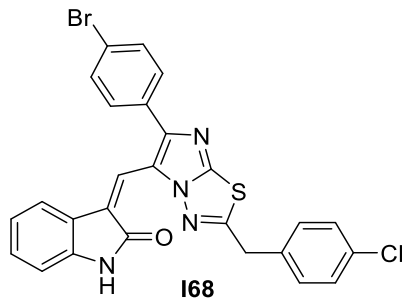
**Figura 37.** Estructura química dels fàrmacs *obatoclax* **I66** (a l'esquerra) i del *venetoclax* **I67** (a la dreta)<sup>121,124</sup>

#### 1.3.5.4 *Disarib*

L'últim fàrmac descrit amb activitat front Bcl-2, ha sigut el *disarib*,<sup>120,121</sup> un inhibidor d'aquesta proteïna que actua mitjançant un mecanisme no descrit prèviament. Es va observar mitjançant diferents assajos que aquest fàrmac altera la unió entre Bcl-2 i la proteïna pro-apoptòtica Bak a través de la pèrdua d'interaccions electroestàtiques i hidrofòbiques. Per altra banda, diferents estudis d'unió a la proteïna Bak varen descartar que el *disarib* s'unís directament a ella confirmant que actua com un inhibidor competitiu de la proteïna Bcl-2. Com a resultat d'aquest procés, la proteïna Bak queda lliure i es facilita la seva acció apoptòtica (Figura 38).<sup>125</sup>



<sup>125</sup> D. Iyer, S. V. Vartak, A. Mishra, G. Goldsmith, S. Kumar, M. Srivastava, M. Hegde, V. Gopalakrishnan, M. Glenn, M. Velusamy, B. Choudhary, N. Kalakonda, S. S. Karki, A. Surolia, S. C. Raghavan. *FEBS J.* **2016**, 283, 3408-3437.



**Figura 38.** Estructura química del *disarib* (**I68**) (a la part esquerra) i la unió d'aquest a la ranura hidrofòbica de la proteïna Bcl-2 (a la part superior)<sup>125</sup>

#### 1.4 Implicació metabòlica en el càncer

És ben coneguda la implicació metabòlica en el càncer i les diferents característiques d'aquest metabolisme en el desenvolupament de la diferent tipologia dels tumors. Les diferents mutacions genètiques confereixen a les cèl·lules la capacitat de créixer per diferents mecanismes entre els que es troben la inhibició per contacte o l'estreta comunicació que hi ha entre elles per mediadors metabòlics. Per altra banda, està ben establerta la connexió entre una pobre vascularització del tumor, un determinat microambient tumoral i una reducció en els nivells de nutrients i oxigen i la capacitat que tenen les cèl·lules canceroses per sobreviure i adaptar-se a les situacions desfavorables en les que es troben. Per sobreviure aquestes cèl·lules, són capaces d'adaptar-se a condicions d'alt estrès metabòlic, modificant el seu propi metabolisme i assolint la màxima eficiència en l'ús dels metabòlits clàssics que fan servir la resta de cèl·lules de l'organisme, prenent avantatge sobre aquestes i promovent la formació del càncer i, posteriorment, la metàstasi.

Les cèl·lules canceroses per poder dur a terme el seu elevat ritme proliferatiu requereixen efectuar una reprogramació metabòlica. Aquesta reprogramació és vital per poder mantenir cobertes les seves necessitats bàsiques per dur a terme la seva ràpida divisió cel·lular. Aquesta proliferació cel·lular descontrolada comporta una elevada biosíntesi de tots els components cel·lulars que formaran part de les noves cèl·lules, una ràpida generació d'ATP i un manteniment de l'equilibri redox per compensar la formació de radicals lliures durant el metabolisme cel·lular que poden comprometre la viabilitat de les cèl·lules canceroses, encara que aquestes darreres estan més adaptades a aquest tipus d'estres en comparació amb les cèl·lules sanes.

### 1.4.1 Metabolisme de la glucosa

Després del descobriment de l'efecte *Warburg*,<sup>124,125</sup> es va establir la relació entre el metabolisme de la glucosa i el creixement cel·lular descontrolat. Quan la glucosa entra al citoplasma de les cèl·lules pot emprar-se com a combustible mitjançant la glucòlisi, la ruta de les pentoses fosfat o bé per altres vies metabòliques amb menor rellevància. Cada procés metabòlic produeix precursors o intermedis metabòlics com poden ser, l'NADPH, nucleòtids, piruvat, entre d'altres, que poden influir en el metabolisme de la cèl·lula. A més, és crucial el manteniment d'uns nivells estables de glucosa a l'organisme per afavorir el creixement tumoral i la progressió d'aquest.<sup>126</sup>

La glucòlisi proporciona diversos intermedis carbonats que generen ATP i NADH i s'ha observat que diferents mutacions oncogèniques han mostrat capacitat per activar enzims que afavoreixen aquestes rutes metabòliques. Mitjançant la glucòlisi, la glucosa es metabolitza fins a piruvat i durant aquest procés els oncogens c-Myc, KRAS i YAP regulen a l'alça l'expressió del receptor GLUT1 que afavoreix l'entrada de glucosa a les cèl·lules, especialment en les canceroses. La sobre-expressió de YAP i la pèrdua de funció per mutació de *p53* genera una sobre-estimulació de GLUT3 que causa una acumulació d'aquesta a la membrana plasmàtica.

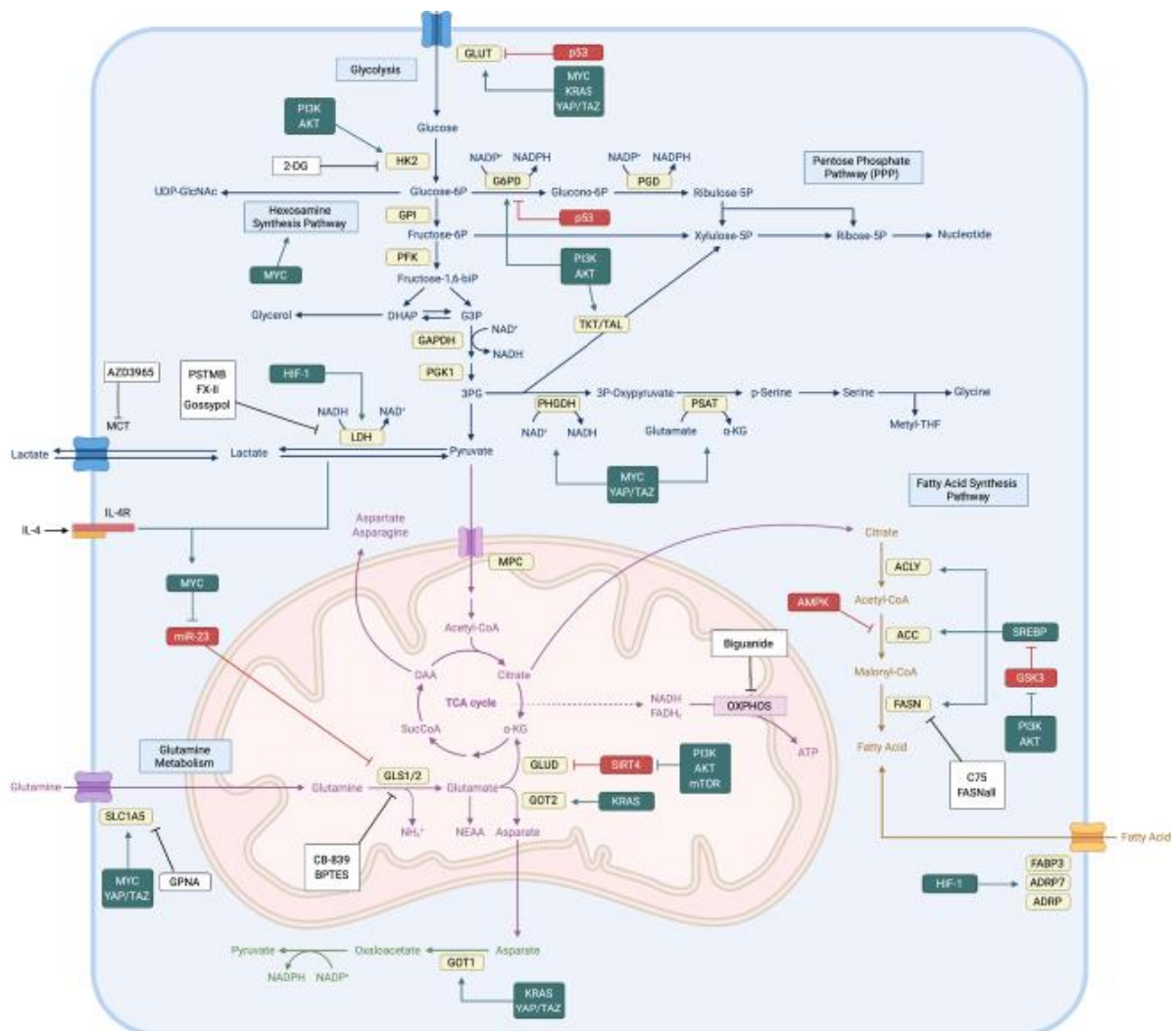
Les cèl·lules canceroses depenen de la glucòlisi aeròbica per complir els seus requeriments metabòlics. Com a resultat d'això, la lactat deshidrogenasa (LDH) catalitza la conversió de piruvat a lactat per permetre la seva participació en el cicle de Krebs. S'ha observat que la isoforma LDH-A (lactat deshidrogenasa de tipus A) d'aquest enzim s'expressa de forma més elevada en cèl·lules cancerígenes per la seva eficiència en dur a terme la seva activitat enzimàtica.<sup>126</sup>

Per altra banda, la glucosa-6-fosfat és produïda per l'hexocinasa i pot iniciar la ruta de les pentoses fosfat que presenta dues fases diferents, la oxidativa i la no oxidativa. La fase oxidativa produeix NADPH i ribulosa-5-fosfat i la fase no oxidativa produeix ribulosa-5-fosfat, el precursor dels nucleòtids. L'NADPH, alhora, és un metabòlit necessari per a la síntesi d'àcids grassos i per la regeneració del glutatió ja que aquestes cèl·lules, estan exposades a un gran estrès oxidatiu per espècies reactives d'oxigen (ROS). S'ha descrit que hi ha diferents oncogens que són capaços de regular la via de les pentoses fosfat, entre aquests, cal destacar el paper de la via PI3K/AKT i mTORC1 que incrementen l'expressió de diferents enzims entre els que cal destacar l'enzim glucosa-6-fosfat deshidrogenasa (G6PDH). També, s'ha observat que la pèrdua de

---

<sup>126</sup> <https://www.sebbm.es/web/es/divulgacion/rincon-profesor-ciencias/articulos-divulgacion-cientifica/1063-glicolisis-efecto-warburg-y-flexibilidad-metabolica-tumoral> (19/07/2022).

funció de *p53* per una mutació fa que hi hagi una sobre-regulació de la via de les pentoses fosfat per una manca d'inhibició de l'enzim G6PDH (Figura 39).<sup>127,128</sup>



**Figura 39.** Interaccions i inhibicions de les vies de senyalització cel·lular del metabolisme en el càncer<sup>127</sup>

#### 1.4.1.1 L'enzim glucosa-6-fosfat deshidrogenasa (G6PDH)

Una cop produïda la transformació d'una cèl·lula normal en una tumoral, aquesta pren un gran potencial maligne que no es manifesta mentre no es produeixi en ella alteracions metabòliques, és a dir, es duguin a terme transformacions de tipus metabòlic per poder abastir els requeriments energètics necessaris per a la proliferació tumoral.

El fet de que les cèl·lules canceroses mostrin un perfil metabòlic diferent comparat amb les cèl·lules sanes, permet la possibilitat de dissenyar noves estratègies basades en

<sup>127</sup> K. C. Patra, N. Hay. *Trends Biochem. Sci.* **2014**, 39, 347-354.

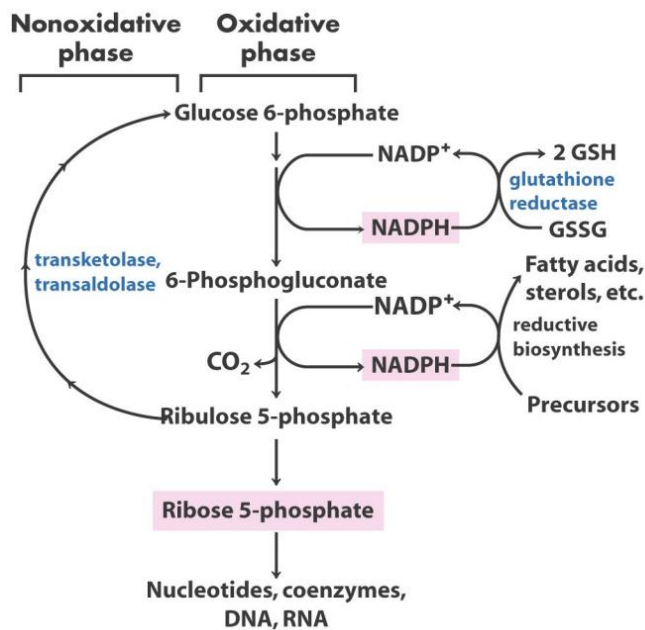
<sup>128</sup> M. G. Vander Heiden, L. C. Cantley, C. B. Thompson. *Science* **2009**, 324, 1029-1033.



bloquejar o revertir específicament les adaptacions metabòliques adquirides per les cèl·lules canceroses.

La glucosa-6-fosfat deshidrogenasa (G6PDH) és un enzim essencial involucrat en la ruta de les pentoses fosfat, una ruta metabòlica relacionada amb la glucòlisi en que s'utilitza la glucosa per generar la biomolècula ribosa-5-fosfat, que és necessària per a la biosíntesi de nucleòtids i d'àcids nucleics. A més, mitjançant aquesta ruta metabòlica també s'obté poder reductor en forma d'NADPH que, posteriorment, s'utilitzarà com a coenzim d'enzims propis del metabolisme anabòlic (Figura 40).<sup>129</sup>

L'activitat de l'enzim G6PDH està relacionada directament amb el creixement cel·lular al trobar-se sobre expressada quan es dona aquesta situació. La inhibició de la seva activitat i, en conseqüència, la inhibició de la via de las pentoses fosfat ha demostrat evitar el creixement i afavorir la mort cel·lular mediada per espècies reactives d'oxigen (ROS). Aquesta implicació en el metabolisme cel·lular que repercuteix en el creixement i la mort de les cèl·lules fan que l'enzim G6PDH sigui una potencial diana en oncologia.<sup>130</sup>



**Figura 40.** Esquema de la ruta de les pentoses fosfat on s'observa la implicació de l'enzim glucosa-6-fosfat deshidrogenasa<sup>127</sup>

La via de les pentoses fosfat (PPP) és una ruta important en el metabolisme de la glucosa i s'ha vist que guarda relació amb el creixement tumoral, així com, a la metàstasi. Aquesta ruta es porta a terme al citosol cel·lular i està formada per una etapa

<sup>129</sup> P. Liem Minh, Y. Sai-Ching Jim, L. Mong- Hong. *Cancer Biol. Med.* **2014**, *11*, 1-19.

<sup>130</sup> C. Obiol Pardo, G. Alcarraz Vizán, S. Díaz Moralli, M. Cascante, J. Rubio Martínez. *J. Mol. Graph. Model.* **2014**, *49*, 110-117.

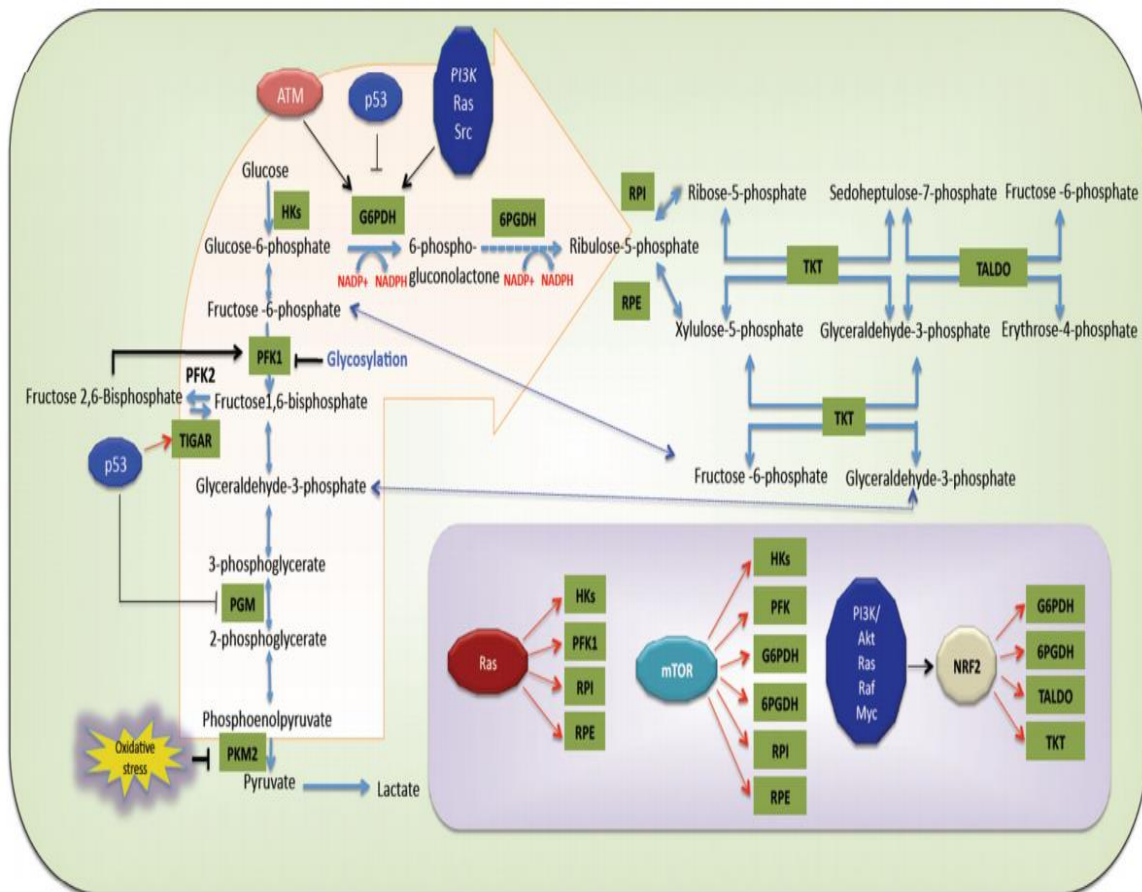
oxidativa inicial on la G6PDH és el primer enzim limitant i, posteriorment, una etapa no oxidativa on la transcetolasa i la transaldolasa són els enzims claus.

La branca oxidativa està formada per tres reaccions irreversibles. Durant la primera reacció, la glucosa-6-fosfat és oxidada a 6-fosfogluconolactona mitjançant la G6PDH, alhora, que es genera de manera secundària una molècula d'NADPH (poder reductor). Posteriorment, la 6-fosfogluconolactona s'hidrolitza a 6-fosfogluconat mitjançant la fosfogluconolactonasa (6PGL) i, a la darrera etapa (tercera reacció), es duu a terme la descarboxilació oxidativa del 6-fosfogluconat per l'enzim 6-fosfogluconat deshidrogenasa (6PGDH) que dona lloc a la ribulosa 5-fosfat, amb la consegüent generació d'una segona molècula d'NADPH.<sup>129</sup>

La ribulosa 5-fosfat obtinguda pot seguir diferents camins, entre els quals està, completar la via oxidativa i donar lloc a la ribosa 5-fosfat per l'acció de la fosfopentosa isomerasa. També, pot donar-se el cas que la ribulosa 5-fosfat entri a la ruta no oxidativa on mitjançant una sèrie de transformacions, en aquest cas reversibles, es regeneri la glucosa-6-fosfat a partir de la fructosa 6-fosfat.

S'ha observat una regulació oncogènica de la via de les pentoses fosfat mitjançant diferents mecanismes. Hi ha una sobre regulació transcripcional de TIGAR (*TP53-inducible glycolysis and apoptosis regulator*) i de *p53* on s'incrementa el flux de glucosa cap a aquesta via. Per altra banda, s'ha observat que *p53* és capaç d'inhibir l'activitat de la G6PDH mitjançant una interacció proteïna-proteïna. Mitjançant dos processos post-traduccionals com són l'oxidació i la glicosilació, es poden inhibir, respectivament, els enzims glicolítics PKM2 i PFK1 i, redirigir el flux glicolític cap a la ruta oxidativa de la via de les pentoses fosfat.<sup>130</sup>

També, s'ha observat que proteïnes com l'ATM (*Ataxia Telangiectasia Mutated*), RAS, PI3K/Akt i Src influeixen positivament sobre l'activitat de la G6PDH mitjançant diferents mecanismes. A més, múltiples oncoproteïnes modulen l'activitat de l'enzim glucosa-6-fosfat deshidrogenasa mitjançant l'estimulació de la regulació transcripcional dels diferents enzims que afecten a la via de les pentoses fosfat de forma directa o indirecta (Figura 41).<sup>127,129</sup>



**Figura 41.** Esquema de la ruta de les pentoses fosfat on s'observa la influencia de diferents factors oncogenics i la seva afectació<sup>127</sup>

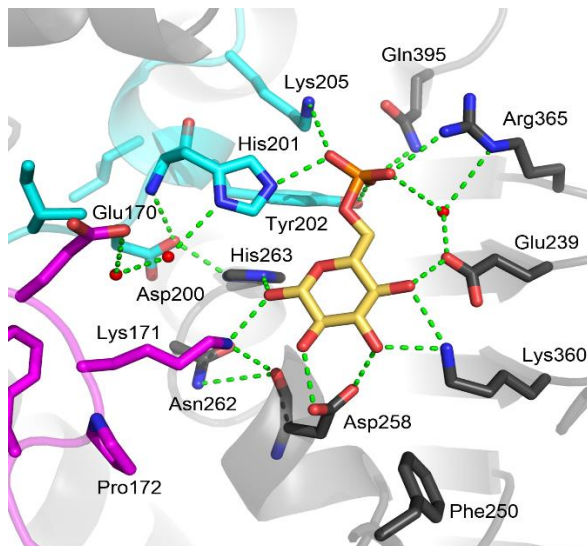
#### 1.4.1.2 Estudi molecular de l'enzim G6PDH

La G6PDH generalment es troba en forma de dímer presentant dos monòmers idèntics. En funció de les condicions del medi com poden ser el pH, aquests dímers poden, alhora, dimeritzar entre elles i formar tetràmers.

L'estructura primària de la proteïna (monòmer) consta de 515 aminoàcids i presenta un pes molecular de 59 kDa. El dímer, com s'ha esmentat prèviament, està format per dos monòmers idèntics anomenats  $\beta$ - $\alpha$  i  $\beta$ '- $\alpha$  units entre sí mitjançant una estructura d'hèlice  $\alpha$  i presenten llocs d'unió per a la G6P al voltant de Lys386 i per a l'NADP al voltant de la Lys205, situant-se aquest darrer en el plegament de Rossman (Figura 42).<sup>131,132</sup>

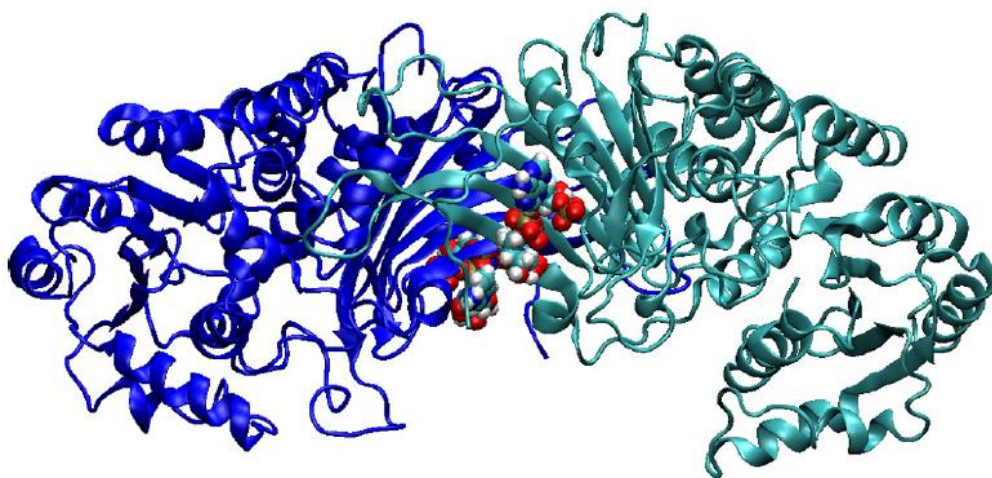
<sup>131</sup> G. F. Mercaldi, A. Dawson, W. N. Hunter, A. T. Cordeiro. *FEBS Lett.* **2016**, 590, 2776-2786

<sup>132</sup> <http://www.rcsb.org/structure/1QKI> (19/07/22).



**Figura 42.** En aquesta figura extreta del PDB (arxiu 2BHL) es mostra la unió de la glucosa-6-fosfat (color crema) amb l'enzim G6PDH humà. La glucosa-6-fosfat (G6P) es situa en el lloc d'unió al substrat (*substrate binding site*). La prolina de la posició 172 es creu que juga un paper crucial en la correcta orientació de la Lys171 respecte del seu substrat (G6P). A les dues estructures cristal·litzades de la G6PDH humana no patològiques, s'ha observat que la Pro172 es troba exclusivament a la seva conformació *cis* mentre que l'estructura cristal·litzada d'una forma mutant patològica presenta, quasi exclusivament, la Pro172 en conformació *trans*<sup>132</sup>

A més, aquest enzim presenta un lloc d'unió al·lostèric per a l'NADP al voltant de l'extrem *N*-terminal que només es troba en organismes superiors com l'ésser humà. Aquest lloc addicional d'unió a l'NADP sembla ser que podria estabilitzar el dímer, mantenint així a la proteïna en la seva conformació activa. L'activitat catalítica de la G6PDH només s'inicia quan s'estableix una associació en equilibri entre la forma dimèrica i la tetramèrica. Perquè aquesta associació es dugui a terme, es requereix la presència d'NADP que exerceix una acció com a coenzim i, també, una funció estructural. La relació de concentracions d'NADP/NADPH constitueix un mecanisme regulador de l'activitat de la G6PDH i, per tant, de la via de les pentoses fosfat.



**Figura 43.** Estructura cristal·litzada del homodímer de la G6PDH humana on s'observen els cofactors NADP<sup>+</sup> 132

Les estructures cristal·litzades de la proteïna G6PDH s'han descrit mitjançant la seva elucidació per raigs X. Actualment, s'ha cristal·litzat la G6PDH present en alguns bacteris, en alguns paràsits com *Trypanosoma cruzi*, així com, la forma humana d'aquest enzim (Figura 43). Totes elles, estan disponibles a la base de dades d'accés lliure PDB (*Protein Data Bank*).<sup>131,132</sup>

#### 1.4.1.3 Funcions i regulació de l'enzim G6PDH<sup>133</sup>

La G6PDH és l'enzim responsable del primer pas de la ruta oxidativa de la via de les pentoses fosfat. Tanmateix, aquest enzim presenta altres funcions rellevants a l'organisme i, la seva importància, radica en la transcendència dels processos cel·lulars en que participa. Aquests processos es detallen a continuació:

- La formació de l'NADPH es duu a terme a partir dels dos primers passos de la via de les pentoses fosfat tal i com s'ha detallat anteriorment. L'NADPH que s'obté, participa a la biosíntesi reductora del colesterol i dels àcids grassos, així com en la síntesi de l'òxid nítric (NO). Per altra banda, es requereix l'NADPH per l'activitat de la metahemoglobina reductasa i per al manteniment del nivell de glutatió reduït (GSH). L'NADPH i el GSH són els responsables del potencial redox efectiu per protegir de l'estrès oxidatiu tant als grups tiol de la membrana cel·lular, com als enzims i a l'hemoglobina que intervenen en la supervivència dels eritròcits.
- Participa en la regulació de l'activitat de la proteïna KU, implicada en reparar l'ADN quan ha patit alteracions causades per radiacions. La intervenció de la G6PDH s'efectua a través de la via de les pentoses fosfat i consisteix en facilitar la unió de KU (amb residus de cisteïna reduïts) a l'ADN en el procés de reparació.
- Participa en el desenvolupament primerenc de l'embrió. Quan hi ha una deficiència greu de G6PDH en els teixits extraembrionaris, el desenvolupament de la placenta s'atura i es produeix la mort de l'embrió.
- Modula el factor de creixement endotelial vascular que regula l'angiogènesi. L'NADPH s'utilitza com a cofactor de l'enzim òxid nítric sintetasa endotelial (eNOS). D'aquesta manera, l'òxid nítric requerit per a la modulació del

---

<sup>133</sup> J. F. Bonilla, M. C. Sánchez, L. Chuaire. *Colomb. Med.* **2007**, 38, 68-75.

creixement i la migració endotelial durant el creixement vascular es manté en un nivell adequat.

- Participa en altres processos com la fagocitosi per part dels glòbuls blancs i en la prevenció de certes infeccions o infestacions com la malària.

La G6PDH és imprescindible per a la supervivència de determinats paràsits. L'ambient reduït que li confereix el GSH i l'NADPH generats per l'acció d'aquest enzim fa possible el desenvolupament de *Plasmodium falciparum*. Aquest protozou, que és l'agent causal de la malària, envaeix els eritròcits dels mamífers com l'ésser humà. Aquest paràsit, és molt sensible a les condicions oxidants, les quals, inhibeixen el seu desenvolupament i creixement com s'ha observat en persones que pateixen un tipus d'anèmia d'origen genètic, denominada anèmia falciforme. L'anèmia falciforme, causa un elevat estrès oxidatiu als eritròcits i genera una resistència natural contra aquest paràsit a les persones que la pateixen.<sup>131</sup>

Aquestes funcions que s'han detallat prèviament, són les responsables de que aquest enzim es trobi en elevades proporcions en teixits on la via de les pentoses fosfat és molt activa. És el cas de les glàndules adrenals, el fetge, el teixit adipós o, com s'ha comentat, els eritròcits.

#### 1.4.1.4 Regulació de la G6PDH<sup>134</sup>

Un dels reguladors clau de l'activitat enzimàtica de la G6PDH és el NADPH que actua com a inhibidor competitiu de manera que la relació NADPH / NADP<sup>+</sup> permet exercir un control sobre l'activitat d'aquest enzim. Quan aquesta relació disminueix, la G6PDH incrementa la seva activitat per proporcionar més NADPH. Aquest NADPH, com s'ha esmentat prèviament, és essencial per al manteniment de l'equilibri redox de les cèl·lules i per la síntesi de diferents àcids grassos i esterols. Aquest poder reductor s'obté de la G6PDH, però també, d'altres enzims com són la malat deshidrogenasa o la isocitrat deshidrogenasa. Cal destacar, que la major part d'aquest poder reductor (NADPH) prové de la G6PDH, la qual, permet a la cèl·lula desenvolupar les seves funcions i el metabolisme de forma normal. L'NADPH és necessari per multitud de funcions metabòliques i per la correcta activitat dels enzims que participen en aquestes funcions. A mode d'exemple, es troben l'òxid nítric sintetasa, la dihidrofolat reductasa, el complex enzimàtic citocrom P450 o, per exemple, la hidroximetilglutaril-CoA reductasa (HMG-

---

<sup>134</sup> R. C. Stanton. *IUBMB Life* **2012**, 64, 362-369.

CoA reductasa) que participa en el metabolisme dels lípids i que presenta una gran implicació en el càncer.

És ben sabut que la G6PDH està àmpliament regulada per diferents mecanismes cel·lulars i vies de senyalització que regulen la seva expressió mitjançant accions que es duen a terme a nivell transcripcional, traduccional o post-traduccional. Tanmateix, sembla ser que la regulació post-traduccional, que es porta a terme per fosforilació de l'enzim i la unió directa a algunes proteïnes, és el mètode de regulació més significatiu. Alguns reguladors que estimulen la seva activitat són els factors de creixement EGF, VEGF o la pròpia insulina, mentre que alguns dels reguladors que inhibeixen la seva activitat són la aldosterona, l'àcid araquidònic o la proteïna p53.

#### 1.4.1.5 Inhibidors de l'enzim G6PDH

Com a resultat de tot el coneixement sobre la diana G6PDH que es té fins a l'actualitat, fa que es consideri una diana amb interès en la teràpia cancerosa. Com s'ha esmentat, un dels productes finals de la ruta de les pentoses fosfat, la ribosa-5-fosfat, és necessària per la síntesi d'àcids nucleics i, la conseqüent, progressió tumoral. També s'ha detallat la implicació de l'NADPH en aquesta ruta metabòlica, observant-se una gran necessitat d'aquest metabòlit en el procés cancerós.

Tanmateix, a l'actualitat, no es disposa de compostos comercialitzats que actuïn inhibint la G6PDH humana en el tractament del càncer, la qual cosa, dificulta el desenvolupament de nous inhibidors d'aquesta diana donada la falta d'experiència sobre aquesta. No obstant, es coneixen compostos amb diferents utilitats terapèutiques i múltiples diversitats estructurals que poden inhibir aquesta diana mitjançant diferents mecanismes biològics. Per exemple, alguns compostos comercialitzats i, ben estudiats, com són el metotrexat, el *metamizole* o la combinació d'*ampicil·lina / sulbactam* actuen inhibint l'enzim G6PDH mitjançant diferents mecanismes que, a dia d'avui, no estan ben establerts. També, es desconeixen els llocs d'unió d'aquests compostos amb l'esmentada diana, la qual cosa, podria facilitar el disseny computacional de nous inhibidors.<sup>135,136,137</sup>

Per altra banda, existeixen inhibidors de la G6PDH comercialitzats per el tractament d'infestacions parasitàries causades per *Trypanosoma spp.* Concretament, aquests

---

<sup>135</sup> M. Cifti, I. Ozmen, M. E. Buyukokuroglu, S. Pence, O. I. Kufrevioglu, *Clin. Biochem.* **2001**, *34*, 297-302.

<sup>136</sup> M. Cifti, I. M. E. Buyukokuroglu, O. I. Kufrevioglu, *J. Basic Clin. Physiol. Pharm.* **2001**, *12*, 305-313.

<sup>137</sup> C. Ortiz, F. Moraca, A. Medeiros, M. Botta, N. Hamilton, M. A. Comini. *Molecules* **2016**, *21*, 368-381.

fàrmacs estan dirigits a inhibir aquest enzim present en els protozous *T.brucei* i *T.cruzi* agents causals de la malaltia de la son i de la malaltia de Chagas, respectivament. Les diferències estructurals que hi ha entre la G6PDH dels diferents paràsits respecte de la forma humana causen la especificitat que tenen aquests fàrmacs sobre els protozous. Els candidats descrits en l'actualitat front a l'enzim G6PDH en el tractament del càncer fan servir models estructuralment diferents. Per exemple, es troba l'inhibidor 6-aminonicotinamida (6-AN) que actua inhibint competitivament els enzims G6PDH i GPGD i, que ha sigut àmpliament utilitzat per inhibir la ruta de les pentoses fosfat en diferents sistemes cel·lulars. Per altra banda, es troba la dihidroepiandrosterona (DHEA), una hormona natural de tipus esteroide, que entre altres efectes sembla ser que actuaven sobre la G6PDH, considerant-se així, un potent inhibidor d'aquesta unint-se al complex ternari que es forma per la obtenció del 6-fosfogluconat, integrat per la glucosa-6-fosfat, el coenzim NADP i la G6PDH.<sup>133,134,135,138</sup>

#### 1.4.1.6 Tienopirimidines, pirrolopirimidones i altres sistemes heterocíclics

Atès l'escàs coneixement que hi ha actualment sobre inhibidors de la G6PDH humana per el tractament del càncer, fa que s'utilitzin, com s'ha detallat anteriorment, els models més pròxims al nostre abast com són els inhibidors de l'enzim present en els protozous del gènere *Trypanosoma*.<sup>137-139</sup>

Aquests compostos han servit com a model estructural per desenvolupar nous sistemes heterocíclics, nitrogenats o bé amb altres heteroàtoms, com seria el sofre. S'han descrit compostos que presenten un nucli de quinazolinona (Figura 44), en aquest cas, les relacions estructura-activitat (REA) mostren la necessitat de que a la posició C-5 hi hagi un grup cetona que és essencial per a la seva activitat. Es creu que aquest grup funcional actua com acceptor de pont d'hidrogen amb la diana i que la seva presència és essencial, al haver-se desenvolupat un anàleg on s'havia eliminat la cetona C-5 i resultava ser un compost inactiu.<sup>139</sup>

---

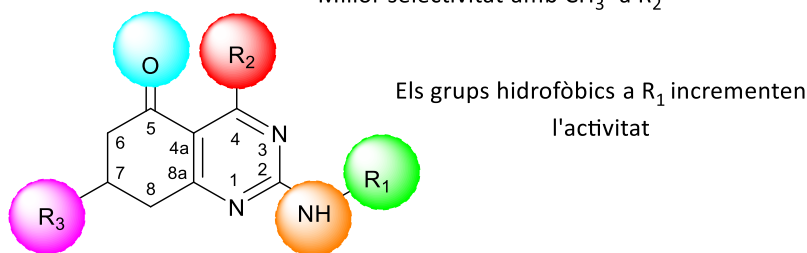
<sup>138</sup> L. Acedo. *Disseny i síntesi de nous compostos amb activitat citotòxica per inhibició enzimàtica*. Tesi doctoral. Universitat de Barcelona, **2019**.

<sup>139</sup> G. F. Mercaldi, A. T. Ranzani, A. T. Cordeiro. *J. Biomol. Screen.* **2014**, 19, 1362-1371.



La cetona en C-5 és essencial per l'activitat

Millor selectivitat amb  $\text{CH}_3$ - a  $\text{R}_2$



No s'admeten grups voluminosos a  $\text{R}_3$

**Figura 44.** Representació de les relacions estructura-activitat de les quinazolinones inhibidores de la G6PDH<sup>138</sup>

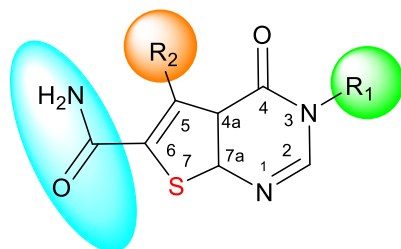
Per altra banda, hi ha una altra gran família estructural que presenta un nucli de tienopirimidina i, alguns derivats representatius d'aquest grup, presenten activitat antibiòtica i antiparasitària. Més recentment, s'han estudiat aquests compostos com a potencials antitumorals basant-se en l'efecte inhibidor de la G6PDH i amb aquest objectiu s'està treballant en obtenir inhibidors selectius i amb un perfil d'activitat adequat front a aquesta diana. Per exemple, en el nostre grup de recerca s'ha treballat desenvolupant diferents compostos potencialment inhibidors de l'enzim G6PDH i ens ha permès conèixer amb més detall els punts d'unió d'aquest enzim amb les diferents famílies estructurals prèviament desenvolupades.

En base a las relacions estructura-activitat descrites a la bibliografia, el nucli de tipus tienopirimidina ha de contenir un grup carboxamida en C-6, encara que, s'ha observat que pot haver-hi substituents poc voluminosos enllaçats al nitrogen sense modificar substancialment l'activitat. També, s'ha descrit que quan a la posició N-3 es disposen grups hidrofòbics, els compostos tenen activitat inhibidora sobre la G6PDH present en paràsits, concretament, front a *T.cruzi*. Aquests grups hidròfobs sobre l'N-3 poden ser cadenes alifàtiques llargues, les quals, presenten major activitat, però també, es permet que aquestes cadenes presentin insaturacions. La presència de grups voluminosos en aquesta posició N-3 està permesa sempre i quan es disposin, almenys, a 3 carbonis de distància respecte del nitrogen ja que si es situen més propers a aquest, es perd l'activitat.

Afortunadament, no es requereixen estrictament aquestes característiques estructurals a l'N-3 per inhibir la forma humana de G6PDH. En aquest cas, es permet major llibertat en quant a la distància de grups voluminosos respecte del nitrogen de la posició 3 (Figura 45).<sup>138,139</sup>

Es permeten grups diferents del metil a la posició R<sub>2</sub>

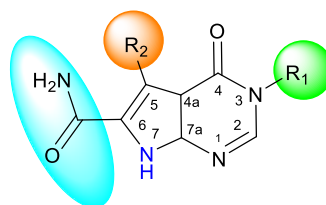
Són necessaris grups hidrofòbics a R<sub>1</sub> perquè hi hagi activitat front a paràsits



Él grup carboxamida no admet modificacions estructurals perquè hi hagi activitat front a paràsits

Són necessaris grups hidrofòbics a R<sub>1</sub> perquè hi hagi activitat front a paràsits. Tanmateix, aquest requeriment no existeix front a la G6PDH humana.

Es permeten grups diferents del metil a la posició R<sub>2</sub>



És necessari el grupo carboxamida on es permeten petites modificacions estructurals per inhibir la G6PDH humana



S'ha dut a terme la bioisosteria NH- per S- al nostre laboratori

**Figura 45.** Representació de les relacions estructura-activitat de les tienopirimidones i les pirrolopirimidones inhibidores de la G6PDH. En aquesta figura es comparen els requisits estructurals necessaris per inhibir la forma parasitària de l'enzim G6PDH i els criteris estructurals menys restrictius per inhibir a la seva homòloga humana. Observi's la substitució del grup sofre a la posició 7 per un nitrogen que és un clar exemple de bioisosteria que s'ha dut a terme al nostre laboratori<sup>138</sup>

Al nostre laboratori s'ha treballat amb tienopirimidones amb activitat antitumoral, en conseqüència, els criteris estructurals restrictius prèviament esmentats per inhibir la G6PDH en paràsits no són rellevants en la recerca d'inhibidors de la seva homòloga humana.<sup>138</sup>

Com s'exposa a la figura 45, les relacions estructura-activitat guarden diferències en certs aspectes en quant al tipus de substituents. També, s'ha dut a terme la bioisosteria de nitrogen (NH) per sofre (S) que ha permès desenvolupar anàlegs amb un nucli estructural de tipus pirrolopirimidona que permet conferir l'addició d'un grup donador de pont d'hidrogen i major polaritat a la molècula, la qual cosa, pot influir en la seva farmacocinètica, així com, proporcionar una major diversitat des de el punt de vista sintètic.<sup>138,139</sup>

## 1.4.2 Metabolisme del colesterol i la seva relació amb el càncer

El colesterol és una molècula vital per la supervivència i el creixement cel·lular en mamífers. A part de ser un component clau en les membranes cel·lulars, el colesterol és el precursor dels àcids biliars i de les hormones esteroïdees, que en condicions normals tenen un efecte fisiològic però que, alhora, poden iniciar i promoure diferents tipus de càncer, entre els que es troben el càncer de mama, de còlon i de pròstata. El colesterol, també pot modular rutes i vies de senyalització cel·lular involucrades en la tumorogènesi i en la progressió tumoral mitjançant modificacions de certes proteïnes i facilitant la formació de certs microdominis de membrana especialitzats.

S'ha descrit que la hipercolesterolèmia està correlacionada amb un elevat risc de desenvolupar càncer mitjançant diferents mecanismes. Aquests mecanismes impliquen factors immunològics, metabòlics, efecte sobre proto-oncogens i sobre el microambient tumoral, participant activament en la resistència als quimioteràpics.<sup>140</sup>

Com a conseqüència de la vital i variant funció metabòlica del colesterol en la progressió del càncer, es pot actuar sobre aquest amb la finalitat d'evitar la progressió de les cèl·lules canceroses, actuant, a diferents nivells com, per exemple, la via del mevalonat que s'ha demostrat que és una estratègia factible en el tractament d'aquesta malaltia. Fins a l'actualitat, l'estratègia principal per actuar sobre el metabolisme del colesterol eren les estatines, que actuen inhibint l'enzim HMG-CoA reductasa necessària per a la formació de l'hidroxi-metilglutaril-CoA a partir del mevalonat emprant NADPH com a cofactor. Aquesta estratègia terapèutica s'ha emprat clàssicament en el tractament de les diferents hipercolesterolèmies, en la prevenció primària i secundària de la malaltia cardiovascular i, darrerament, com a tractament co-adjunt en el càncer.<sup>140</sup>

### 1.4.2.1 Les estatines en el tractament del càncer

Les estatines són fàrmacs amb una estructura química diversa que actuen com a inhibidors competitiu gràcies al mimetisme que presenten amb l'enzim al qual inhibeixen, l'enzim HMG-CoA (3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA) reductasa. Complementàriament, presenten una sèrie d'efectes farmacològics, anomenats efectes pleiotròpics, que potencien l'activitat a través d'un efecte anti-inflamatori, una millora de la funció endotelial, diferents efectes sobre vies de senyalització cel·lular i un augment de l'expressió dels receptors d'LDL (rLDL).<sup>140,141</sup> Paral·lelament, i de forma inherent al

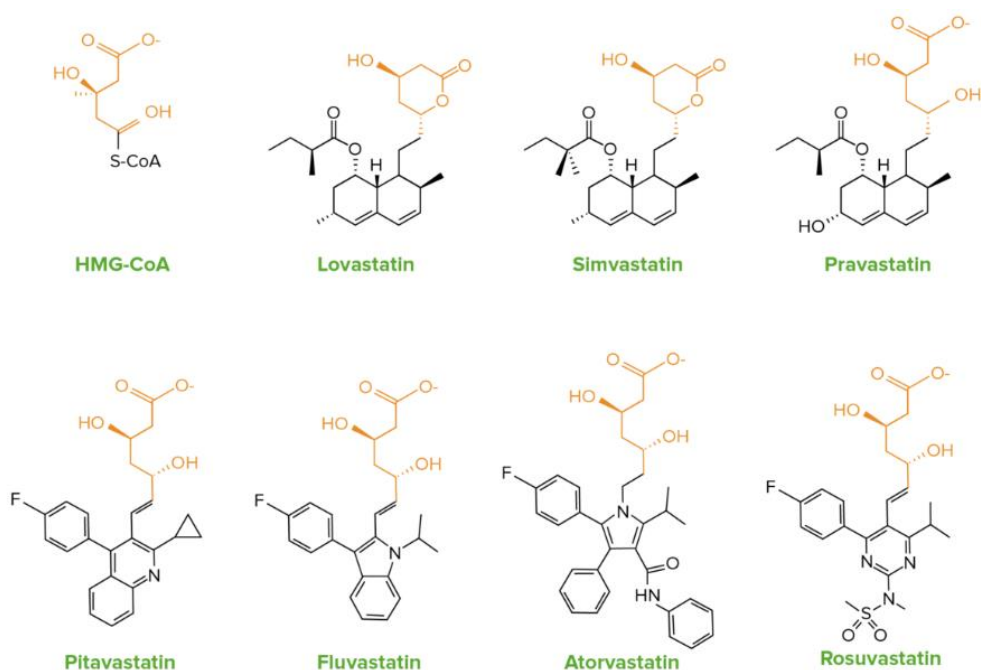
---

<sup>140</sup> X. Ding, W. Zhang, S. Li, H. Yang. *Am. J. Cancer Res.* **2019**, *9*, 219-227.

<sup>141</sup> <https://cdn.lecturio.com/assets/Chemical-structure-of-statins-1200x825.png> (20/07/2022).

seu mecanisme d'acció, aquest grup de fàrmacs incrementen l'expressió de la proteïna PCSK9, de manera que augmenten la degradació d'aquest receptors d'LDL.

Hi ha diferents estatines desenvolupades a partir de la farmacomodulació de les primeres estatines aïllades de forma natural, la *mevastatina* i la *lovastatina*. Posteriorment, es van desenvolupar anàlegs d'aquestes basant-se en l'estratègia *me too*, que aplica habitualment la indústria farmacèutica (Figura 46).<sup>141</sup>



**Figura 46.** Estructura química del metabòlit HMG-CoA i d'algunes estatines desenvolupades a partir de l'estructura d'aquest i de la lovastatina, la primera estatina emprada en la pràctica clínica<sup>141</sup>

En general, les estatines són capaces de reduir fins a un 50% els nivells de LDL-colesterol. Tanmateix, com és ben sabut, presenten un elevat nombre d'efectes adversos que impedeixen el seu ús clínic de forma indefinida i que guarden una certa proporcionalitat amb l'edat amb que s'inicia el tractament. Alguns d'aquests efectes adversos són: rabdomiòlisi (efecte dosi-dependent), hipotiroïdisme, alteració hepàtica i renal, deficiència de vitamina D, desordres reumàtics, rash cutani, restrenyiment, diarrea, mareig, somnolència i increment dels enzims hepàtics AST i ALT.

Per altra banda, les estatines, necessiten una monitorització regular per evitar interaccions farmacològiques associades sobretot al seu efecte sobre el citocrom CYP3A4.<sup>142</sup>

Hi ha certs grups de pacients que no responen a les estatines o bé han de deixar el tractament pels múltiples efectes adversos d'aquestes. També, en pacients d'alt risc

<sup>142</sup> D. Matías-Pérez, E. Pérez-Campos, I. García-Montalvo. *Nutr. Hosp.* **2015**, 32, 2421-2426.

com poden ser els pacients fumadors, amb diabetis, amb un historial previ de malaltia cardiovascular o que tinguin altres factors de risc, és necessari complementar el tractament amb altres fàrmacs o fer servir substitutius d'aquestes.

Pel que fa l'ús específic en el tractament del càncer, les estatines permeten reduir la tumorigènesi, evitar la metàstasi, reduir l'efecte inflamatori i angiogènic inherent a la progressió tumoral i, també, han mostrat un efecte antitumoral directe sobre càncers dependents de KRAS.<sup>140</sup>

#### 1.4.2.2 Inhibidors de PCSK9

És el grup de fàrmacs més novedós i prometedor en el tractament de la hipercolesterolèmia familiar i, per extensió, de totes les malalties que impliquen al metabolisme del colesterol. Actualment, només hi ha autoritzats dos anticossos monoclonals front aquesta diana que són l'*alirocumab* i l'*evolocumab*. Hi havia un tercer anticòs monoclonal, el *bococizumab*, però que en fase clínica es va aturar el seu desenvolupament al presentar una baixa eficàcia preliminar en la prevenció cardiovascular. En diferents assajos clínics, l'*alirocumab* ha mostrat un descens de fins al 49% dels nivells d'LDL-colesterol i, per això, està indicat en el tractament de la hipercolesterolèmia familiar heterozigòtica, la hipercolesterolèmia no familiar, la dislipèmia mixta o com a tractament complementari a la dieta en certs pacients, especialment, aquells que no toleren o són refractaris a les estatines en múltiples malalties entre les que darrerament s'inclou el càncer.<sup>143</sup>

Existeix un prototip d'inhibidor de PCSK9 d'administració oral, anomenat MK-0616,<sup>144</sup> que encara està en desenvolupament clínic (fase II). Es tracta d'un pèptid macrocíclic que, preliminarment, ha mostrat una reducció aproximada del 65% dels nivells d'LDL-colesterol amb dosis d'entre 10 i 20 mg, sent ben tolerat fins a dosis de 300 mg.

El mecanisme d'acció d'aquests fàrmacs és la inhibició específica i amb alta afinitat de la pro-proteïna convertasa subtilisina / kexina 9 (PCSK9). Aquesta proteïna, s'uneix als receptors de lipoproteïnes de baixa densitat (rLDL) a la superfície dels hepatòcits per estimular la degradació dels rLDL al fetge. Com s'ha anat esmentant, l'rLDL és el principal receptor que elimina l'LDL circulant, per tant, una disminució d'aquests receptors per part de la PCSK9 comporta uns nivells elevats d'LDL-colesterol en sang, incrementant així el risc de formació de plaques d'ateroma i de risc cardiovascular en aquests pacients. Aquesta estratègia terapèutica, té com a objectiu inhibir la unió de

---

<sup>143</sup> G. Lambert, B. Sjouke, B. Choque, J. J. Kastelein, G. K. Hovingh. *J. Lipid Res.* **2012**, *53*, 2515-2524.

<sup>144</sup> T. F. Whayne. *Arch. Cardiol. Mex.* **2017**, *87*, 43-48.

PCSK9 al receptor rLDL per tal de que no es degradin, augmentant així, el nombre de receptors d'LDL disponibles per eliminar l'LDL-colesterol que circula per via sanguínia. Al haver-hi únicament comercialitzats anticossos monoclonals front aquesta diana, cal considerar els inconvenients que tenen aquests en la practica clínica i, concretament, en el tractament de les malalties per els quals estan aprovats. Els principals inconvenients són la seva curta semi-vida plasmàtica que presenten, la pèrdua d'adherència condicionada per la seva administració parenteral, la formació d'anticossos contra l'anti-anticòs monoclonal i alguns efectes adversos que presenten, entre els que es destaquen, les infeccions del tracte respiratori (la major part d'anticossos monoclonals causen infeccions), lumbàlgies i nasofaringitis.<sup>145</sup>

A dia d'avui, hi ha diferents estratègies dirigides a inhibir la PCSK9 que no impliquen anticossos monoclonals ni el citat MK-0616. Entre aquestes estratègies, trobem:<sup>145</sup>

- Prevenir la unió entre la PCSK9 i l'rLDL a la superfície cel·lular.
- Interferir en la maduració i la secreció de la proteïna PCSK9.
- Desenvolupar inhibidors de la síntesi de PCSK9 o de l'expressió de l'ARNm.
- Agents bloquejants del ribosoma.
- Inhibidors de la maduració, expressió o secreció de la PCSK9 com són certs productes naturals entre els que es troben el *resveratrol* i la *curcumina* que han sigut objecte d'estudi al nostre laboratori.

### 1.4.2.3 Estudi de la diana PCSK9

#### 1.4.2.3.1 Proteïna PCSK9

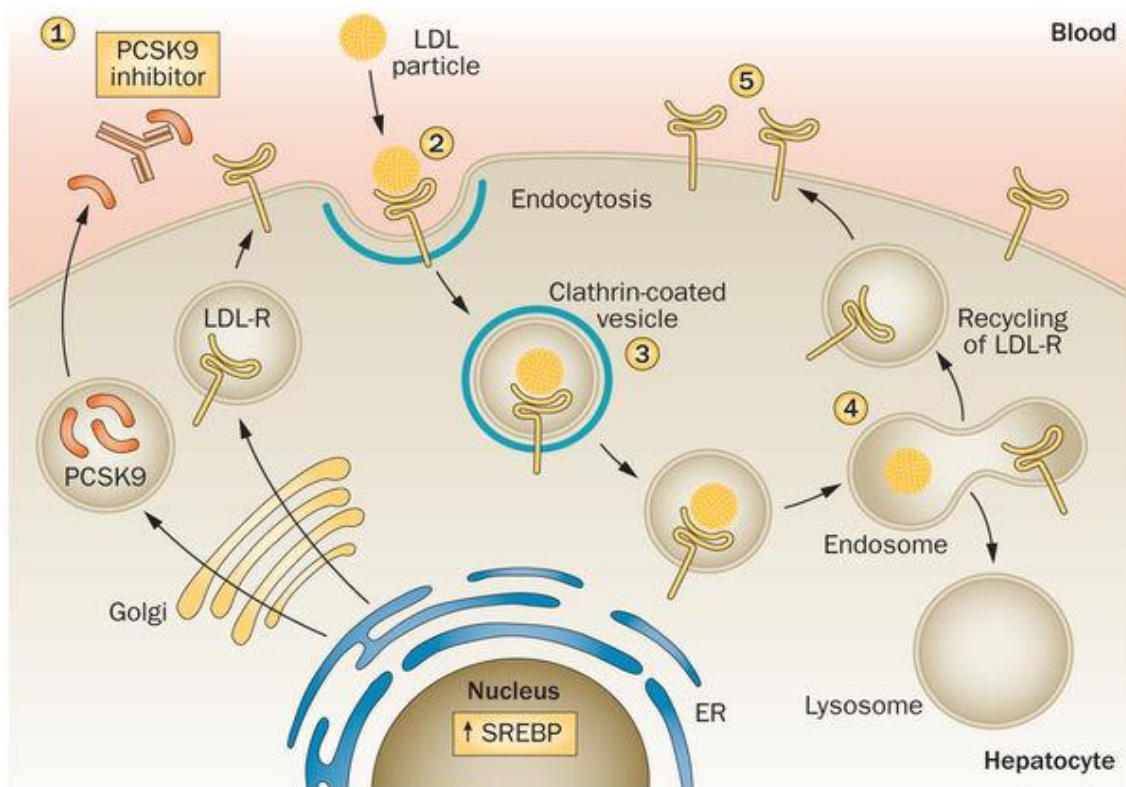
La proteïna PCSK9 és una de les 9 serina proteases descrites. És sintetitzada i secretada principalment pel fetge en forma de zimògen soluble d'uns 75 kDa, format per un pèptid senyal, un pro-domini, un domini catalític i un domini C-terminal ric en cisteïnes i histidina. Aquest zimògen és auto-catalitzat al reticle endoplasmàtic donant lloc a la seva estructura madura de 62 kDa, la qual, és transportada a l'aparell de Golgi per ser excretada posteriorment. Un cop secretada al plasma, la PCSK9 (en especial la forma mutada) extracel·lular actua com una proteïna de tipus xaperona i interactua amb la primera seqüència repetitiva del factor de creixement epidèrmic (EGF-A) de l'rLDL que es troba present a la membrana plasmàtica dels hepatòcits. Aquesta activitat de tipus

---

<sup>145</sup> T. J. Tucker, M. W. Embrey, C. Alleyne, R. P. Amin, A. Bass, B. Bhatt, E. Bianchi, D. Branca, T. Bueters, N. Buist, S. N. Ha, M. Hafey, H. He, J. Higgins, D. G. Johns, A. D. Kerekes, K. A. Koeplinger, J. T. Kuethe, N. Li, B. Murphy, P. Orth, S. Salowe, A. Shahripour, R. Tracy, W. Wang, C. Wu, Y. Xiong, H. J. Zokian, H. B. Wood, A. Walji. *J. Med. Chem.* **2021**, *64*, 22, 16770-16800.

xaperona és la responsable de la degradació de l'rLDL mediada per PCSK9. El complex PCSK9 / rLDL és internalitzat a l'hepatòcit a través d'endocitosi mediada per clatrina que, posteriorment, serà traslladat cap al lisosoma on una disminució del pH fa que la interacció entre aquestes dues sigui més forta. La unió entre aquestes dues proteïnes (PCSK9 i l'rLDL) impedeix el reciclatge de l'rLDL cap a la membrana plasmàtica, reduint així la quantitat d'rLDL a la membrana de l'hepatòcit i, en conseqüència, elevant els nivells plasmàtics de colesterol.<sup>143</sup>

L'estratègia terapèutica dels inhibidors de PCSK9 es basa en permetre que es pugui reciclar el receptor d'LDL i s'exposi a la superfície cel·lular. Per tant, s'uneixen a aquesta proteïna i permeten que l'LDL es pugui unir a l'rLDL permetent aquest reciclatge abans esmentat (Figura 47).<sup>146</sup>

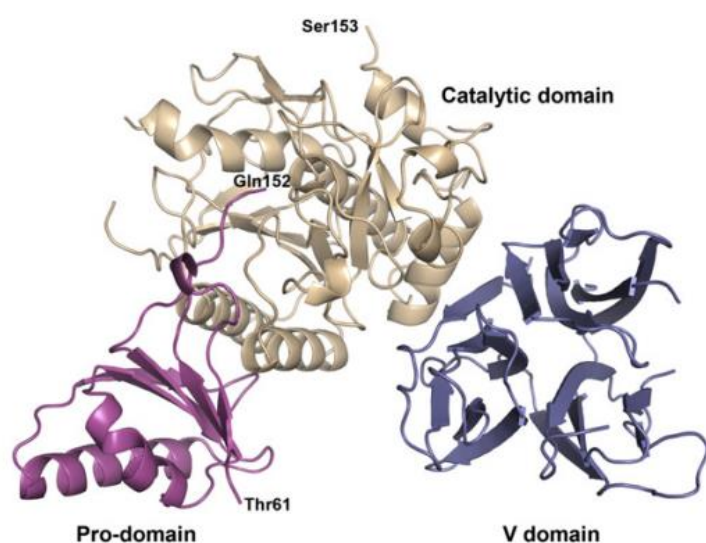


**Figura 47.** Representació del procés per el qual actuen els inhibidors de PCSK9. Aquest inhibidor (en aquest cas un anticòs monoclonal representat en vermell) bloqueja la proteïna PCSK9 evitant que s'uneixi al receptor d'LDL, de manera que l'LDL pot unir-se al seu receptor i, posteriorment, aquest complex ser internalitzat per endocitosi donant lloc a una vesícula revestida de clatrina que, seguidament, es fusiona amb un endosoma regulat per una bomba de protons, fent que el pH àcid de l'endosoma primerenc provoqui la separació de l'LDL de l'rLDL i, tot seguit, els rLDL seran reutilitzats a la membrana plasmàtica<sup>146</sup>

<sup>146</sup> C. E. Orringer, T. A. Jacobson, J. J. Saseen, A. S. Brown, A. M. Gotto, D. Phil, J. L. Ross, J. A. Underberg. *J. Clin. Lipidol.* **2017**, *11*, 880-890.

### 1.4.2.3.2 Estructura de la proteïna PCSK9

La proteïna PCSK9 està formada per 692 aminoàcids (Figura 48). El seu pro-domini (residus 61 – 152) té una funció dual, com a xaperona per dur a terme el seu plegament i, com a inhibidora de la seva pròpia funció catalítica. De fet, es coneix que la seva autocatàlisi trenca l'enllaç peptídic entre Gln152 i Ser153. A més, el domini catalític s'estén des dels residus 153 a 447 i presenta dos bucles que no tenen densitat electrònica. Pel que fa al domini V s'estén des dels residus 452 a 683.<sup>147</sup>



**Figura 48.** Representació de la proteïna PCSK9 on s'observa en gris el domini catalític, en magenta el pro-domini i en blau el domini V. La Thr61 marca el primer residu observat, la Gln152 marca la regió C-terminal del pro-domini i la Ser153 marca la regió N-terminal del domini catalític<sup>147</sup>

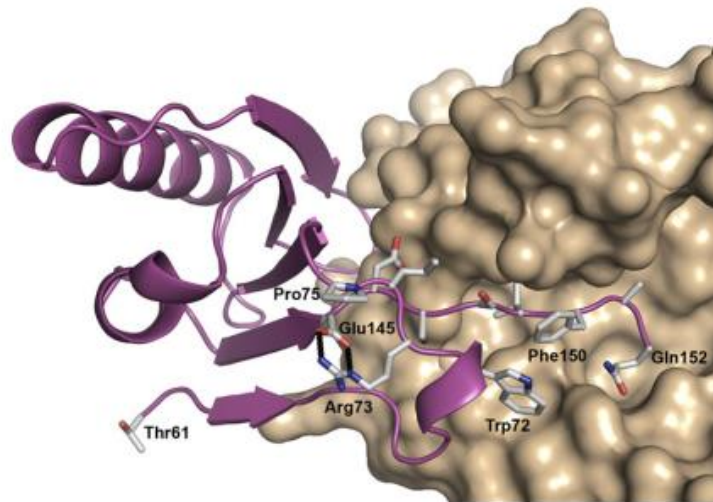
#### 1.4.2.3.2.1 L'estructura del pro-domini

El nucli del pro-domini de PCSK9 s'assembla molt al pro-domini de la subtilisina i, està format per dues hèlices  $\alpha$  i una fulla  $\beta$  antiparal·lela de quatre cadenes. La fulla  $\beta$  forma la interfície entre el pro-domini i el domini catalític a través d'una extensa xarxa d'interaccions hidrofòbiques i electrostàtiques (Figura 49).<sup>148</sup>

<sup>147</sup> C. W. Garvie, C. V. Fraley, N. H. Elowe, E. K. Culyba, C. T. Lemke, B. K. Hubbard, V. K. Kaushik, *Protein Sci.* **2016**, *25*, 2018-2027.

<sup>148</sup> G. Lambert, F. Charlton, K. A. Rye, D. E. Piper. *Atherosclerosis* **2009**, *203*, 1-7.



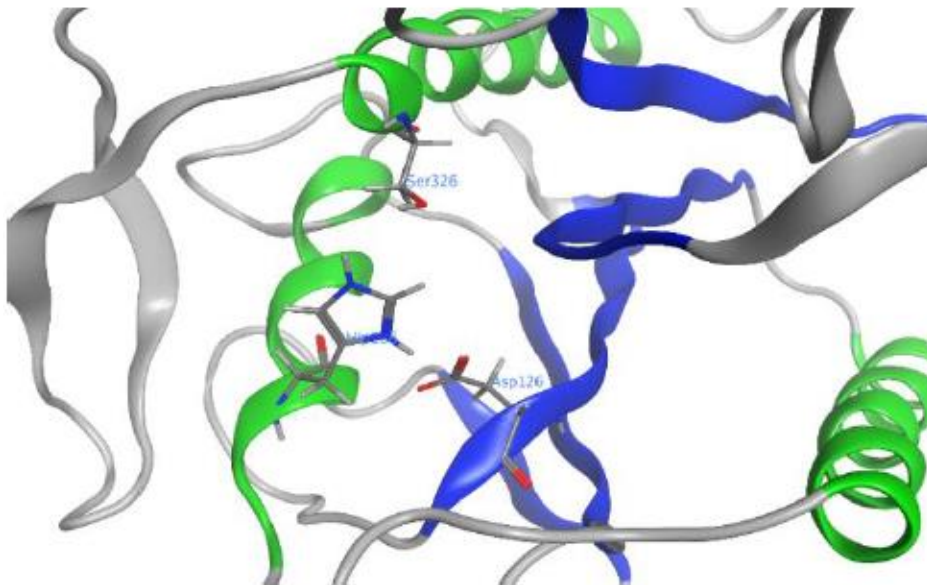


**Figura 49.** Representació del pro-domini de la proteïna PCSK9<sup>148</sup>

#### 1.4.2.3.2.2 El domini catalític

El nucli de l'estructura i, alhora, domini catalític s'ajusta des del punt de vista estructural a una proteasa de tipus subtilisina. Presenta un domini de serina i està formada per un "sandvitx" de set fileres paral·leles de cadenes  $\beta$  flanquejades a banda i banda per una hèlice  $\alpha$ .<sup>147</sup>

La triada catalítica està formada per els residus Asp186, His226 i la Ser386 (Figura 50).



**Figura 50.** Representació de la triada catalítica de la proteïna PCSK9<sup>148</sup>

#### 1.4.2.3.2.3 El domini V

El domini V es tracta d'un domini amb un gran nombre de residus d'histidina i de cisteïnes situat junt al domini catalític formant una fulla de trebol de subdominis. El plegament principal per a cadascun dels tres subdominis és un  $\beta$  "sandvitx" fet de sis cadenes antiparal·leles enrotllades. Cada  $\beta$  "sandvitx" es manté unit per tres enllaços disulfur intramoleculars. La unió amb el domini catalític es dona per tres ponts d'hidrogen a la interfície amb aquest domini.<sup>147,148</sup>

#### 1.4.2.3.3 Relació directe entre la proteïna PCSK9 i el càncer

Hi ha diferents estudis que relacionen el càncer amb la hipercolesterolèmia. De fet, s'ha evidenciat que un increment en l'expressió de l'*rLDL* en tumors està associat amb la progressió del càncer. Per altra banda, diferents estudis realitzats sobre la ruta SREBP relacionada amb la síntesi del mevalonat, han demostrat que els inhibidors específics de la proteïna-farnesil transferasa (FPTasa) poden reduir el creixement de tumors dependents de la proteïna Ras. Per exemple, s'ha observat que un tractament combinat de *cisplatí* amb un inhibidor de FPTasa (L-744-832) sobre cèl·lules HeLa incrementa significativament la potència del *cisplatí*.

També, s'ha relacionat el paper de PCSK9 en la progressió i desenvolupament del càncer. S'ha fet relacionant l'efecte directe que té aquesta proteïna en el metabolisme del colesterol perquè, com s'ha comentat, quan hi ha uns nivells elevats d'aquest hi ha un increment en el risc de patir càncer a través de diferents mecanismes i una major progressió tumoral. Per altra banda, s'ha observat que quan hi ha una teràpia combinada d'un fàrmac antitumoral i d'un hipocolesterolemiant i, més concretament, un inhibidor de PCSK9 hi ha una millora en la terapèutica i un increment de la supervivència. Això està relacionat amb la implicació d'aquesta proteïna en la progressió del càncer mitjançant diferents mecanismes no descrits en la seva totalitat i el seu efecte en la resposta del sistema immunitari davant d'infeccions i del càncer.<sup>149</sup>

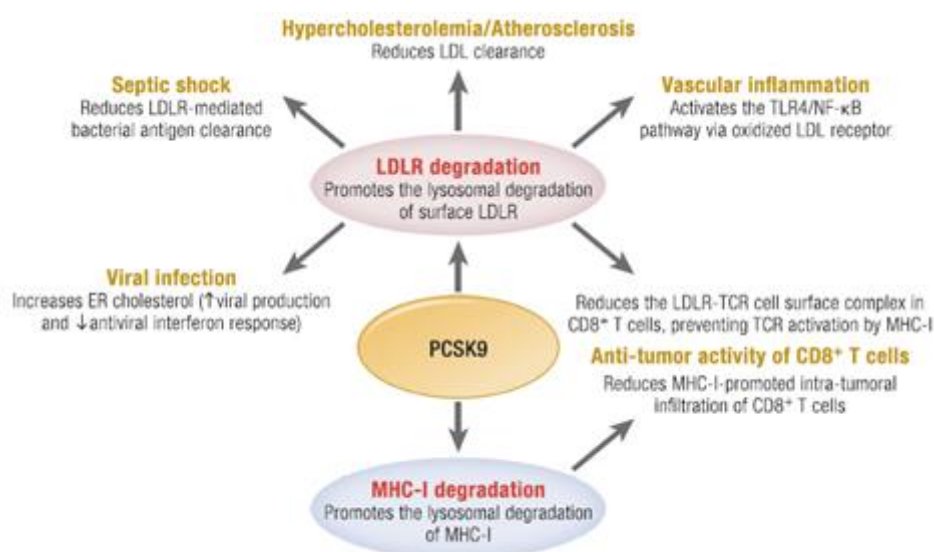
A mode d'exemple, quan hi ha un dèficit de PCSK9 es redueix la metàstasi associada al melanoma en diferents models animals i, s'ha observat que en ratolins *knock-out* per el gen *rLDL*, el creixement de cèl·lules canceroses és més lent que en ratolins *wild type*, la qual cosa, confirma la implicació directa de la PCSK9.

En conclusió, diferents estudis han demostrat que uns nivells elevats de colesterol poden incrementar la progressió cel·lular per implicació amb el metabolisme del colesterol en la via del mevalonat i que quan hi ha un dèficit d'expressió de PCSK9 o un

---

<sup>149</sup> N. G. Seidah, A. Prat. *Endocr. Rev.* **2022**, 43, 558-582.

tractament coadjuvant amb inhibidors d'aquesta proteïna, hi ha una millora i un alentiment en el creixement de les cèl·lules canceroses.<sup>150</sup>



**Figura 51.** Alguns exemples representatius de la implicació de PCSK9 en les malalties més importants epidemiològicament. S'observa com hi ha una gran relació entre aquesta proteïna i el sistema immunitari<sup>149</sup>

#### 1.4.2.3.4 Relació entre la proteïna PCSK9 i el SARS-CoV-2

Paral·lelament al mecanisme directe sobre el que actua la proteïna PCSK9 en la hipercolesterolèmia i, que ja s'ha detallat anteriorment, existeixen una sèrie d'efectes complementaris amb acció beneficiosa sobre el risc cardiovascular, de manera similar al que ocorria amb les estatines. Aquests efectes es tradueixen en una millora de la funció endotelial i la seva capacitat d'inhibir l'interferó cel·lular mitjançant la interacció amb l'activador del factor de transcripció 2 (ATF-2).<sup>151</sup> També, s'ha descrit que en malalties com el dengue, produïda per el virus que atorga el nom a la malaltia, es requereix el colesterol com a factor pro-viral, la qual cosa, suggereix que el tractament d'aquesta malaltia pot anar acompanyat d'un agent hipocolesterolèmic en teràpia conjunta. Mecanísticament, el virus del dengue indueix l'expressió cel·lular de PCSK9 que comporta els efectes moleculars descrits en els apartats anteriors i, que acaba desencadenant que les cèl·lules que estiguin privades de colesterol, com a mecanisme de compensació, activin la síntesi de colesterol via reticle endoplasmàtic i produeixin, alhora, una disminució de l'expressió dels gens de l'interferó de tipus I (entre ells l'interferó  $\beta$ ) que presenten activitat antiviral. Aquests autors, van trobar que aquest

<sup>150</sup> N. G. Seidah. *J. Lipid Res.* **2021**, 62, 100-130.

<sup>151</sup> A. Vuorio, P. T. Kovanen. *J. Intern. Med.* **2021**, 289, 749-751.

mecanisme produït per el virus del dengue podia evitar-se afegint al tractament d'aquests pacients l'*alirocumab*. Aquesta troballa sobre l'interferó, va resultar capital per justificar perquè certs pacients tenen un alt risc de patir la COVID-19 de forma greu a causa d'errors congènits de la immunitat relacionats amb l'interferó.<sup>149,150</sup>

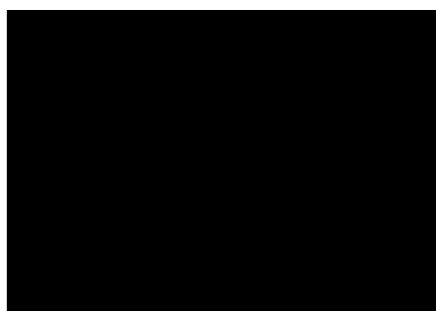
De manera anàloga al que es descriu amb el dengue, els pacients amb comorbiditat d'hipercolesterolèmia familiar i COVID-19 i un nivell de PCSK9 elevat pot provocar que aquesta resposta immunològica innata es vegi afectada desencadenant casos greus de pneumònia en aquests pacients. Per tant, podem concloure que aquesta protecció per part d'aquests inhibidors de PCSK9, si s'acaba confirmant, estaria relacionada amb una disminució del nivell circulant d'aquesta proteïna i, el conseqüent augment de la producció d'interferó  $\beta$ .<sup>149,150</sup>

## 2. Objectius

D'acord amb la recerca bibliogràfica portada a terme en l'apartat d'introducció i els precedents del nostre grup de recerca en el desenvolupament de nuclis de naturalesa heterocíclica, els objectius del present treball van orientats al disseny, preparació i avaluació biològica de nous compostos heterocíclics, principalment, nitrogenats i sofrats.

### 2.1 Preparació de sistemes tri- i tetraarilpirrolo[2,3-*d*]pirimidines

El nucli de pirrolo[2,3-*d*]pirimidina està present en múltiples fàrmacs comercialitzats o en fases avançades de desenvolupament per la seva gran capacitat d'inhibició d'enzims claus, com són les proteïna-cinases, que tenen un gran interès en el tractament de malalties com el càncer, les malalties autoimmunitàries o, inclús, malalties metabòliques, relacionades amb el colesterol.

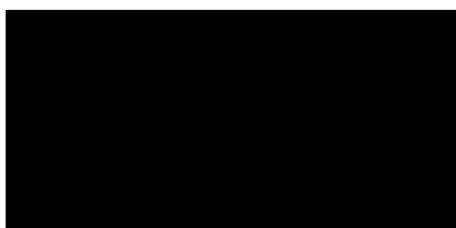


- |     |                                  |   |   |  |                    |
|-----|----------------------------------|---|---|--|--------------------|
| 1.  | $R_1 = p\text{-F-C}_6\text{H}_4$ | $R_2 = p\text{-tolil}$                      | $R_3 = p\text{-OCH}_3\text{-C}_6\text{H}_4$ | $R = \text{-H}$                            |                    |
| 2.  | $R_1 = \text{C}_6\text{H}_5$     | $R_2 = m\text{-tolil}$                      | $R_3 = m\text{-tolil}$                      | $R = \text{-H}$                            |                    |
| 3a. | $R_1 = \text{C}_6\text{H}_5$     | $R_2 = p\text{-tolil}$                      | $R_3 = m\text{-tolil}$                      | $R = \text{-H}$                            |                    |
| 3b. | $R_1 = \text{C}_6\text{H}_5$     | $R_2 = p\text{-tolil}$                      | $R_3 = m\text{-tolil}$                      | $R = \text{-CH}_3$                         |                    |
| 4.  | $R_1 = \text{C}_6\text{H}_5$     | $R_2 = p\text{-OCH}_3\text{-C}_6\text{H}_4$ | $R_3 = m\text{-tolil}$                      | $R = \text{-H}$                            |                    |
| 5.  | $R_1 = \text{C}_6\text{H}_5$     | $R_2 = p\text{-OCH}_3\text{-C}_6\text{H}_4$ | $R_3 = m\text{-tolil}$                      | $R_4 = p\text{-CF}_3\text{-C}_6\text{H}_4$ | $R = \text{-CH}_3$ |
| 6.  | $R_1 = \text{C}_6\text{H}_5$     | $R_2 = p\text{-tolil}$                      | $R_3 = m\text{-tolil}$                      | $R_4 = p\text{-tolil}$                     | $R = \text{-CH}_3$ |

Figura 52. Estructura general del sistema tri- i tetraarilpirrolo[2,3-*d*]pirimidina

## 2.2 Preparació de [redacted] i de [redacted] com a potencials inhibidors de la G6PDH

Pel que fa els nuclis de [redacted] i [redacted], s'ha treballat en el desenvolupament de compostos amb aquest nucli estructural basat en el coneixement obtingut en treballs previs del nostre grup de recerca, col·laboracions portades a terme amb grups de química computacional i un estudi bibliogràfic exhaustiu que han permès posar a punt la metodologia sintètica per obtenir inhibidors de l'enzim G6PDH humana, amb interès en el tractament del càncer, basant-nos en el coneixement que es té fins a la data sobre aquest mateix enzim en la seva variant protozoària.



- |      |                  |                                |            |
|------|------------------|--------------------------------|------------|
| 7.   | $R_1 = -CH_3$    | $R_2 = -CH_3$                  | $X = -S-$  |
| 8.   | $R_1 = -CH_3$    | $R_2 = -Bn$                    | $X = -S-$  |
| 9.   | $R_1 = -CH_3$    | $R_2 = -H$                     | $X = -S-$  |
| 10.  | $R_1 = -CH_2-OH$ | $R_2 = -Bn$                    | $X = -S-$  |
| 11.  | $R_1 = -CH_3$    | $R_2 = -(CH_2)_2-C_6H_5$       | $X = -S-$  |
| 12a. | $R_1 = -CH_3$    | $R_2 = -(CH_2)_2N(CH_2CH_3)_2$ | $X = -S-$  |
| 13.  | $R_1 = -CH_3$    | $R_2 = -Bn$                    | $X = -NH-$ |

Figura 53. Estructura general del nucli de [redacted] i [redacted]

## 2.3 Preparació d'[redacted] i estudi de la seva reactivitat

En un primer temps es preparen una sèrie [redacted], compostos que guarden relació estructural amb fàrmacs ja existents, entre els quals, es troben el *sunitinib* (Sutent®, Pfizer) o el *nintedanib* (Vargatef®, Boehringer). Les estructures derivades d'aquest nucli presenten activitat sobre diferents dianes implicades en el càncer com són les tirosina-cinases, la proteïna haspina cinasa o la proteïna bcl-2. Posteriorment, es va estudiar la seva reactivitat, desenvolupant la formació de compostos amb un nucli estructural de [redacted] a partir de les [redacted] en una sola etapa de síntesi.

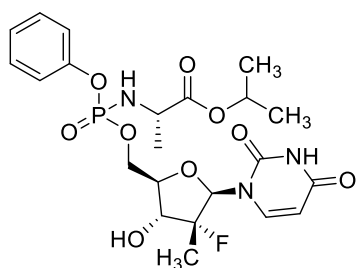
14a.	R = -H	Ar = 4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
14b.	R = -CH <sub>3</sub>	Ar = 4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
15a.	R = -H	Ar = 4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
15b.	R = -CH <sub>3</sub>	Ar = 4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
16a.	R = -H	Ar = 4-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
16b.	R = -CH <sub>3</sub>	Ar = 4-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
17a.	R = -H	Ar = 3,4,5-(OCH <sub>3</sub> )-C <sub>6</sub> H <sub>2</sub>
17b.	R = -CH <sub>3</sub>	Ar = 3,4,5-(OCH <sub>3</sub> )-C <sub>6</sub> H <sub>2</sub>
18a.	R = -H	Ar = 2-tienil
18b.	R = -CH <sub>3</sub>	Ar = 2-tienil
19a.	R = -H	Ar = <i>N</i> -(2-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )-pirrol-2-il
19b.	R = -CH <sub>3</sub>	Ar = <i>N</i> -(2-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )-pirrol-2-il
20a.	R = -H	Ar = 4-(OCH <sub>3</sub> )-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
20b.	R = -CH <sub>3</sub>	Ar = 4-(OCH <sub>3</sub> )-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
21a.	R = -H	Ar = 4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
21b.	R = -H	Ar = 4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
21c.	R = -H	Ar = <i>N</i> -(2-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )-pirrol-2-il
21d.	R = -H	Ar = <i>N</i> -(2-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )-pirrol-2-il
22a.	R = -CH <sub>3</sub>	Ar = 4-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
22b.	R = -CH <sub>3</sub>	Ar = 4-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
22c.	R = -CH <sub>3</sub>	Ar = 2-tienil
22d.	R = -CH <sub>3</sub>	Ar = 2-tienil
22e.	R = -CH <sub>3</sub>	Ar = 4-(OCH <sub>3</sub> )-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
22f.	R = -CH <sub>3</sub>	Ar = 4-(OCH <sub>3</sub> )-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>

Figura 54. Formació d' [redacted] a partir de la [redacted] i posterior obtenció de [redacted]

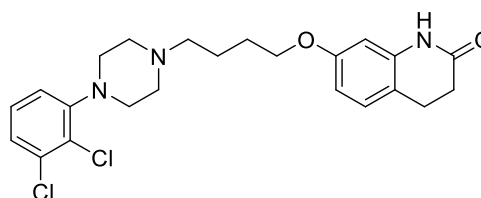
### 3. Discussió teòrica

Amb un origen arrelat en la síntesi orgànica i la química farmacèutica, els compostos heterocíclics es presenten com una divisió fonamental de la química orgànica. Definites per la IUPAC com compostos cíclics que tenen com a membres de l'anell àtoms d'almenys dos elements diferents. Les estructures de l'anell dels heterocicles estan, en essència, formades per elements diferents del carboni, essent l'oxigen, el nitrogen i el sofre els més comuns. Els tipus i la mida de les estructures que conformen l'anell, juntament amb els heteroàtoms presents, tenen un fort impacte en les propietats fisicoquímiques i en la reactivitat d'aquests sistemes.<sup>152</sup>

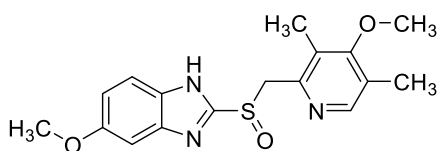
Les aplicacions generals dels heterocicles són tan àmplies com diverses i, aquest treball, s'ha centrat en l'aplicació en la preparació de fàrmacs. Els heterocicles constitueixen una unitat estructural comuna de la majoria de fàrmacs comercialitzats i, en general, de les cinc principals ventes de medicaments de molècula petita comercialitzats, quatre contenen fragments heterocíclics en llur estructura. Aquests quatre medicaments amb major número de ventes representen uns ingressos totals de gairebé el 80% del total dels ingressos obtinguts dels cinc principals medicaments subjectes a prescripció mèdica.<sup>153</sup>



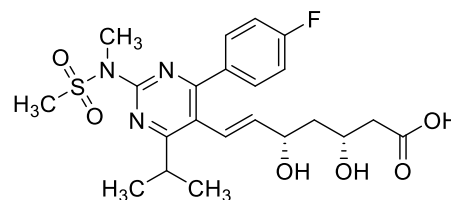
Sofosbuvir - antivíric



Aripiprazole - antipsicòtic



Esomeprazole - antiulcerós



Rosuvastatina - hipocolesterolemiant

**Figura 55.** Diferents exemples de fàrmacs heterocíclics

<sup>152</sup> A. Gomtsyan. Heterocycles in drug and drug Discovery. *Chem. Herocycl. Comp.* **2012**, *48*, 7-10.

<sup>153</sup> Top prescription drugs by U.S. Sales 2020/Statistic. <http://www.statista.com/statistics/258010/top-branded-drugs-based-on-retail-sales-in-the-us>.



L'estudi i la raó del disseny de fàrmacs estan relacionats amb la incorporació estratègica de fragments heterocíclics amb propietats fisico-químiques específiques. La potència i la selectivitat mitjançant substitucions bio-isostèriques, la lipofília, la polaritat i la solubilitat en medi aquós es poden ajustar en última instància fins al punt de modificar i condicionar els possibles mecanismes d'acció dels fàrmacs en un intent d'obtenir agents dirigits molecularment. Malgrat la seva versatilitat i el seu potencial, com per a qualsevol altre producte farmacèutic, hi pot haver dificultats que limitin el seu desenvolupament o bé la seva aplicació. L'oncologia és una de les àrees on aquests aspectes poden ser més notables, en part per les limitacions intrínseques respecte a les principals vies terapèutiques de la quimioteràpia, els efectes adversos i la toxicitat vers els teixits no afectats. Aquests efectes nocius es poden evitar mitjançant l'orientació selectiva de l'alliberament del fàrmac sobre les cèl·lules canceroses, ja sigui de forma activa o passiva. Cal indicar que un gran nombre d'especialistes en el camp de la oncologia en totes les seves vessants, consideren que l'èxit dels agents dirigits a dianes concretes com és el cas de l'*imatinib*, són excepcions i, en general, el nombre d'èxits en terapèutica, és considerablement baix.<sup>154</sup>

### 3.1 Preparació de sistemes tri- i tetraarilpirrolo[2,3-*d*]pirimidines (2-6)

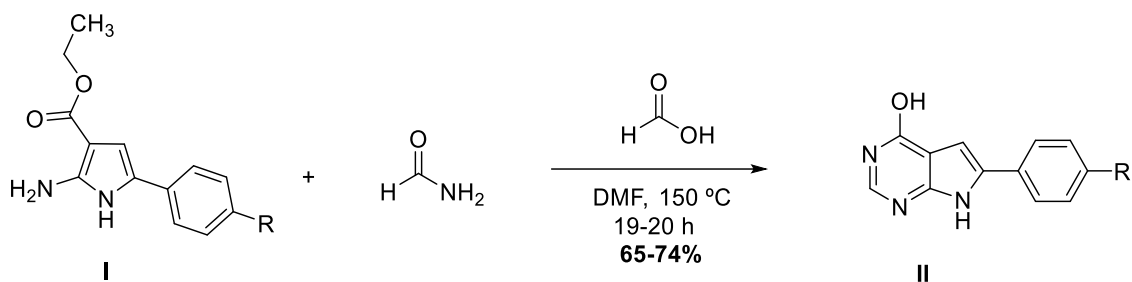
Les pirimidines i els derivats d'aquestes es troben entre els compostos heteroaromàtics naturals i de síntesi més importants. Són un tipus de compostos amb activitat biològica de gran interès i l'elevada importància d'aquestes biomolècules va ser motiu d'estudi per a una àmplia gamma de treballs relacionats amb la preparació de nous derivats d'aquests.

En alguns casos, entre els que cal destacar el treball de Kaspersen,<sup>155</sup> es parteix del pirrole substituït i es forma l'anell condensat de pirrolopirimidina (Esquema 1). La síntesi consisteix en una condensació clàssica de pirroles amb formamida que condueix a pirrolopirimidines amb un excel·lent rendiment.

---

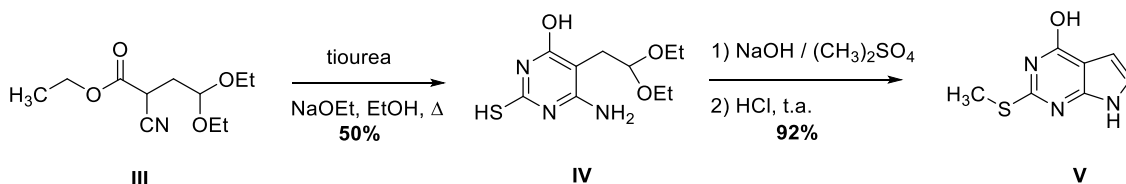
<sup>154</sup> T. W. Hambley, W. N. Hait. Is anticancer drug development heading in the right direction? *Cancer Res.* **2009**, *69*, 1259-1262.

<sup>155</sup> S. J. Kaspersen, E. Sundby, C. Charnock, B. Hoff. Activity of 6-aryl-pirrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-amines to Tetrahymena. *Bioorg. Chem.* **2012**, *44*, 35-41.



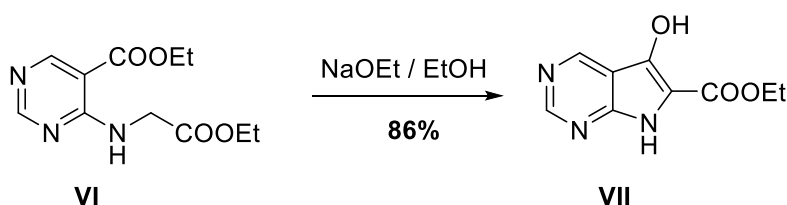
**Esquema 1.** Síntesi de pirrolo[2,3-*d*]pirimidines

La reacció del 2-ciano-4,4-dietoxibutanoat d'etil amb tiourea en condicions bàsiques condueix a pirimidines. Posteriorment, es realitza la metilació del grup tiol i en medi àcid es produeix la ciclació que condueix al nucli de pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (Esquema 2).<sup>156</sup>



**Esquema 2.** Preparació de pirrolo[2,3-*d*]pirimidines

Partint de la pirimidina disubstituida és possible aplicar una ciclació de tipus Dieckmann que permet la obtenció del sistema heterocíclic de pirrolo[2,3-*d*]pirimidina amb rendiments excel·lents (Esquema 3).<sup>157</sup>



**Esquema 3.** Preparació de pirrolo[2,3-*d*]pirimidines mitjançant ciclació de tipus Dieckmann

La condensació de tipus Dieckmann té lloc entre la funció èster de la posició 5 de la pirimidina i el substituent derivat de la glicina de la posició 6. La primera condensació d'aquest tipus fou presentada per Kim i Santilly<sup>155</sup> al 1969 i, més recentment, ha estat aplicada per altres grups de recerca.<sup>158</sup> Es tracta de l'atac de l'anió generat *in situ* sobre

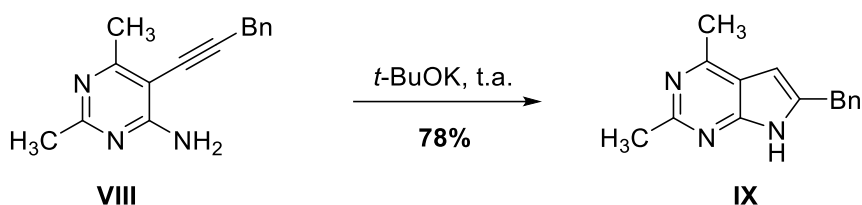
<sup>156</sup> N. G. M. Davies, H. Browne, B. Davis, M. J. Drysdale, N. Foloppe, S. Geoffrey, B. Gibbons, T. Hart, M. R. Jensen. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 6770-6789.

<sup>157</sup> D. H. Kim, A. A. Santilly. *J. Heterocycl. Chem.* **1969**, *6*, 819-823.

<sup>158</sup> J. H. Lee, H.S. Lim. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 4229-4235.

el grup -CH<sub>2</sub>- del substituent de la posició 6 al grup èster que constitueix l'electròfil corresponent.

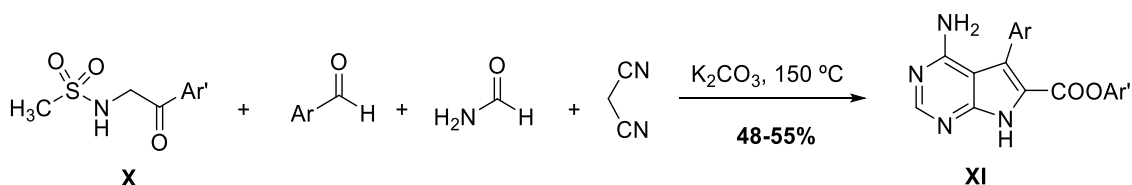
El grup de recerca de P. Knoechel va proposar l'any 2000 un mètode de ciclació 5-*endo-dig* (Esquema 4) per a la preparació de diversos heterocicles nitrogenats, entre les quals, es troben les pirrolopirimidines.<sup>159</sup>



**Esquema 4.** Preparació de pirrolo[2,3-*d*]pirimidines per ciclació 5-*endo-dig*

Aquesta reacció que tracta de l'addició del grup amino sobre un alquí, ha estat aplicada per molts grups de recerca variant lleugerament les condicions.<sup>160</sup>

Al 2013 Kornienko i col. van publicar la síntesi de noves deazapurines (**XI**) mitjançant una reacció multicomponent en una sola etapa.<sup>161</sup> Es tracta de la reacció de la metilsulfonamida (**X**) amb un aldehid aromàtic, formamida i malonitril en presència de carbonat potàssic (Esquema 5).



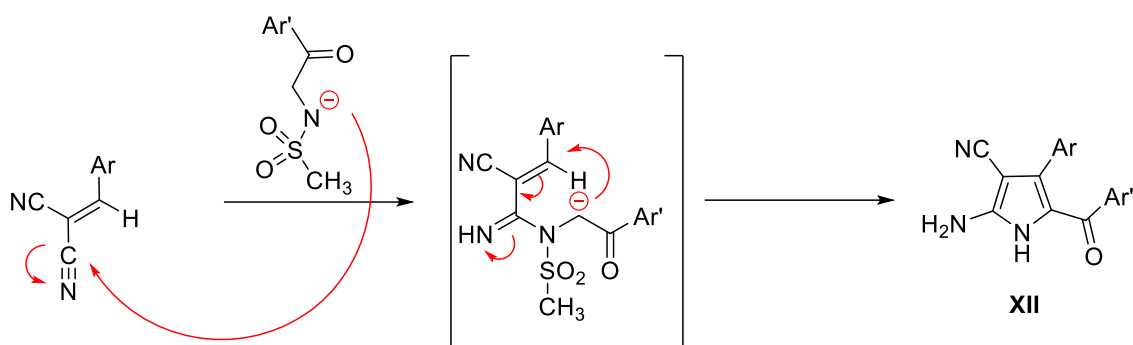
**Esquema 5.** Preparació de pirrolo[2,3-*d*]pirimidines mitjançant reacció multicomponent

La reacció comença amb la condensació de tipus Knoevenagel entre el malonitril i l'aldehid aromàtic afegit. El producte intermediari obtingut segueix amb una doble condensació amb la metilsulfonamida (**X**) en el medi bàsic, per formar el pirrole tetrasubstituit (**XII**).

<sup>159</sup> A. L. Rodriguez, C. Koradin, W. Dohle, P. Knoechel. *Angew. Chem. Int.* **2000**, 39, 2488-2490.

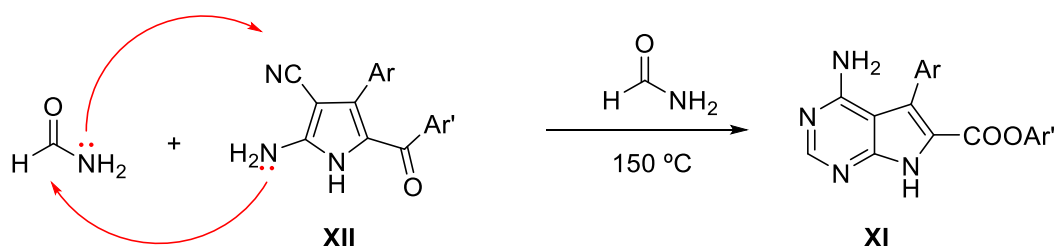
<sup>160</sup> D. W. Knight. *Adv. Heterocycl. Chem.* **2019**, 127, 1-100.

<sup>161</sup> a) L. V. Frolova, I. V. Magedov, A. E. Romero, M. Karki, I. Otero, K. Hayden, N. M. Evdokimov, L. M. Banuls, S. K. Rastagi, W. R. Smith, S. L. Lu, R. Kiss, C. B. Shuster, E. Hamel, T. Betancourt, S. Ragely, A. Kornienko. *J. Med. Chem.* **2013**, 56, 6886-6900. b) E. D. Edstrom, Y. Wei. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 403-407.



**Esquema 6.** Mecanisme de la reacció multicomponent

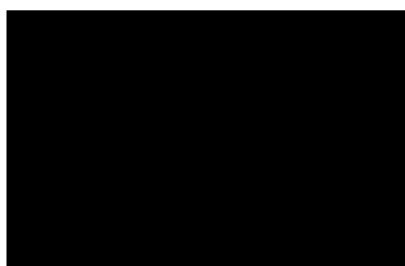
Seguidament, l'aminopirrole **XII** es condensa amb la formamida que juga el paper de reactiu i de dissolvent. El primer atac es produeix amb el grup amino del pirrole al grup carbonil de la formamida i, el segon, es deu a l'addició del grup  $\text{-NH}_2$  de la formamida sobre el nitril, sent aquest darrer pas afavorit per la ciclació i aromatització del compost final (Esquema 7).



**Esquema 7.** Continuació mecanisme de la reacció multicomponent

### 3.1.1 Síntesi del nucli bicíclic de pirrolopirimidines

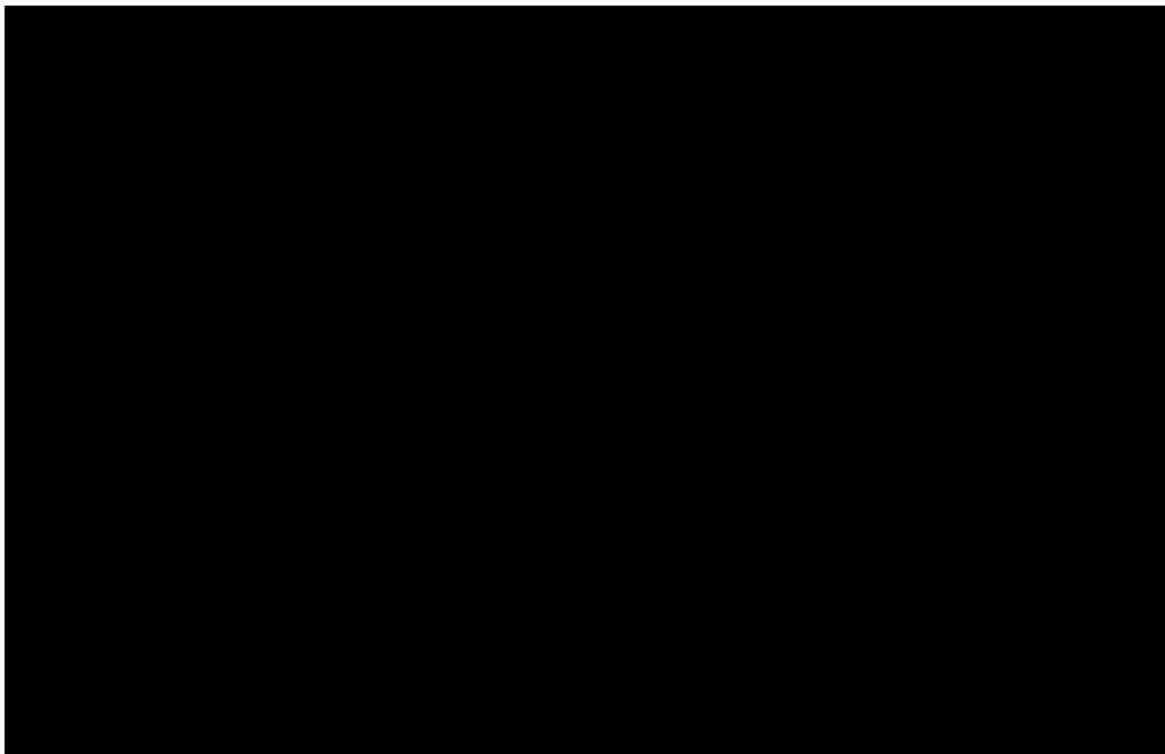
Com s'ha esmentat es coneixen diferents metodologies per a la preparació de deazapurines. Tanmateix, en molts casos, el problema rau en obtenir el nucli de pirrolopirimidina amb els substituents adients i en les posicions desitjades. En aquest treball de tesi doctoral, el nostre primer objectiu consisteix en la preparació de pirrolo[2,3-*d*]pirimidines tri- o tetra-arilades (Compostos **1-6**) (Figura 56).



**Figura 56.** Estructura general dels compostos (1-6)

Encara que en un principi es van provar diferents possibilitats, els resultats varen determinar que la millor alternativa era emprar la pirimidina adientment substituïda com a precursor dels sistemes bicíclics de pirrolopirimidines.

La metodologia aplicada per a la preparació de sistemes nitrogenats es pot resumir en l'esquema de retrosíntesi indicat a continuació (Esquema 8).

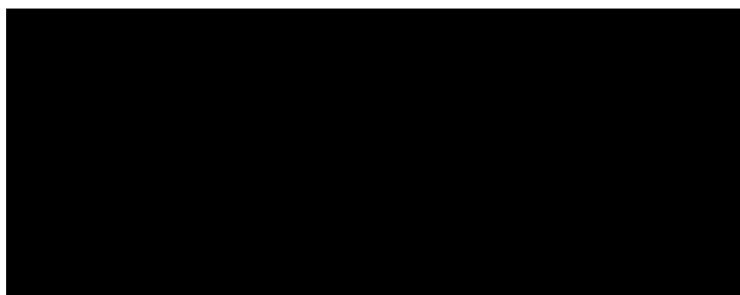


**Esquema 8.** Anàlisi retrosintètica dels compostos 1–6

A continuació, s'explica amb detall cadascuna de les etapes de la síntesi de les pirrolopirimidines.

### 3.1.1.1 Halogenació de la [redacted] (46)

La primera etapa consisteix en la dicloració de la [redacted] comercialment assequible (46) comercial amb un excés d'oxiclorur de fòsfor ( $\text{POCl}_3$ ) (Esquema 9).

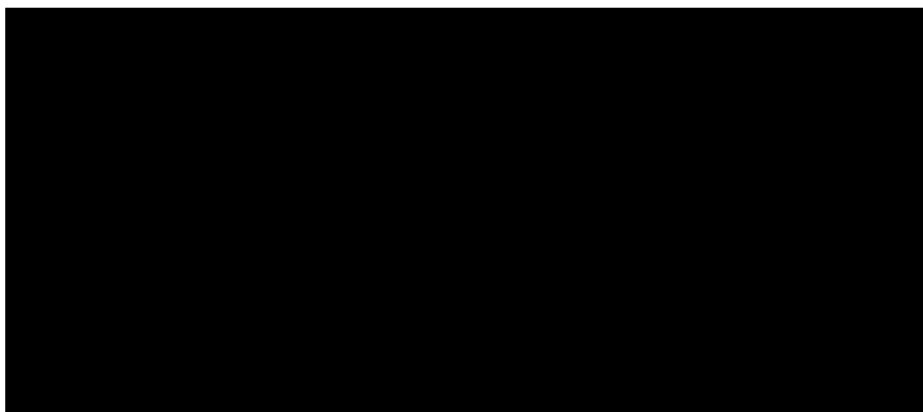


**Esquema 9.** Formació de la 4,6-dicloropirimidina (45)

L'halogenació es duu a terme en presència de DMA (*N,N*-dimetilnilina) a reflux, obtenint-se el derivat diclorat **45** amb un rendiment del 90%.

### 3.1.1.2 Aminació de la [REDACTED] (**45**)

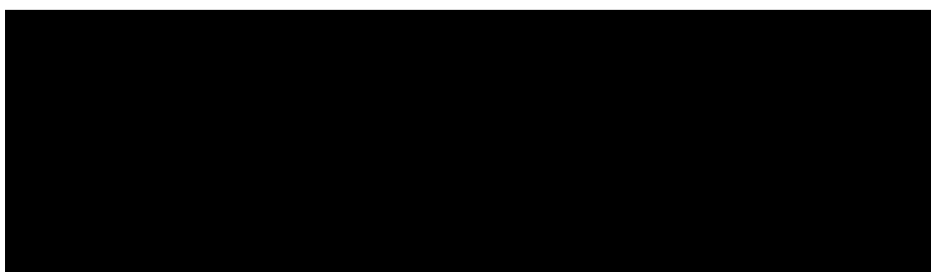
L'aminació directa de la [REDACTED] (**45**) es realitza per tractament del derivat dihalogenat **45** amb un excés d'hidròxid amònic (30% NH<sub>3</sub>) a reflux (Esquema 10).



**Esquema 10.** Formació de la [REDACTED] (**42**) mitjançant dues alternatives sintètiques diferents

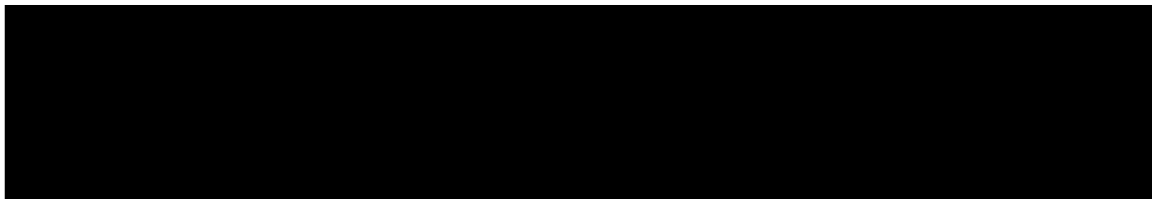
El dissolvent emprat en aquesta reacció és un aspecte molt important. Quan es va fer servir metanol es va obtenir la monoamina desitjada amb un 60% de rendiment, mentre que la utilització d'acetonitril permet aïllar l'amina **42** amb un 87% de rendiment. Cal afegir, que la segona alternativa sintètica que empra acetonitril en comptes de metanol, a més de millorar el rendiment, permet reduir el temps de reacció de 20 hores fins a només 3 hores.

Per altra banda, [REDACTED] **43** s'obté per reflux del producte [REDACTED] **45** amb un excés de metilamina en el si d'isopropanol, obtenint-se així el producte desitjat amb un 88% de rendiment (Esquema 11).



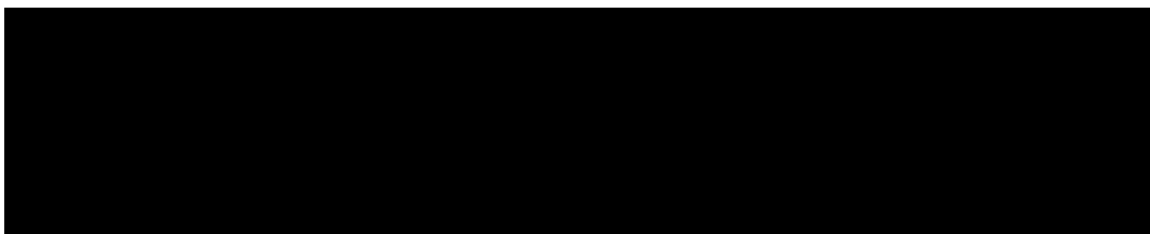
**Esquema 11.** Síntesi de la [REDACTED] (**43**)

S'assoleix la formació de la [REDACTED] 44 amb un rendiment del 88% mitjançant el tractament de la *p*-cloroanilina amb NaH, prèviament rentat amb hexà, i amb la diclopirimidina en el si de DMF, escalfant a 80 °C durant 24 hores (Esquema 12).



**Esquema 12.** Formació de la [REDACTED] (44)

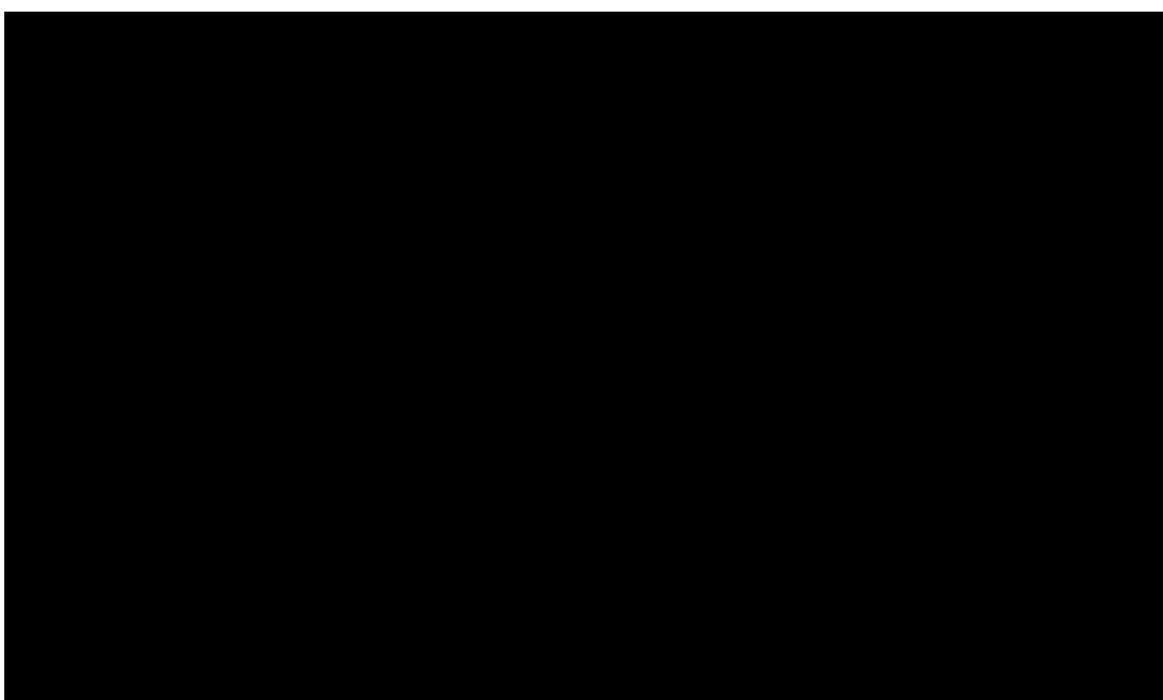
L'aminació d'aquests compostos es posa de manifest mitjançant l'espectre d'RMN de protó, així doncs, es posa de manifest que l'entrada del grup aminat contribueix a un apantallament del protó enllaçat al carboni 5 (C-5) (Esquema 13).



**Esquema 13.** Dades d'RMN-<sup>1</sup>H de les [REDACTED] 42-45

### 3.1.1.3 Halogenació del [REDACTED] (42-43)

Per a l'halogenació [REDACTED] es varen aplicar diferents condicions depenent, en certa manera, de la solubilitat de l'[REDACTED] de partida (Esquema 14).





**Esquema 14.** Halogenació del [redacted]

En tots els casos es van emprar *N*-halosuccinimides. En el cas de la bromació es va realitzar amb *N*-bromosuccinimida (NBS) en el si de diclorometà i a temperatura ambient. Es va obtenir el derivat bromat amb un 93% de rendiment.

Pel que fa a la iodació, es va dur a terme per tractament de la pirimidina de partida amb *N*-iodosuccinimida (NIS) emprant acetonitril com a dissolvent, per obtenir el derivat [redacted] **38** amb un rendiment del 83% i el derivat **40** amb un rendiment del 85%.

La iodació de la [redacted] **44** es va realitzar amb NIS però, en aquest cas, en el si de DMF, obtenint-se així, el derivat **41** amb un 88% de rendiment.

En tots els casos, es van poder confirmar les estructures de les [redacted] mitjançant les dades d'espectrometria d'RMN-<sup>1</sup>H, al fer-se notòria l'absència del protó del [redacted].

#### **3.1.1.4 Alquinilització del [redacted]**

Les reaccions d'acoblament creuat que permeten la formació de nous enllaços carboni-carboni (C-C) inter o intramoleculars constitueixen una eina important de la síntesi orgànica.<sup>162</sup>

Entre les reaccions d'acoblament creuat carboni-carboni catalitzades per pal·ladi, una de les més emprades és la reacció de Sonogashira, la qual, implica l'acoblament d'alquins substituïts. Aquesta reacció ha estat aplicada a la síntesi d'un gran nombre de molècules complexes, productes naturals i compostos biològicament actius amb un excel·lent rendiment i selectivitat.

En aquesta reacció es produeix un acoblament creuat entre electròfils o pseudo-electròfils aromàtics o olefínics i alquins terminals catalitzat per pal·ladi i co-catalitzada per una sal de coure.<sup>163</sup>

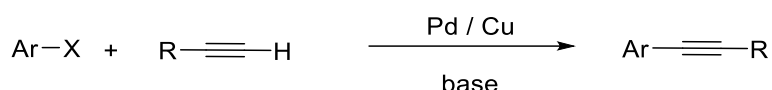
---

<sup>162</sup> a) M. Bakherad. *Appl. Organomet. Chem.* **2013**, *27*, 125-140. b) C. Torborg, M. Beller. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 3027-3043.

<sup>163</sup> J. W. B. Cooke, R. Bright, M. J. Coleman, K. P. Jenkins. *Org. Process. Res. Dev.* **2001**, *5*, 383-386.



S'han dut a terme molts estudis dirigits a la millora de les diverses variables de les que depèn l'èxit d'aquest tipus de procés, entre elles, podem destacar la reducció dels temps de reacció mitjançant l'ús de tècniques com la irradiació per microones, donat que una de les desavantatges d'aquest tipus de reaccions d'acoblament són els temps excessivament llargs que solen precisar quan s'empren escalfaments convencionals.<sup>164</sup> Sonogashira i Hagihara<sup>165</sup> varen proposar un acoblament entre un halogenur d'aril i un alquí catalitzat per un complex de pal·ladi i una sal de coure (I) com s'indica a l'esquema 15.



**Esquema 15.** Reacció de Sonogashira

El mecanisme general per a l'acoblament de Sonogashira es pot representar per un cicle catalitzat per pal·ladi i un altre per coure (I).

El cicle del pal·ladi (Pd) inclou les següents etapes:<sup>166</sup>

1. El Pd (II) es reduït a Pd (0) per pèrdua de dos substituents (àtoms de clor o grups acetats).
2. L'addició oxidant constitueix l'etapa on el Pd (0) s'insereix en l'enllaç Ar-X passant d'oxidació 0 a II.
3. L'etapa de transmetal·lació consisteix en una fase de bescanvi i de generació de la sal, l'alquínol de coure es fixa sobre el Pd i s'allibera halogenur de coure. La base juga un paper important en la generació de l'acetilur de coure, ja que quan més bàsica sigui, més ràpidament desprotonarà l'alquí i es formarà l'organometàl·lic de coure.
4. Els lligands orgànics, orientats en *trans*, es converteixen en *cis* mitjançant una isomerització *trans-cis*.
5. El complex *cis* pot patir l'eliminació reductora i formar el nou enllaç C-C i alliberant el Pd com a Pd (0).

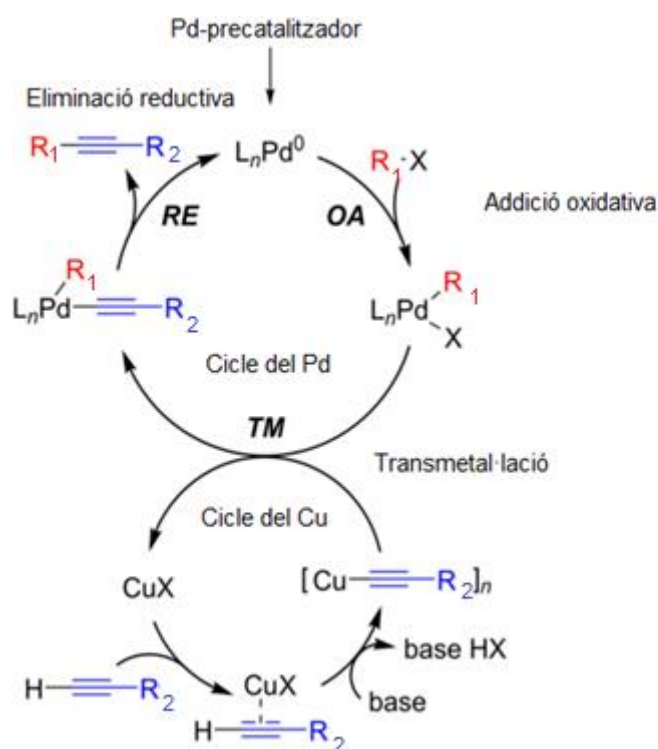
<sup>164</sup> P. Appkkutan, E. Van der Eycken. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 1133-1138.

<sup>165</sup> K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16, 4467-4470.

<sup>166</sup> P. Bartus, F. Fercourt, C. Boudier, P. Pale. *New. J. Chem.* **2004**, 28, 12-14.

Per altra banda, el cicle del coure (Cu) inclou les següents etapes:

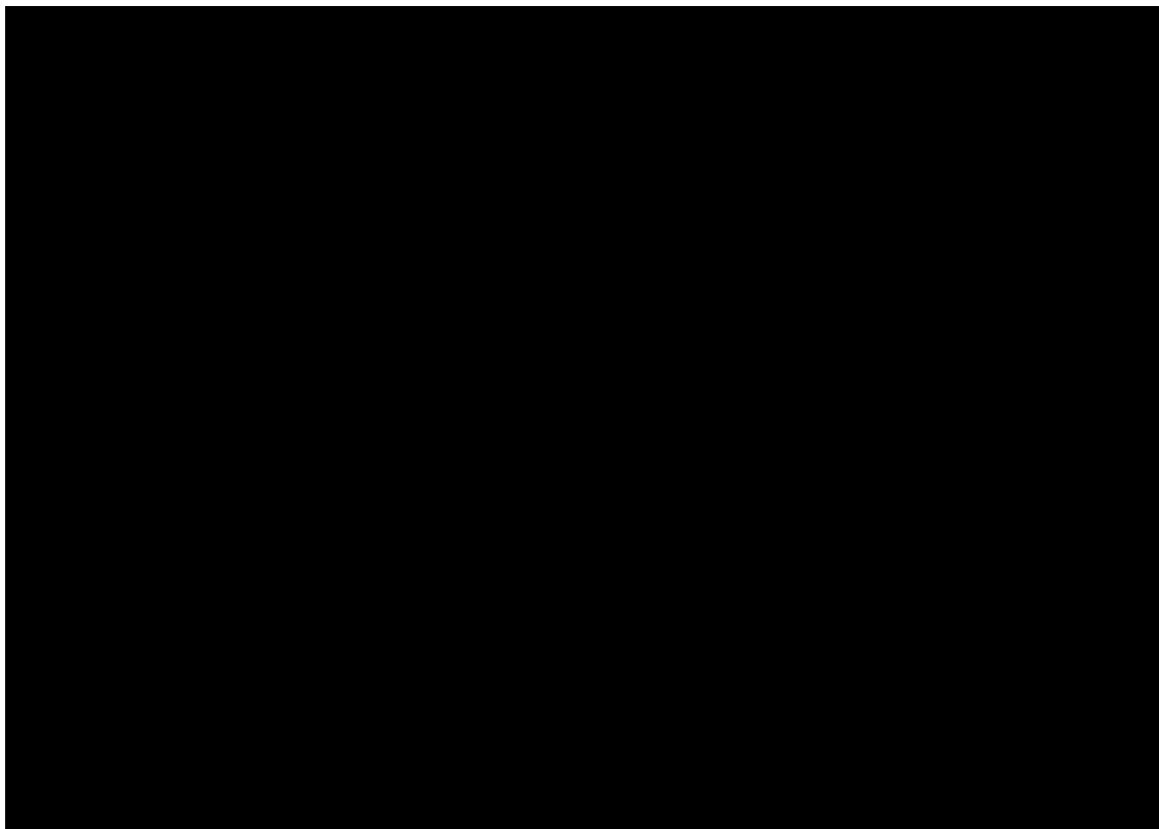
1. Formació d'un complex M-alquí donat que l'intermediari de coure fa que el protó de l'alquí sigui més làbil i pugui ser arrencat per la base.
2. L'alquinil de coure format reacciona amb el complex de Pd i regenera l'halogenur de coure.





**Figura 57.** Cicle catalític de la reacció d'acoblament de Sonogashira, cicle del pal·ladi i del coure<sup>167</sup>

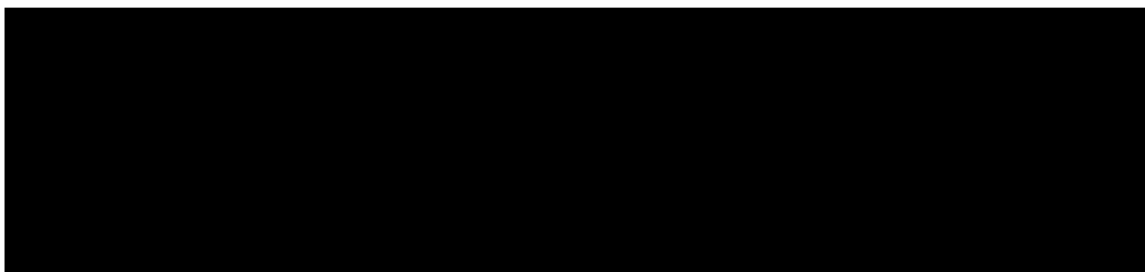
En el nostre cas es va realitzar **38** i de la **39** emprant el fenilacetilè corresponent, tri-(2-furil)fosfina com a lligand,  $Pd(dba)_2$  i  $CuI$  com a catalitzadors, trietilamina com a base i THF com a dissolvent. La mescla es va escalfar entre 140-150 °C i es van obtenir els compostos **34-36** amb rendiments elevats (Esquema 16).

<sup>167</sup> R. Chinchilla, C. Nájera. *Chem Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5084-5121.





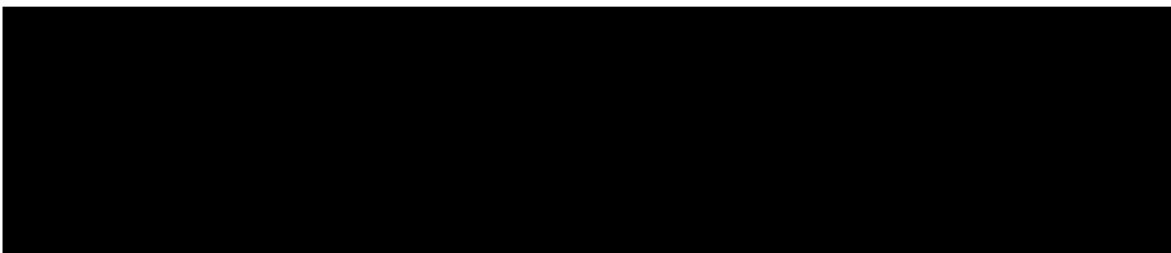
**Esquema 16.** Aplicació condicions de la reacció de Sonogashira a **38** i **39**

Les mateixes condicions es van aplicar al derivat  **40** que condueix amb un rendiment del 98% al corresponent  **36** (Esquema 17).



**Esquema 17.** Aplicació condicions de la reacció de Sonogashira a **40**

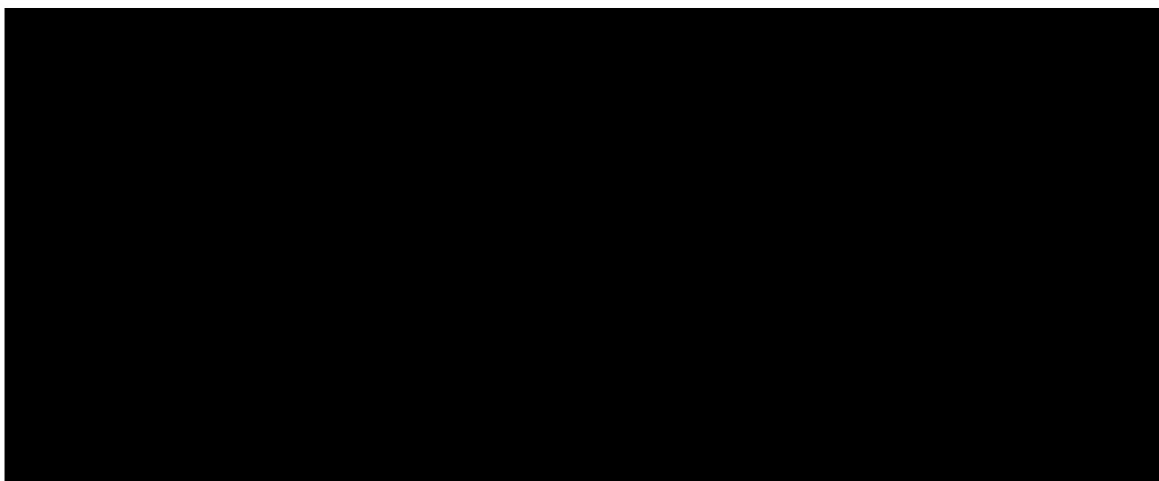
L'alquinització de la  **41** permet aïllar el derivat **37** amb un rendiment inferior probablement degut a l'efecte estèric del substituent  del compost **41** (Esquema 18).



**Esquema 18.** Aplicació condicions de la reacció de Sonogashira a **41**

### 3.1.1.5 Formació del nucli de [REDACTED]

Per a la reacció de ciclació dels derivats **33-37** ens vàrem basar en els treballs de Mayasundari i Fujii.<sup>168</sup> En els seus estudis van posar en evidència que la substitució del clor per un grup 3-metoxifenol afavoreix la ciclació intramolecular. En el nostre cas l'amina de la posició 4 exerceix el paper de nucleòfil i s'addiciona sobre l'alquí per a formar l'anell de pirrole condensat amb la pirimidina (Esquema 19).



Esquema 19

Les condicions emprades permeten aïllar els sistemes de [REDACTED] amb rendiments que van des del 45 al 98%. Es tracta d'una ciclació sense catalitzadors metàl·lics,<sup>169</sup> únicament s'empra el carbonat de cesi i l'acetonitril com a dissolvent. La reacció transcorre a temperatura ambient essent necessaris temps llargs, tanmateix, si s'escalfa la reacció entre els 130-140 °C permet reduir el temps de formació dels productes desitjats i, si s'assisteix mitjançant irradiació de microones es pot reduir el temps a únicament 30 minuts de reacció.

Diversos autors,<sup>167</sup> han descrit l'addició de iodur de coure (CuI) per a l'activació de l'alquí. Tanmateix, en aquest cas els rendiments no milloren degut a que les sals de coure dificulten l'aïllament del producte resultant.

Des del punt de vista mecanístic, es tracta de l'addició del grup [REDACTED] de la posició 4 de la [REDACTED] sobre l'alquí unit a la posició 5 de l'[REDACTED] per donar lloc al sistema de [REDACTED].

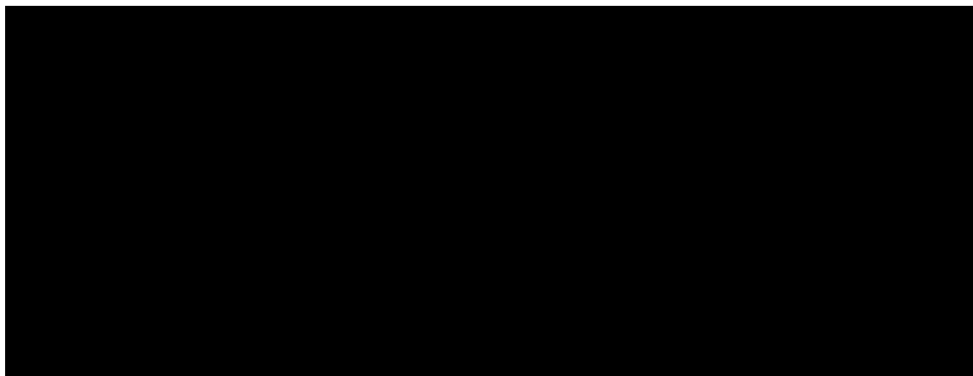
D'acord amb les regles de Baldwin<sup>170,171</sup> per a ciclacions d'aquest tipus es pot confirmar que es tracta d'una reacció d'addició 5-*endo-dig* (Figura 58).


<sup>168</sup> A. Mayasundari, N. Fujii. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3595-3598.

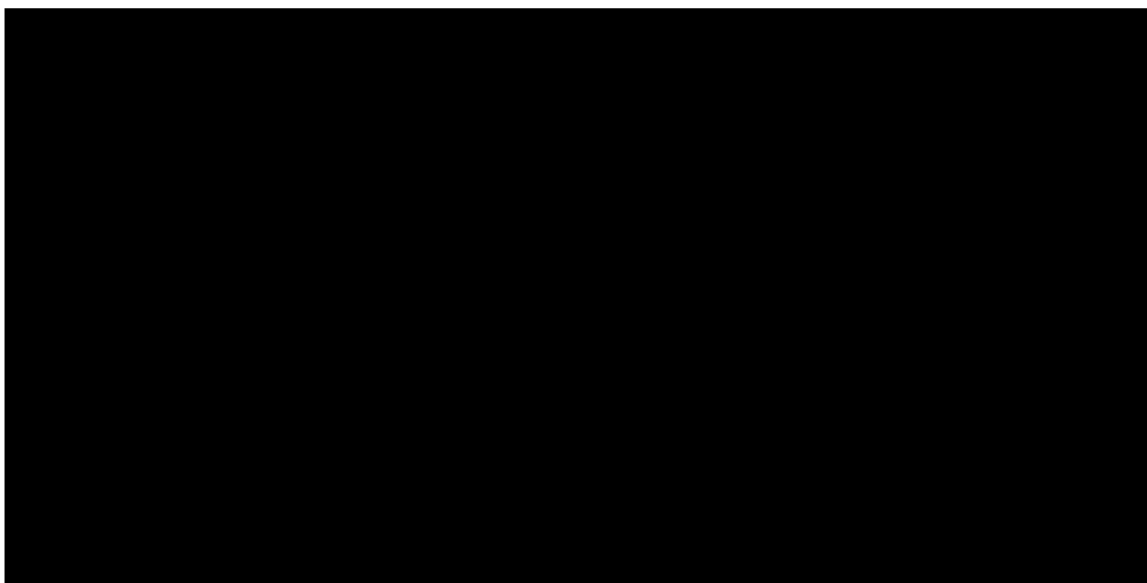
<sup>169</sup> Z. Li, L. Hong, R. Lin, J. Shen, X. Zhou. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1343-1347.

<sup>170</sup> J. E. Baldwin. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 734.

<sup>171</sup> J. E. Baldwin, R. C. Thomas, L. Kruse, L. Silberman. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3846-3850.



Les dades d'RMN de protó i, més concretament, el singulet atribuïble al protó del C-5, permeten confirmar l'estructura proposada per als sistemes de  **28-32** (Esquema 20).



**Esquema 20.** Dades d'RMN-<sup>1</sup>H dels compostos **28-32**

### 3.1.1.6 Arilació del . Reacció de Suzuki-Miyaura

La reacció de Suzuki-Miyaura en la que es produeix la transmetal·lació amb derivats de bor, és una de les reaccions catalitzada per Pd més estudiades degut a l'ampli espectre d'aplicació d'aquesta reacció, a la gran quantitat de compostos que es poden obtenir, així com, els excel·lents rendiments que proporciona.<sup>172</sup>

La importància en la síntesi orgànica de les reaccions d'acoblament és cada vegada més elevada. Al 2010, A. Suzuki, E. Negishi i R. Heck van obtenir el Premi Nobel de química per els treballs relacionats amb les reaccions d'acoblament catalitzades per Pd.<sup>173</sup>

---

<sup>172</sup> a) N. Miyaura, A. Suzuki. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457-2483.

b) A. Suzuki. *J. Organometal. Chem.* **1999**, 576-147-168.

c) A. Suzuki. *Pure Appl. Chem.* **1985**, 57, 1749-1758.

<sup>173</sup> A. Suzuki. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 6722-6737.

La reacció és aplicable a halurs arílics, alquenílics, alquílics, derivats fenòlics com triflats, carbonats, carbamats, sulfonats i sals de fosfoni que poden reaccionar amb borans, àcids borònics, trifluoroborats de potassi i èsters borònics.

Aquesta reacció es pot dur a terme sota diferents condicions de temperatura i emprant dissolvents orgànics i/o aquosos. S'ha emprat amb assiduitat per a la síntesi de biarils, estirens, estilbens i olefines amb alts rendiments i amb una elevada selectivitat.

Des dels més de 40 anys de coneixement que es té sobre les reaccions d'acoblament catalitzades per derivats de Pd s'han estudiat tot tipus de modificacions dels diferents processos químics amb la finalitat d'optimitzar-ne els resultats. Actualment, es disposa de catalitzadors de pal·ladi més innovadors i estables que els que s'havien utilitzat inicialment, sent la majoria d'aquests assequibles comercialment. També, cal esmentar l'assistència per radiació de microones que, en general, permet reduir considerablement el temps de reacció respecte a les reaccions d'escalfament convencional. R. Gedye i R. J. Gingere van aportar l'assistència per microones a les reaccions químiques al 1986.<sup>174</sup> Les microones constitueixen una radiació electromagnètica que correspon a la part de baixa energia de l'espectre electromagnètic.<sup>175</sup>

L'energia que porta associada la radiació de microones és insuficient per induir reaccions químiques però pot produir l'escalfament del medi que conté els reactius i, fins i tot, dels propis reactius facilitant-ne així el curs de la reacció química.

Pel que fa a les condicions de reacció, en molts casos, cal evitar l'atmosfera oxidant que podria modificar el curs de la reacció degut a la gran reactivitat en front de l'oxigen de certs complexos intermediaris.

També, cal remarcar, que la reacció de Suzuki-Miyaura és compatible amb un gran nombre de funcions orgàniques. Els derivats organoborats presenten una toxicitat menor que d'altres derivats com els organo-estany i, a més, són més estables que els lítics, els magnesians o els zincats.

El mecanisme d'aquesta reacció d'acoblament, s'indica a la següent figura:

---

<sup>174</sup> a) R. Gedye, F. Smith. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 1279-1282.

b) R.J. Gingera, T. L. Brag, S. M. Duncan. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4945-4948.

<sup>175</sup> a) D. Bogdal, M. Lukasiewicz, A. Pielichowski, A. Miciak, Sz. Bednarz. *Tetrahedron* **2003**, 59, 649-653.

b) E. Buxaderas, D. Alonso, C. Nájera, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 5864-5870.

c) G. Brogini, V. Barbera, E. M. Beccalli, U. Chiacchio, A. Fasana, S. Galli, S. Gazzola. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 1640-1648.

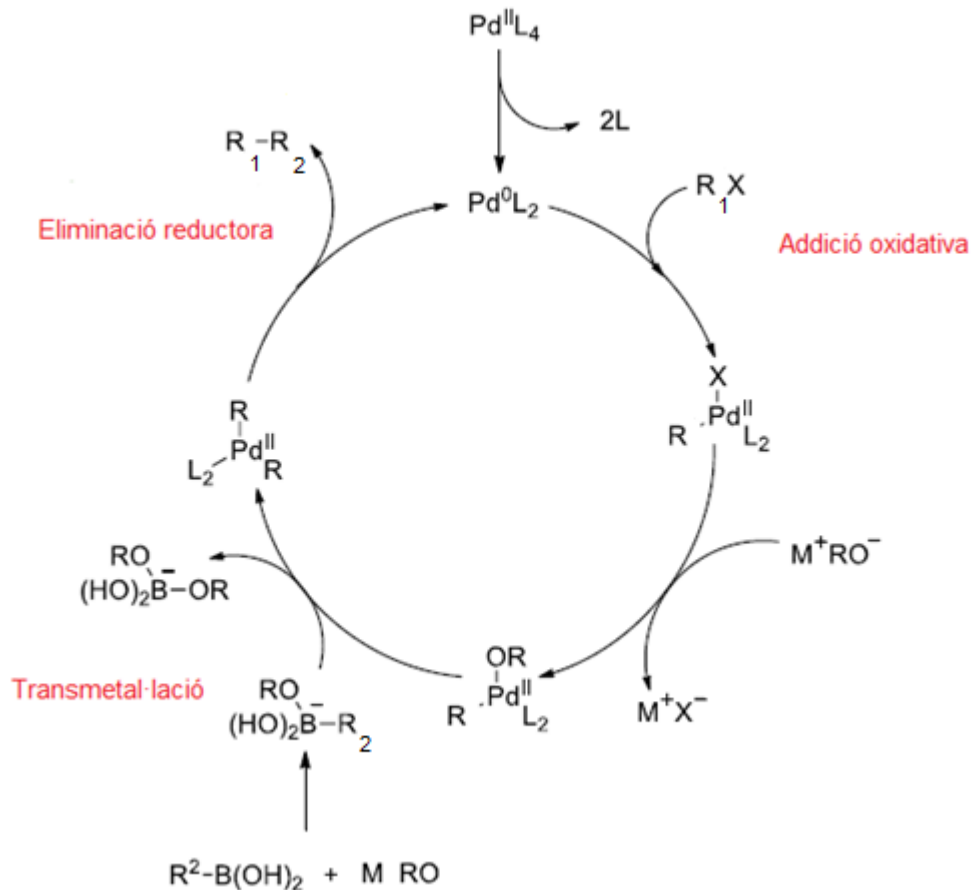


Figura 59. Cicle catalític de la reacció d'acoblament de Suzuki-Miyaura<sup>170,171</sup>

Es poden destacar els següents punts que descriuen aquest mecanisme:

- 1) El pal·ladi (II) es redueix a pal·ladi (0) per pèrdua dels dos substituents (halògens o funcions acetat).
- 2) El pal·ladi s'insereix a l'enllaç  $\text{R}_1\text{-X}$  passant de pal·ladi (0) a pal·ladi (II).
- 3) Durant la transmetal·lació, l'àcid borònic per la presència de la base es transforma en sal, així contribueix a un augment de la nucleofília del substituent  $\text{R}$  ( $\text{R}_1\text{-X}$ ) i facilita que sigui transferit al pal·ladi.
- 4) El producte final és alliberat en un procés d'eliminació reductora.

En el nostre cas, els resultats mostren l'arilació selectiva de la posició 4 (Esquema 21).

**Esquema 21.** Aplicació condicions de la reacció de Suzuki-Miyaura als compostos **28-32**

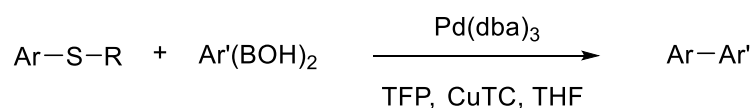
La utilització del forn microones per a la preparació del compost diarilat **27** ha permès reduir el temps de reacció i millorar-ne el rendiment.

Les dades referents als espectres d'RMN de protó i de carboni 13 permeten confirmar les estructures proposades per a les diarilpirrolopirimidines **25-27**.

### 3.1.1.7 Arilació del [REDACTED]. Reacció de Liebeskind-Srögl

La reacció de Liebeskind-Srögl és una reacció d'acoblament catalitzada per derivats de pal·ladi i coure que permet la formació d'enllaços C-C. Inicialment, es va emprar pal·ladi (0) i *tris*(2-furil)fosfina (TFP) com a lligand i un derivat de coure (I) com és el tiofèn-2-carboxilat de coure (I) (CuTC) com a co-catalitzador.<sup>176</sup>

La reacció es pot representar de forma general, de la següent manera (Esquema 22):



**Esquema 22.** Reacció de Liebeskind-Srögl

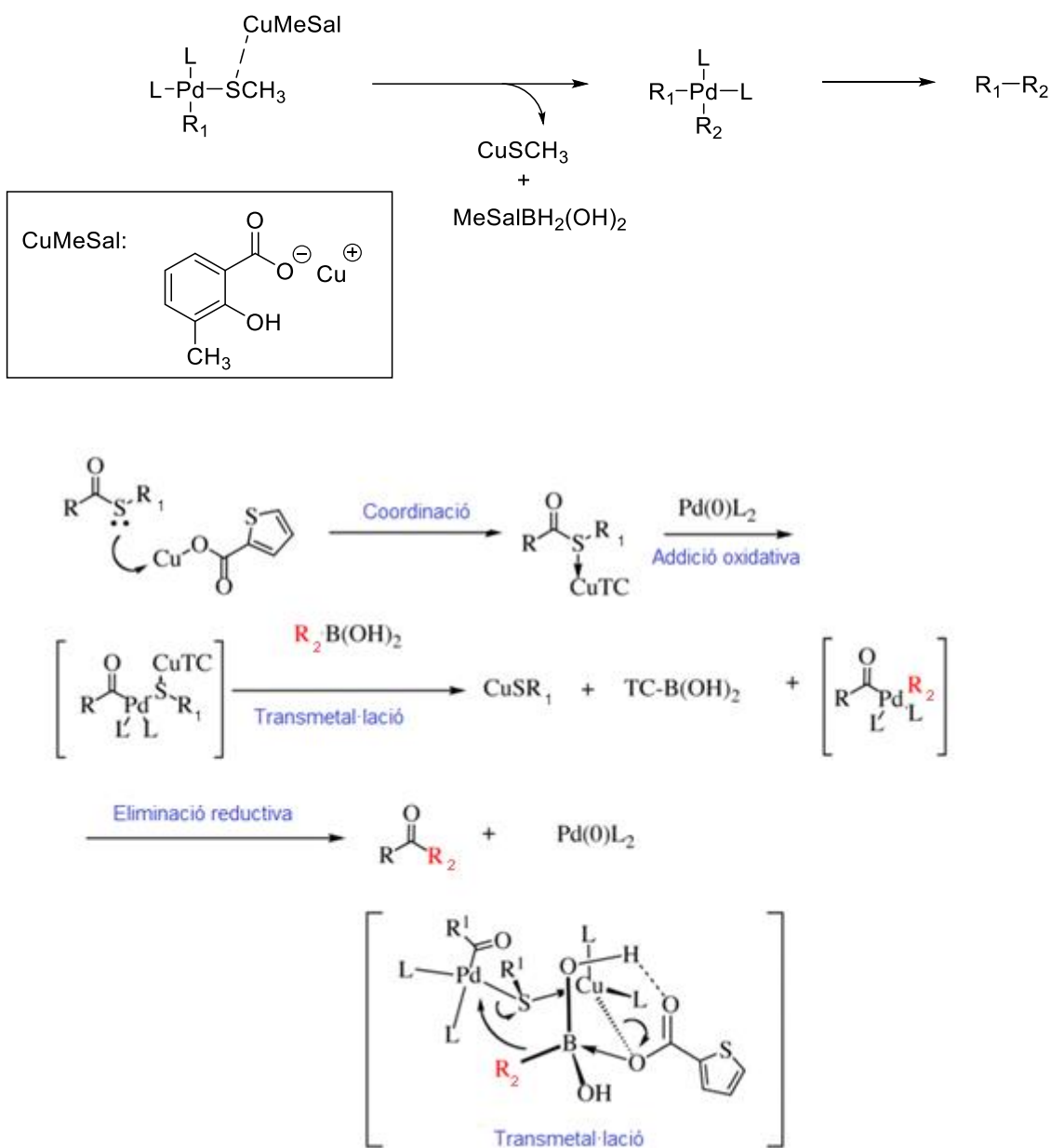
Aquesta reacció es sol aplicar a tioèters o tioèsters essent àcids borònics els reactius emprats per a la formació d'enllaços carboni-carboni, encara que d'altres derivats, com és el cas dels estany-derivats, també poden utilitzar-se.

El mecanisme general per aquesta reacció d'arilació s'indica a continuació (Esquema 23):

<sup>176</sup> a) L. Liebeskind, J. Srogl. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11260-11261.

b) J. M. Villalobos, J. Srogl, L. Liebeskind. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15734-15735.





**Esquema 23.** Mecanisme general de la reacció de Liebeskind-Srogl<sup>174</sup>

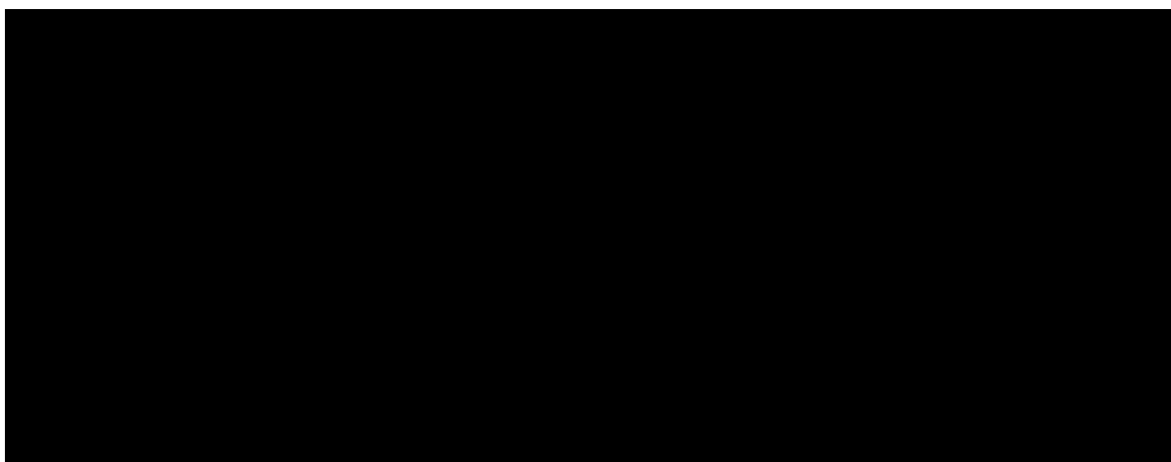
En el nostre cas, la font de coure la proporciona el 3-metilsalicilat de coure (I) tot i que inicialment s'havia fet servir el tiofen-2-carboxilat de coure (CuTC).

Les etapes d'aquest mecanisme es poden resumir en els següents punts:

1. El coure s'acomplexa amb el tioèter.
2. El Pd (0) s'insereix al complexa en un procés oxidatiu, on aquest passa de Pd (0) a Pd (II).

3. Transmetal·lació, que permet que el substituent de l'àcid borònic corresponent s'insereixi en el complex de Pd. Seguidament, es perd el grup alquiltio enllaçat al coure (I).
4. Mitjançant una eliminació reductiva s'obté el compost desitjat i es regenera el catalitzador de Pd (0) emprat.

En el nostre cas es va optar per emprar Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> com a catalitzador de pal·ladi i el 3-metilsalicilat de coure (CuMeSal) com a co-catalitzador, portant a terme la reacció en el si de tetrahidrofur (THF). Els rendiments foren del 27 i 43% emprant escalfament convencional i del 90% quan es va emprar la irradiació de microones (Esquema 24).

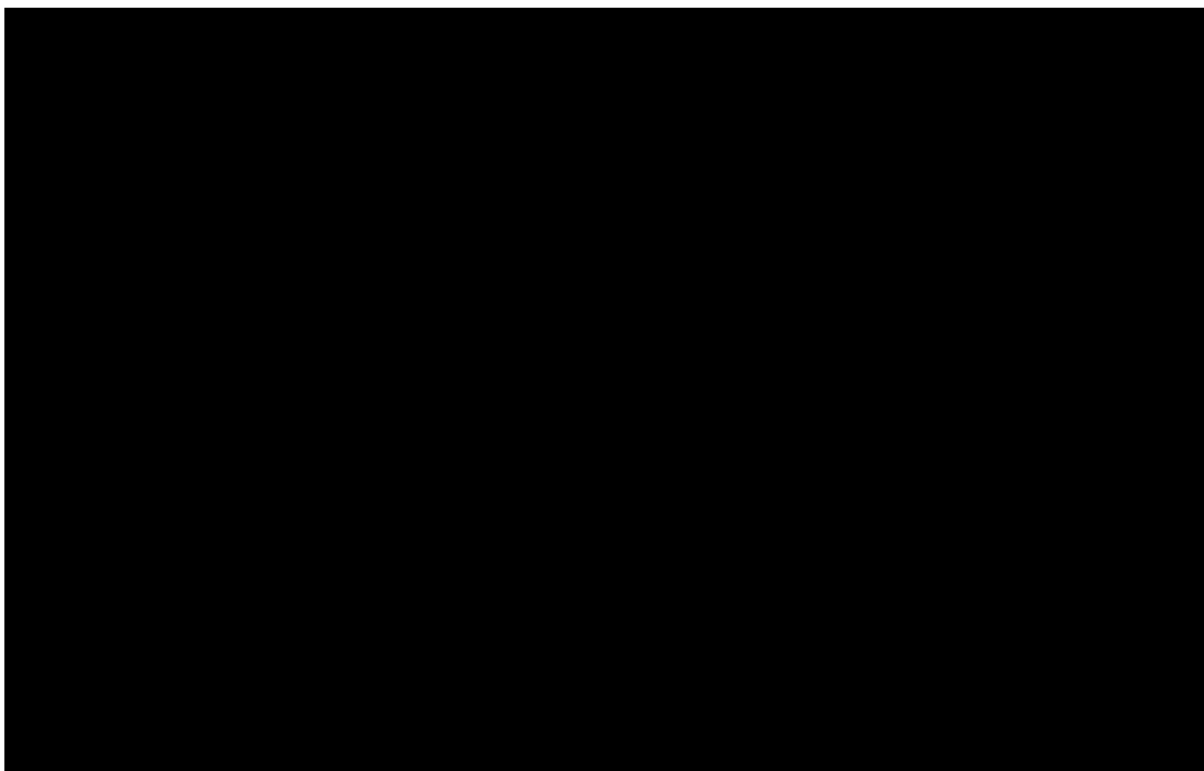


Esquema 24

Les dades espectrals d'RMN de protó mostren l'absència del grup -SCH<sub>3</sub> i l'aparició dels senyals corresponents al nucli aromàtic incorporat, permetent així, confirmar les estructures proposades per aquests compostos.

#### 3.1.1.8 Arilació de la posició ■■■

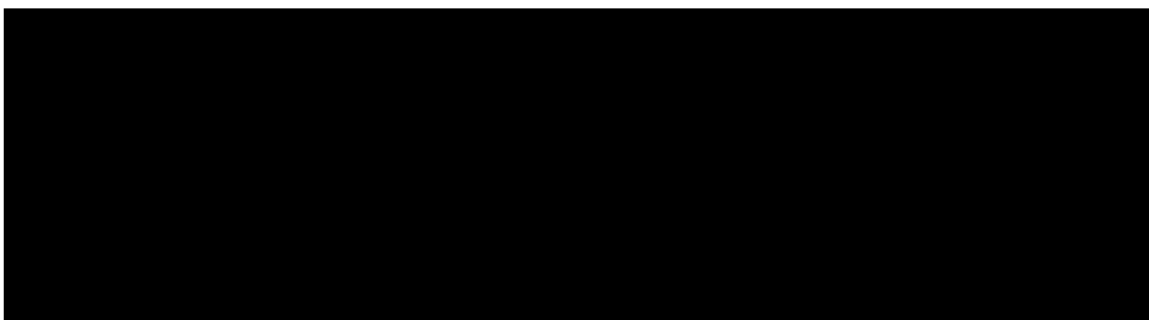
La preparació de les ■■■ 5 i 6 es duen a terme per iodació selectiva del ■■■ del sistema heterocíclic i, posterior arilació en condicions de la reacció d'acoblament de Suzuki-Miyaura (Esquema 25).



**Esquema 25.** Preparació dels compostos **5** i **6**

La iodació de les **3** i **4** es realitza amb NIS i s'obtenen els derivats iodats amb rendiments del 71 i 82% respectivament. Seguidament, l'arilació amb els derivats **5** i **6** amb rendiments del 20 i 84% respectivament.

Cal indicar, que també es va preparar el derivat **49** (Esquema 26) amb un rendiment del 41%, emprant iode i KOH en el si de DMF.

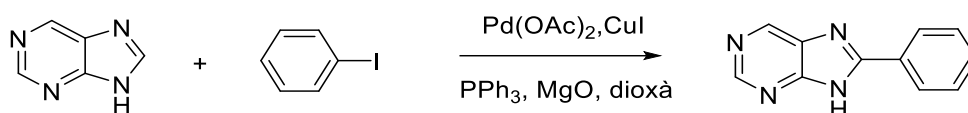


**Esquema 26.** Assaig d'arilació del compost **49**

En aquest cas l'arilació de **49** amb els arilborans assajats i, aplicant les condicions de la reacció de Suzuki-Miyaura aplicades als compostos anteriors, no varen permetre aïllar el producte **49** corresponent. La diferència fonamental entre el derivat iodat **49** amb el **47** o **48** recau en que aquests últims dos compostos presenten l'àtom de nitrogen

pirròlic metilat, mentre que el compost **49** presenta el grup -NH- lliure. Es varen assajar diferents condicions i, fins i tot, es va canviar l'ordre de l'arilació de les posicions 2, 4 i 5 d'aquest sistema de pirrolopirimidina però no fou possible l'arilació de la posició 5. En la majoria dels casos es recupera el producte de partida o bé el precedent, resultat de la deshalogenació del [REDACTED].

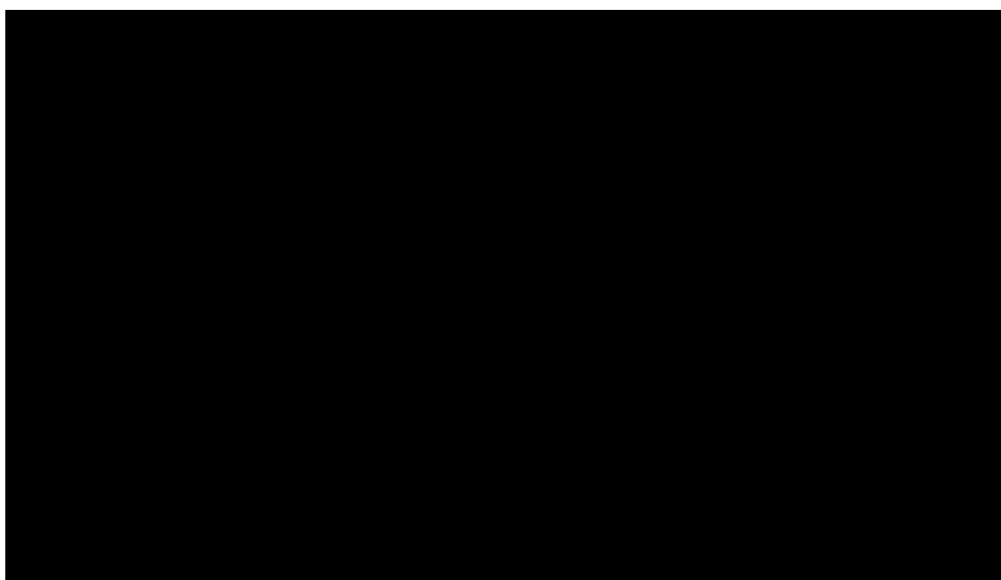
Tal i com es desprèn dels resultats obtinguts, les pirrolopirimidines que presenten l'-NH lliure poden ser arilades a les posicions [REDACTED] però mai a la posició [REDACTED]. No es disposa de bibliografia al respecte que justifiqui aquest fet, però sí que diversos autors com Sames,<sup>177</sup> que en un principi varen publicar la funcionalització de la posició 5 de purines i derivats amb l'-NH lliure, posteriorment, varen acabar desmentint aquesta funcionalització.<sup>178</sup>



Esquema 27. Reacció publicada per Sames al 2003

### 3.1.1.9 Preparació de pirrolopirimidines sense aril a la posició [REDACTED]

L'aplicació de les condicions de la reacció de Sonogashira a les [REDACTED] **38** i **40** en presència de propiolat de metil en el primer cas:

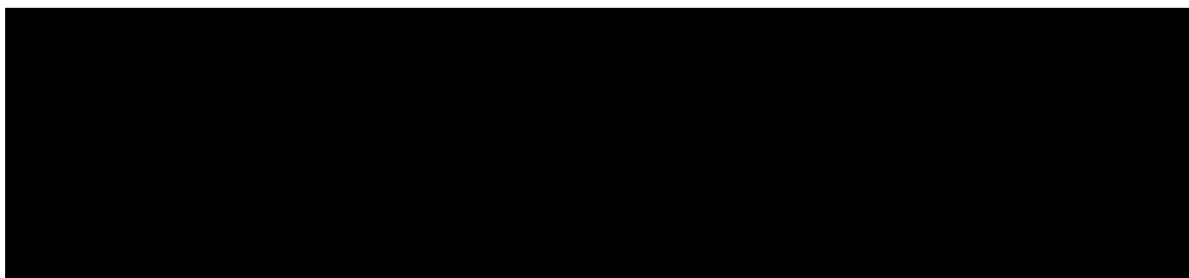


Esquema 28. Preparació de les [REDACTED] **50** i **51**

<sup>177</sup> B. Sezen, D. Sames. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5274-5275.

<sup>178</sup> M. Tian, D. Sames. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8364.

També, es va aplicar a la cloropirimidina 55:



Esquema 29. Preparació de la cloropirimidina 57

### 3.2 Preparació de [redacted] (7-13)

#### 3.2.1 Preparació de [redacted] (7-12)

Es coneixen diferents estructures amb activitat terapèutica que contenen el nucli de tienopirimidines tal i com s'indica a continuació (Figura 60).

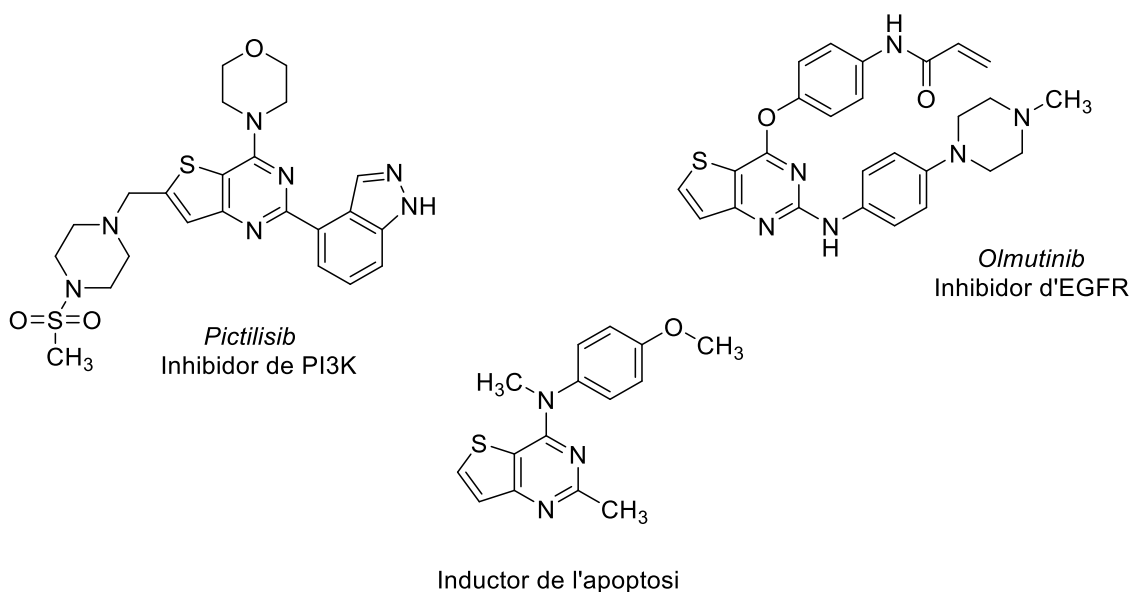
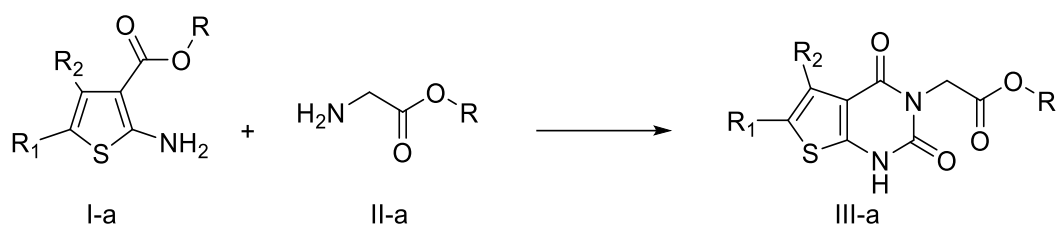


Figura 60. Fàrmacs que contenen el nucli de tienopirimidina

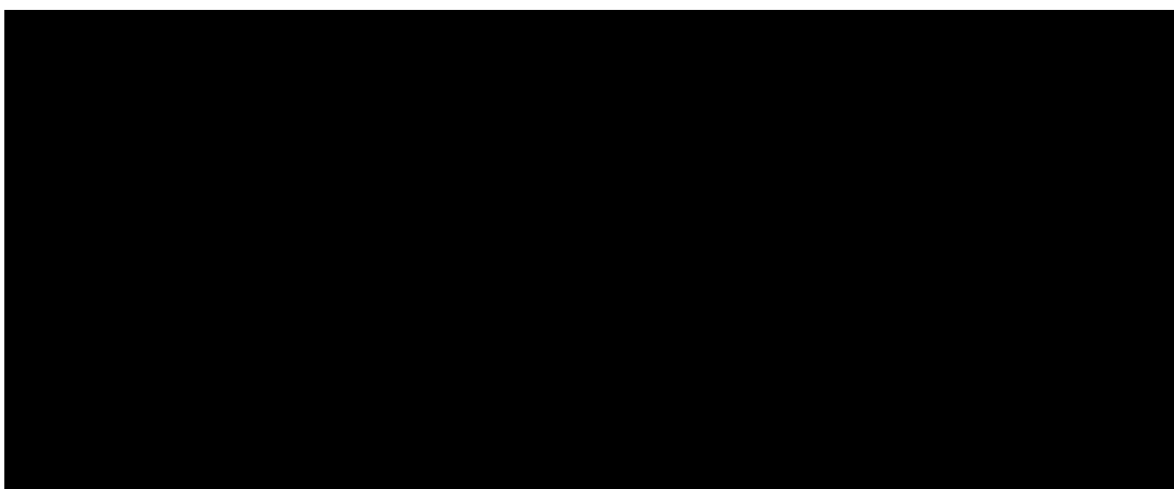
Moltes rutes sintètiques utilitzen tiofens substituïts que condensen amb amino-èsters per a la preparació de tienopirimidines substituïdes (Esquema 30).<sup>179</sup>

<sup>179</sup> G. J. Bates, A. Z. Gonzalez, H. Guo. Patent WO2021/030142A1 (18 Febrer 2021).



**Esquema 30**

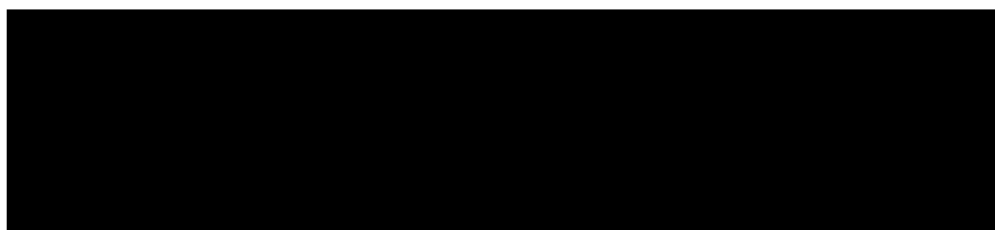
En aquest treball per a la preparació de les [redacted] es considera el següent esquema d'anàlisi retrosintètica (Esquema 31).



**Esquema 31**

### 3.2.1.1 Preparació del [redacted] 59

Per a la síntesi de l' [redacted] 59 ens varem basar en la preparació de l' [redacted] 62 (Esquema 32).<sup>180</sup>

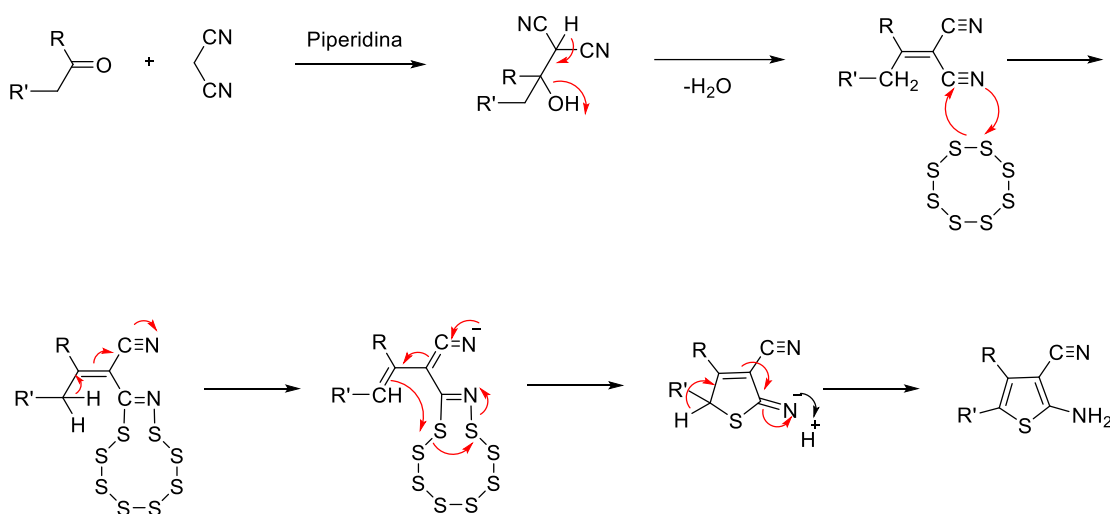


**Esquema 32**

El [redacted] 62 es va preparar a partir de l'acetoacetat de *terc*-butil, cianoacetat d'etil i sofre elemental. La síntesi de Gewald permet la preparació de tiofens substituïts de forma

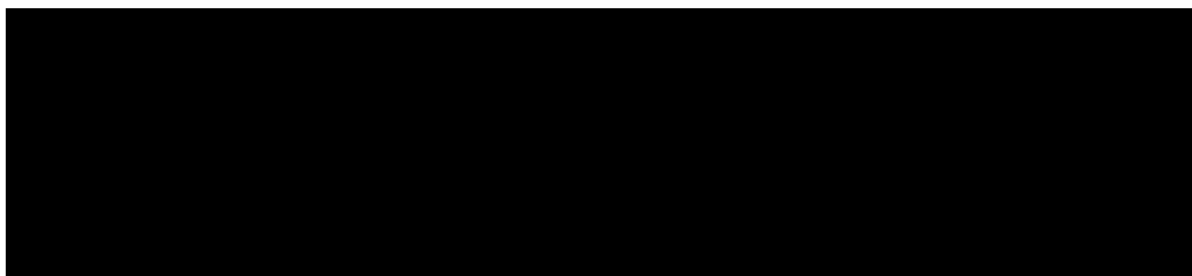
<sup>180</sup> M. Gütschow, U. Neumann, L. Kuerschner. *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 5437.

senzilla i amb rendiments elevats.<sup>181,182</sup> Es tracta d'una reacció multicomponent que implica la condensació d'un cetoèster amb un cianoèster en presència de sofre elemental (S<sub>8</sub>) i d'una base orgànica com la morfolina per a formar un 2-aminotiofè polisubstituit. El mecanisme d'aquesta reacció és conegut i comença amb una condensació de Knoevenagel entre el cianoèster i el cetoèster per donar un intermedi estable. Posteriorment, s'hi addiciona el sofre però aquest pas no es coneix mecanísticament. A continuació, es produeix la ciclació per donar el derivat tiofènic que per tautomerisme forma el tiofè esperat.



Esquema 33. Mecanisme de la reacció de Gewald<sup>180</sup>

En aquest treball l' **59** es va preparar a partir de l'acetoacetamida **60**, el cianoacetat d'etil **61**, en presència de sofre fonamental (S<sub>8</sub>) i morfolina. La mescla de reacció s'escalfa a l'ultrasons durant 4 hores obtenint-se així el tiofè tetrasubstituit **59** amb rendiments pràcticament quantitatius (99%) (Esquema 34).



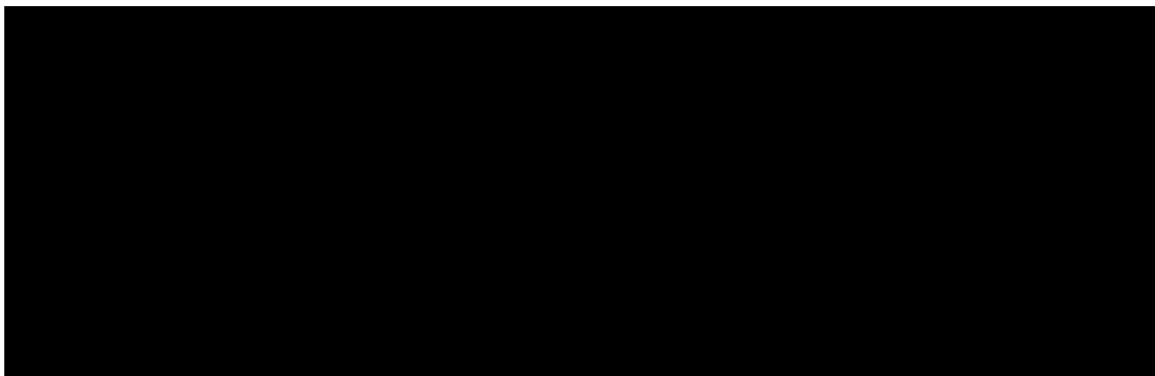
Esquema 34

<sup>181</sup> K. Gewald, E. Schinke, H. Böttcher. *Chem. Ber.* **1966**, *99*, 94-100.

<sup>182</sup> R. W. Sabnis, D. W. Rangneker, H. Böttcher. *J. Heterocyclic Chem.* **1999**, *36*, 333-345.

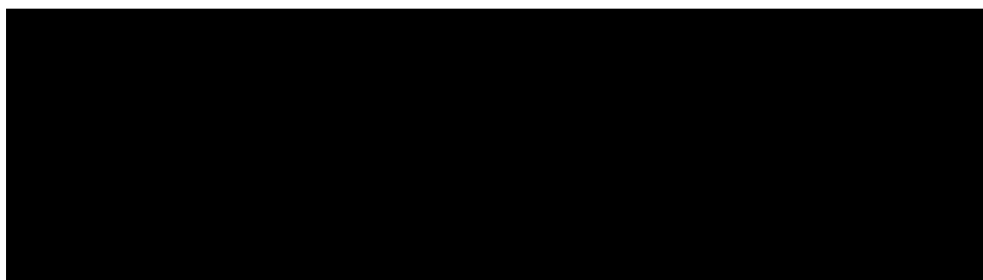
### 3.2.1.2 Preparació de les [REDACTED]

El tractament del [REDACTED] **59** amb l'*orto*-formiat de metil a reflux condueix el derivat **58** amb un 78% de rendiment. El mateix tractament, però en aquest cas, emprant DMF com a dissolvent permet millorar lleugerament el rendiment (82%).



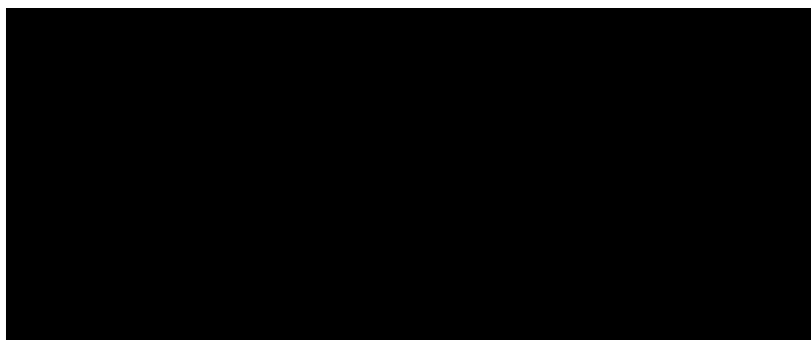
**Esquema 35.** Condicions de reacció emprades per a la preparació del compost **58**

L'addició d'un excés de metilamina a una solució de l'[REDACTED] **58** en el si de DMF condueix a la [REDACTED] **7** amb un 25% de rendiment (Esquema 36).



**Esquema 36**

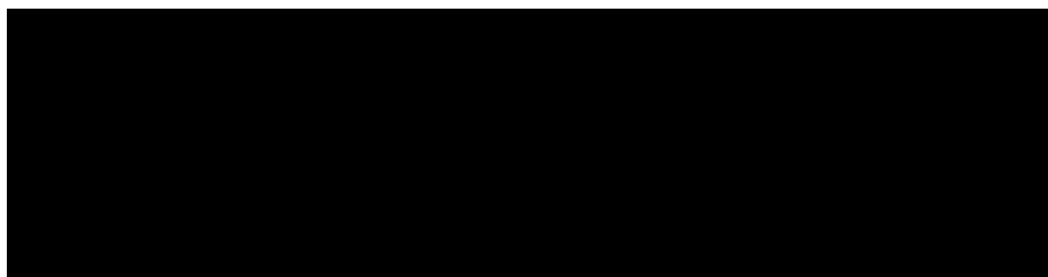
La presència de senyals a 2,85 i 3,51 ppm corresponents a ambdós grups metils així com l'aparició d'un singulet a 7,98 ppm atribuïble al protó aromàtic permeten confirmar l'estructura proposada per al compost **7** (Figura 61).



**Figura 61.** Senyals d'RMN de protó del compost **7**



Seguint la mateixa metodologia però emprant benzilamina en el si de diclorometà s'obté la **8**, sota condicions de reflux en un temps de 3 hores obtenint-se així el compost desitjat amb un rendiment del 58% (Esquema 37).



Esquema 37

En aquest cas els senyals corresponents al grup benzil de l'espectre d'RMN de protó permeten confirmar l'estructura proposada per al compost **8** (Figura 62).

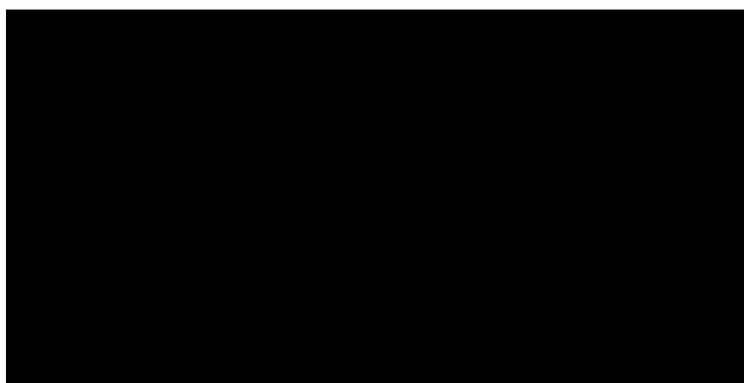
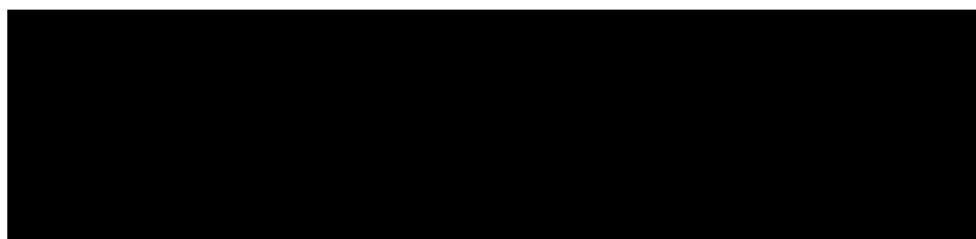


Figura 62. Senyals d'RMN de protó del compost **8**

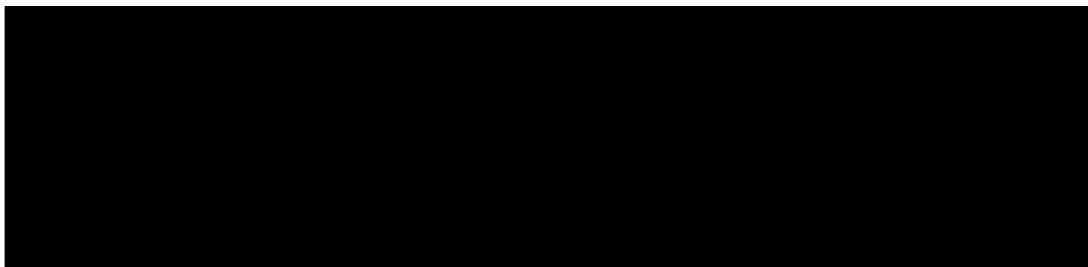
La hidrogenació catalítica del derivat **8** en presència de Pd/C a pressió atmosfèrica i a temperatura ambient condueix a la **9** amb un 70% de rendiment (Esquema 38).



Esquema 38

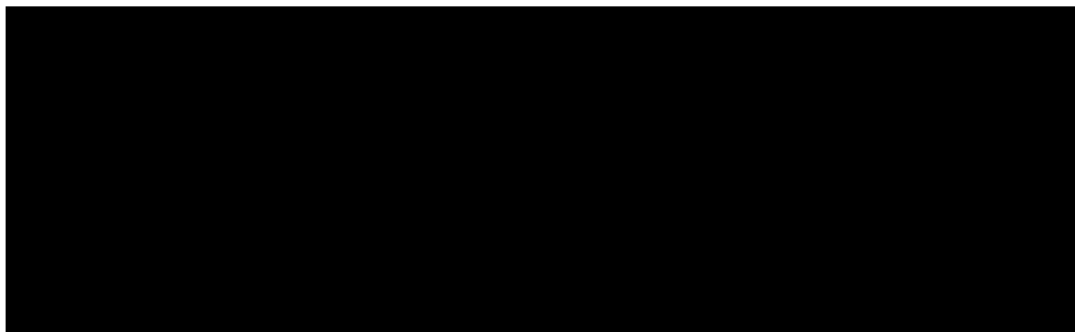
L'hidroxilació del grup metil de la posició **1** del sistema de **8** es va proposar dur-la a terme en dues etapes, una primera, de bromació de l'esmentada

posició benzílica amb NBS en condicions d'halogenació radicalària amb ACC i, en presència d'una làmpada incandescent (Esquema 39).



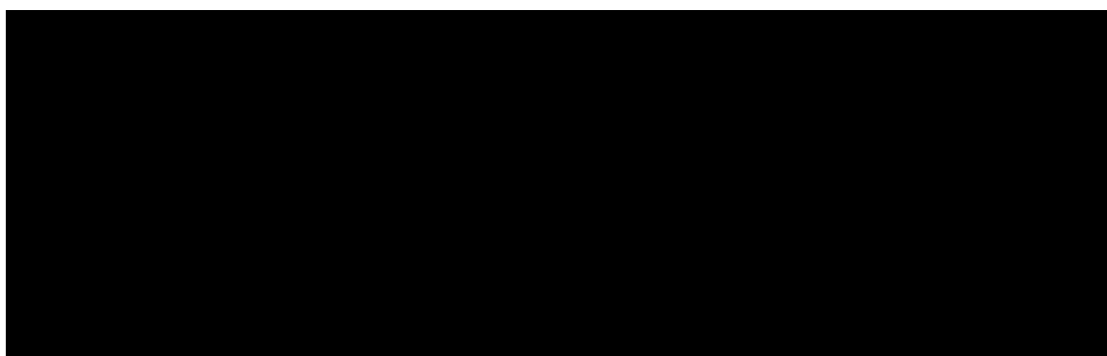
Esquema 39

Seguidament, el derivat **62** per tractament amb acetat sòdic condueix a l'**63** amb un rendiment del 40% (Esquema 40).



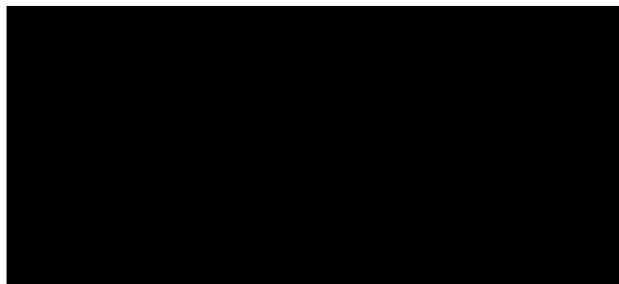
Esquema 40

A continuació, l'**63** es tracta amb una solució d'NaOH 2N, en el si d'etanol, per a obtenir **10** desitjat (**10**) amb un rendiment del 57% (Esquema 41).



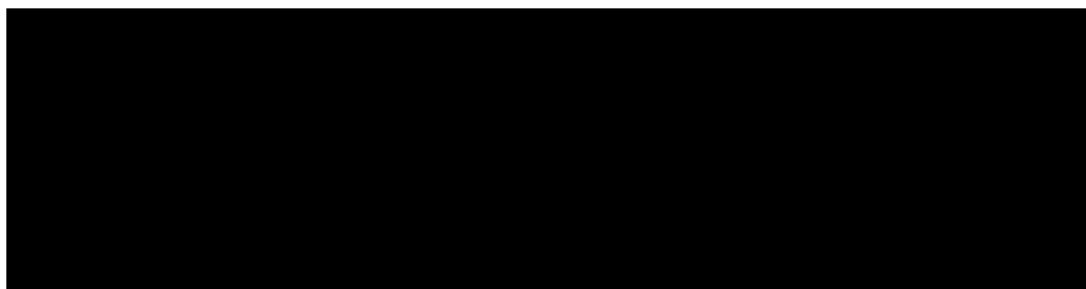
Esquema 41

Els senyals a 3,62 ppm corresponent al **10**, així com, el singlet a 3,56 ppm atribuïble **10** permeten confirmar l'estructura proposada per a **10** (Figura 63).



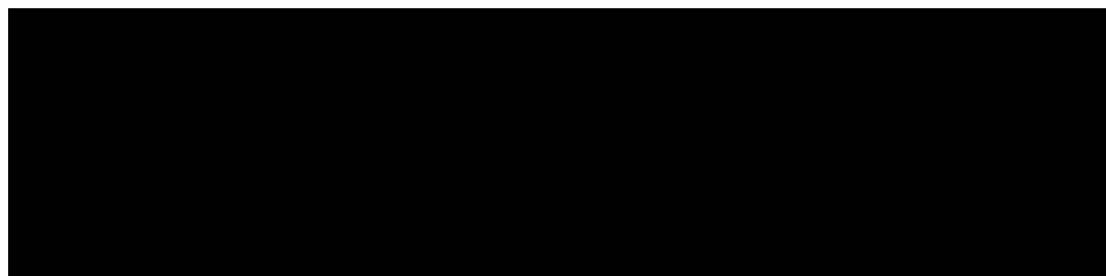
**Figura 63.** Dades espectrals del compost **10**

L'intermediari **58**, descrit anteriorment en aquesta memòria, per addició de fenetilamina i sota escalfament a 130 °C en el si de DMF, permet l'obtenció de **11** amb un 62% de rendiment (Esquema 42).



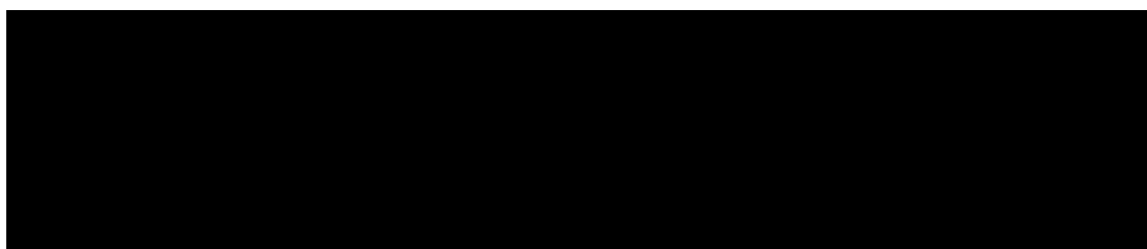
**Esquema 42**

Aplicant la mateixa metodologia a **58** però addicionant l'*N,N*-dietilamina es va obtenir **12a** amb un 48% de rendiment (Esquema 43).



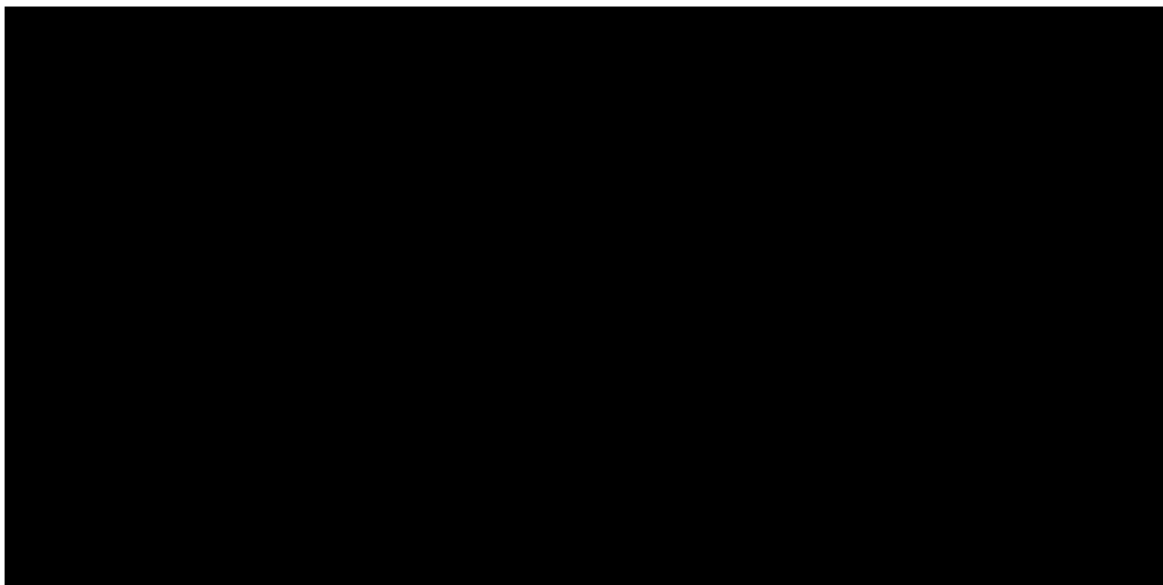
**Esquema 43**

En canvi, la reacció multicomponent de **59** amb l'*orto*-formiat de metil i l'*N,N*-dietilamina en el si de DMF no va permetre l'aïllament de **12a** (Esquema 44). És possible que l'amina primària *N,N*-dietilamina reaccioni amb l'*orto*-formiat de metil impedit el curs de la reacció.



**Esquema 44**

L'addició de base i DCC a una barreja de **59** i l'amina en el si de toluè condueix a **64a** amb un 91% de rendiment (Esquema 45).

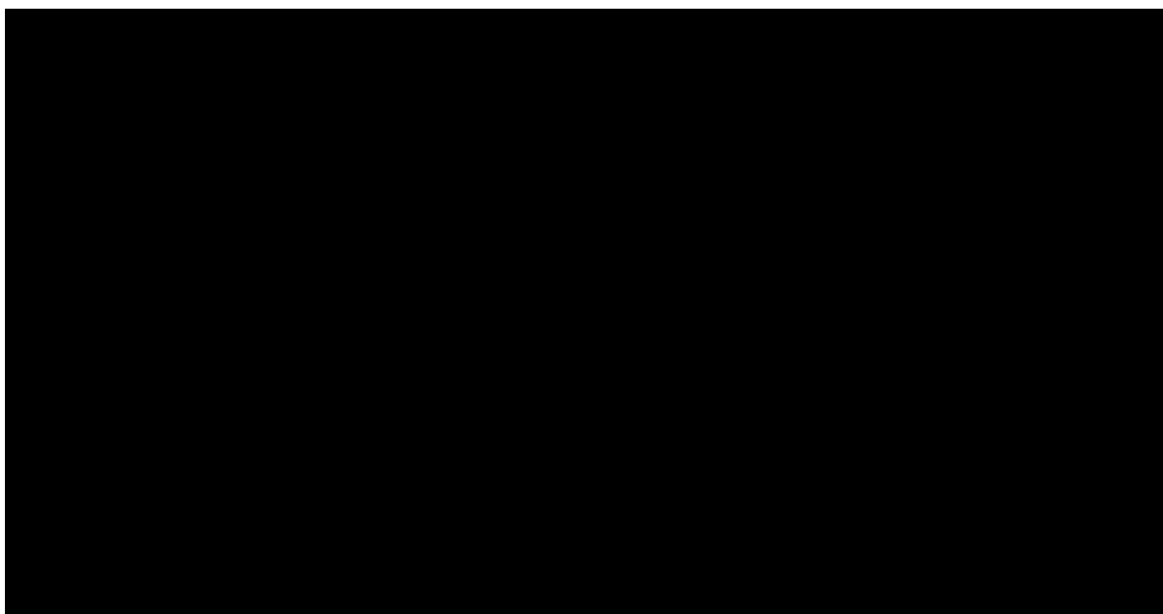


Esquema 46

### 3.2.1.3 Preparació de **65**

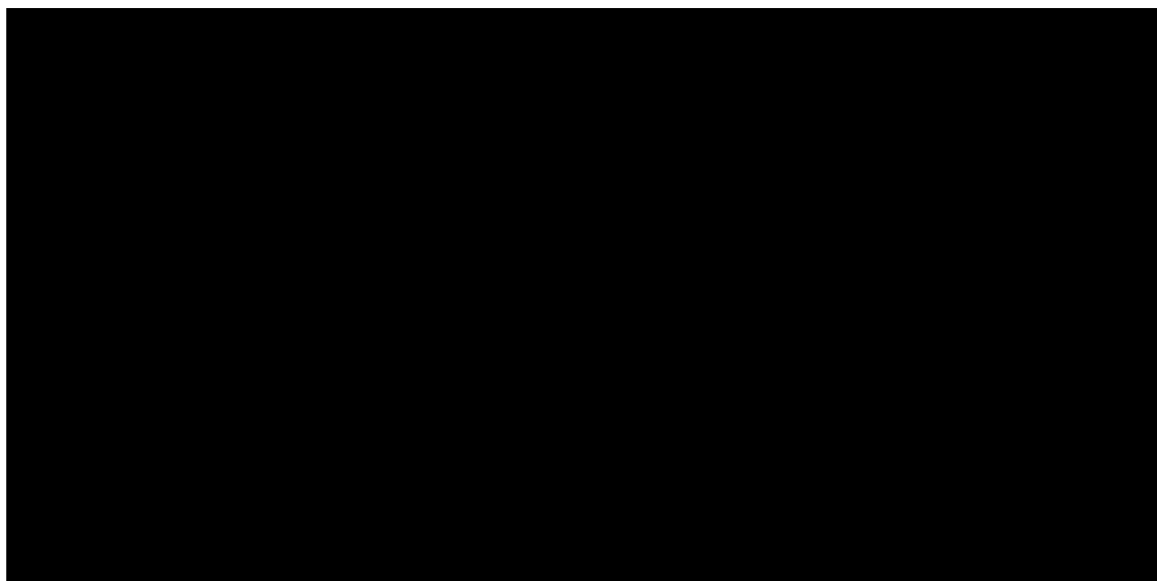
Emprant la mateixa metodologia que per a la preparació de les tienopirimidines però addicionant, en aquest cas, un excés de clorur amònic enlloc de sofre, s'obté en primer lloc el derivat **65** amb un rendiment del 98% (Esquema 47).

Per altra banda, l'addició de benzilamina enlloc de clorur amònic condueix al **68** amb un 74% de rendiment (Esquema 47).



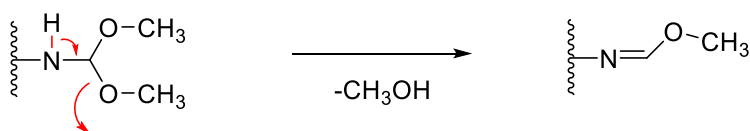
Esquema 47

El tractament de **65** amb *orto*-formiat de metil condueix a una mescla de **66** i **67** quan s'escalfa a reflux d'acetonitril. Mentre que aquest producte no es detecta quan la reacció es realitza en el si de DMF (Esquema 48).



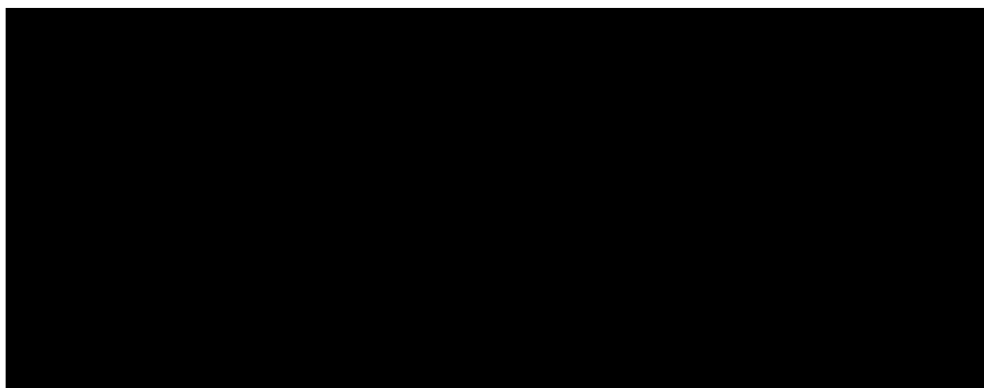
Esquema 48

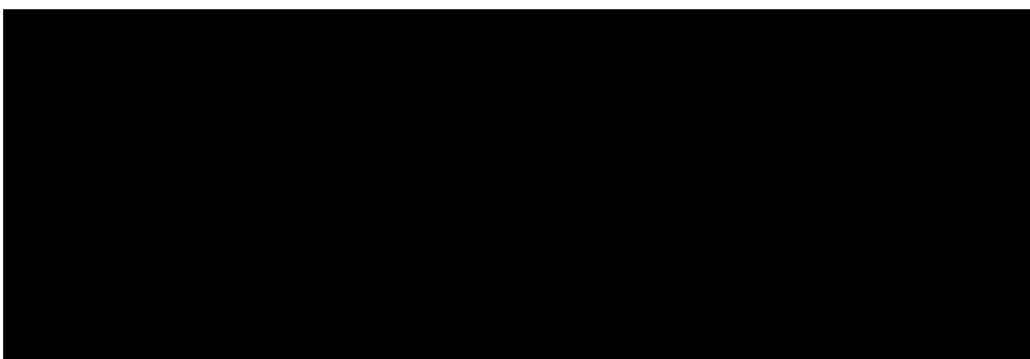
La formació de l'oxima a partir de l'aminoacetal s'indica a continuació (Esquema 49):



Esquema 49

A l'aplicar aquestes condicions al **68** en el si d'acetonitril s'obté **69** esperat amb un 63% de rendiment mentre que a l'emprar DMF condueix al mateix compost **69** amb un rendiment del 57% (Esquema 50).



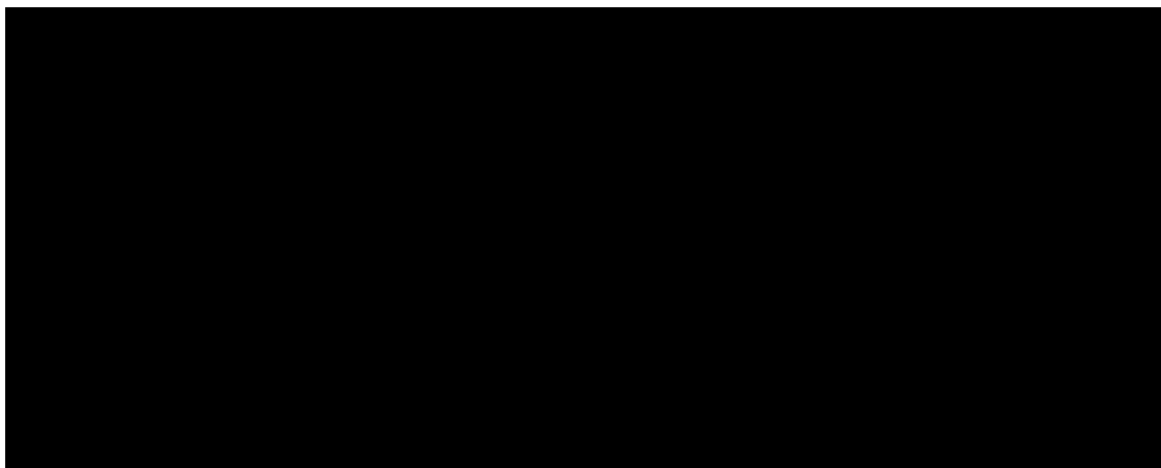


**Esquema 50**

A continuació, es resumeixen els resultats obtinguts de la preparació dels [redacted] **66** i **68** a partir dels [redacted] corresponents (Taula 5).

**Taula 5.** Resultats del tractament [redacted] amb  $\text{HC}(\text{OCH}_3)_3$

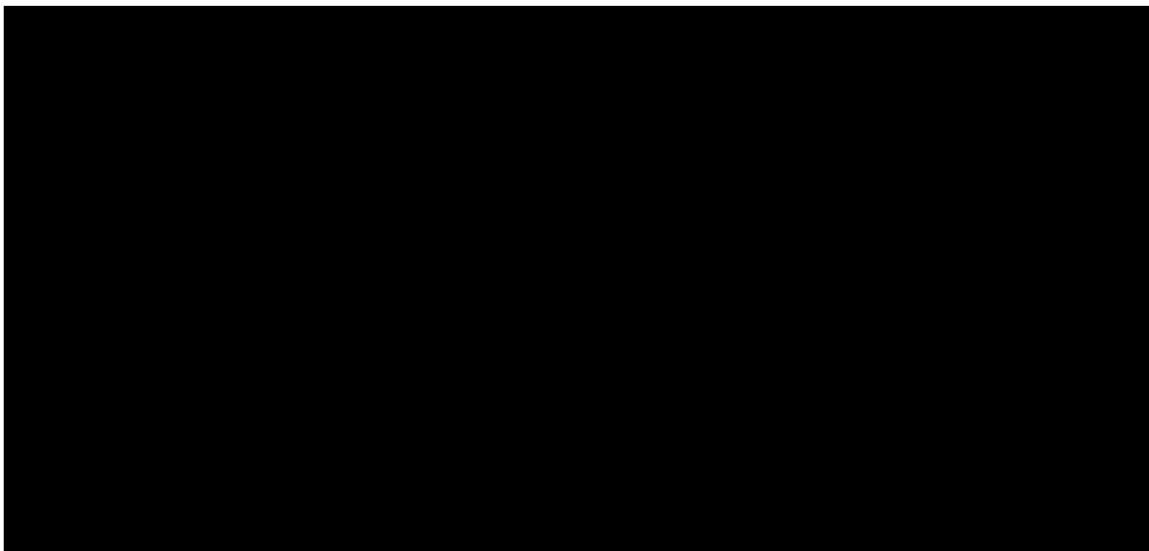
Relacionat amb aquests sistemes heterocíclics i amb la finalitat d'obtenir derivats amb substituents polars es va preparar [redacted] **72** (Esquema 51).



**Esquema 51**

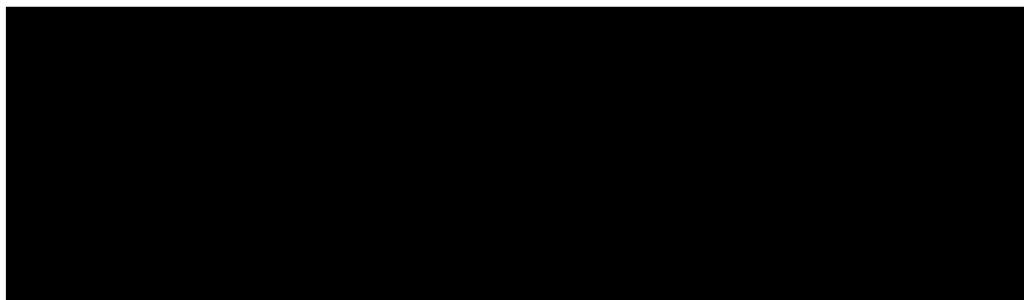
En una primera etapa es prepara █████ 71 a partir de █████ 70 i l'hidroxietilamina a reflux de toluè. A continuació, en una segona etapa █████ 71 conjuntament amb el cianoacetat d'etil, el sofre i la morfolina en el si d'etanol, permet obtenir █████ 72 amb un 98% de rendiment (Esquema 51).

A partir de █████ 72 es varen dur a terme diferents assajos però en cap d'elles fou possible l'obtenció de la █████ esperada (Esquema 52).



Esquema 52

Així mateix, es va considerar la reacció de █████ 66 amb el █████ █████ però cap de les condicions assajades va conduir a la █████ 12b esperada (Esquema 53).



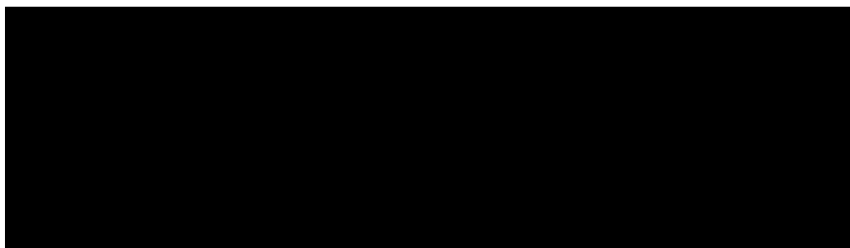
Esquema 53

Actualment, es continua treballant amb altres alternatives per a la preparació dels compostos 73 i 12b.

### 3.3 Preparació d'arilideneindolones

L'anell d'indolin-2-ona es troba en molts alcaloides d'extractes de plantes i altres fonts naturals.<sup>183</sup> Les interessants activitats biològiques dels compostos orgànics que contenen la subestructura d'indolin-2-ona com a cardiotònics,<sup>184</sup> anestèsics<sup>185</sup> i antibacterians<sup>186</sup> han despertat l'interès de diferents grups de recerca atrets per establir nous mètodes de síntesi i/o avaluar les potencials activitats terapèutiques.

Generalment, aquests derivats es poden obtenir mitjançant la condensació de tipus Knoevenagel de 1,3-dihidroindol-2-ones amb aldehids aromàtics catalitzats per una base orgànica com la piridina<sup>187</sup> o la piperazina<sup>188</sup> en un dissolvent orgànic volàtil. Es necessiten temps de reacció llargs per a completar aquestes reaccions. També, es descriuen mètodes eficients que utilitzen catalitzadors de transferència de fase o bé condicions bàsiques fortes.<sup>189</sup> No obstant això, alguns d'aquests mètodes estan limitats degut a l'ús de reactius poc respectuosos amb el medi ambient. En altres casos suposa un treball complex realitzar la síntesi a gran escala.<sup>190</sup>



Esquema 54

Walter i col.<sup>191</sup> al 1965 varen descriure la preparació de piridilmetilenindolinones per condensació de la 2-indolona (**74**) amb 3-piridinacarbaldhid (aldehid nicotínic) en presència de pirrolidina que actua com a base, en el si de benzè (Esquema 55).

<sup>183</sup> K. Taleishi, H. Shibata, Y. Matsushima, T. Lijima. *Agric. Biol. Chem.* **1987**, *51*, 3445-3449.

<sup>184</sup> A. Mertens, B. Muller-Beckmann, W. Kampe, J. P. Holk, W. von der Saal. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 1279-1284.

<sup>185</sup> M. J. Kornet, A. P. This Mertens, *J. Med. Chem.* **1976**, *19*, 892-899.

<sup>186</sup> K. C. Joshi, A. Dandia. S. Bhagat. *J. Indian Chem. Soc.* **1990**, *67*, 753-764.

<sup>187</sup> K. Ding, G. P. Wang. J. R. Descamps, D. A. Parrish, S. Wang. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5949-5952.

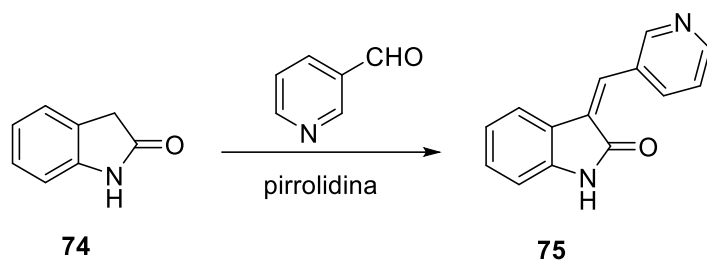
<sup>188</sup> A. Andreani, M. Rambaldi, A. Locatelli, R. Bossa, I. Galatulas, M. Nincil. *Eur. J. Org. Chem.* **1990**, *25*, 187-198.

<sup>189</sup> T. T. Xu, S. Y. Wang, S. J. Ji. *Chin. J. Org. Chem.* **2006**, *26*, 1414-1418.

<sup>190</sup> Y. Hu, H. Kang, B. W. Zeng, P. Wei, H. Juang. *J. Chem. Res.* **2008**, 642-643.

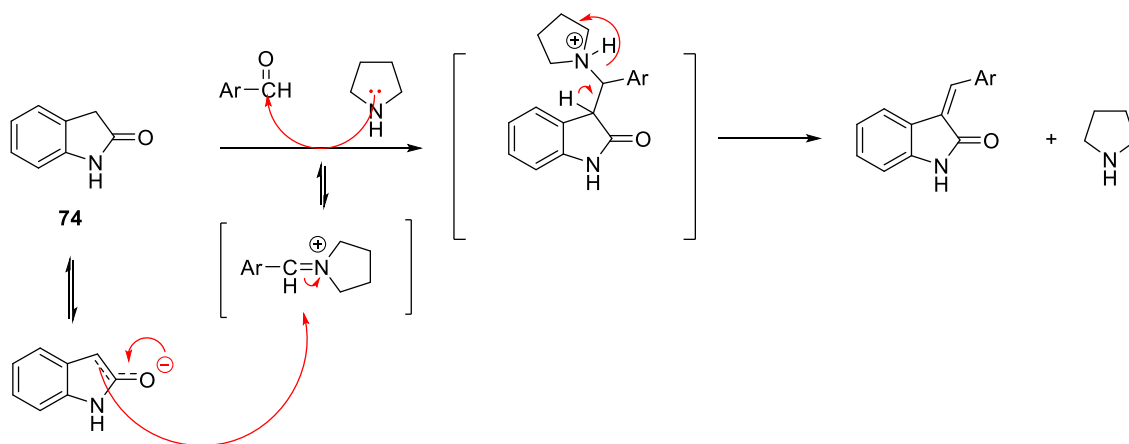
<sup>191</sup> G. N. Walker, R. T. Smith, B.N Weaver. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *8*, 626-637.





**Esquema 55**

En aquest cas, l'aldehid piridínic reacciona amb la pirrolidina i condueix a la corresponent base de Schiff (sal d'imini) (Esquema 56).

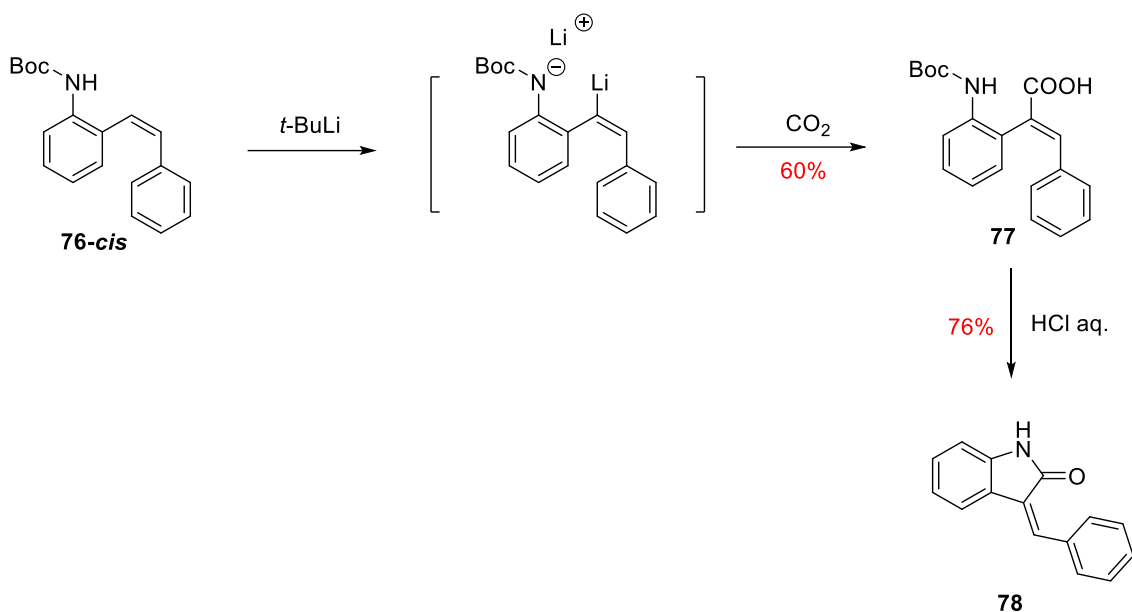


**Esquema 56**

La sal d'imini intermediària reacciona amb l'oxindole **74** i, en aquest cas, es va obtenir l'arilmetileninindolinona amb rendiments del voltant del 50%.

O'Shea i col.<sup>192</sup> varen partir d'anilines substituïdes adientment a la posició *orto* per a la síntesi, la qual, consisteix en la formació del nucli indòlic mitjançant carboxilació seguida de ciclació intramolecular (Esquema 57).

<sup>192</sup> J. Cotter, A. M. L. Morgan, L. Hagan, D. F. O'Shea. *Org. Lett.* **2007**, 9, 1493-1496.



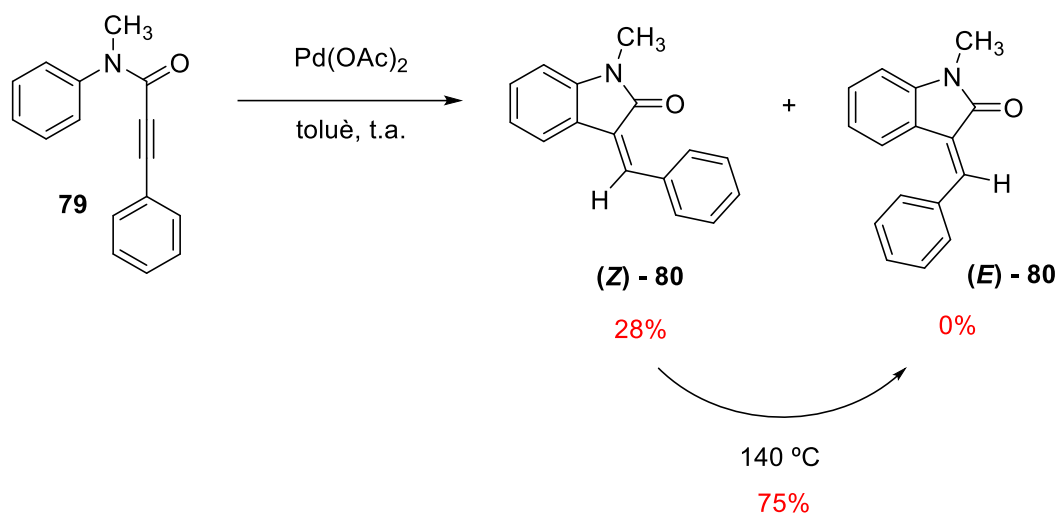
Esquema 57

En aquestes condicions es genera un vinil-liti intermediari que reacciona amb l'anhidrid carbònic afegit. Tot seguit, l'addició d'àcid clorhídric diluït produeix l'eliminació del grup *N*-protector i es forma l'oxindole **78** per ciclació intramolecular.

El grup de Li i col.<sup>193</sup> varen presentar una ruta alternativa per a la síntesi d'arilmetilenindolones que condueix a una mescla d'estereoisòmers *E* i *Z* d'arilmetilenindolinones. Es tracta de ciclacions intramoleculars d'arilpropionamides, preparades prèviament, mitjançant catàlisi mediada per derivats de pal·ladi (Esquema 58).

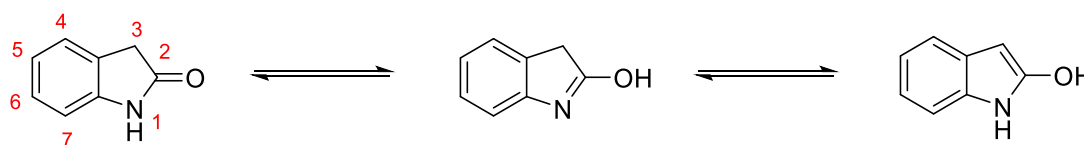
En aquestes condicions i a temperatura ambient s'obté, exclusivament, l'isòmer (*Z*) amb baix rendiment (28%). Els autors, indiquen que l'escalfament de l'isòmer (**Z**)-**80** a temperatures de 140 ± 10 °C produeix la transformació de (**Z**)-**80** al compost de configuració (*E*) amb un 75% de rendiment després de 10 hores de reacció.

<sup>193</sup> T. S. Jiang, R. Y. Tang, X.G. Zhang, X. H. Li, J. H. Li. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8834-8837.



Esquema 58

L'oxindole presenta un evident tautomerisme tal i com s'indica a l'esquema 59.<sup>194</sup>



Esquema 59

Dels estudis realitzats fins a l'actualitat es dedueix que molts derivats que contenen el nucli d'oxindole posseeixen una àmplia gamma d'aplicacions bioquímiques amb un ventall de potencials aplicacions terapèutiques. Segons el tipus de substituents i les posicions on estiguin aquests, poden presentar diferents activitats farmacològiques ta i com s'indica a la figura 64.<sup>195</sup>

<sup>194</sup> M. Kaur, M. Singh, N. Chadha, O. Silakari. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *123*, 858-894.

<sup>195</sup> a) S. Yagnam, E. Reddy, R. Trivedi, N. V. Krishna, L. Giribabu, B. Rathod, S. Prakasham, B. Sridhar. *Appl. Organomet. Chem.* **2019**, *33*, 1-15.

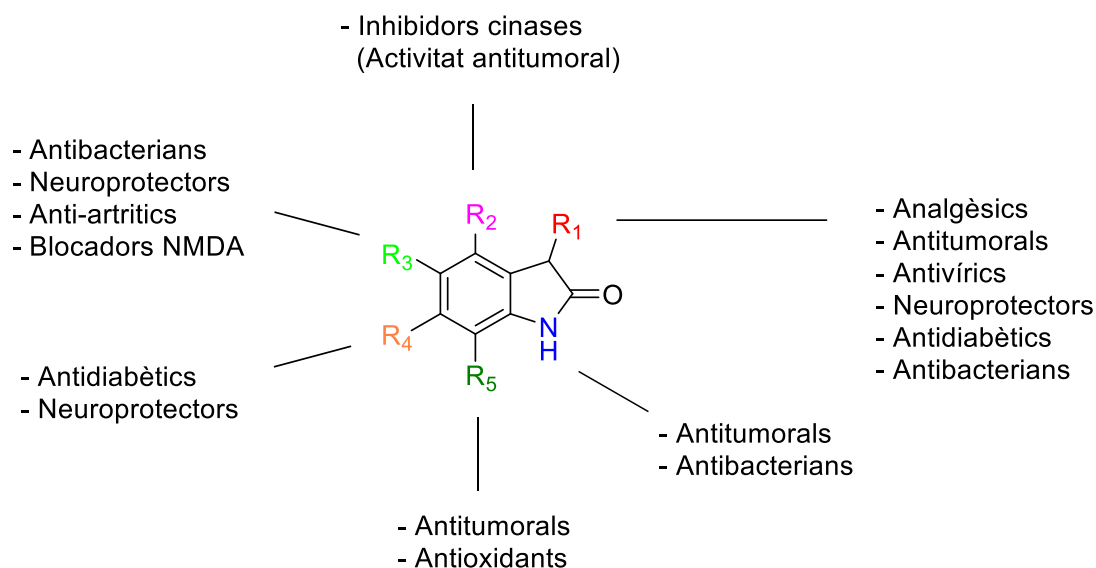
b) M. Kaur, M. Singh, O. Silakari, *Future Med. Chem.* **2017**, *9*, 1193-1211.

c) E. V. Zaryanova, N. A. Lozinskaya, O. V. Besnos, M. S. Volkova, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, *27*, 3787-3793.

d) M. Yousuf, D. Mukherjee, S. Dey, S. Chatterjee, A. Pal, B. Sarkar, C. Pal, S. Adhikari. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2018**, *28*, 1056-1062.

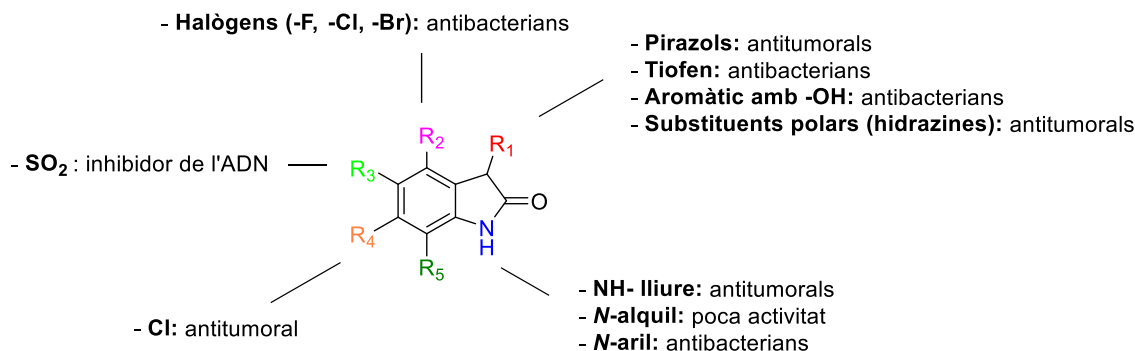
e) Y. Hirata, Y. Ito, M. Takashima, K. Yagyu, K. Ono, K. Furuta, M. Sawada. *ACS. Chem. Neurosci.* **2020**, *11*, 76-85.

f) S. Chander, C. R. Tang, A. Penta, P. Wang, M. Albalat, P. Patel, S. Sankpal, Y. T. Zheng. *Bioorg. Chem.* **2018**, *79*, 212-222.



**Figura 64.** Posicions estudiades de l'oxindole per activitats farmacològiques

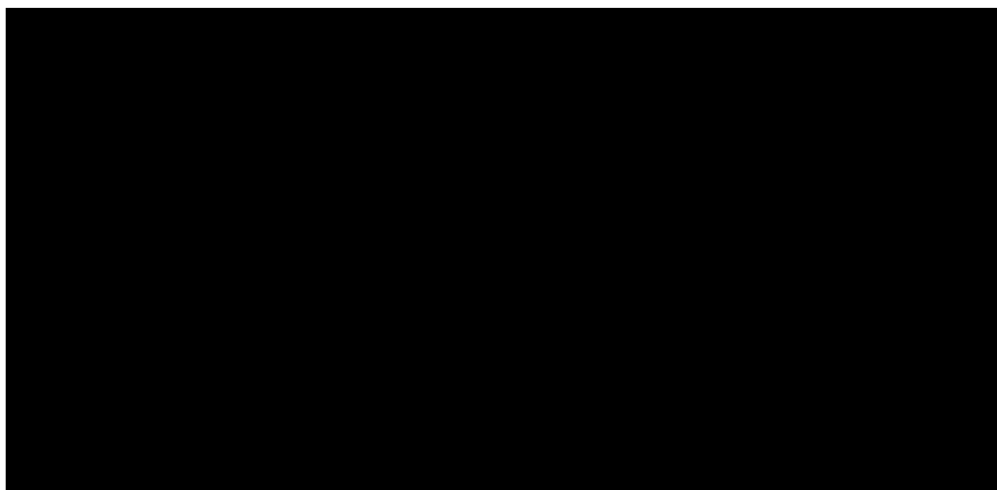
Relacionat amb les activitats farmacològiques que es poden esperar respecte a les posicions de l'oxindole substituïdes, és d'interès conèixer el tipus de substituents que es poden introduir en aquestes posicions (Figura 65).<sup>193</sup>



**Figura 65.** Substituents relacionats amb l'activitat farmacològica

En aquest treball es varen preparar les indolin-2-ones-3-substituïdes **14-18** per condensació de tipus Knoevenagel entre l'oxindole (**74**) i el corresponent aldehid aromàtic en el si d'etanol i en presència de piperidina (Esquema 60).

En aquestes condicions es van poder aïllar els compostos **14-18** desitjats amb rendiments elevats.



Esquema 60

Cal indicar la possibilitat d'obtenir els isòmers (*Z*) i (*E*). L'estudi de la configuració d'aquestes indolin-2-ones-3-substituídes es pot realitzar mitjançant la determinació de l'efecte NOE (*Nuclear Overhauser Effect*).

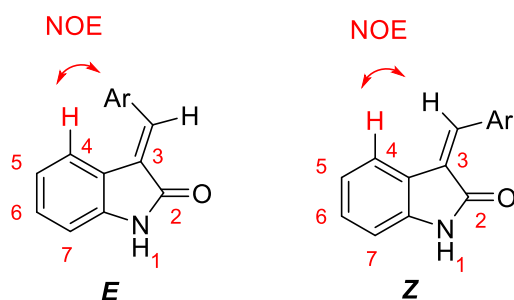
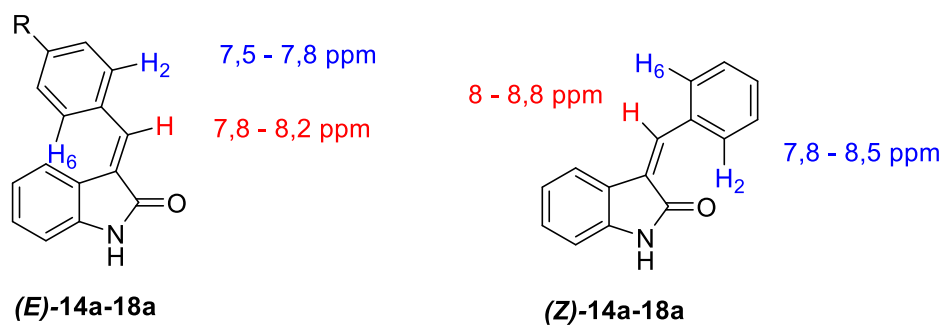


Figura 66. Determinació de les configuracions (*Z*) i (*E*) mitjançant l'efecte NOE

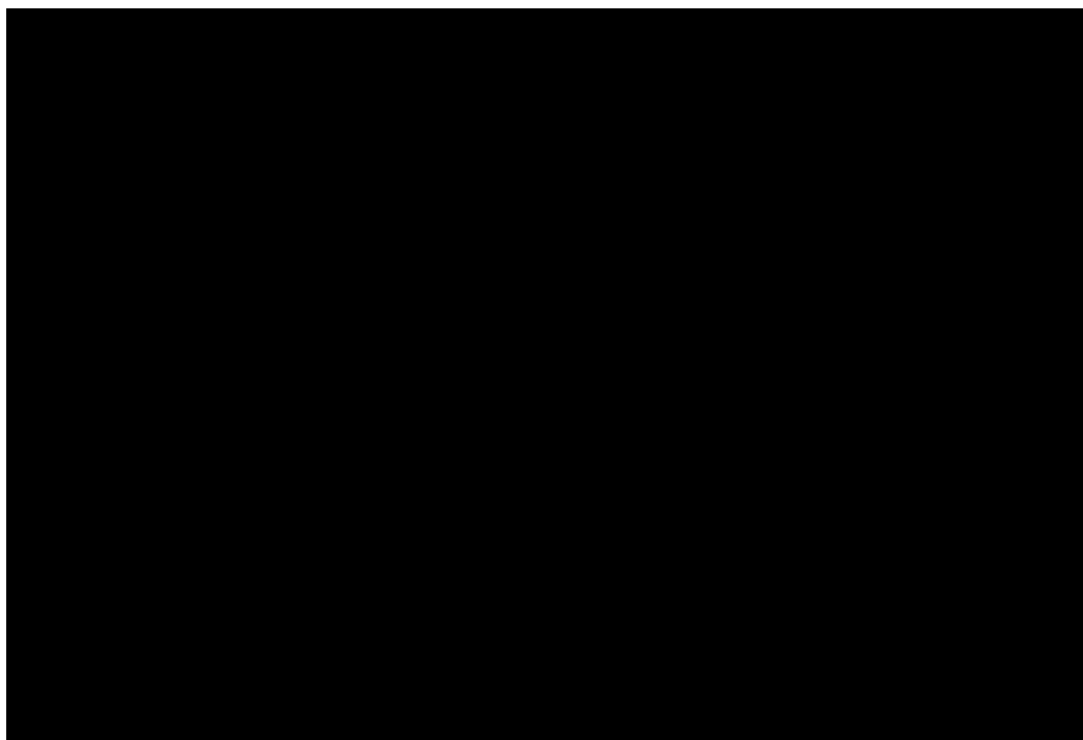
Ambdues formes isomèriques (*Z*) i (*E*) es poden distingir per anàlisi NOE 1D o 2D. Els compostos de configuració (*Z*) han de mostrar efecte NOE entre el protó de la posició 4 i el protó vinílic, mentre que els compostos de configuració (*E*) han de mostrar un efecte NOE entre el protó de la posició 4 del sistema indòlic i els protons de l'anell aromàtic del substituent de la posició 3. També, hi ha la possibilitat d'assignar la configuració per comparació dels desplaçaments d'RMN de protó dels compostos preparats amb els de referència (Figura 67).



**Figura 67.** Desplaçaments H-2 i H-6 dels isòmers (*Z*) i (*E*) en espectres d'RMN-<sup>1</sup>H

En general, l'isòmer (*E*) presenta els protons H-2 i H-6 del fenil més apantallats que l'isòmer (*Z*). També, el protó vinílic dels compostos amb configuració (*E*) apareix més apantallat que el corresponent als compostos amb configuració (*Z*).

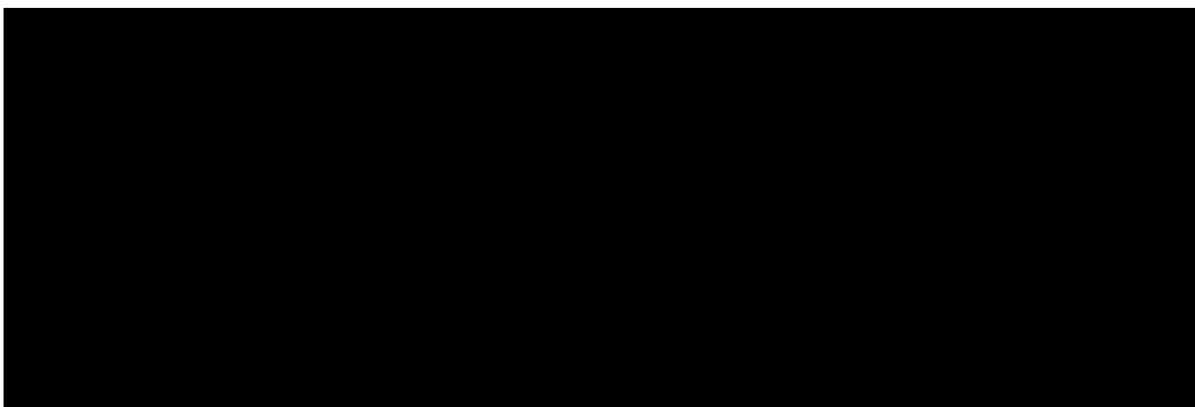
Els compostos **14a-17a** que presenten un [redacted] presenten majoritàriament la configuració (*E*). Per altra banda, el compost **18a** que conté un [redacted] a la seva estructura, presenta únicament l'isòmer (*Z*) estabilitzat per una interacció electrostàtica entre el grup carbonil i l'àtom de sofre (Figura 68).



**Figura 68.** Configuració d'indolin-2-ones-3-substituídes

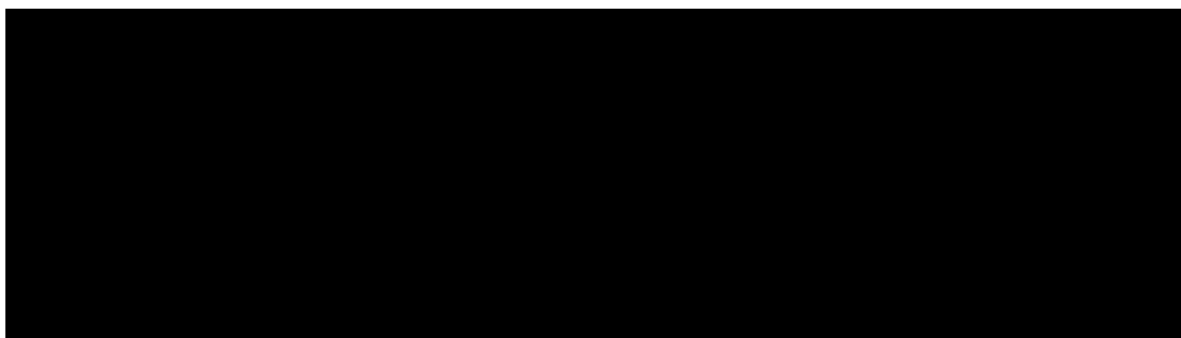
La condensació de l'oxindole (**74**) amb l'aldehid **81** es va dur a terme de dues formes diferents. En primer lloc, es va realitzar en presència de piperidina i a reflux d'etanol

obtenint-se així, una mescla d'isòmers (**E**-19a i (**Z**-19a en la proporció de 6:1. Per altra banda, l'altra forma d'obtenció d'aquests compostos, mitjançant una condensació en presència d'APTS i a reflux de toluè, va permetre l'aïllament els isòmers (**E**-19a i (**Z**-19a en una proporció de 3:1 (Esquema 61).



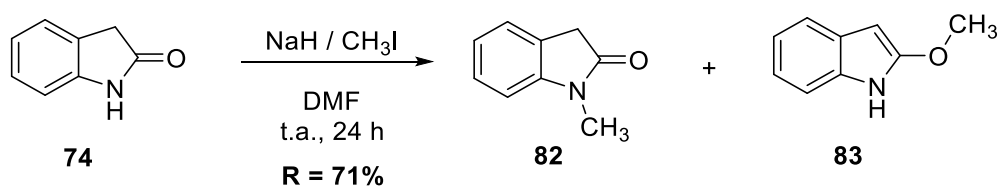
Esquema 61

El tractament de l'oxindole **74** amb l'anisaldehyd a reflux de toluè i amb presència de piperidina condueix a una mescla d'isòmers amb un 98% de rendiment (Esquema 62).



Esquema 62

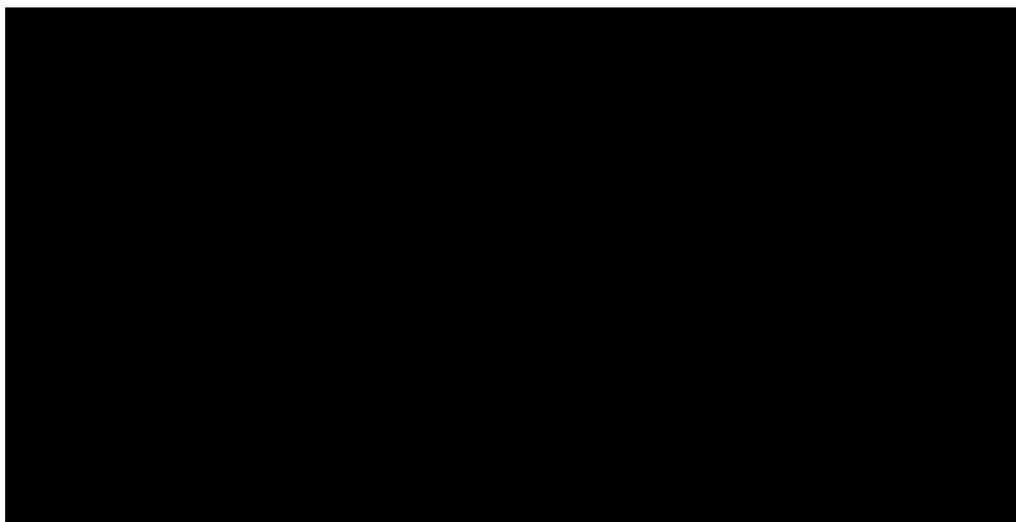
Amb la finalitat de preparar una sèrie d'arilidenindolines *N*-metilades es va tractar l'oxindole **74** amb iodur de metil en presència d'una base forta com l'NaH en el si de DMF (Esquema 63).



Esquema 63

Donat el tautomerisme de l'oxindole, la metilació va conduir a una barreja del compost *N*-metilat (**82**) i de l'*O*-metilat (**83**).

Aquests resultats varen portar a considerar la metilació de les arilidenindolines, preparades anteriorment, mitjançant un excés de iodur de metil, en presència de base i en el si de DMF (Esquema 64).



Esquema 64

### 3.4 Preparació de 2-quinolones (21-22)

El nucli de 4-arylquinolona constitueix un sistema heterocíclic de gran interès per a la preparació de compostos amb activitat terapèutica tals com el *tipifarnib* (Zarnestra<sup>®</sup>) amb activitat antitumoral demostrada (Figura 69), mitjançant la inhibició de farnesil-transferases amb una  $IC_{50} = 0,86$  nM. Actualment, es troba en fase clínica i en estudi per al tractament de la leucèmia mieloide aguda (LMA).

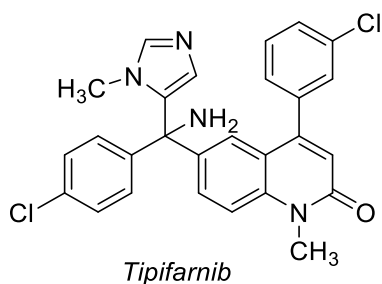
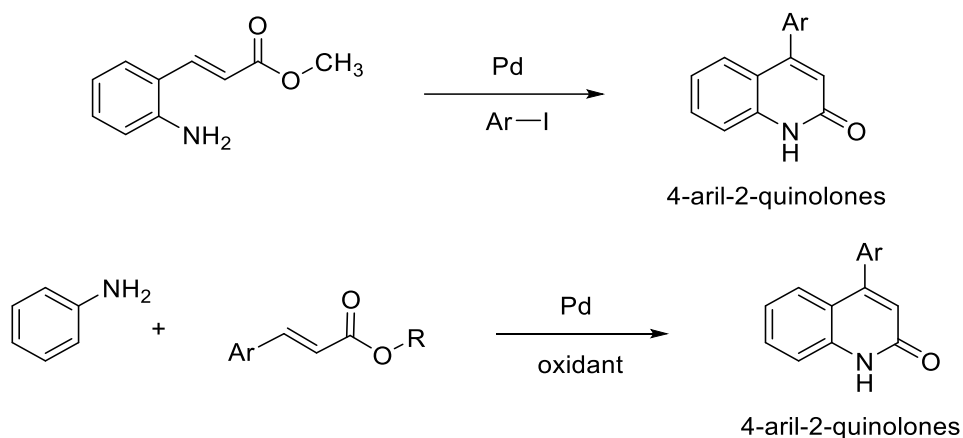


Figura 69. *Tipifarnib*

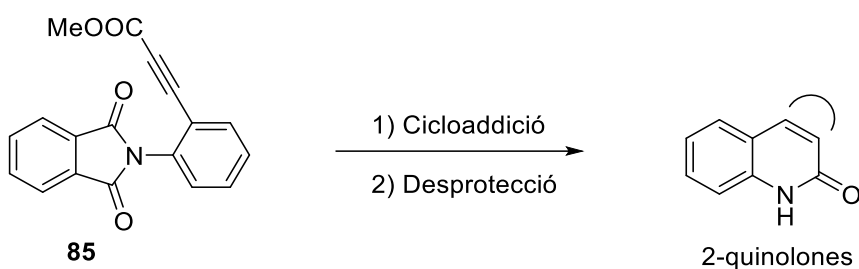


Per a la síntesi d'aquestes estructures de tipus 4-arylquinolon-2-ones, s'han publicat diferents mètodes, entre els quals, cal destacar les metodologies que parteixen de dos derivats arilats mitjançant reaccions d'acoblament catalitzades per pal·ladi. Cacchi i col.<sup>196</sup> i Das i col.<sup>197</sup> varen publicar de manera independent la reacció / ciclació d'Heck utilitzant derivats de l'àcid cinàmic i iodurs d'aril com a precursors. Per altra banda, els grups de Lin<sup>198</sup> i Maiti<sup>199</sup> també varen publicar, independentment, la seqüència oxidativa d'Heck a partir d'anilines amb cinamats (Esquema 65).



**Esquema 65**

Yamamoto i col. varen presentar la hidroxilació *syn* d'(ortoaminofenil)propiolats amb aril borans seguit de desprotecció i formació de la lactama. En aquest cas, s'empra coure com a agent catalític, molt més econòmic que el pal·ladi emprat en els protocols citats anteriorment.<sup>200</sup>



**Esquema 66**

<sup>196</sup> G. Battistuzzi, R. Bernini, S. Cacchi, I. De Salve, G. Fabrizi. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 297-302.

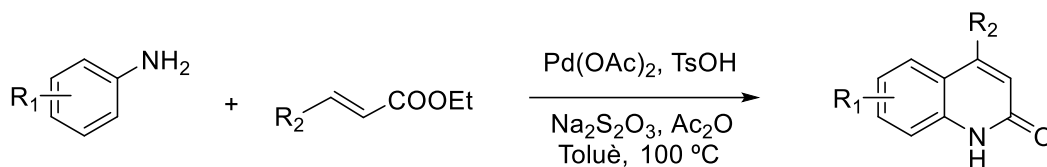
<sup>197</sup> S. Gupta, B. Genguly, S. Das. *RSC Adv.* **2014**, 4, 41148-41151.

<sup>198</sup> J. Wu, S. Xiang, J. Zeng, M. Leow, X. W. Lin. *Org. Lett.* **2015**, 17, 222-225.

<sup>199</sup> R. Kancherla, T. Naveen, S. Cacchi, D. Maiti. *Chem. Eur. J.* **2015**, 21, 8360-8364.

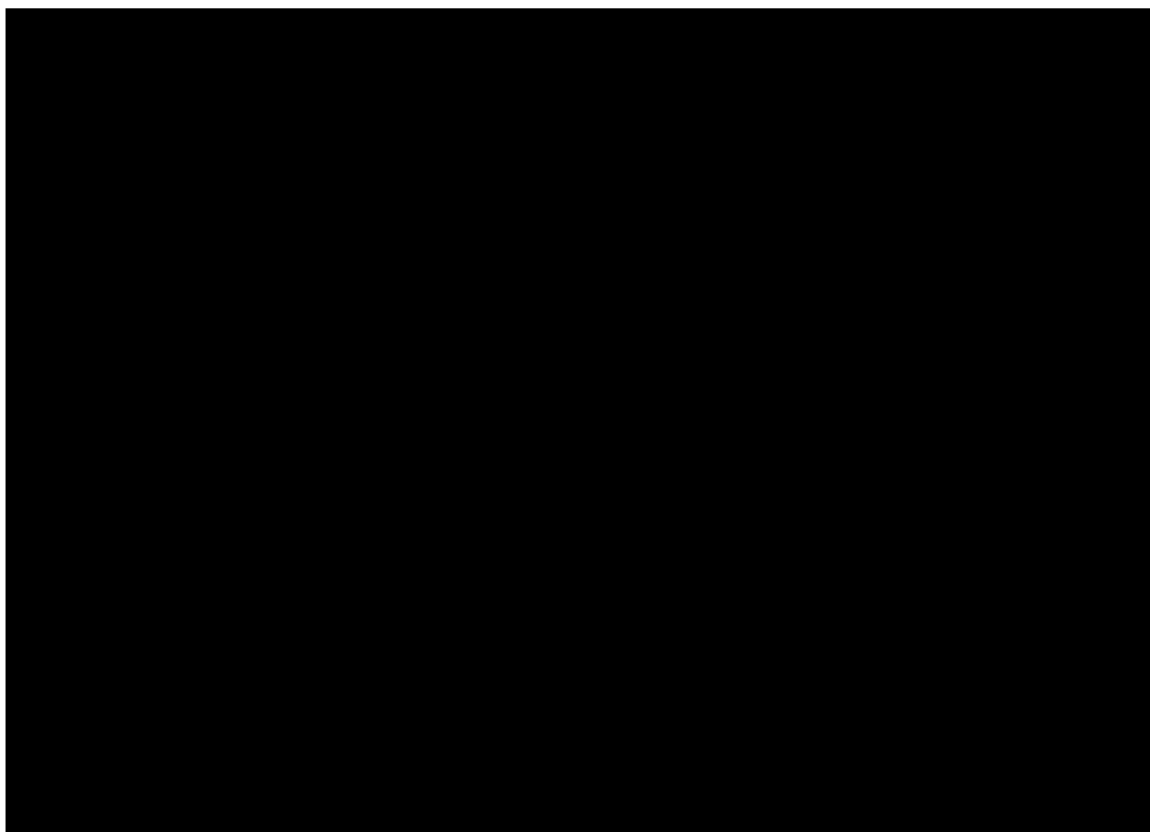
<sup>200</sup> T. Murayama, M. Shibuya, Y. Yamamoto. *Adv. Chem. Cat.* **2016**, 358, 166-171.

Altres 2-quinolones es poden sintetitzar mitjançant un procés en cascada d'activació d'enllaç C-H catalitzat per pal·ladi, que implica formació d'enllaç i ciclació C-C amb anilines com a substrats.<sup>201</sup>



Esquema 67

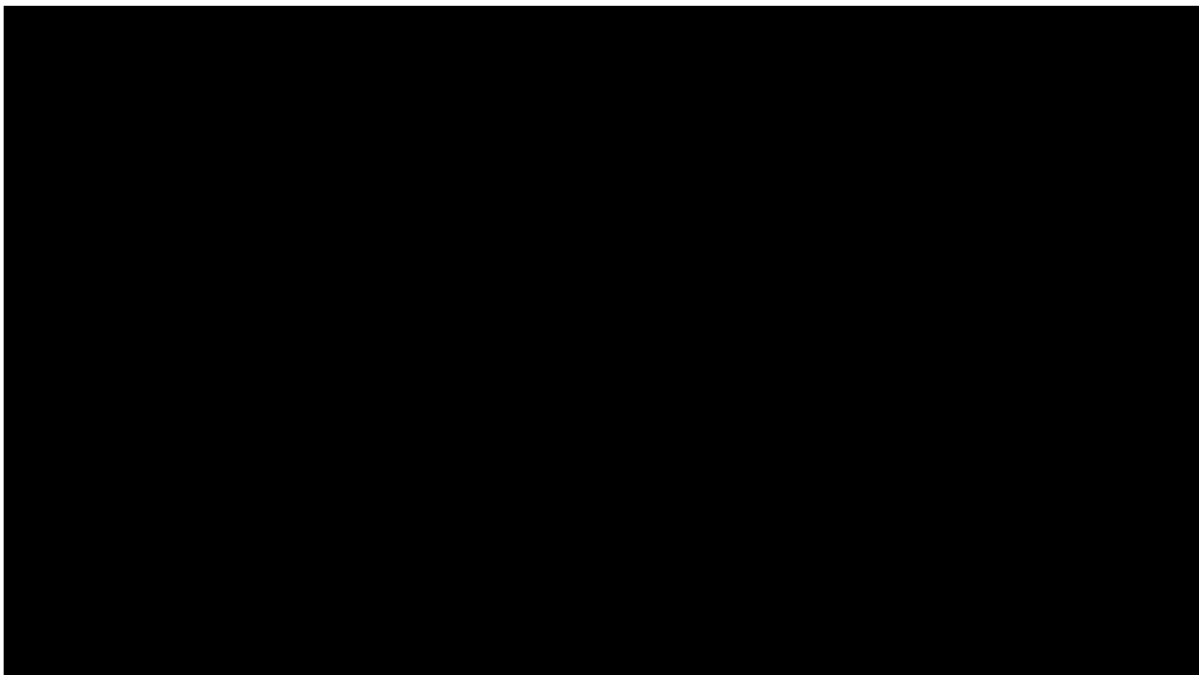
En aquest treball el tractament de les arilidenindolones amb [redacted] condueix a 2-quinolones (Esquema 68). En primer lloc es van tractar les indolin-2-ones **14a** i **19a** que presenten el grup [redacted].



Esquema 68

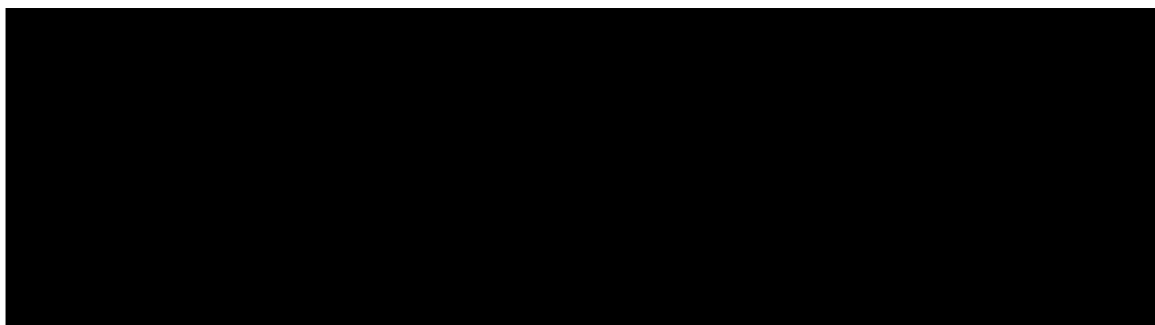
Els baixos rendiments obtinguts varen portar a considerar emprar els derivats *N*-metilats com a producte de partida (Esquema 69).

<sup>201</sup> J. Wu, S. Xiang, Z. Zeng, M. Leow, X-W. Lin. *Org. Lett. Cat.* **2015**, 17, 222-225.



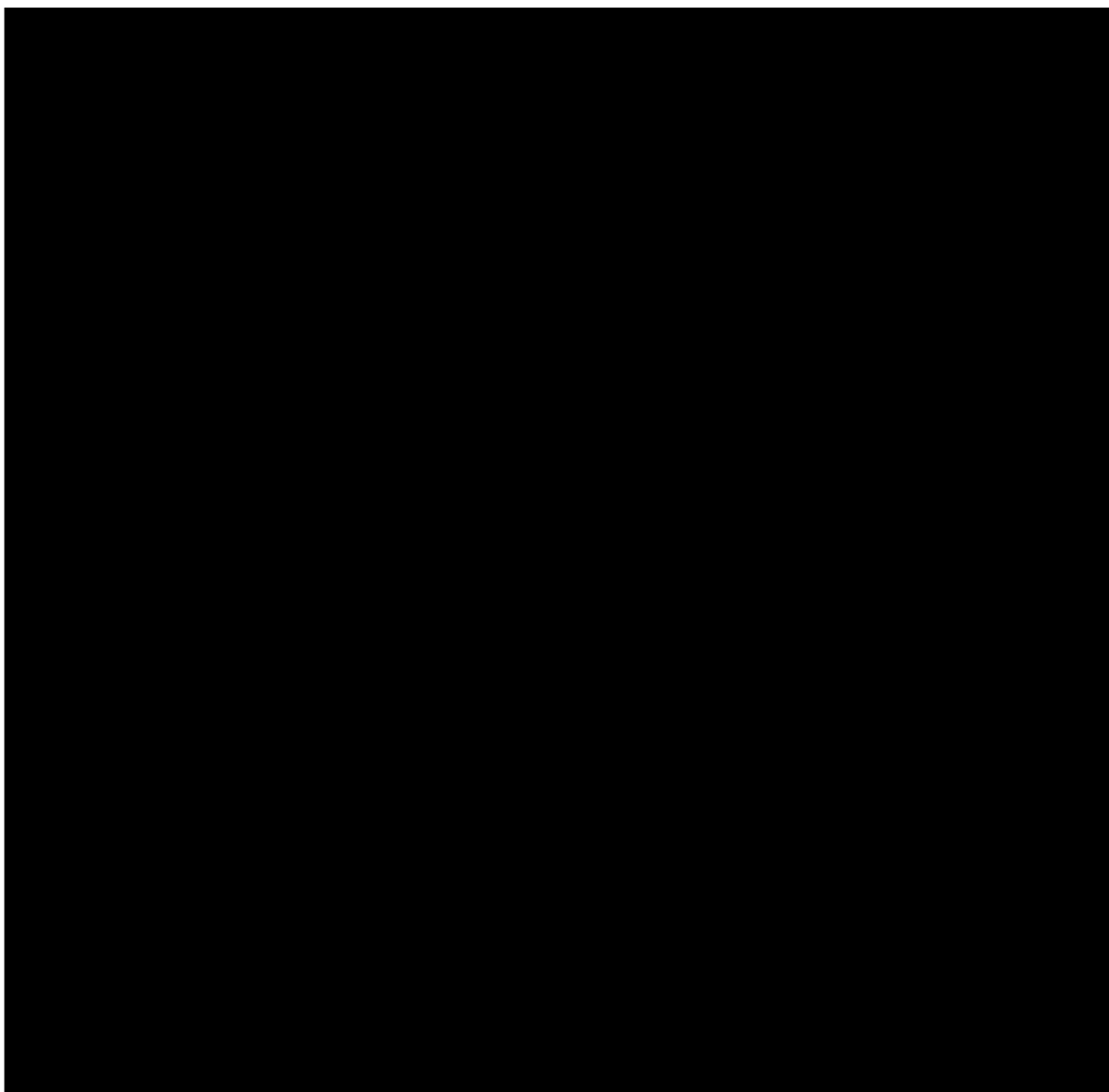
Esquema 69

Es varen realitzar diferents assajos aplicant condicions diferents però cap va conduir als productes desitjats. En canvi, quan la indolona **20b** es va tractar amb [redacted] en presència de DBU i àcid acètic en el si de toluè-H<sub>2</sub>O es va obtenir la 2-quinolona amb un rendiment del 100% (Esquema 70).



Esquema 70

Per a aquesta transposició es presenta un possible mecanisme (Esquema 71) que implica la inserció de l'azida sòdica a la [redacted] del grup [redacted]. Així, es genera un intermedi que evoluciona per formació d'una aziridina trisubstituïda. Aquesta aziridina pot obrir-se i donar lloc per transposició a dos productes intermediaris considerats isòmers de posició. La presència de la base, permet captar un protó i facilita la pèrdua de nitrogen per donar dues quinolones, també isòmers de posició.



Esquema 71

Per tècniques d'RMN-<sup>1</sup>H es pot distingir entre els dos isòmers de posició, així doncs, el compost **22e** que presenta el grup amino a la posició 3 del sistema heterocíclic, presenta el protó de la [redacted] lleugerament més apantallat que el mateix protó de l'isòmer de posició **22f**. També, apareixen més apantallats els protons de l'anell de [redacted], tant els de les posicions *para* com els de la posició *meta* respecte a l'isòmer **22e** (Esquema 72).

Esquema 72

### 3.5 Activitat biològica dels compostos preparats

#### 3.5.1 Activitat antitumoral dels compostos preparats

Un dels objectius més esperats de la química farmacèutica consisteix en trobar la relació entre els requisits estructurals dels compostos sintetitzats i l'activitat biològica que presenten. La recerca d'aquestes relacions estructura –activitat no és evident, ni tampoc immediata, necessita d'una sèrie continua de compostos químics preparats a partir d'un model determinat i ser avaluats en sistemes biològics reconeguts en els àmbits corresponents.

En el camp de la química farmacèutica, es disposa d'una sèrie de protocols eficients per a millorar la potència i el perfil d'activitat d'un model escollit. Però és difícil trobar nous models o caps de sèrie ja sigui basant-se en lligands o en receptors. Tot seguit, s'indiquen alguns dels mètodes emprats per a la recerca de nous caps de sèrie (Figura 70).

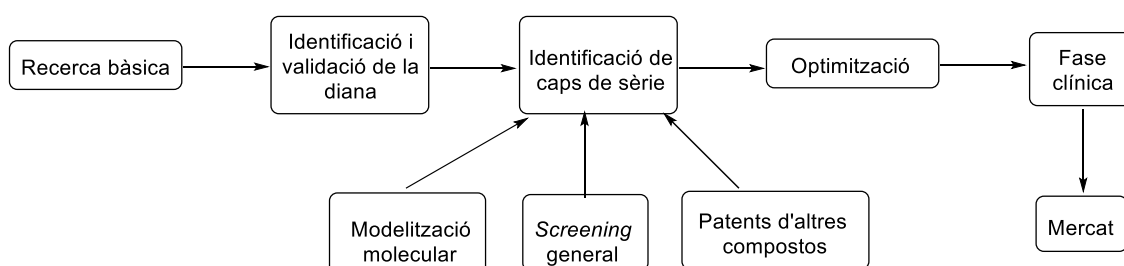


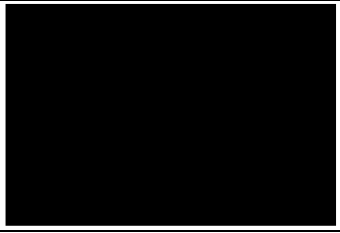


Figura 70. Recerca de nous caps de sèrie

Les proves de citotoxicitat d'aquest treball, s'han realitzat en el *National Cancer Institute* (NCI, EUA) i s'han dut a terme sobre 60 línies cel·lulars de càncer. Es destaca la línia



de leucèmia RPMI 8226, la de càncer de pulmó HOP-92, la de càncer de colon HT-116, la de càncer de mama MCF7 i la de càncer renal UO-31 (Taula 6).



**Taula 6.** Proves de citotoxicitat d'alguns compostos d'aquest treball, es representa el percentatge d'inhibició emprant concentracions de  $10^{-5}$  M, assajos realitzats per l'NCI:

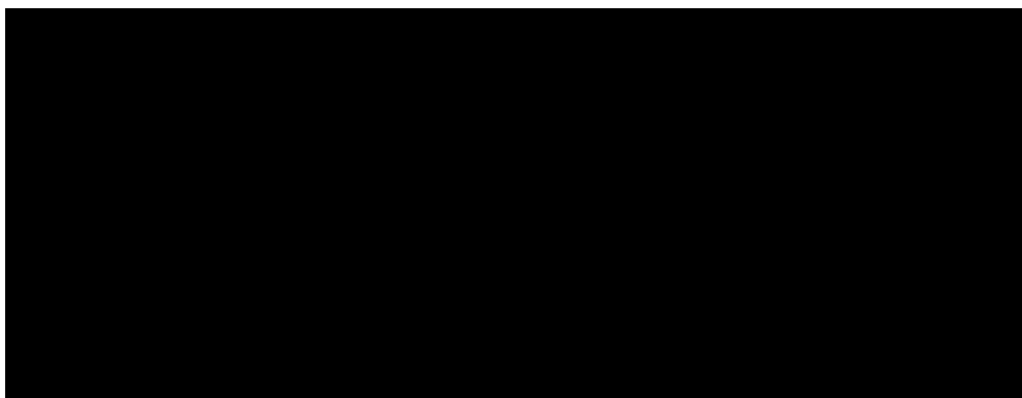
Compost	Leucèmia (RPMI-8226)	Càncer de Pulmó (HOP-92)	Càncer de Còlon (HT-116)	Càncer de mama (MCF-7)	Càncer Renal (UO-31)
	10% inhibició	32% inhibició	11% inhibició	20% inhibició	28% inhibició
	29% inhibició	30% inhibició	43% inhibició	27% inhibició	55% inhibició
	2% inhibició	-	7% inhibició	12% inhibició	14% inhibició
	-	2% inhibició	7% inhibició	4% inhibició	25% inhibició
	2% inhibició	20% inhibició	-	8% inhibició	27% inhibició
	75% inhibició	91% inhibició	63% inhibició	75% inhibició	70% inhibició

	88% inhibició	100% inhibició	86% inhibició	95% inhibició	70% inhibició
	16% inhibició	25% inhibició	14% inhibició	24% inhibició	27% inhibició
	30% inhibició	41% inhibició 49% inh. (EKUX)	22% inhibició	37% inhibició	42% inhibició

Les proves biològiques, encara no han finalitzat i en aquesta tesi s'avancen les dades de les que es disposa fins a l'actualitat. Només, es disposa del percentatge d'inhibició del creixement cel·lular.

Els compostos **7**, **6** i **3** són els que presenten menys activitat citotòxica sobre les diferents línies cel·lulars cancerígenes. Mentre que les pirrolopirimidines **2**, **28** i **1** mostren una activitat citotòxica lleugerament superior. La  **30** mostra activitat comparable a la  **2** ambdós amb el grup -NH- lliure.

Per comparació d'activitats de les pirrolopirimidines, és la  **27** la que mostra alts percentatges d'inhibició del creixement cel·lular en totes les línies cel·lulars avaluades. Respecte a l'estructura i, per establir comparacions amb la  **3b**, es posa de manifest que la única diferència recau sobre el substituent de la posició 2. El compost **3b**, presenta un grup 4-metilfenil i el derivat **27** un grup metiltio.



**Figura 71.** Comparació de les estructures **3b** i **27**

A banda de les dades exposades a la taula 6, cal afegir que el compost **27**, el més actiu, presenta un percentatge d'inhibició del 100% en diferents línies cel·lulars de càncer d'ovari, de melanoma i de càncer del sistema nerviós central (SNC).


Pel que respecte la 2-quinolona **22e** mostra activitat citotòxica elevada de les cèl·lules tumorals assajades, especialment, de la línia cel·lular de càncer de pulmó (HP-92).

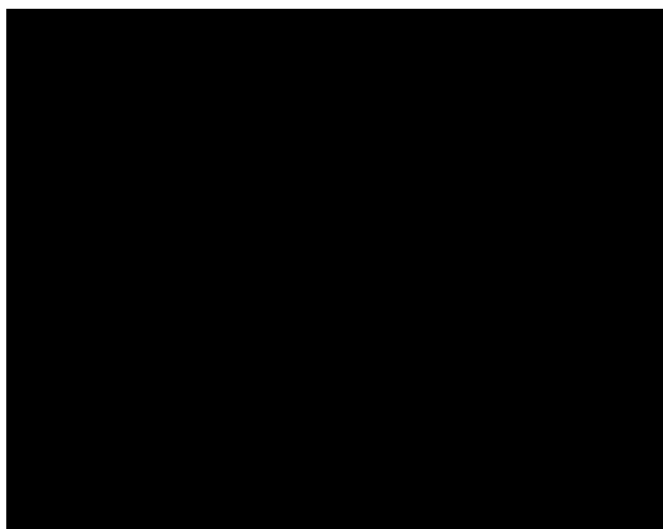
D'alguns dels compostos sintetitzats, s'an realitzat assajos de citotoxicitat en les línies cel·lulars de leucèmia K562, càncer de pulmó NCI-H460 i càncer de colon HT-29. Per poder avaluar la selectivitat d'aquests compostos respecte a les cèl·lules no canceroses de tipus HuDe (fibroblasts). El percentatge d'inhibició a les concentracions assajades i els valors d'IC<sub>50</sub> s'indiquen a la taula 7. Cal indicar, que només s'han calculat els valors d'IC<sub>50</sub> per aquells compostos que mostren una major inhibició del creixement cel·lular a les concentracions assajades.

Les proves de citotoxicitat s'han realitzat en el Departament de Química Farmacèutica de la Facultat de Farmàcia de la Universitat de Palermo, Itàlia, per la professora Maria Grazia Cusimano dins del grup de recerca del professor Salvatore Plescia.

Els resultats obtinguts permeten establir discussions sobre la naturalesa del sistema aromàtic, el tipus de substituents i la disposició dels mateixos.

Respecte a les dades d'inhibició del creixement de les cèl·lules humanes K562 es posa de manifest que la indolinona **14b** presenta pràcticament el doble d'activitat biològica que la indolonona **16a**.

La diferència estructural rau en el substituent de  que en el cas del compost **14b** apareix alquilat (Figura 72).



**Figura 72.** Activitats citotòxiques de **16a** i **14b**



Pel que fa als compostos de referència emprats **M-1** (compost preparat prèviament al nostre laboratori) i **M-2** (*sunitinib*) aquests resulten ser entre 3 i 4 vegades més actius que la indolinona **14b**.

Pel que respecte al comportament d'aquests compostos sobre els cultius cel·lulars de càncer de pulmó, concretament, de la línia cel·lular NCI-H460, aquí presenta més activitat citotòxica l'anàleg **16a** que el **14b** i que el compost **M-1**. Tot i això, la indolinona **14b**, resulta ser 15 vegades menys activa que el *sunitinib* (**M-2**).

Els resultats de la capacitat inhibidora del creixement de la línia cel·lular de còlon humà HT-29 posen de manifest que els compostos **16a** i **14b** presenten una activitat citotòxica inferior a la mostrada sobre les línies cel·lulars humanes de leucèmia, essent el compost **16a** més actiu que el derivat **14b**. Per altra banda, els dos compostos mostren una citotoxicitat 50 i 67 vegades inferior a la del *sunitinib* (**M-2**). Sorprenentment, sobre aquestes cèl·lules el compost **M-1** no mostra activitat.

Amb els resultats preliminars obtinguts fins el moment, s'evidencia que la toxicitat per a les cèl·lules sanes d'aquests compostos és molt inferior que la citotoxicitat mostrada per a les cèl·lules tumorals, per tant, en aquests estudis in vitro hi ha una clara selectivitat cel·lular.

Amb els resultats analitzats fins a la data, evidentment, no es poden extreure conclusions definitives, però si que deixen una via oberta sobre la continuació d'aquest treball, fent més clares les opcions futures.

Les línies cel·lulars corresponents a la taula 7 es descriuen a continuació:

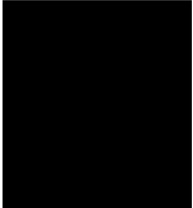

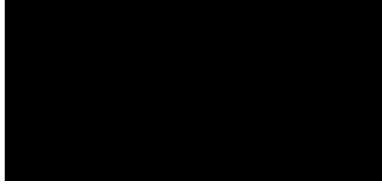

NCI-H460: Cèl·lules humanes de càncer de pulmó macrocític

K562: Cèl·lules humanes de leucèmia mielocítica crònica humana

HT-29: Cèl·lules humanes de càncer de còlon

HuDe: Fibroblasts humans

**Taula 7.** Assajos de citotoxicitat d'alguns compostos d'aquest treball, assajos realitzats per la Universitat de Palermo:

Compost	K562	Leucèmia	H460	Pulmó	HT-29	Còlon	HuDe	Fibroblasts
	(10 µM) % inh.	IC <sub>50</sub> (µM)	(10 µM) % inh.	IC <sub>50</sub> (µM)	(10 µM) % inh.	IC <sub>50</sub> (µM)	(10 µM) % inh.	IC <sub>50</sub> (µM)
	24,9 ± 0,7	22,5	5,7 ± 0,9	-	40,8 ± 1,9	87,2	0,4 ± 1,2	>100
	20,4 ± 0,2	54,9	12,4 ± 1,2	72,9	17,2 ± 0,1	64,8	0	>100
	60 ± 1,5	5,2	9,6 ± 0,5	-	12,5 ± 0,2	-	0,9	79,2
	59 ± 0,9	6,82	55 ± 0,7	4,70	78 ± 0,5	1,30	-	-

### 3.5.2 Activitat hipocolesterolemiant dels compostos preparats

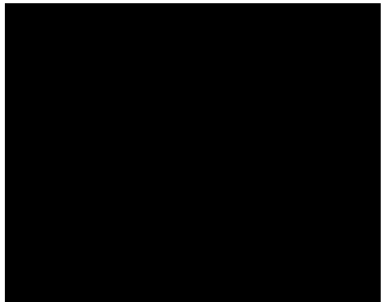
La proteïna PCSK9 constitueix un objectiu clau en el tractament de les dislipidèmies caracteritzades per un augment dels nivells d'LDL i com a diana farmacològica en el tractament preventiu de l'aterosclerosi i llurs conseqüències clíniques. A més, aquesta proteïna també juga un paper clau en el metabolisme de la glucosa, la hipertensió arterial, l'adipogènesi, l'apoptosi endotelial i la inflamació, essent així una diana amb un rol fisiopatològic múltiple.<sup>202</sup>

La inhibició directa de la proteïna PCSK9 mitjançant anticossos monoclonals ha suposat un gran avenç en el camp de la cardiologia. De tots els anticossos estudiats, només tres d'ells, han arribat a ser aplicables en terapèutica, l'*evolocumab*, l'*alirocumab* i el *bococicumab*. D'aquests, només els dos primers són 100% humans i són els que d'inici han donat menys efectes secundaris i una millor efectivitat terapèutica.

Fins a l'actualitat, no es disposa de cap fàrmac de molècula petita que actuï com a inhibidor de la proteïna PCSK9 i seria de gran interès disposar de candidats que permetessin l'administració per via oral i, sobretot, poder aportar fàrmacs més assequibles des del punt de vista econòmic.<sup>203</sup>

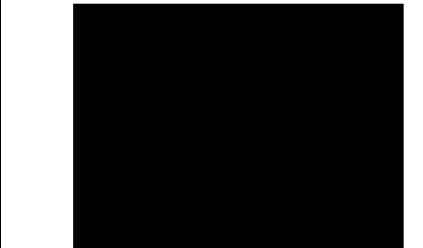
L'activitat inhibidora de la secreció de PCSK9 dels compostos seleccionats (Taula 8) s'ha realitzat als laboratoris Eli-Lilly (Indianapolis, USA). Els compostos s'han assajat en cèl·lules Huh7 i, alguns d'ells, mostren elevada capacitat inhibidora front PCSK9 en el mòdul fenotípic PCSK9 d'Eli-Lilly.

**Taula 8.** Activitat inhibidora sobre PCSK9 dels compostos assajats:

Compost	% inhibició 10 µM AlphaLisa Huh 7SP	IC <sub>50</sub> (µM) AlphaLisa Huh 7CRC
	64%	29,5

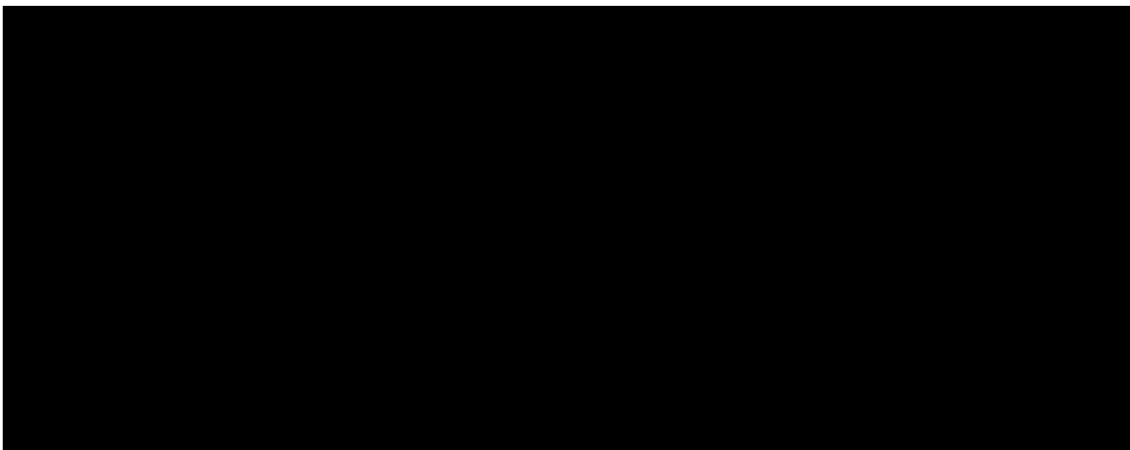
<sup>202</sup> D. Urban, J. Poss, M. Böhm, M. Leow, U. Laufs. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2013**, 62, 1401-1408.

<sup>203</sup> J. López-Sendán, A. Castro, R. Adman. *Revista Española de Cardiología.* **2017**, 10-15.

	9,7%	-
	70,2%	19,1
	56,4%	20,2
	74%	32,1
	100%	2,5

En els estudis de resposta en funció de la concentració es determina que el derivat **B** és el que mostra més activitat ( $IC_{50} = 2,5 \mu M$ ). Pel que fa, l'anàleg obert **31** també mostra una clara activitat inhibidora ( $IC_{50} = 20,2 \mu M$ ), encara que 10 vegades inferior.

Pel que respecta als compostos triarilats **2**, **3b** i **4**, l'única diferència estructural es dona al substituent de la posició 2 (Figura 73).



**Figura 73.** Activitats biològiques de **2**, **3b** i **4**

Dels resultats es desprèn que un substituent de tipus [redacted] (**2**) a la posició indicada aporta més activitat que un [redacted] (**3b**). Així mateix, es posa de manifest que el canvi del substituent metil és important per a l'activitat. Doncs el pas de la posició *meta* (compost **2**) a la posició *para* comporta una disminució molt marcada de l'activitat. El derivat **A** que no presenta substituent en el C-2 presenta activitat comparable als compostos **2** i **4** i, molt superior a la del compost **3b**.

## 4. Part experimental

### 4.1 Dades generals de la part química

- Els espectres de ressonància magnètica nuclear (RMN) de protó i de carboni-13 s'han enregistrat amb espectròmetres Varian Gemini-400 amb sonda dual (400 i 100,6 MHz, respectivament) i Bruker 400 amb criosonda (400 i 100,6 MHz respectivament). Els dissolvents utilitzats han estat:  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , DMSO deuterat o acetona deuterada, segons la solubilitat de cada producte. Els desplaçaments químics s'han expressat en parts per milió (ppm); emprant tetrametilsilà com a referència interna per tots els espectres. Per a la correcta assignació de les senyals, tant d'RMN- $^1\text{H}$  com d'RMN- $^{13}\text{C}$ , s'han emprat taules d'espectroscòpia i el programa ChemDraw (ChemOffice 20.0). La multiplicitat de les senyals en RMN- $^{13}\text{C}$  s'ha determinat mitjançant el programa DEPT.
- Els espectres de masses de tipus electrosprai (ESI) s'han registrat amb un espectròmetre de masses AgilentLC/MSD-ToF. Els espectres de masses per impacte electrònic (EI) s'han dut a terme amb un espectròmetre ThermoFinnigan TRACE DSQ (Facultat de Química, Universitat de Barcelona).
- Els espectres d'infraroig s'han realitzat amb un espectrofotòmetre FT-IR Perkin Elmer model *Spectrum RX I*. S'han anotat les freqüències més rellevants, expressades en  $\text{cm}^{-1}$ .
- Els punts de fusió s'han determinat en tubs capil·lars oberts mitjançant un aparell Gallenkamp model MFB.595.010M i han estat corregits amb termòmetre extern.
- Les cromatografies en columna manual s'han realitzat amb gel de sílice Merck 60 (40-60  $\mu\text{m}$ ) i alúmina Merck 90 (70-230  $\mu\text{m}$ ).
- Les cromatografies en columna automàtica s'han realitzat amb un sistema CombiFlash®  $\text{R}_f$  equipat amb un detector UV-*vis* (PN 68-5230-008) i columna de gel de sílice RediSep®  $\text{R}_f$  de 4 i 12 grams.
- Les cromatografies en capa fina (CCF) es van realitzar amb cromatofolis de gel de sílice de 60  $\text{F}_{254}$  de Merck, visualitzant les senyals dels productes mitjançant llum ultraviolada i revelant els senyals amb una solució aquosa de  $\text{KMnO}_4$  a l'1 %, vapors de iode o bé una solució de  $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$  al 2% en una mescla d'aigua i  $\text{H}_2\text{SO}_4$  concentrat en proporcions 8:2.
- Les microdestil·lacions s'han realitzat en un forn de boles giratori Büchi GKR-50.
- Tots els reactius tenen qualitat comercial per a síntesi. Els dissolvents orgànics són de grau analític o s'han purificat per procediments habituals. Els productes comercials s'han obtingut de Sigma-Aldrich (Merck).

- Les reaccions a microones s'han realitzat en un forn de microones CEM Discover LabMate i la temperatura s'ha mesurat mitjançant un sensor extern d'IR.

#### 4.1.1 Procediment general A. Aminació de la pirimidina

En un tub de vidre pyrex<sup>®</sup> proveït de tap de rosca i d'agitació magnètica, s'hi afegixen la [REDACTED] (1,0 mmol), 3 mL d'ACN i NIS (1,5 mmol). A continuació, es tanca el tub i s'escalfa a 80 °C durant 24 hores.

Transcorregut el temps, es duu a terme el control de la reacció per CCF i un cop ha finalitzat, s'evapora el dissolvent a pressió reduïda i s'elimina l'aigua que hi pogués quedar co-evaporant el cru de reacció amb toluè per obtenir un compost corresponent al producte desitjat.

#### 4.1.2 Procediment general B. Iodació de la pirimidina

En un tub de vidre pyrex<sup>®</sup> proveït de tap de rosca i d'agitació magnètica, s'hi afegixen la [REDACTED] (1,0 mmol), 5,5 mL d'ACN i 4,5 mL d'NH<sub>4</sub>OH. A continuació, es tanca el tub i s'escalfa a 80 °C durant 20 hores.

Transcorregut el temps, es duu a terme el control de la reacció per CCF i un cop ha finalitzat, s'hi addiciona acetat d'etil (20 mL) al cru de reacció i es renta amb una solució d'hidròxid de sodi 2 N (3 x 20 mL). A continuació, es renta amb una solució de tiosulfat de sodi (2 x 20 mL) i, finalment, les fases orgàniques reunides s'assequen sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre, es filtren i s'evaporen a sequedat a pressió reduïda per obtenir un compost corresponent al producte desitjat.

#### 4.1.3 Procediment general C. Acoblament de Sonogashira

En un tub de vidre pyrex<sup>®</sup> proveït de tap de rosca i d'agitació magnètica i prèviament flamejat sota atmosfera d'argó, s'hi afegixen la [REDACTED] (1,0 mmol), l'alquí corresponent (1,2 mmol), Pd(dba)<sub>2</sub> (0,3 mmol), tri-(2-furil)fosfina (0,06 mmol) i CuI (0,004 mmol). A continuació, s'hi addicionen 2,0 mL de THF i 1,0 mL de trietilamina, prèviament desgasats sota argó. Finalment, es deixa en agitació i s'escalfa a una temperatura de 140 °C durant 24 hores.

Transcorregut el temps, es duu a terme el control de la reacció per CCF i un cop ha finalitzat, s'hi addiciona aigua destil·lada (10 mL) i hidròxid de sodi 2 N (10 mL) al cru de reacció i s'extreu amb acetat d'etil (3 x 15 mL). Les fases orgàniques reunides s'assequen sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre, es filtren i s'evaporen a sequedat a pressió reduïda

obtenint-se un cru que es purifica a través d'una columna de gel de sílice, utilitzant com a eluent un gradient de polaritat creixent d'hexà i acetat d'etil.

#### **4.1.4 Procediment general D. Ciclació**

En un tub de vidre pyrex® proveït de tap de rosca i d'agitació magnètica i prèviament flamejat sota atmosfera d'argó, s'hi afegeixen l'alquí corresponent (1,0 mmol) i Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,2 mmol) dissolts en 5 mL d'ACN. Es tapa el tub i es deixa en agitació i a una temperatura de 140 °C durant 16 hores.

Transcorregut el temps, es duu a terme el control de la reacció per CCF i un cop ha finalitzat, s'hi addiciona aigua destil·lada (20 mL) al cru de reacció i s'extreu amb acetat d'etil (3 x 15 mL). Les fases orgàniques reunides s'assequen sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre, es filtren i s'evaporen a sequedat a pressió reduïda obtenint-se el producte desitjat.

#### **4.1.5 Procediment general E. Acoblament de Suzuki-Miyaura**

En un tub de vidre pyrex® proveït de tap de rosca i d'agitació magnètica i prèviament flamejat sota atmosfera d'argó, s'hi afegeix la pirrolopirimidina desitjada (1,0 mmol), 6 mL de DME desgasat sota argó, l'àcid borònic corresponent (1,1 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,0 mmol), el Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,2 mmol) i l'aigua destil·lada (1 mL). Finalment, la barreja resultant s'escalfa a 155 °C i es deixa sota agitació constant durant 24 hores.

Transcorregut el temps, es duu a terme el control de la reacció per CCF i un cop ha finalitzat, s'hi addiciona aigua destil·lada (10 mL) i hidròxid de sodi 2 N (10 mL) al cru de reacció i s'extreu amb acetat d'etil (3 x 15 mL). Les fases orgàniques reunides s'assequen sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre, es filtren i s'evaporen a sequedat a pressió reduïda obtenint-se un cru que es purifica a través d'una columna de gel de sílice, utilitzant com a eluent un gradient de polaritat creixent d'hexà i acetat d'etil.

#### **4.1.6 Procediment general F. Acoblament de Liebeskind-Srogl**

En un tub de vidre pyrex® proveït de tap de rosca i d'agitació magnètica i prèviament flamejat sota atmosfera d'argó, s'hi afegeix la pirrolopirimidina corresponent (1,0 mmol) dissolta en 10 mL de THF desgasat sota argó, l'àcid borònic corresponent (1,5 mmol), el 3-metilsalicilat de coure (3,0 mmol) i el Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,1 mmol). Finalment, la barreja resultant s'escalfa a 140 °C i es deixa sota agitació constant durant 30 hores.

Transcorregut el temps, es duu a terme el control de la reacció per CCF i un cop ha finalitzat, s'hi addiciona aigua destil·lada (10 mL) i hidròxid de sodi 2 N (10 mL) al cru de



reacció i s'extreu amb acetat d'etil (3 x 15 mL). Les fases orgàniques reunides s'assequen sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre, es filtren i s'evaporen a sequedat a pressió reduïda obtenint-se un cru que es purifica a través del sistema Combiflash R<sub>f</sub> equipat amb un detector UV-vis i una columna de gel de sílice, utilitzant com a eluents un gradient de polaritat creixent d'hexà i acetat d'etil.

#### **4.1.7 Procediment general G. Preparació general d'(E/Z)-arilidenindolin-2-ona**

A un matràs de 100 mL de capacitat i proveït d'un nucli d'agitació magnètica, s'hi addiciona l'oxindole (1 mmol) dissolt en etanol. A continuació, s'hi afegeix l'aldehid corresponent (1,2 mmol) i la piperidina en quantitat catalítica. La barreja resultant es deixa en agitació a temperatura de reflux del dissolvent durant 5 hores.

Transcorregut aquest temps, s'evapora l'etanol a pressió reduïda i, al cru de reacció resultant, se li addiciona aigua destil·lada (20 mL) i s'extreu amb acetat d'etil (3 x 20 mL). Les fases orgàniques reunides s'assequen sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre, es filtren i s'evaporen a sequedat a pressió reduïda obtenint-se el producte desitjat amb un grau elevat de puresa.

#### **4.1.8 Procediment general H. Preparació general d'(E/Z)-1-metil-3-arilidenindolin-2-ona**

A un matràs de 100 mL de capacitat i proveït d'un nucli d'agitació magnètica, s'hi addiciona la barreja d'(E/Z)-indolin-2-ona corresponent (1 mmol), dissolta en DMF. A continuació, s'hi afegeix l'hidrur de sodi (1,1 mmol), prèviament rentat amb hexà i, seguidament, un excés de iodur de metil (8,00 mmol). La barreja resultant es deixa en agitació a temperatura ambient durant 24 hores.

Transcorregut aquest temps, s'hi addiciona aigua destil·lada (20 mL) al cru de reacció i s'extreu amb èter etílic (3 x 15 mL). Les fases orgàniques reunides es renten amb aigua destil·lada (3 x 15 mL), s'assequen sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre, es filtren i s'evaporen a sequedat a pressió reduïda obtenint-se el producte desitjat amb un grau elevat de puresa.

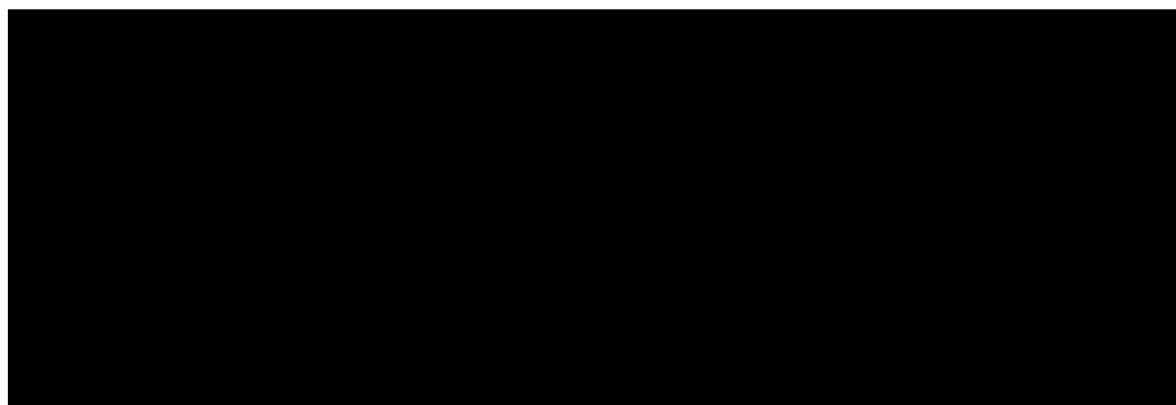
#### **4.1.9 Procediment general I. Preparació general d'(E/Z)-1,3-diarilidenindolin-2-ona**

En un tub de vidre *pyrex*<sup>®</sup> especial per a reaccions de *cross-coupling*, proveït d'un tap de rosca i d'una barra d'agitació magnètica i, prèviament flamejat sota atmosfera d'argó,

s'hi addiciona la barreja d'(*E/Z*)-indolin-2-ona corresponent (1 mmol), dissolta en toluè anhidre. Seguidament, s'hi addiciona el carbonat de cesi (1,1 mmol), el bromur d'aril corresponent (1 mmol) i, finalment, el BINAP i el Pd(P(*o*-tolil)<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> en quantitats catalítiques, tot sota atmosfera d'argó. La barreja resultant s'escalfa a 140 ± 10 °C i es deixa sota agitació constant durant 24 hores.

Transcorregut aquest temps, s'hi addiciona aigua destil·lada (20 mL) al cru de reacció i s'extreu amb acetat d'etil (3 x 15 mL). Les fases orgàniques reunides s'assequen sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre, es filtren i s'evaporen a sequedat a pressió reduïda obtenint-se el producte desitjat amb un grau elevat de puresa.

#### 4.1.10 Preparació de [REDACTED]



#### Procediment general

En un tub de vidre *pyrex*<sup>®</sup> especial per a reaccions de *cross-coupling* proveït de tap de rosca i d'una barra d'agitació magnètica i, prèviament flamejat sota atmosfera d'argó, s'hi addiciona la [REDACTED] (**25**) (0,120 g, 0,13 mmol, 1 eq) dissolta en 10,0 mL de THF (0,03 M). Seguidament, s'hi addiciona [REDACTED] (0,072 g, 0,53 mmol, 1,5 eq), el 3-metilsalicilat de coure (I) (0,22 g, 1,02 mmol, 3 eq) i, finalment, el Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> en quantitat catalítica, tot sota atmosfera d'argó. La barreja resultant s'escalfa a 150 ± 10 °C i es deixa sota agitació constant durant 30 hores.

#### Final de reacció

Transcorregut el temps, s'hi addiciona aigua destil·lada (10 mL) al cru de reacció i s'extreu amb acetat d'etil (3 x 15 mL). Les fases orgàniques reunides s'assequen sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre, es filtren i s'evaporen a sequedat a pressió reduïda.

## Purificació

El cru de reacció es purifica mitjançant cromatografia de columna *Combi-Flash* R<sub>f</sub> proveïda d'un detector UV-*vis*. El producte desitjat elueix amb una barreja d'hexà / acetat d'etil de polaritat creixent (80:20).

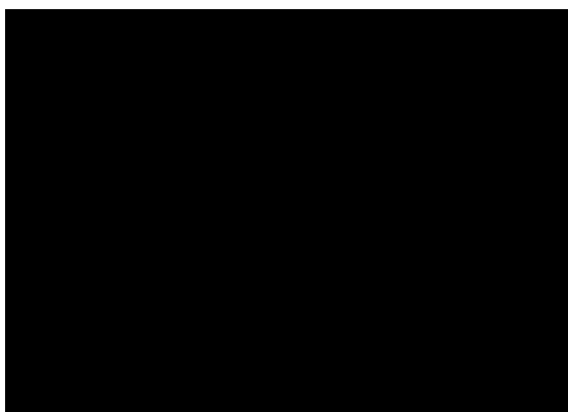
## Dades analítiques

**Aspecte:** sòlid marró

**Rendiment:** 43%

**R<sub>f</sub>:** 0,54 (hexà / acetat d'etil, 8:2)

**Punt de fusió:** 188 - 190 °C (acetat d'etil)



**RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ(ppm):** [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

**4.1.11 Preparació de [redacted] (2)**

[redacted]

### **Procediment general**

En un tub de vidre *pyrex*<sup>®</sup> especial per a reaccions de *cross-coupling* proveït de tap de rosca i d'una barra d'agitació magnètica i, prèviament flamejat sota atmosfera d'argó, s'hi addiciona la [redacted] (**26**) (0,100 g, 0,30 mmol, 1 eq) dissolta en 10,0 mL de THF (0,03 M). Seguidament, s'hi addiciona [redacted] (0,062 g, 0,45 mmol, 1,5 eq), el 3-metilsalicilat de coure (I) (0,194 g, 0,90 mmol, 3 eq) i, finalment, el Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> en quantitats catalítiques, tot sota atmosfera d'argó. La barreja resultant s'escalfa a 150 ± 10 °C i es deixa a aquesta temperatura sota agitació constant durant 30 hores.

### **Final de reacció**

Transcorregut el temps, s'hi addiciona aigua destil·lada (10 mL) al cru de reacció i s'extreu amb acetat d'etil (3 x 15 mL). Les fases orgàniques reunides s'assequen sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre, es filtren i s'evaporen a sequedat a pressió reduïda.

### **Purificació**

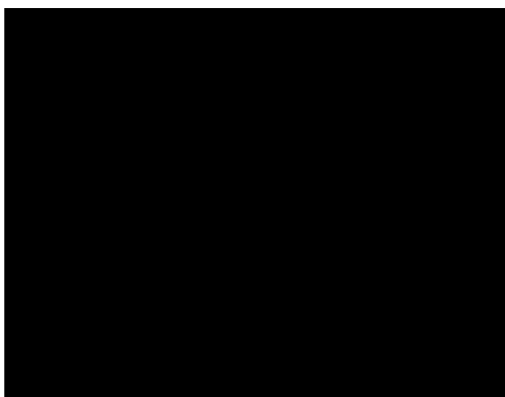
El cru de reacció es purifica mitjançant cromatografia de columna *Combi-Flash R<sub>f</sub>* proveïda d'un detector UV-*vis*. El producte desitjat elueix amb una barreja d'hexà / acetat d'etil de polaritat creixent (75:25).

### **Dades analítiques**

**Aspecte:** semi-sòlid marró

**Rendiment:** 27%

**R<sub>f</sub>:** 0,58 (hexà / acetat d'etil, 8:2)



RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ(ppm):

4.1.12 Preparació de  
(3a)

**Procediment general**

En un tub de vidre especial per a reaccions en un forn de microones, proveït del tap corresponent i d'un nucli d'agitació magnètica i, prèviament flamejat sota atmosfera d'argó, s'hi addiciona la (26) (0,100 g, 0,30 mmol, 1 eq) dissolta en 5,0 mL de THF (0,06 M). Seguidament, s'hi addiciona (0,060 g, 0,44 mmol, 1,1 eq), el 3-metilsalicilat de coure (I) (0,186 g, 0,87 mmol, 3 eq) i, finalment, el Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> en quantitat catalítica, tot sota atmosfera d'argó. La barreja resultant s'escalfa a 150 °C durant 27 hores.

**Final de reacció**

Transcorregut aquest temps i prèvia comprovació per CCF, s'hi addiciona acetat d'etil (10 mL) al cru de reacció i es renta amb hidròxid de sodi 2N (3 x 15 mL). Les fases orgàniques reunides s'assequen sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre, es filtren i s'evaporen a sequedat a pressió reduïda.

**Purificació**

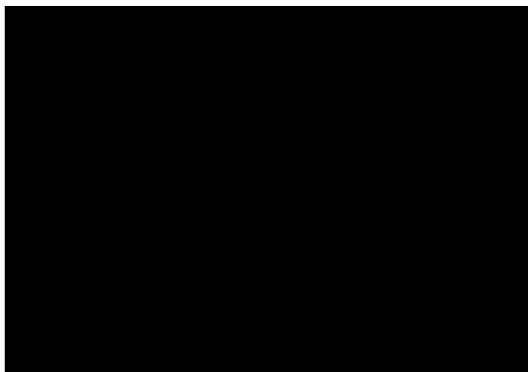
S'obté un semi-sòlid negre que s'utilitza a la següent etapa sense requerir purificació a l'obtenir-se amb una elevada puresa observada per CCF i per l'espectre d'RMN de protó.

## Dades analítiques

**Aspecte:** semi-sòlid negre

**Rendiment:** 23%

**R<sub>f</sub>:** 0,45 (hexà / acetat d'etil, 7:3)



**RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ(ppm):**

[Redacted NMR data]

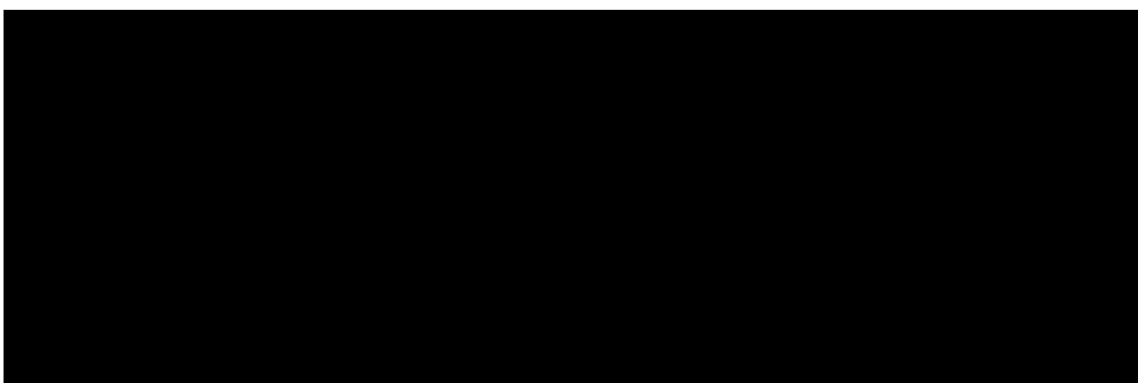
**HRMS (ESI):** Calculat per

[Redacted HRMS data]

### 4.1.13 Preparació de

[Redacted compound name]

(3b)



## Procediment general

En un tub de vidre especial per a reaccions en un forn de microones, proveït del tap corresponent i d'un nucli d'agitació magnètica i, prèviament flamejat sota atmosfera d'argó, s'hi addiciona [Redacted] (**27**) (0,100 g, 0,29 mmol, 1 eq) dissolta en 5,0 mL de THF (0,06 M). Seguidament, s'hi addiciona [Redacted]

(0,060 g, 0,44 mmol, 1,1 eq), el 3-metilsalicilat de coure (I) (0,186 g, 0,87 mmol, 3 eq) i, finalment, el Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> en quantitat catalítica, tot sota atmosfera d'argó. La barreja resultant s'escalfa al forn microones a 60 °C i a una pressió de 250 psi durant 30 minuts.

### **Final de reacció**

Transcorregut aquest temps i prèvia comprovació per CCF, s'hi addiciona acetat d'etil (10 mL) al cru de reacció i es renta amb hidròxid de sodi 2N (3 x 15 mL). Les fases orgàniques reunides s'assequen sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre, es filtren i s'evaporen a sequedat a pressió reduïda.

### **Purificació**

S'obté un sòlid marró que s'utilitza a la següent etapa sense requerir purificació a l'obtenir-se amb una elevada puresa observada per CCF i per l'espectre d'RMN de protó.

### **Dades analítiques**

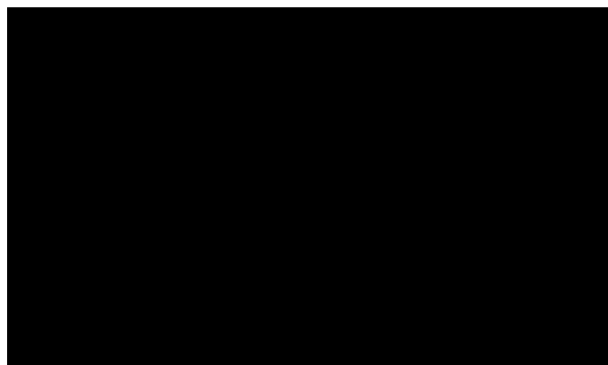
**Aspecte:** sòlid marró

**Rendiment:** 90%

**R<sub>f</sub>:** 0,69 (hexà / acetat d'etil, 8:2)

**Punt de fusió:** 153 - 154 °C (acetat d'etil)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>) v:** 



**RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ(ppm):** 

RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100,6 MHz) δ(ppm):

[REDACTED]

HRMS (ESI): Calculat per

4.1.14 Preparació de

[REDACTED] (5)

[REDACTED]

#### Procediment general

En un tub de vidre especial per reaccions en un forn de microones, proveït del tap corresponent i d'un nucli d'agitació magnètica i, prèviament flamejat sota atmosfera d'argó, s'hi addiciona la [REDACTED] (**47**) (0,080 g, 0,52 mmol, 1 eq) dissolta en 5,0 mL d'ACN (0,10 M). Seguidament, s'hi addiciona [REDACTED] (0,023 g, 0,57 mmol, 1,1 eq), l'aigua destil·lada (0,1 mL), el carbonat de sodi (0,033 g, 1,04 mmol, 2 eq) i el Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> en quantitat catalítica, tot sota atmosfera d'argó. La barreja resultant s'escalfa al forn microones a 60 °C i a una pressió de 250 psi durant 60 minuts.

#### Final de reacció

Transcorregut el temps i prèvia comprovació per CCF, s'hi addiciona acetat d'etil (10 mL) al cru de reacció i es renta amb hidròxid de sodi 2N (3 x 15 mL). Les fases orgàniques reunides s'assequen sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre, es filtren i s'evaporen a sequedat a pressió reduïda.



## Purificació

El cru de reacció es purifica mitjançant cromatografia de columna *Combi-Flash* R<sub>f</sub> proveïda d'un detector UV-*vis*. El producte desitjat elueix amb una barreja d'hexà / acetat d'etil de polaritat creixent (80:20).

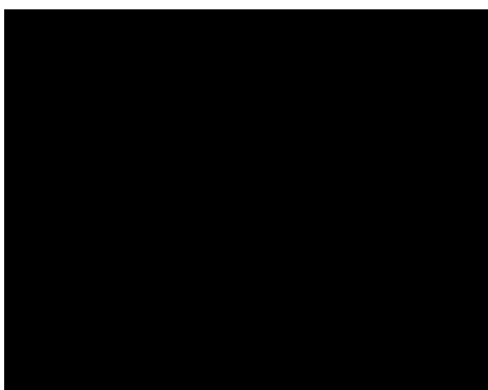
## Dades analítiques

**Aspecte:** sòlid groc

**Rendiment:** 20%

**R<sub>f</sub>:** 0,80 (hexà / acetat d'etil, 8:2)

**Punt de fusió:** 189 - 191 °C (acetat d'etil)



**RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ(ppm):**

[Redacted NMR data]

**HRMS (ESI):** Calculat per

[Redacted HRMS data]

#### 4.1.15 Preparació de [REDACTED]

[REDACTED] (6)

#### Procediment general

En un tub de vidre *pyrex*<sup>®</sup> especial per a reaccions de *cross-coupling* proveït de tap de rosca i d'una barra d'agitació magnètica i, prèviament flamejat sota atmosfera d'argó, s'hi addiciona la [REDACTED] (**48**) (0,080 g, 0,15 mmol, 1 eq) dissolta en 4,0 mL de DME (0,04 M). Seguidament, s'hi addiciona [REDACTED] (0,031 g, 0,16 mmol, 1,1 eq), l'aigua destil·lada (0,5 mL), el carbonat de sodi (0,032 g, 0,30 mmol, 2 eq) i el Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> en quantitat catalítica, tot sota atmosfera d'argó. La barreja resultant s'escalfa a 150 ± 10 °C i es deixa sota agitació constant durant 24 hores.

#### Final de reacció

Transcorregut el temps, s'hi addiciona acetat d'etil (20 mL) al cru de reacció i es renta amb hidròxid de sodi 2N (3 x 15 mL). Les fases orgàniques reunides s'assequen sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre, es filtren i s'evaporen a sequedat a pressió reduïda.

#### Purificació

El cru de reacció es purifica mitjançant cromatografia de columna *Combi-Flash* R<sub>f</sub> proveïda d'un detector UV-*vis*. El producte desitjat elueix amb una barreja d'hexà / acetat d'etil de polaritat creixent (80:20).

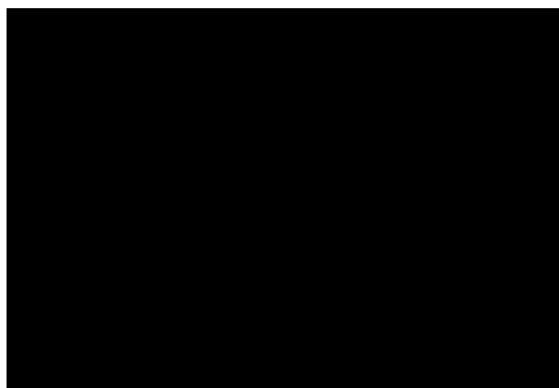
#### Dades analítiques

**Aspecte:** sòlid blanc

**Rendiment:** 84%

**R<sub>f</sub>:** 0,69 (hexà / acetat d'etil, 8:2)

**Punt de fusió:** 170 - 172 °C (acetat d'etil)



**RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ(ppm):**

[Redacted list of chemical shifts for <sup>1</sup>H NMR]

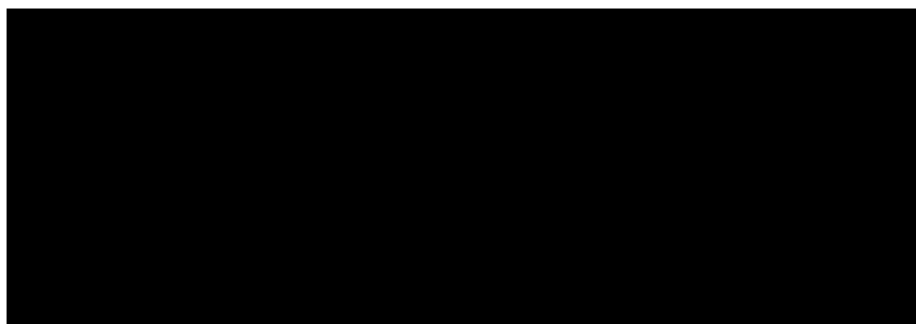
**RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100,6 MHz) δ(ppm):**

[Redacted list of chemical shifts for <sup>13</sup>C NMR]

**4.1.16 Preparació de**

[Redacted chemical name]

[Redacted] (7)



### **Procediment general**

A un matràs de 100 mL de capacitat i proveït d'un nucli d'agitació magnètica, s'hi addiciona el [REDACTED] (58) (0,111 g, 0,37 mmol, 1 eq) dissolt en 2 mL de DMF (0,18 M). Seguidament, s'hi addiciona un excés de metilamina (2,0 mL,  $\rho = 0,897 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ ). La barreja resultant es deixa reaccionar a temperatura de reflux durant 4 hores.

### **Final de reacció**

Transcorregut el temps, s'hi addiciona aigua destil·lada (20 mL) al cru de reacció i s'extreu amb èter etílic (3 x 15 mL). Les fases orgàniques reunides es renten amb aigua destil·lada (3 x 15 mL), s'assequen sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidre, es filtren i s'evaporen a sequedat a pressió reduïda.

### **Purificació**

El producte resultant es solubilitza en hexà i la dissolució obtinguda es porta a reflux i es recristal·litza amb acetat d'etil / metanol. La barreja es refreda a  $-20 \text{ }^\circ\text{C}$  durant 48 hores i, transcorregut aquest temps, s'obtenen uns cristalls grocs.

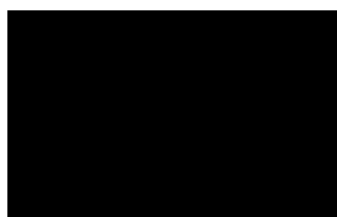
### **Dades analítiques**

**Aspecte:** sòlid groc

**Rendiment:** 25%

**R<sub>f</sub>:** 0,21 (hexà / acetat d'etil, 6:4)

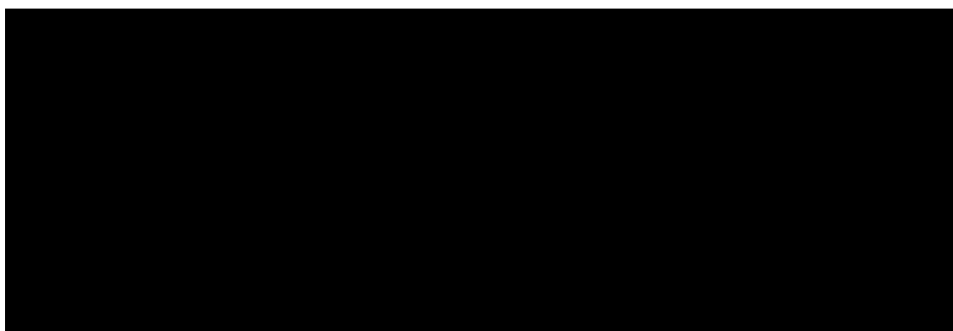
**Punt de fusió:** 98 - 100  $^\circ\text{C}$  (acetat d'etil)



**RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$ (ppm):** [REDACTED]

[REDACTED]

#### 4.1.17 Preparació de [REDACTED] [REDACTED] (8)



##### Procediment general

En un matràs de 100 mL de capacitat i proveït d'un nucli d'agitació magnètica, s'hi addiciona el [REDACTED] (8) (1,023 g, 3,38 mmol, 1 eq) dissolt en 6 mL de diclorometà (0,56 M). Seguidament, s'hi addiciona lentament la benzilamina (0,343 mL,  $\rho = 0,982 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ , 3,14 mmol, 1,5 eq). La barreja resultant es deixa reaccionar en agitació a temperatura de reflux durant 3 hores.

##### Final de reacció

Transcorregut el temps, s'hi addiciona aigua destil·lada (20 mL) al cru de reacció i s'extreu amb diclorometà (3 x 15 mL). Les fases orgàniques reunides s'assequen sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidre, es filtren i s'evaporen a sequedat a pressió reduïda.

##### Purificació

El cru de reacció es purifica mitjançant cromatografia de columna *Combi-Flash*  $R_f$  proveïda d'un detector UV-*vis*. El producte desitjat elueix amb una barreja d'hexà / acetat d'etil de polaritat creixent (25:75).

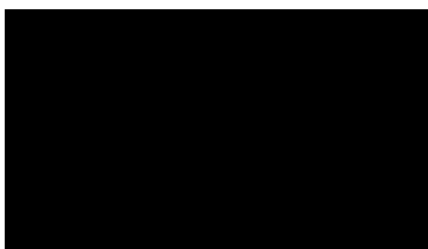
##### Dades analítiques

**Aspecte:** sòlid marró

**Rendiment:** 58%

**$R_f$ :** 0,25 (hexà / acetat d'etil, 7:3)

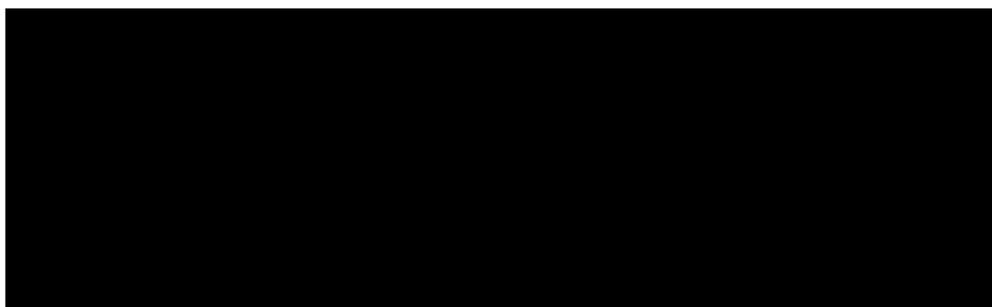
**Punt de fusió:** 102 - 104 °C (acetat d'etil)



RMN-<sup>1</sup>H (dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ(ppm): [redacted]  
[redacted]  
[redacted]

RMN-<sup>13</sup>C (dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>, 100,6 MHz) δ(ppm): [redacted]  
[redacted]  
[redacted]

#### 4.1.18 Preparació de [redacted] [redacted] (9)



#### Procediment general

A un matràs de 100 mL de capacitat s'hi addiciona la [redacted] (8) (0,049 g, 0,16 mmol, 1 eq) dissolta en una barreja de 40 mL d'etanol i 5 mL d'acetat d'etil. Seguidament, es transvasa la dissolució obtinguda a un matràs d'hidrogenació i s'hi afegeix una suspensió de Pd/C al 10% (0,005 g) en 5 mL d'acetat d'etil una gota d'HCl 37% (v/v). El matràs es deixa en agitació, a temperatura ambient i sotmès a una atmosfera d'H<sub>2</sub>.

#### Final de reacció

Transcorregudes 72 hores i, prèvia comprovació per CCF de la finalització de la reacció, es filtra el pal·ladi i la fase orgànica resultant s'evapora a sequedat a pressió reduïda.



### **Procediment general**

A un matràs de 50 mL de capacitat i proveït d'un nucli d'agitació magnètica, s'hi addiciona la [REDACTED] (**63**) (0,020 g, 0,05 mmol, 1 eq) dissolta en 4 mL d'etanol (0,01 M). Seguidament, s'hi addiciona un excés d'hidròxid sòdic 2N (15 mL) i la barreja resultant es deixa reaccionar a temperatura ambient durant 48 hores.

### **Final de reacció**

Transcorregut el temps, s'evapora l'etanol amb l'ajut del buit i amb el bany del rotavapor a 50 °C. A continuació, s'hi addiciona aigua destil·lada (15 mL) al cru de reacció i s'extreu amb diclorometà (3 x 15 mL). Les fases orgàniques reunides s'assequen sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre, es filtren i s'evaporen a sequedat a pressió reduïda.

### **Purificació**

El cru de reacció es purifica mitjançant cromatografia de columna de gel de sílice emprant barreges d'hexà i acetat d'etil com a eluents. El producte desitjat elueix amb una barreja d'hexà / acetat d'etil de polaritat creixent (60:40).

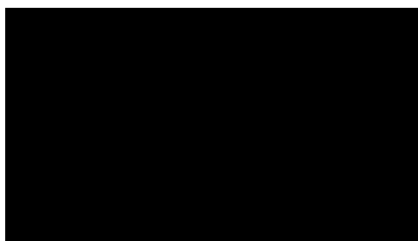
### **Dades analítiques**

**Aspecte:** sòlid taronja

**Rendiment:** 57%

**R<sub>f</sub>:** 0,10 (hexà / acetat d'etil, 5:5)

**Punt de fusió:** 106 - 108 °C (acetat d'etil)



**RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ(ppm):** [REDACTED]

[REDACTED]



#### 4.1.20 Preparació de [REDACTED] [REDACTED] (11)

##### Procediment general

En un matràs de 100 mL de capacitat i proveït d'un nucli d'agitació magnètica, s'hi addiciona [REDACTED] (**58**) (0,500 g, 1,65 mmol, 1 eq) dissolt en 10 mL de DMF (0,16 M). Seguidament, s'hi addiciona [REDACTED] (0,413 mL,  $\rho = 0,965 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ , 3,29 mmol, 1,5 eq). La barreja resultant es deixa reaccionar en agitació a temperatura de reflux durant 24 hores.

##### Final de reacció

Transcorregut el temps, s'hi addiciona aigua destil·lada (20 mL) al cru de reacció i s'extreu amb èter etílic (3 x 15 mL). Les fases orgàniques reunides es renten amb aigua destil·lada (3 x 15 mL), s'assequen sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidre, es filtren i s'evaporen a sequedat a pressió reduïda.

##### Purificació

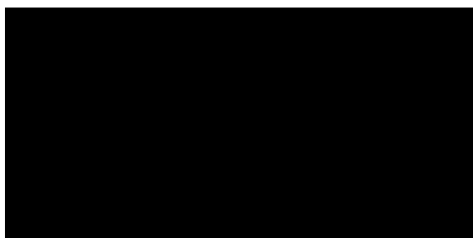
El cru de reacció es purifica mitjançant cromatografia de columna *Combi-Flash*  $R_f$  proveïda d'un detector UV-vis. El producte desitjat elueix amb una barreja d'hexà / acetat d'etil de polaritat creixent (55:45).

##### Dades analítiques

**Aspecte:** semi-sòlid marró

**Rendiment:** 62%

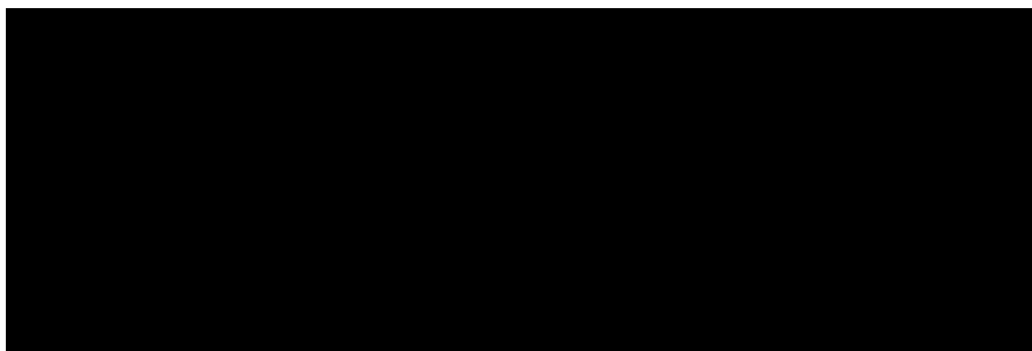
**$R_f$ :** 0,2 (hexà / acetat d'etil, 5:5)



RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ(ppm): [redacted]  
[redacted]  
[redacted]

HRMS (ESI+): Calculat per a [redacted]

#### 4.1.21 Preparació de [redacted] [redacted] (12a)



#### Procediment general

A un matràs de 100 mL de capacitat i proveït d'un nucli d'agitació magnètica, s'hi addiciona el [redacted] (**58**) (0,475 g, 1,57 mmol, 1 eq) dissolt en 10 mL de DMF (0,16 M). Seguidament, s'hi addiciona lentament la [redacted] (0,630 mL, ρ = 0,827 g·cm<sup>-3</sup>, 4,48 mmol, 1,5 eq). La barreja resultant es deixa reaccionar a temperatura de reflux durant 24 hores.

#### Final de reacció

Transcorregut el temps, s'hi addiciona aigua destil·lada (20 mL) al cru de reacció i s'extreu amb èter etílic (3 x 15 mL). Les fases orgàniques reunides es renten amb aigua destil·lada (3 x 15 mL), s'assequen sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre, es filtren i s'evaporen a sequedat a pressió reduïda.

## Purificació

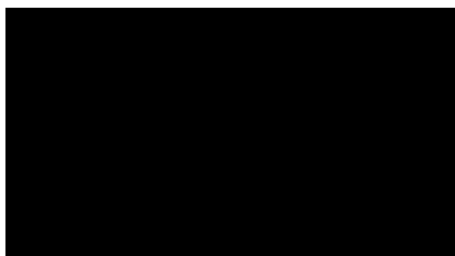
El cru de reacció es purifica mitjançant cromatografia de columna *Combi-Flash* R<sub>f</sub> proveïda d'un detector UV-*vis*. El producte desitjat elueix amb una barreja d'hexà / acetat d'etil de polaritat creixent (20:80).

## Dades analítiques

**Aspecte:** oli marró

**Rendiment:** 48%

**R<sub>f</sub>:** 0,25 (hexà / acetat d'etil, 5:5)



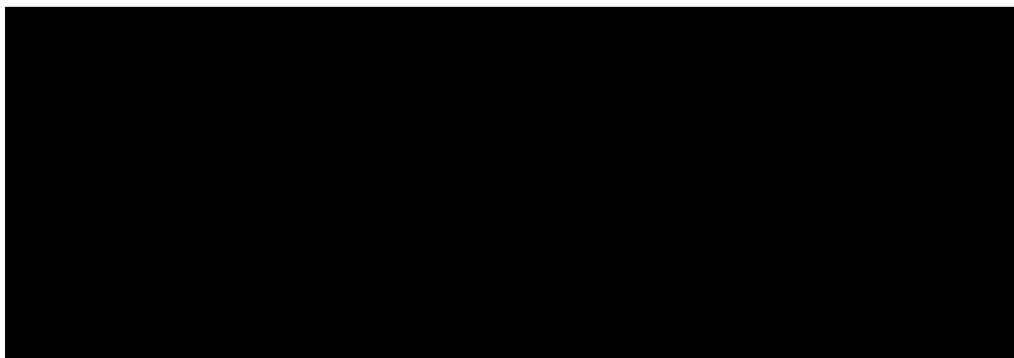
**RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ(ppm):** [redacted]

[redacted]

**HRMS (ESI+):** Calculat per a [redacted]

**4.1.22 Preparació de** [redacted]

[redacted] (13)



## Procediment general

A un matràs de 100 mL de capacitat i proveït d'un nucli d'agitació magnètica, s'hi addiciona el [REDACTED] (**66**) (0,600 g, 2,10 mmol, 1 eq) dissolt en 10 mL de DMF (0,21 M). Seguidament, s'hi afegeix lentament la [REDACTED] (0,500 mL,  $\rho = 0,982 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ , 4,58 mmol, 2,18 eq). La barreja resultant es deixa reaccionar a una temperatura de  $60 \pm 10 \text{ }^\circ\text{C}$  durant 3 hores.

## Final de reacció

Transcorregut el temps i, prèvia comprovació per CCF de la finalització de la reacció, s'hi addiciona aigua destil·lada (20 mL) al cru de reacció i s'extreu amb èter etílic (3 x 15 mL). Les fases orgàniques reunides es renten amb aigua destil·lada (3 x 15 mL), s'assequen sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidre, es filtren i s'evaporen a sequedat a pressió reduïda.

## Purificació

El producte resultant es solubilitza en hexà i la dissolució obtinguda s'escalfa a reflux i es recristal·litza amb acetat d'etil obtenint-se uns cristalls incolor.

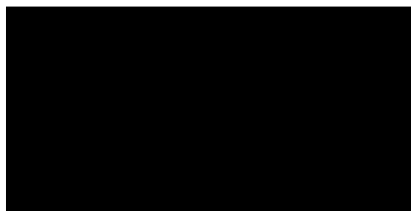
## Dades analítiques

**Aspecte:** Sòlid cristal·lí incolor

**Rendiment:** 49%

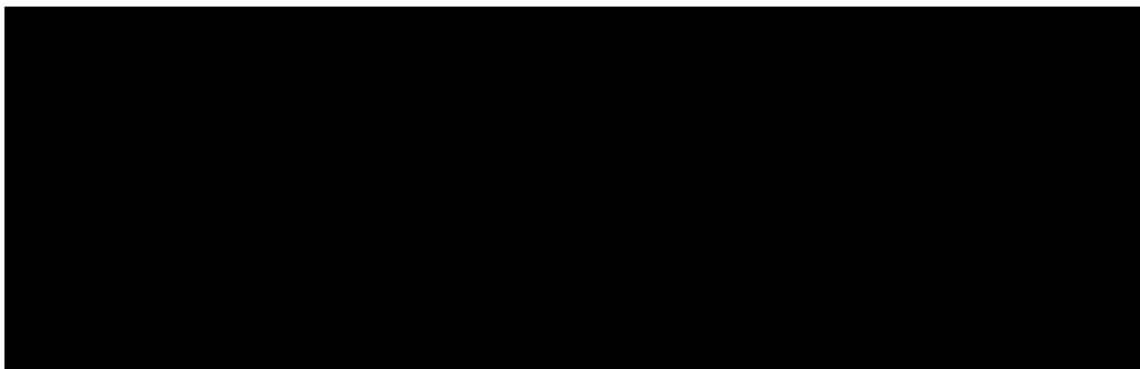
**R<sub>f</sub>:** 0,77 (hexà / acetat d'etil, 7:3)

**Punt de fusió:** 97 - 99 °C (acetat d'etil)



**RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$ (ppm):** 2,52 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-Ar); 4,76 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-N); 7,29 (d,  $J = 4,8 \text{ Hz}$ , 2H, H-2, H-6); 7,45-7,48 (m, 2H, H-3, H-5); 7,81-7,83 (m, 1H, H-4); 8,46 (s, 1H, H-2)

#### 4.1.23 Preparació de [REDACTED] (14a)



##### Procediment general

En un matràs de 100 mL de capacitat i proveït d'un nucli d'agitació magnètica, es disposa l'oxindole (0,100 g, 0,75 mmol, 1 eq) dissolt en 10 mL d'etanol (0,07 M). Seguidament, s'hi afegeix lentament el [REDACTED] (0,081 mL,  $\rho = 1,15 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ , 0,75 mmol, 1 eq) i la piperidina (0,03 mL,  $\rho = 0,862 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ , 0,30 mmol, 0,4 eq) en quantitat catalítica. La barreja resultant es deixa en agitació a temperatura de reflux durant 5 hores.

##### Final de reacció

Transcorregut el temps, s'evapora l'etanol a pressió reduïda i, al cru de reacció resultant, se li addiciona aigua destil·lada (20 mL) i s'extreu amb acetat d'etil (3 x 20 mL). Les fases orgàniques reunides s'assequen sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidre, es filtren i s'evaporen a sequedat a pressió reduïda.

##### Purificació

S'obté un sòlid groc que correspon a una barreja d'isòmers del producte desitjat, essent l'isòmer *E* el majoritari. La barreja resultant s'utilitza a la següent etapa sense requerir purificació a l'obtenir-se amb una elevada puresa observada per CCF i per l'espectre d'RMN de protó.

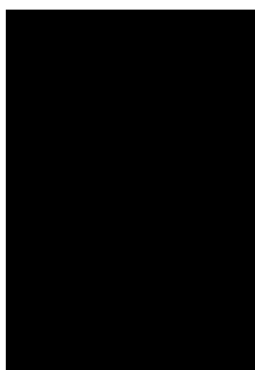
##### Dades analítiques

**Aspecte:** sòlid groc

**Rendiment:** 100%

**R<sub>f</sub>:** 0,56 (hexà / acetat d'etil, 5:5)

**Punt de fusió:** 124-126 °C (acetat d'etil)

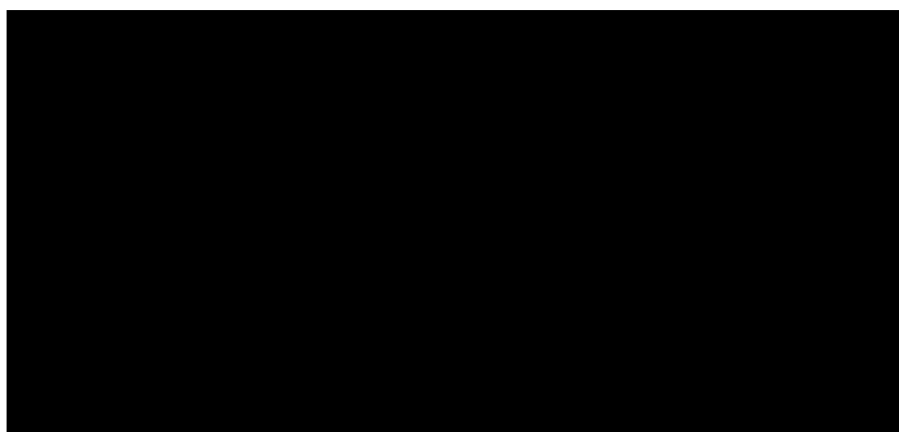


**RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ(ppm):**

[Redacted chemical shift data]

D'acord amb les dades espectrals, es confirma que es tracta de l'isòmer (*E*).

#### 4.1.24 Preparació de [Redacted] (14b)



#### Procediment general

En un matràs de 100 mL de capacitat i proveït d'un nucli d'agitació magnètica, s'hi disposa la barreja [Redacted] (14a) (0,060 g, 0,40 mmol, 1 eq) dissolta en 2 mL de DMF (0,03 M). A continuació, s'hi afegeix l'hidrur de sodi (0,010 g, 0,41 mmol, 1,2 eq), prèviament rentat amb hexà i, seguidament, un excés de iodur de metil (0,500 mL,  $\rho = 2,28 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ , 8,03 mmol). La barreja resultant es deixa en agitació a temperatura ambient durant 36 hores.

### Final de reacció

Transcorregut el temps i, prèvia comprovació per CCF de la finalització de la reacció, s'hi addiciona aigua destil·lada (20 mL) al cru de reacció i s'extreu amb èter etílic (3 x 15 mL). Les fases orgàniques reunides es renten amb aigua destil·lada (3 x 15 mL), s'assequen sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre, es filtren i s'evaporen a sequedat a pressió reduïda.

### Purificació

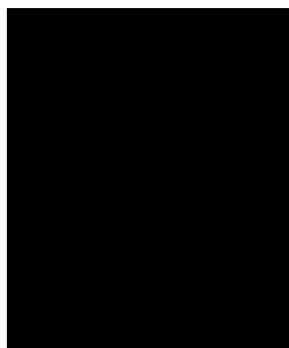
S'obté un semi-sòlid groc que correspon a la barreja d'isòmers del producte desitjat i que s'utilitza a la següent etapa sense requerir purificació a l'obtenir-se amb una elevada puresa observada per CCF i per l'espectre d'RMN de protó.

### Dades analítiques

**Aspecte:** semi-sòlid groc

**Rendiment:** 93%

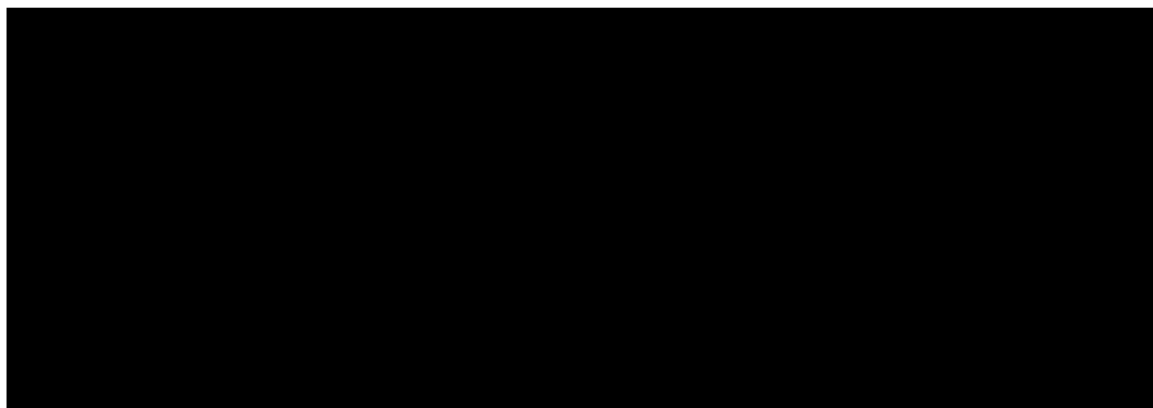
**R<sub>f</sub>:** 0,57 (hexà / acetat d'etil, 5:5)



**RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ(ppm):**

[Redacted chemical shift data]

#### 4.1.25 Preparació de [REDACTED] (15a)



##### Procediment general

En un matràs de 100 mL de capacitat i proveït d'un nucli d'agitació magnètica, es disposa l'oxindole (0,100 g, 0,75 mmol, 1 eq) dissolt en 10 mL d'etanol (0,07 M). Seguidament, s'hi afegeix el [REDACTED] (0,095 g, 0,68 mmol, 1 eq) i la piperidina (0,03 mL,  $\rho = 0,862 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ , 0,30 mmol, 0,4 eq) en quantitat catalítica. La barreja resultant es deixa en agitació a temperatura de reflux del dissolvent durant 5 hores.

##### Final de reacció

Transcorregut el temps, s'evapora l'etanol a pressió reduïda i, al cru de reacció resultant, se li addiciona aigua destil·lada (20 mL) i s'extreu amb acetat d'etil (3 x 20 mL). Les fases orgàniques reunides s'assequen sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidre, es filtren i s'evaporen a sequedat a pressió reduïda.

##### Purificació

S'obté un sòlid marró que correspon a una barreja d'isòmers del producte desitjat, essent l'isòmer *E* el majoritari. La barreja resultant s'utilitza a la següent etapa sense requerir purificació a l'obtenir-se amb una elevada puresa observada per CCF i per l'espectre d'RMN de protó.

##### Dades analítiques

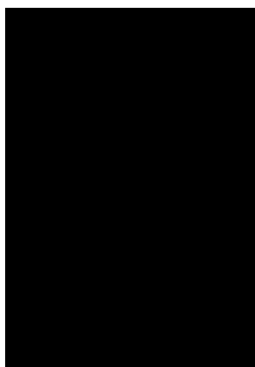
**Aspecte:** sòlid marró

**Rendiment:** 100%

**R<sub>f</sub>:** 0,75 (hexà / acetat d'etil, 5:5)



**Punt de fusió:** 133-135 °C (acetat d'etil)



**RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ(ppm):**

[Redacted NMR data]

#### 4.1.26 Preparació de [Redacted] (15b)

[Redacted synthesis procedure]

#### Procediment general

En un matràs de 100 mL de capacitat i proveït d'un nucli d'agitació magnètica, s'hi addiciona la barreja [Redacted] (15a) (0,086 g, 0,34 mmol, 1 eq) dissolta en 5 mL de DMF (0,07 M). A continuació, s'hi afegeix l'hidrur de sodi (0,020 g, 0,83 mmol, 1,5 eq), prèviament rentat amb hexà, seguidament, s'hi addiciona un excés de iodur de metil (0,100 mL,  $\rho = 2,28 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ , 1,61 mmol) i, finalment, el carbonat de dimetil (0,030 mL,  $\rho = 1,07 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ , 0,36 mmol, 1 eq). La barreja resultant es deixa en agitació a temperatura ambient durant 48 hores.

### Final de reacció

Transcorregut el temps i, prèvia comprovació per CCF de la finalització de la reacció, s'hi addiciona aigua destil·lada (20 mL) al cru de reacció i s'extreu amb èter etílic (3 x 15 mL). Les fases orgàniques reunides es renten amb aigua destil·lada (3 x 15 mL), s'assequen sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidre, es filtren i s'evaporen a sequedat a pressió reduïda.

### Purificació

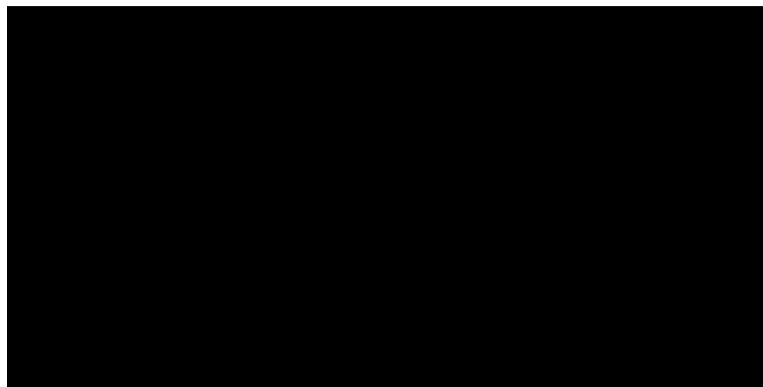
S'obté un semi-sòlid marró que correspon a la barreja d'isòmers del producte desitjat i que s'utilitza a la següent etapa sense requerir purificació a l'obtenir-se amb una elevada puresa observada per CCF i per l'espectre d'RMN de protó.

### Dades analítiques

**Aspecte:** semi-sòlid marró

**Rendiment:** 86%

**R<sub>f</sub>:** 0,77 (hexà / acetat d'etil, 5:5)

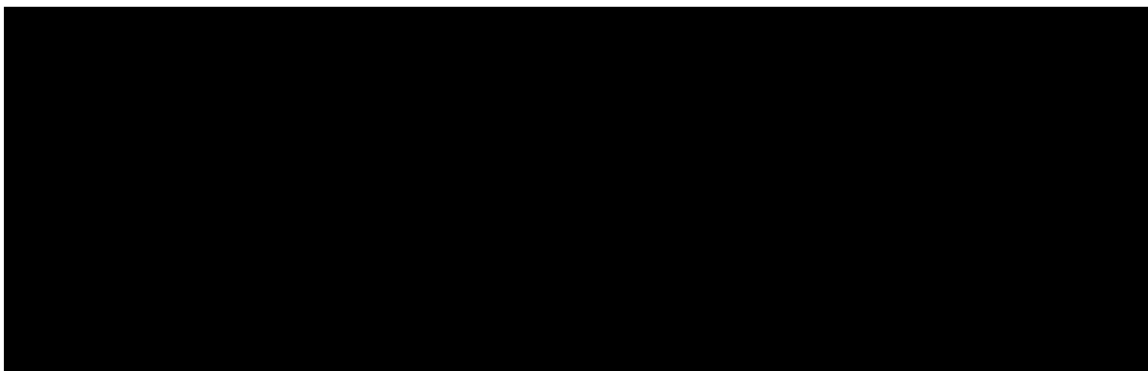


**RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ(ppm):**

[Redacted]

[Redacted]

#### 4.1.27 Preparació de [REDACTED] (16b)



##### Procediment general

En un matràs de 100 mL de capacitat i proveït d'un nucli d'agitació magnètica, s'hi disposa la barreja [REDACTED] (16a) (0,096 g, 0,36 mmol, 1 eq) dissolta en 5 mL de DMF (0,07 M). A continuació, s'hi afegeix l'hidrur de sodi (0,022 g, 0,92 mmol, 1,5 eq), prèviament rentat amb hexà i, seguidament, un excés de iodur de metil (0,200 mL,  $\rho = 2,28 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ , 4,01 mmol). La barreja resultant es deixa en agitació a temperatura ambient durant 48 hores.

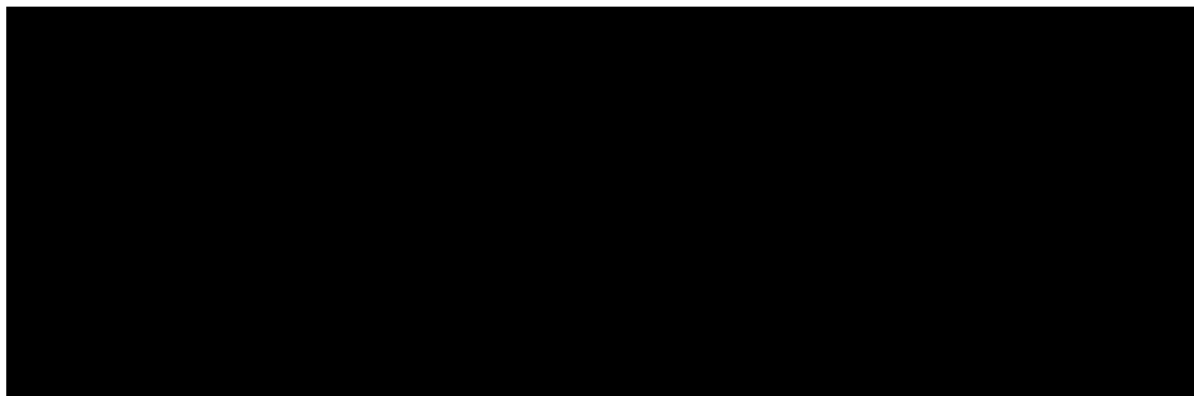
##### Final de reacció

Transcorregut el temps i, prèvia comprovació per CCF de la finalització de la reacció, s'hi addiciona aigua destil·lada (20 mL) al cru de reacció i s'extreu amb èter etílic (3 x 15 mL). Les fases orgàniques reunides es renten amb aigua destil·lada (3 x 15 mL), s'assequen sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidre, es filtren i s'evaporen a sequedat a pressió reduïda.

##### Purificació

S'obté un sòlid taronja que no correspon al producte desitjat sinó que correspon a la barreja d'isòmers del producte de partida.

#### 4.1.28 Preparació de [REDACTED] (16a)



##### Procediment general

En un matràs de 100 mL de capacitat i proveït d'un nucli d'agitació magnètica, s'hi disposa l'oxindole (0,080 g, 0,60 mmol, 1 eq) dissolt en 10 mL d'etanol (0,06 M). Seguidament, s'hi afegeix el [REDACTED] (0,082 g, 0,54 mmol, 1 eq) i la piperidina (0,03 mL,  $\rho = 0,862 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ , 0,30 mmol, 0,4 eq) en quantitat catalítica. La barreja resultant es deixa en agitació a temperatura de reflux del dissolvent durant 5 hores.

##### Final de reacció

Transcorregut el temps, s'evapora l'etanol a pressió reduïda i, al cru de reacció resultant, se li addiciona aigua destil·lada (20 mL) i s'extreu amb acetat d'etil (3 x 20 mL). Les fases orgàniques reunides s'assequen sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidre, es filtren i s'evaporen a sequedat a pressió reduïda.

##### Purificació

S'obté un sòlid taronja que correspon a una barreja d'isòmers del producte desitjat, essent l'isòmer *E* el majoritari. La barreja resultant s'utilitza a la següent etapa sense requerir purificació a l'obtenir-se amb una elevada puresa observada per CCF i per l'espectre d'RMN de protó.

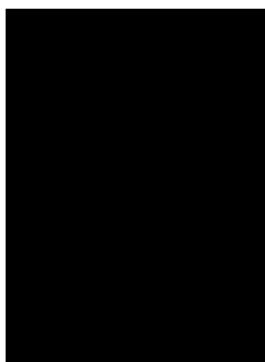
##### Dades analítiques

**Aspecte:** sòlid taronja

**Rendiment:** 88%

**R<sub>f</sub>:** 0,44 (hexà / acetat d'etil, 5:5)

**Punt de fusió:** 245-247 °C (acetat d'etil)



**RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ(ppm):**

[Redacted]

**RMN-<sup>13</sup>C (dmsó-d<sub>6</sub>, 75.5 MHz) δ(ppm):**

[Redacted]

**IR (film) ν (cm<sup>-1</sup>):**

[Redacted]

**4.1.29 Preparació de [Redacted] (17a)**

[Redacted]

**Procediment general**

En un matràs de 100 mL de capacitat i proveït d'un nucli d'agitació magnètica, s'hi disposa l'oxindole (0,100 g, 0,75 mmol, 1 eq) dissolt en 10 mL d'etanol (0,07 M). Seguidament, s'hi afegeix lentament el [REDACTED] (0,147 g, 0,75 mmol, 1 eq) i la piperidina (0,03 mL,  $\rho = 0,862 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ , 0,30 mmol, 0,4 eq) en quantitat catalítica. La barreja resultant es deixa en agitació a temperatura de reflux del dissolvent durant 5 hores.

### **Final de reacció**

Transcorregut el temps, s'evapora l'etanol a pressió reduïda i, al cru de reacció resultant, se li addiciona aigua destil·lada (20 mL) i s'extreu amb acetat d'etil (3 x 20 mL). Les fases orgàniques reunides s'assequen sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidre, es filtren i s'evaporen a sequedat a pressió reduïda.

### **Purificació**

S'obté un sòlid groc que correspon a una barreja d'isòmers del producte desitjat, essent l'isòmer *E*, el majoritari. La barreja resultant s'utilitza a la següent etapa sense requerir purificació a l'obtenir-se amb una elevada puresa observada per CCF i per l'espectre d'RMN de protó.

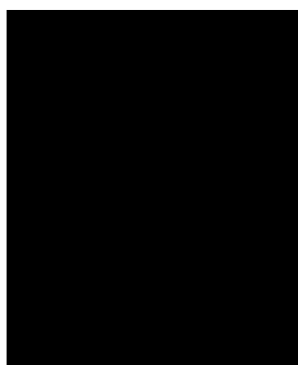
### **Dades analítiques**

**Aspecte:** sòlid groc

**Rendiment:** 98%

**R<sub>f</sub>:** 0,13 (hexà / acetat d'etil, 5:5)

**Punt de fusió:** 129-131 °C (èter etílic)



RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ(ppm):

4.1.30 Preparació de  
(17b)

**Procediment general**

En un matràs de 100 mL de capacitat i proveït d'un nucli d'agitació magnètica, s'hi addiciona la barreja (17a) (0,150 g, 0,48 mmol, 1 eq) dissolta en 5 mL de DMF (0,1 M). A continuació, s'hi afegeix l'hidrur de sodi (0,010 g, 0,42 mmol, 1,5 eq), prèviament rentat amb hexà i, seguidament, un excés de iodur de metil (0,500 mL,  $\rho = 2,28 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ , 8,03 mmol). La barreja resultant es deixa en agitació a temperatura ambient durant 48 hores.

**Final de reacció**

Transcorregut el temps i, prèvia comprovació per CCF de la finalització de la reacció, s'hi addiciona aigua destil·lada (20 mL) al cru de reacció i s'extreu amb èter etílic (3 x 15 mL). Les fases orgàniques reunides es renten amb aigua destil·lada (3 x 15 mL), s'assequen sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre, es filtren i s'evaporen a sequedat a pressió reduïda.

**Purificació**

S'obté un sòlid groc que correspon a la barreja d'isòmers del producte desitjat i que s'utilitza a la següent etapa sense requerir purificació a l'obtenir-se amb una elevada puresa observada per CCF i per l'espectre d'RMN de protó.

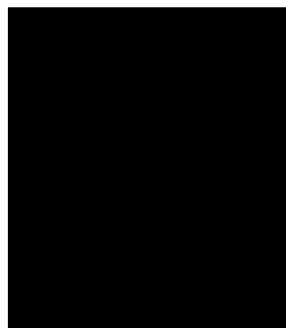
**Dades analítiques**

**Aspecte:** sòlid groc

**Rendiment:** 83%

**R<sub>f</sub>:** 0,26 (hexà / acetat d'etil, 5:5)

**Punt de fusió:** 161 - 163 °C (èter etílic)



**RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ(ppm):**

[Redacted NMR data]

#### 4.1.31 Preparació de [Redacted] (18a)

[Redacted procedure text]

##### Procediment general

En un matràs de 100 mL de capacitat i proveït d'un nucli d'agitació magnètica, s'hi addiciona l'oxindole (0,080 g, 0,60 mmol, 1 eq) dissolt en 10 mL d'etanol (0,06 M). A continuació, s'hi afegeix [Redacted] (0,054 mL,  $\rho = 1,226 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ , 0,59 mmol, 1,1 eq) i la piperidina (0,03 mL,  $\rho = 0,862 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ , 0,30 mmol, 0,4 eq) en quantitat catalítica. La barreja resultant es deixa en agitació a temperatura de reflux del dissolvent durant 5 hores.

##### Final de reacció



Transcorregut el temps, s'evapora l'etanol a pressió reduïda i, al cru de reacció resultant, se li addiciona aigua destil·lada (20 mL) i s'extreu amb acetat d'etil (3 x 20 mL). Les fases orgàniques reunides s'assequen sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre, es filtren i s'evaporen a sequedat a pressió reduïda.

### **Purificació**

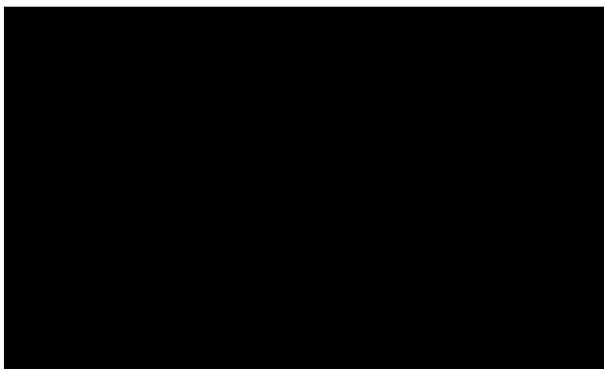
S'obté un semi-sòlid marró que correspon a una barreja d'isòmers del producte desitjat, essent l'isòmer *E* el majoritari. La barreja resultant s'utilitza a la següent etapa sense requerir purificació a l'obtenir-se amb una elevada puresa observada per CCF i per l'espectre d'RMN de protó.

### **Dades analítiques**

**Aspecte:** semi-sòlid marró

**Rendiment:** 81%

**R<sub>f</sub>:** 0,72 (hexà / acetat d'etil, 5:5)



Isòmer (*E*):

**RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ(ppm):**

[Redacted NMR data]

Isòmer (*Z*):

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ(ppm):

[REDACTED]

#### 4.1.32 Preparació de [REDACTED] (18b)

[REDACTED]

##### Procediment general

A un matràs de 100 mL de capacitat i proveït d'un nucli d'agitació magnètica, s'hi addiciona la barreja [REDACTED] (18a) (0,182 g, 0,80 mmol, 1 eq) dissolta en 2 mL de DMF (0,4 M). A continuació, s'hi afegeix l'hidrur de sodi (0,047 g, 1,96 mmol, 1,5 eq), prèviament rentat amb hexà i, seguidament, un excés de iodur de metil (0,500 mL, ρ = 2,28 g·cm<sup>-3</sup>, 8,03 mmol). La barreja resultant es deixa en agitació a temperatura ambient durant 48 hores.

##### Final de reacció

Transcorregut el temps i, prèvia comprovació per CCF de la finalització de la reacció, s'hi addiciona aigua destil·lada (20 mL) al cru de reacció i s'extreu amb èter etílic (3 x 15 mL). Les fases orgàniques reunides es renten amb aigua destil·lada (3 x 15 mL), s'assequen sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre, es filtren i s'evaporen a sequedat a pressió reduïda.

##### Purificació

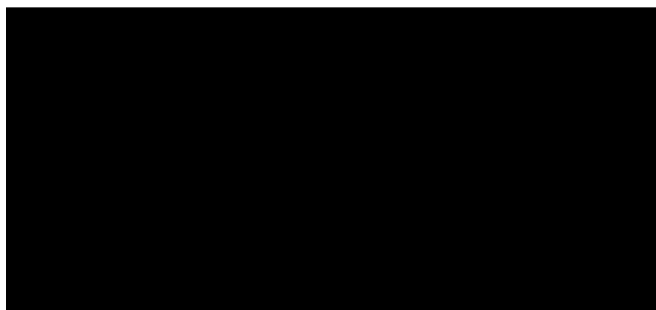
El cru de reacció es purifica mitjançant cromatografia de columna *Combi-Flash* R<sub>f</sub> proveïda d'un detector UV-*vis*. El producte desitjat elueix amb una barreja d'hexà / acetat d'etil de polaritat creixent (90:10).

## Dades analítiques

**Aspecte:** oli groc

**Rendiment:** 60%

**R<sub>f</sub>:** 0,87 (hexà / acetat d'etil, 5:5)



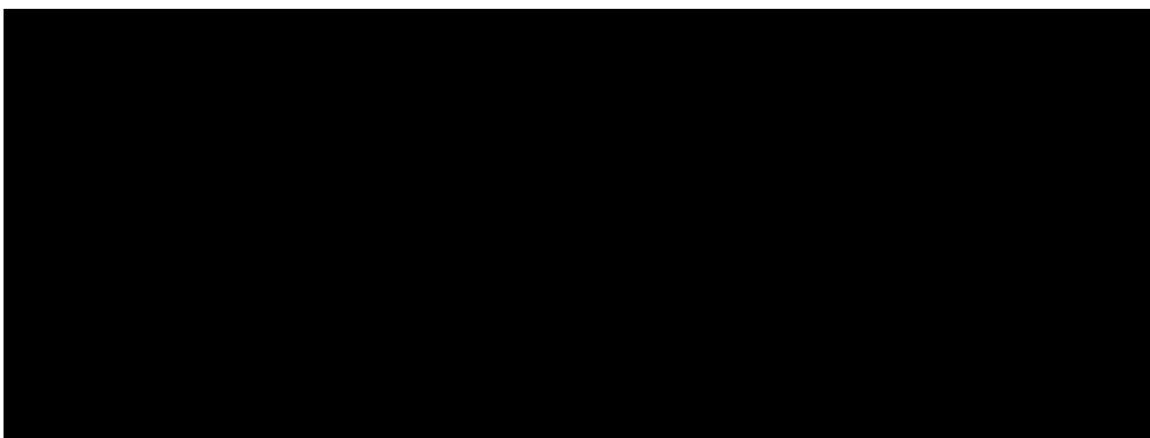
**RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ(ppm):**

[Redacted chemical shift data]

L'isòmer (*E*), és el majoritari.

### 4.1.33 Preparació de [Redacted] (19a)

#### Mètode 1:



## Procediment general

En un matràs de 100 mL de capacitat i proveït d'un nucli d'agitació magnètica, s'hi disposa l'oxindole (0,200 g, 1,50 mmol, 1 eq) dissolt en 10 mL d'etanol (0,15 M). A

continuació, s'hi afegeix [redacted] (0,284 g, 1,5 mmol, 1 eq) i la piperidina (0,03 mL,  $\rho = 0,862 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ , 0,30 mmol, 0,4 eq) en quantitat catalítica. La barreja resultant es deixa en agitació a temperatura de reflux del dissolvent durant 5 hores.

### **Final de reacció**

Transcorregut el temps, s'evapora l'etanol a pressió reduïda i, al cru de reacció resultant, se li addiciona aigua destil·lada (20 mL) i s'extreu amb acetat d'etil (3 x 20 mL). Les fases orgàniques reunides s'assequen sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidre, es filtren i s'evaporen a sequedat a pressió reduïda.

### **Purificació**

S'obté un sòlid negre que correspon a una barreja d'isòmers del producte desitjat, essent l'isòmer *E* el majoritari, en la proporció (*E*)/(*Z*), 6:1. La barreja resultant s'utilitza a la següent etapa sense requerir purificació a l'obtenir-se amb una elevada puresa observada per CCF i per l'espectre d'RMN de protó.

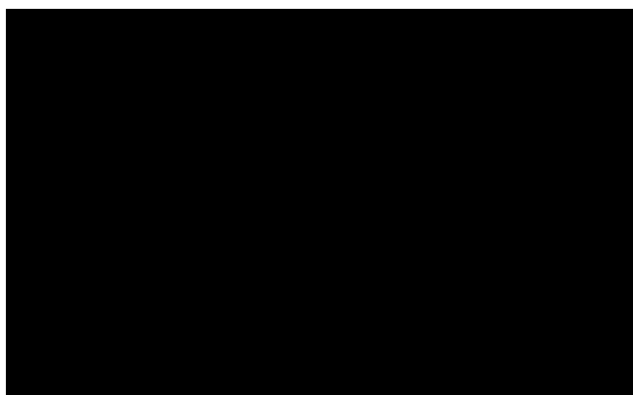
### **Dades analítiques**

**Aspecte:** sòlid negre escumós

**Rendiment:** 90%

**R<sub>f</sub>:** 0,82 (hexà / acetat d'etil, 5:5)

**Punt de fusió:** 140-142 °C (toluè)



**RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$ (ppm):** [redacted]



a la següent etapa sense requerir purificació a l'obtenir-se amb una elevada puresa observada per CCF i per l'espectre d'RMN de protó.

### Dades analítiques

**Aspecte:** sòlid negre escumós

**Rendiment:** 96%

**R<sub>f</sub>:** 0,82 (hexà / acetat d'etil, 5:5)

**Punt de fusió:** 140-142 °C (toluè)

**RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ(ppm):** [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

L'isòmer (*E*), és el majoritari.

**4.1.34 Preparació de** [REDACTED]

[REDACTED] (**19b**)

[REDACTED]

### Procediment general

En un matràs de 100 mL de capacitat i proveït d'un nucli d'agitació magnètica, s'hi addiciona la barreja [REDACTED] (**19b**) (0,200 g, 0,66 mmol, 1 eq) dissolta en 5 mL de DMF (0,13 M). A continuació, s'hi afegeix l'hidrur de sodi (0,014 g, 0,58 mmol, 1,5 eq), prèviament rentat amb hexà i, seguidament, un excés de iodur de metil (0,500 mL,  $\rho = 2,28 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ , 8,03 mmol). La barreja resultant es deixa en agitació a temperatura ambient durant 48 hores.

### Final de reacció

Transcorregut el temps i, prèvia comprovació per CCF de la finalització de la reacció, s'hi addiciona aigua destil·lada (20 mL) al cru de reacció i s'extreu amb èter etílic (3 x 15 mL). Les fases orgàniques reunides es renten amb aigua destil·lada (3 x 15 mL), s'assequen sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre, es filtren i s'evaporen a sequedat a pressió reduïda.

### Purificació

S'obté un sòlid taronja que correspon a la barreja d'isòmers del producte desitjat i que s'utilitza a la següent etapa sense requerir purificació a l'obtenir-se amb una elevada puresa observada per CCF i per l'espectre d'RMN de protó.

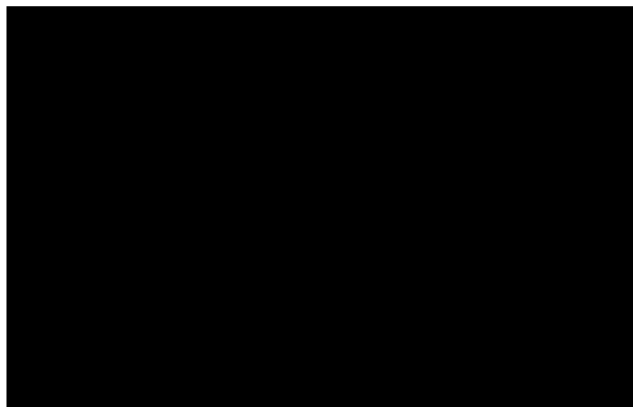
### Dades analítiques

**Aspecte:** sòlid taronja

**Rendiment:** 49%

**R<sub>f</sub>:** 0,86 (hexà / acetat d'etil, 5:5)

**Punt de fusió:** 164 - 166 °C (èter etílic)



**RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ(ppm):**

[Redacted NMR data]

**4.1.35 Preparació de [Redacted] (20a)**

### **Procediment general**

A un matràs de 100 mL de capacitat i proveït d'un nucli d'agitació magnètica, s'hi addiciona l'oxindole (0,100 g, 0,75 mmol, 1 eq) dissolt en 5 mL de toluè (0,15 M). Seguidament, s'hi afegeix lentament el [REDACTED] (0,109 mL,  $\rho = 1,12 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ , 0,90 mmol, 1,2 eq) i la piperidina (0,03 mL,  $\rho = 0,862 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ , 0,30 mmol, 0,4 eq) en quantitat catalítica. La barreja resultant es deixa en agitació a temperatura de reflux del dissolvent durant 5 hores.

### **Final de reacció**

Transcorregut el temps, s'evapora el toluè a pressió reduïda i, al cru de reacció resultant, se li addiciona aigua destil·lada (20 mL) i s'extreu amb acetat d'etil (3 x 20 mL). Les fases orgàniques reunides s'assequen sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidre, es filtren i s'evaporen a sequedat a pressió reduïda.

### **Purificació**

S'obté un semi-sòlid taronja que correspon a una barreja d'isòmers del producte desitjat, essent l'isòmer *E* el majoritari. La barreja resultant s'utilitza a la següent etapa sense requerir purificació a l'obtenir-se amb una elevada puresa observada per CCF i per l'espectre d'RMN de protó.

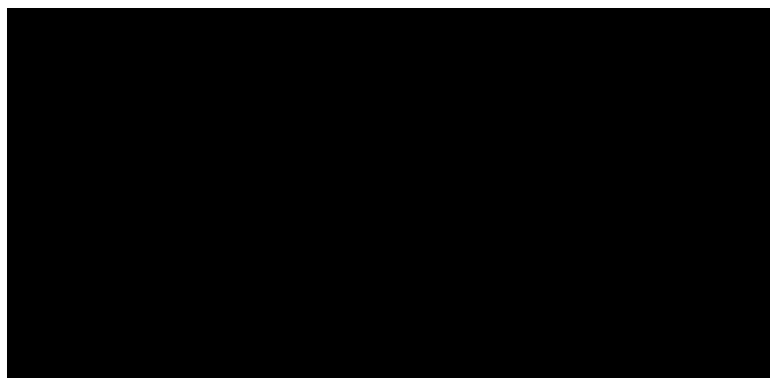
### **Dades analítiques**

**Aspecte:** semi-sòlid taronja

**Rendiment:** 98%

**R<sub>f</sub>:** 0,43 (hexà / acetat d'etil, 5:5)

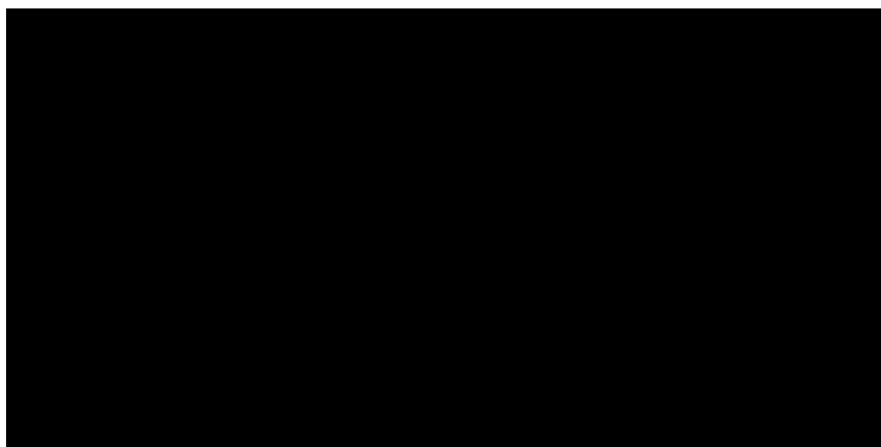




RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ(ppm):

[Redacted NMR data]

#### 4.1.36 Preparació de [Redacted] (20b)



#### Procediment general

En un matràs de 100 mL de capacitat i proveït d'un nucli d'agitació magnètica, s'hi addiciona [Redacted] (20a) (0,100 g, 0,40 mmol, 1 eq) dissolta en 2 mL de DMF (0,2 M). A continuació, s'hi afegeix l'hidrur de sodi (0,011 g, 0,46 mmol, 1,1 eq), prèviament rentat amb hexà i, seguidament, un excés de iodur de metil (0,500 mL,  $\rho = 2,28 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$ , 8,03 mmol). La barreja resultant es deixa en agitació a temperatura ambient durant 24 hores.

#### Final de reacció

Transcorregut el temps i, prèvia comprovació per CCF de la finalització de la reacció, s'hi addiciona aigua destil·lada (20 mL) al cru de reacció i s'extreu amb èter etílic (3 x 15

mL). Les fases orgàniques reunides es renten amb aigua destil·lada (3 x 15 mL), s'assequen sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre, es filtren i s'evaporen a sequedat a pressió reduïda.

### **Purificació**

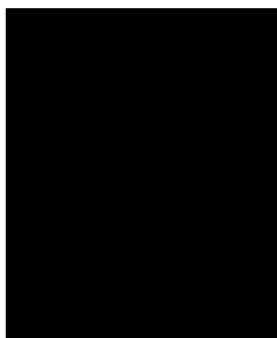
S'obté un oli taronja que correspon a la barreja d'isòmers del producte desitjat i que s'utilitza a la següent etapa sense requerir purificació a l'obtenir-se amb una elevada puresa observada per CCF i per l'espectre d'RMN de protó.

### **Dades analítiques**

**Aspecte:** oli taronja

**Rendiment:** 90%

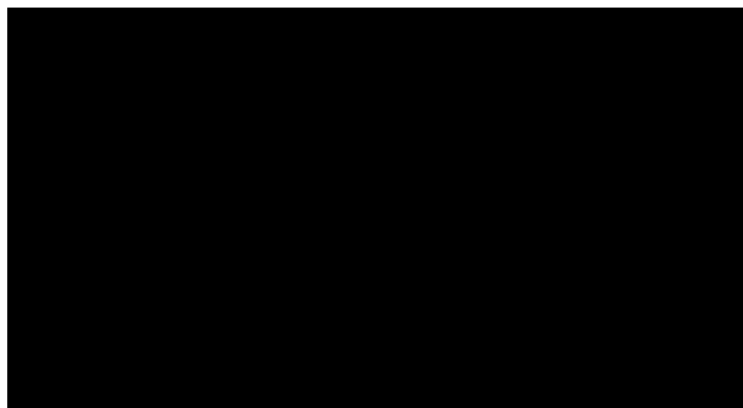
**R<sub>f</sub>:** 0,44 (hexà / acetat d'etil, 5:5)



**RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ(ppm):**

[Redacted chemical shift data]

**4.1.37 Preparació de [Redacted] (21a)**



### **Procediment general**

A un tub de vidre *pyrex*<sup>®</sup> especial per reaccions de *cross-coupling* i proveït d'un tap de rosca i d'un nucli d'agitació magnètica, s'hi addiciona [REDACTED] [REDACTED] (**21a**) (0,100 g, 0,42 mmol, 1 eq) dissolta en 8,0 mL d'àcid acètic (0,05 M). Seguidament, s'hi afegeix [REDACTED] (0,06 g, 0,92 mmol, 2 eq), la trietilamina (0,123 mL,  $\rho = 0,72 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ , 0,88 mmol, 2 eq) i dues gotes d'aigua destil·lada. La barreja resultant s'escalfa a  $120 \pm 10 \text{ }^\circ\text{C}$  i es deixa sota agitació constant. Transcorregudes 24 hores i, prèvia comprovació per CCF de la no finalització de la reacció, s'hi addiciona DBU en quantitat catalítica i es deixa, de nou, sota agitació constant i a una temperatura de  $120 \pm 10 \text{ }^\circ\text{C}$ .

### **Final de reacció**

Transcorreguts 4 dies, s'hi addiciona aigua destil·lada (20 mL) al cru de reacció i s'extreu amb èter etílic (3 x 15 mL). Les fases orgàniques reunides s'assequen sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidre, es filtren i s'evaporen a sequedat a pressió reduïda.

### **Purificació**

S'obté un sòlid groc que correspon majoritàriament a una barreja d'isòmers del producte de partida i una part a un dels isòmers del producte desitjat.

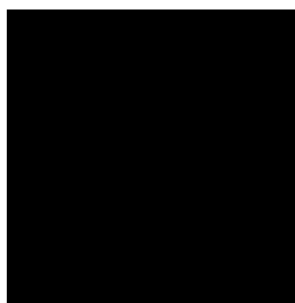
### **Dades analítiques**

**Aspecte:** sòlid groc

**Rendiment:** 10%

**R<sub>f</sub>:** 0,49 (hexà / acetat d'etil, 5:5). Presenta fluorescència intensa de color groc

**Punt de fusió:** 152 - 154  $^\circ\text{C}$  (èter etílic). Presenta impureses del producte de partida



RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ(ppm):

#### 4.1.38 Preparació de

(21c)

Prova 1:

#### Procediment general

A un tub de vidre *pyrex*<sup>®</sup> especial per a reaccions de *cross-coupling* i proveït d'un tap de rosca i d'un nucli d'agitació magnètica, s'hi addiciona la barreja (19a) (0,100 g, 0,33 mmol, 1 eq) dissolta en 2,0 mL de toluè (0,16 M) i, tot seguit, 2,0 mL d'aigua destil·lada. A continuació, s'hi addiciona (0,02 g, 0,31 mmol, 1 eq), la DBU (0,023 mL, ρ = 1,018 g·cm<sup>-3</sup>, 0,15 mmol, 0,5 eq) i, finalment, l'àcid acètic (0,044 mL, ρ = 1,049 g·cm<sup>-3</sup>, 0,77 mmol, 2,5 eq). La barreja resultant es deixa sota agitació constant a temperatura ambient durant 7 dies. Transcorreguts 6 dies i, prèvia comprovació per CCF de la no finalització de la reacció, s'escalfa a una temperatura de 100 ± 10 °C durant 6 dies.

#### Final de reacció

Transcorreguts 12 dies des de l'inici de la reacció, s'atura, tot i que no s'observen canvis significatius per CCF. S'hi addiciona aigua destil·lada (20 mL) al cru de reacció i s'extreu amb èter etílic (3 x 15 mL). Les fases orgàniques reunides s'assequen sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre, es filtren i s'evaporen a sequedat a pressió reduïda.

## **Purificació**

S'obté un semi-sòlid taronja que correspon als isòmers de partida tal i com s'observa per CCF i per l'espectre d'RMN de protó.

### **Prova 2:**

#### **Procediment general**

A un tub de vidre especial per a reaccions en forn de microones i proveït del corresponent tap i d'un nucli d'agitació magnètica, s'hi addiciona la barreja [REDACTED] [REDACTED] (**19a**) (0,062 g, 0,20 mmol, 1 eq) dissolta en 2,0 mL de toluè (0,10 M) i, tot seguit, 2,0 mL d'aigua destil·lada. A continuació, s'hi addiciona [REDACTED] (0,025 g, 0,39 mmol, 2 eq), la DBU (0,029 mL,  $\rho = 1,018 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ , 0,19 mmol, 1 eq) i, finalment, l'àcid acètic (0,022 mL,  $\rho = 1,049 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ , 0,38 mmol, 2 eq). La barreja resultant s'escalfa al forn de microones a 120 °C i a una pressió de 250 psi durant 60 minuts.

#### **Final de reacció**

Transcorregut el temps s'atura la reacció, tot i que, no s'observen canvis significatius per CCF. S'hi addiciona aigua destil·lada (20 mL) al cru de reacció i s'extreu amb èter etílic (3 x 15 mL). Les fases orgàniques reunides s'assequen sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidre, es filtren i s'evaporen a sequedat a pressió reduïda.

#### **Purificació**

El cru de reacció es purifica mitjançant cromatografia en columna de gel de sílice emprant barreges d'hexà i acetat d'etil com a eluents. La barreja d'isòmers de partida elueix amb una barreja d'hexà / acetat d'etil de polaritat creixent (70:30).

El producte desitjat no s'obté en cap de les fraccions de la columna.

### **Prova 3:**

#### **Procediment general**

A un tub de vidre *pyrex*<sup>®</sup> especial per a reaccions de *cross-coupling* i proveït d'un tap de rosca i d'un nucli d'agitació magnètica, s'hi addiciona la barreja [REDACTED] [REDACTED] (**19a**) (0,083 g, 0,27 mmol, 1 eq) dissolta en 5,0 mL de toluè (0,05 M) i, tot seguit, 2,0 mL d'aigua destil·lada. A continuació, s'hi addiciona [REDACTED] (0,034 g, 0,52 mmol, 2 eq), la DBU (0,039 mL,  $\rho = 1,018 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ , 0,26 mmol, 1 eq) i, finalment, l'àcid acètic (0,030 mL,  $\rho = 1,049 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ , 0,52 mmol, 2 eq). La barreja resultant es deixa sota agitació constant a una temperatura de  $130 \pm 10 \text{ }^\circ\text{C}$  durant 7 dies.

### **Final de reacció**

Transcorregut el temps i, prèvia comprovació per CCF de la finalització de la reacció, s'hi addiciona aigua destil·lada (20 mL) al cru de reacció i s'extreu amb èter etílic (3 x 15 mL). Les fases orgàniques reunides es renten amb aigua destil·lada (3 x 15 mL), s'assequen sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidre, es filtren i s'evaporen a sequedat a pressió reduïda.

### **Purificació**

El cru de reacció es purifica mitjançant cromatografia en columna de gel de sílice emprant barreges d'hexà i acetat d'etil com a eluents. La barreja d'isòmers de partida elueix amb una barreja d'hexà / acetat d'etil de polaritat creixent (75:25).

### **Prova: 4**

### **Procediment general**

A un tub de vidre especial per a reaccions en un forn de microones i proveït del corresponent tap i d'un nucli d'agitació magnètica, s'hi addiciona la barreja [REDACTED] [REDACTED] (**19a**) (0,080 g, 0,26 mmol, 1 eq) dissolta en 4,0 mL de toluè (0,06 M). Seguidament, s'hi addiciona [REDACTED] (0,171 g, 2,60 mmol, 10 eq), la DBU (0,040 mL,  $\rho = 1,018 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ , 0,27 mmol, 1,0 eq) i, finalment, l'àcid acètic (0,15 mL,  $\rho = 1,049 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ , 2,62 mmol, 10 eq). La barreja resultant s'escalfa al forn de microones a  $120 \text{ }^\circ\text{C}$  i a una pressió de 250 psi durant 60 minuts.

Transcorreguts 60 minuts i, prèvia comprovació per CCF de la no finalització de la reacció, s'escalfa de nou, al forn de microones a una temperatura de  $120 \text{ }^\circ\text{C}$  durant 60 minuts més.

Transcorreguts els darrers 60 minuts i, prèvia comprovació per CCF de la no finalització de la reacció, es deixa sota agitació constant a temperatura ambient durant 6 dies.

### **Final de reacció**

Transcorreguts 6 dies des de l'inici de la reacció s'atura la reacció, tot i que, no s'observen canvis significatius per CCF. S'hi addiciona aigua destil·lada (20 mL) al cru de reacció i s'extreu amb èter etílic (3 x 15 mL). Les fases orgàniques reunides s'assequen sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre, es filtren i s'evaporen a sequedat a pressió reduïda.

### **Purificació**

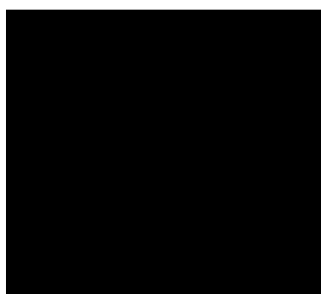
El cru de reacció es purifica mitjançant cromatografia de columna de gel de sílice emprant barreges d'hexà i acetat d'etil com a eluents. El producte desitjat elueix amb una barreja d'hexà / acetat d'etil de polaritat creixent (15:85).

### **Dades analítiques**

**Aspecte:** oli groc

**Rendiment:** 13%

**R<sub>f</sub>:** 0,06 (hexà / acetat d'etil, 5:5). Fluorescència intensa de color groc



**RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ(ppm):**

[Redacted NMR data]

**4.1.39 Preparació de [Redacted] (22a)**

**Mètode 1:**

### **Procediment general**

En un tub de vidre *pyrex*<sup>®</sup> especial per reaccions de *cross-coupling* i proveït d'un nucli d'agitació magnètica, s'hi addiciona la barreja [redacted] [redacted] (**14b**) (0,100 g, 0,39 mmol, 1 eq) dissolta en 2,0 mL de toluè (0,19 M). Seguidament, s'hi addiciona [redacted] (0,03 g, 0,46 mmol, 1 eq), la DBU (0,03 mL,  $\rho = 1,018 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ , 0,20 mmol, 0,5 eq), l'àcid acètic (0,05 mL,  $\rho = 1,049 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ , 0,88 mmol, 2,5 eq) i, finalment, 2,0 mL d'aigua destil·lada. La barreja resultant es deixa sota agitació constant a temperatura ambient durant 7 dies.

### **Final de reacció**

Transcorreguts 7 dies s'atura la reacció, tot i que, no s'observen canvis per CCF. S'hi addiciona aigua destil·lada (20 mL) al cru de reacció i s'extreu amb èter etílic (3 x 15 mL). Les fases orgàniques reunides s'assequen sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidre, es filtren i s'evaporen a sequedat a pressió reduïda.

### **Purificació**

El cru de reacció es purifica mitjançant cromatografia de columna de gel de sílice emprant barreges d'hexà i acetat d'etil com a eluents. La barreja d'isòmers de partida elueix amb una barreja d'hexà / acetat d'etil de polaritat creixent (60:40).

El producte desitjat no s'obté en cap de les fraccions de la columna.

### **Mètode 2:**



### **Procediment general**

En un tub de vidre *pyrex*<sup>®</sup> especial per reaccions de *cross-coupling* i proveït d'un nucli d'agitació magnètica, s'hi addiciona la barreja [redacted] [redacted] (**14b**) (0,100 g, 0,39 mmol, 1 eq) dissolta en 2,0 mL de toluè (0,19 M). Seguidament, s'hi afegeix [redacted] (0,03 g, 0,46 mmol, 1 eq), la DBU (0,03 mL,  $\rho = 1,018 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ , 0,20 mmol, 0,5 eq), l'àcid acètic (0,05 mL,  $\rho = 1,049 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ , 0,88 mmol, 2,5 eq) i, finalment, 2,0 mL d'aigua destil·lada. La barreja resultant es deixa sota agitació constant a temperatura ambient.

Transcorreguts 4 dies i, prèvia comprovació per CCF de la no finalització de la reacció, s'escalfa a una temperatura de  $80 \pm 10 \text{ }^\circ\text{C}$  durant 3 dies.

### **Final de reacció**

Transcorreguts 7 dies s'atura la reacció, tot i que, no s'observen canvis per CCF. S'hi addiciona aigua destil·lada (20 mL) al cru de reacció i s'extreu amb èter etílic (3 x 15 mL). Les fases orgàniques reunides s'assequen sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidre, es filtren i s'evaporen a sequedat a pressió reduïda.

### **Purificació**

S'obté un semi-sòlid marró que correspon als isòmers de partida tal i com s'observa per CCF i per l'espectre d'RMN de protó.

#### **4.1.40 Preparació de [redacted] (**22c**)**

##### **Mètode 1:**

### Procediment general

En un tub de vidre *pyrex*<sup>®</sup> especial per reaccions de *cross-coupling* i proveït d'un tap de rosca i d'un nucli d'agitació magnètica, s'hi addiciona la barreja [redacted] (22c) (0,050 g, 0,21 mmol, 1 eq) dissolta en 1,0 mL de toluè (0,21 M). Seguidament, s'hi afegeix [redacted] (0,015 g, 0,23 mmol, 1 eq), la DBU (0,012 mL,  $\rho = 1,018 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ , 0,08 mmol, 0,5 eq), l'àcid acètic (0,04 mL,  $\rho = 1,049 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ , 0,70 mmol, 2,5 eq) i, finalment, 1,0 mL d'aigua destil·lada. La barreja resultant es deixa sota agitació constant a una temperatura de  $80 \pm 10 \text{ }^\circ\text{C}$  durant 5 dies.

### Final de reacció

Transcorreguts 5 dies s'atura la reacció, tot i que, no s'observen canvis per CCF. S'hi addiciona aigua destil·lada (20 mL) al cru de reacció i s'extreu amb èter etílic (3 x 15 mL). Les fases orgàniques reunides s'assequen sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidre, es filtren i s'evaporen a sequedat a pressió reduïda.

### Purificació

S'obté un sòlid groc que correspon als isòmers de partida tal i com s'observa per CCF i per l'espectre d'RMN de protó.

### **Mètode 2:**

### Procediment general

En un tub de vidre *pyrex*<sup>®</sup> especial per reaccions de *cross-coupling* i proveït d'un tap de rosca i d'un nucli d'agitació magnètica, s'hi addiciona la barreja [redacted] (18b) (0,060 g, 0,25 mmol, 1 eq) dissolta en 2,0 mL de toluè (0,46 M). Seguidament, s'hi addiciona [redacted] (0,016 g, 0,25 mmol, 1 eq), la DBU (0,019 mL,  $\rho = 1,018 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ , 0,12 mmol, 0,5 eq), l'àcid acètic (0,04 mL,  $\rho = 1,049 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ , 0,70 mmol, 2,5 eq) i, finalment, 2,0 mL d'aigua destil·lada. La barreja resultant es deixa sota agitació constant a temperatura ambient durant 7 dies.

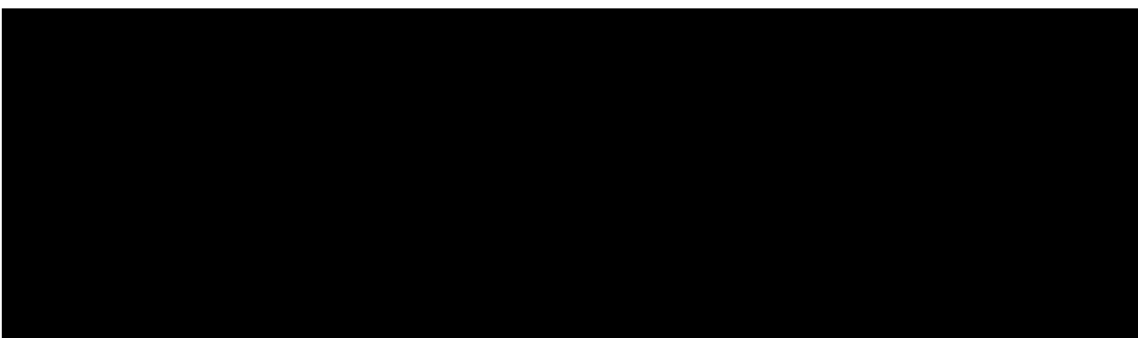
### Final de reacció

Transcorreguts 7 dies s'atura la reacció, tot i que, no s'observen canvis per CCF. S'hi addiciona aigua destil·lada (20 mL) al cru de reacció i s'extreu amb èter etílic (3 x 15 mL). Les fases orgàniques reunides s'assequen sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidre, es filtren i s'evaporen a sequedat a pressió reduïda.

### Purificació

S'obté un sòlid groc que correspon als isòmers de partida tal i com s'observa per CCF i per l'espectre d'RMN de protó.

#### 4.1.41 Preparació de [redacted] (22e)



### Procediment general

En un tub de vidre *pyrex*<sup>®</sup> especial per reaccions de *cross-coupling* i proveït d'un nucli d'agitació magnètica, s'hi addiciona la barreja [redacted] (20b) (0,100 g, 0,38 mmol, 1 eq) dissolta en 2,0 mL de toluè (0,19 M). Seguidament, s'hi afegeix [redacted] (0,03 g, 0,46 mmol, 1 eq), la DBU (0,03 mL,  $\rho$

= 1,018 g·cm<sup>-3</sup>, 0,20 mmol, 0,5 eq), l'àcid acètic (0,05 mL, ρ = 1,049 g·cm<sup>-3</sup>, 0,88 mmol, 2,5 eq) i, finalment, 2,0 mL d'aigua destil·lada. La barreja resultant es deixa sota agitació constant a temperatura ambient durant 7 dies.

### **Final de reacció**

Transcorreguts 7 dies s'atura la reacció i, tot i que, no s'observen canvis d'R<sub>f</sub> per CCF si s'observa un canvi en la fluorescència de la taca. Al cru de reacció se li addiciona aigua destil·lada (20 mL) i s'extreu amb èter etílic (3 x 15 mL). Les fases orgàniques reunides s'assequen sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre, es filtren i s'evaporen a sequedat a pressió reduïda.

### **Purificació**

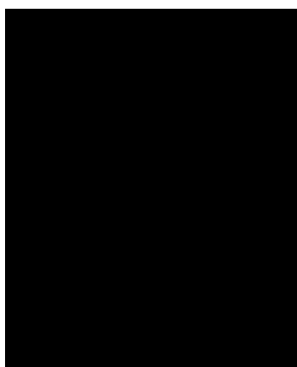
S'obté un semi-sòlid marró que correspon a un dels isòmers del producte desitjat que no requereix purificació al presentar una elevada puresa observada per CCF i per l'espectre d'RMN de protó.

### **Dades analítiques**

**Aspecte:** semi-sòlid marró

**Rendiment:** 100%

**R<sub>f</sub>:** 0,44 (hexà / acetat d'etil, 5:5). Fluorescència intensa de color groc

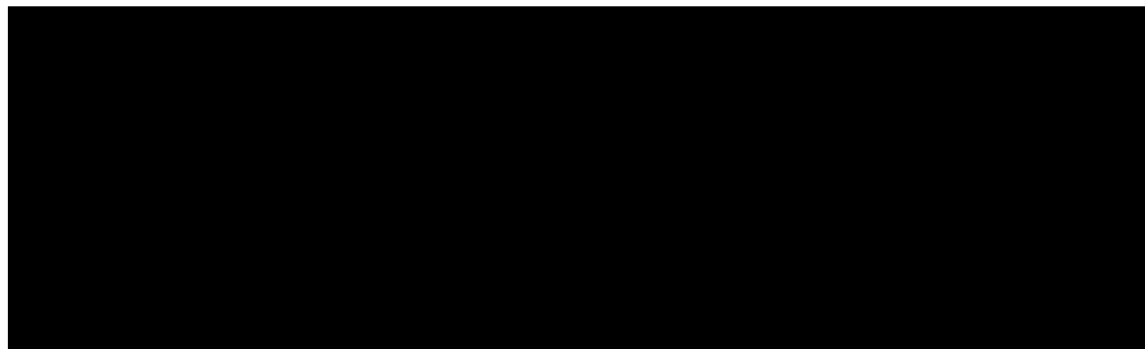


**RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ(ppm):**

[Redacted chemical shift data]

#### 4.1.42 Preparació de [REDACTED]

[REDACTED] (25)



#### Procediment general

En un tub de vidre *pyrex*<sup>®</sup> especial per a reaccions de *cross-coupling* proveït de tap de rosca i d'una barra d'agitació magnètica i, prèviament flamejat sota atmosfera d'argó, s'hi addiciona la [REDACTED] de partida (**28**) (0,090 g, 0,31 mmol, 1 eq) dissolta en 6,0 mL de DME (0,05 M). Seguidament, s'hi addiciona [REDACTED] (0,053 g, 0,34 mmol, 1,1 eq), l'aigua destil·lada (0,5 mL), el carbonat de sodi (0,068 g, 0,64 mmol, 2 eq) i el Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> en quantitat catalítica, tot sota atmosfera d'argó. La barreja resultant s'escalfa a 150 ± 10 °C i es deixa sota agitació constant durant 24 hores.

#### Final de reacció

Transcorregut el temps, s'hi addiciona aigua destil·lada (10 mL) al cru de reacció i s'extreu amb acetat d'etil (3 x 15 mL). Les fases orgàniques reunides s'assequen sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre, es filtren i s'evaporen a sequedat a pressió reduïda.

#### Purificació

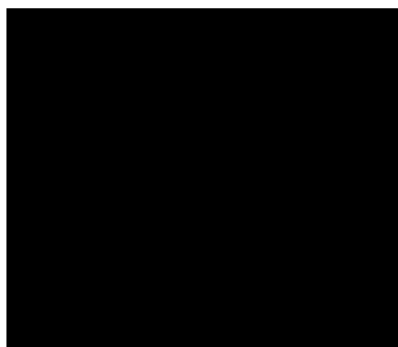
S'obté un semi-sòlid groc que s'utilitza a la següent etapa sense requerir purificació a l'obtenir-se amb una elevada puresa observada per CCF i per l'espectre d'RMN de protó.

#### Dades analítiques

**Aspecte:** semi-sòlid groc

**Rendiment:** 51%

**R<sub>f</sub>:** 0,47 (hexà / acetat d'etil, 8:2)



**RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ(ppm):** [REDACTED]

[REDACTED]

#### 4.1.43 Preparació de [REDACTED]

(26)

[REDACTED]

#### Procediment general

En un tub de vidre *pyrex*<sup>®</sup> especial per a reaccions de *cross-coupling* proveït de tap de rosca i d'una barra d'agitació magnètica i, prèviament flamejat sota atmosfera d'argó, s'hi addiciona la [REDACTED] de partida (**29**) (0,480 g, 1,74 mmol, 1 eq) dissolta en 6,0 mL de DME (0,29 M). Seguidament, s'hi addiciona [REDACTED] (0,260 g, 1,91 mmol, 1,1 eq), l'aigua destil·lada (1 mL), el carbonat de sodi (0,369 g, 2,54 mmol, 2 eq) i el Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> en quantitat catalítica, tot sota atmosfera d'argó. La barreja resultant s'escalfa a 150 ± 10 °C i es deixa sota agitació constant durant 24 hores.

#### Final de reacció

Transcorregut el temps, s'hi addiciona aigua destil·lada (10 mL) al cru de reacció i s'extreu amb acetat d'etil (3 x 15 mL). Les fases orgàniques reunides s'assequen sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre, es filtren i s'evaporen a sequedat a pressió reduïda.

### **Purificació**

El cru de reacció es purifica mitjançant cromatografia de columna de gel de sílice emprant barreges d'hexà i acetat d'etil com a eluents. El producte desitjat elueix amb una barreja d'hexà / acetat d'etil de polaritat creixent (70:30).

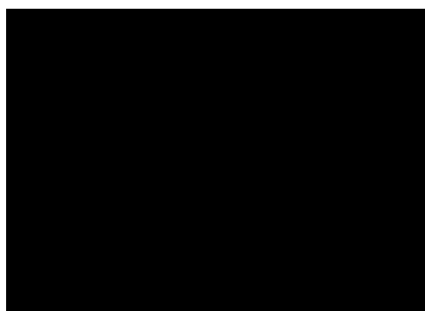
### **Dades analítiques**

**Aspecte:** sòlid taronja

**Rendiment:** 35%

**R<sub>f</sub>:** 0,54 (hexà / acetat d'etil, 8:2)

**Punt de fusió:** 225 - 227 °C (acetat d'etil)



**RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ(ppm):**

[Redacted NMR data]

#### **4.1.44 Preparació de 4-(3-metil)fenil-6-fenil-7-metil-2-(metiltio)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (27)**

**Mètode 1:**

### **Procediment general**

En un tub de vidre *pyrex*<sup>®</sup> especial per a reaccions de *cross-coupling* proveït de tap de rosca i d'una barra d'agitació magnètica i, prèviament flamejat sota atmosfera d'argó, s'hi addiciona la [redacted] de partida (**31**) (0,181 g, 0,62 mmol, 1 eq) dissolta en 5,0 mL d'ACN (0,12 M). Seguidament, s'hi addiciona [redacted] (0,095 g, 0,70 mmol, 1,1 eq), l'aigua destil·lada (0,5 mL), el carbonat de sodi (0,132 g, 1,25 mmol, 2 eq) i el Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> en quantitat catalítica, tot sota atmosfera d'argó. La barreja resultant s'escalfa a 150 ± 10 °C i es deixa sota agitació constant durant 18 hores.

### **Final de reacció**

Transcorregut aquest temps i prèvia comprovació per CCF, s'hi addiciona acetat d'etil (10 mL) al cru de reacció i es renta amb hidròxid de sodi 2N (3 x 15 mL). Les fases orgàniques reunides s'assequen sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre, es filtren i s'evaporen a sequedat a pressió reduïda.

### **Purificació**

El cru de reacció es purifica mitjançant una cromatografia de columna *Combi-Flash* R<sub>f</sub> proveïda d'un detector UV-*vis*. El producte desitjat elueix amb una barreja d'hexà / acetat d'etil de polaritat creixent (90:10).

### **Mètode 2:**



### **Procediment general**

En un tub de vidre especial per a reaccions en un forn de microones, proveït del corresponent tap i d'un nucli d'agitació magnètica i, prèviament flamejat sota atmosfera d'argó, s'hi addiciona la [redacted] de partida (**31**) (0,150 g, 0,52 mmol, 1 eq) dissolta en 5,0 mL d'ACN (0,10 M). Seguidament, s'hi addiciona [redacted] (0,095 g, 0,57 mmol, 1,1 eq), l'aigua destil·lada (0,1 mL), el carbonat de sodi (0,110 g, 1,04 mmol, 2 eq) i el Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> en quantitat catalítica, tot sota atmosfera d'argó. La barreja resultant s'escalfa al forn microones a 60 °C i a una pressió de 250 psi durant 30 minuts.

### **Final de reacció**

Transcorregut aquest temps i prèvia comprovació per CCF, s'hi addiciona acetat d'etil (10 mL) al cru de reacció i es renta amb hidròxid de sodi 2N (3 x 15 mL). Les fases orgàniques reunides s'assequen sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre, es filtren i s'evaporen a sequedat a pressió reduïda.

### **Purificació**

El cru de reacció es purifica mitjançant cromatografia de columna Combi-Flash R<sub>f</sub> proveïda d'un detector UV-vis. El producte desitjat elueix amb una barreja d'hexà / acetat d'etil de polaritat creixent (90:10).

### **Dades analítiques**

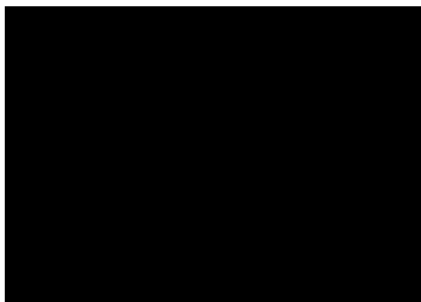
**Aspecte:** sòlid groguenc

**Rendiment:** 94%

**R<sub>f</sub>:** 0,66 (hexà / acetat d'etil, 8:2)

**Punt de fusió:** 152 - 155 °C (acetat d'etil)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>) v:** [REDACTED]



**RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ(ppm):** [REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]

**RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100,6 MHz) δ(ppm):** [REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

#### 4.1.45 Preparació de [REDACTED] [REDACTED] (28)

[REDACTED]

#### Procediment general

En un tub de vidre *pyrex*<sup>®</sup> especial per a reaccions de *cross-coupling* proveït de tap de rosca i d'una barra d'agitació magnètica i, prèviament flamejat sota atmosfera d'argó, s'hi addiciona la [REDACTED] (**33**) (0,424 g, 1,44 mmol, 1 eq) dissolta en 10,0 mL d'acetonitril (0,14 M) i, seguidament, s'hi addiciona el carbonat de cesi (0,589 g, 1,81 mmol, 1,2 eq) tot sota atmosfera d'argó. La

barreja resultant s'escalfa a  $130 \pm 10$  °C i es deixa sota agitació constant durant 16 hores.

### **Final de reacció**

Transcorregut el temps, s'hi addiciona aigua destil·lada (20 mL) al cru de reacció i s'extreu amb acetat d'etil (3 x 15 mL). Les fases orgàniques reunides s'assequen sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre, es filtren i s'evaporen a sequedat a pressió reduïda.

### **Purificació**

El cru de reacció es purifica mitjançant cromatografia de columna *Combi-Flash* R<sub>f</sub> proveïda d'un detector UV-*vis*. El producte desitjat elueix amb una barreja d'hexà / acetat d'etil de polaritat creixent (85:15).

### **Dades analítiques**

**Aspecte:** sòlid marró

**Rendiment:** 45%

**R<sub>f</sub>:** 0,76 (hexà / acetat d'etil, 7:3)

**Punt de fusió:** 127 - 129 °C (acetat d'etil)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>) v:**

[Redacted IR data]

[Redacted IR data]

**RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ(ppm):**

[Redacted <sup>1</sup>H NMR data]

[Redacted <sup>1</sup>H NMR data]

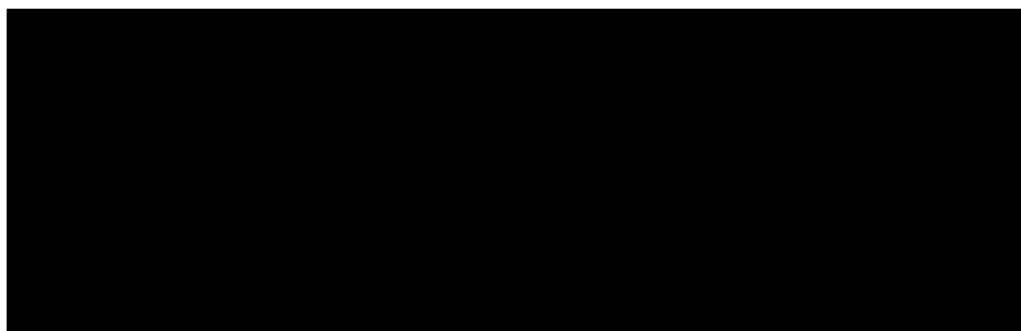
**RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100,6 MHz) δ(ppm):**

[Redacted <sup>13</sup>C NMR data]

[Redacted <sup>13</sup>C NMR data]

RMN-<sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>, 376 MHz) δ(ppm): [REDACTED]

#### 4.1.46 Preparació de [REDACTED] (29)



##### Procediment general

En un tub de vidre *pyrex*<sup>®</sup> especial per a reaccions de *cross-coupling* proveït de tap de rosca i d'una barra d'agitació magnètica i, prèviament flamejat sota atmosfera d'argó, s'hi addiciona la [REDACTED] (**34**) (0,500 g, 1,81 mmol, 1 eq) dissolta en 6,0 mL d'acetonitril (0,30 M) i, seguidament, s'hi addiciona el carbonat de cesi (0,709 g, 2,18 mmol, 1,2 eq) tot sota atmosfera d'argó. La barreja resultant s'escalfa a 130 ± 10 °C i es deixa sota agitació constant durant 24 hores.

##### Final de reacció

Transcorregut el temps, s'hi addiciona aigua destil·lada (20 mL) al cru de reacció i s'extreu amb acetat d'etil (3 x 15 mL). Les fases orgàniques reunides s'assequen sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre, es filtren i s'evaporen a sequedat a pressió reduïda.

##### Purificació

S'obté un sòlid marró que s'utilitza a la següent etapa sense requerir purificació a l'obtenir-se amb una elevada puresa observada per CCF i per l'espectre d'RMN de protó.

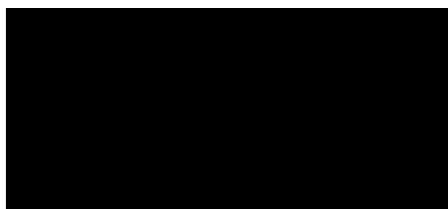
##### Dades analítiques

**Aspecte:** sòlid marró

**Rendiment:** 98%

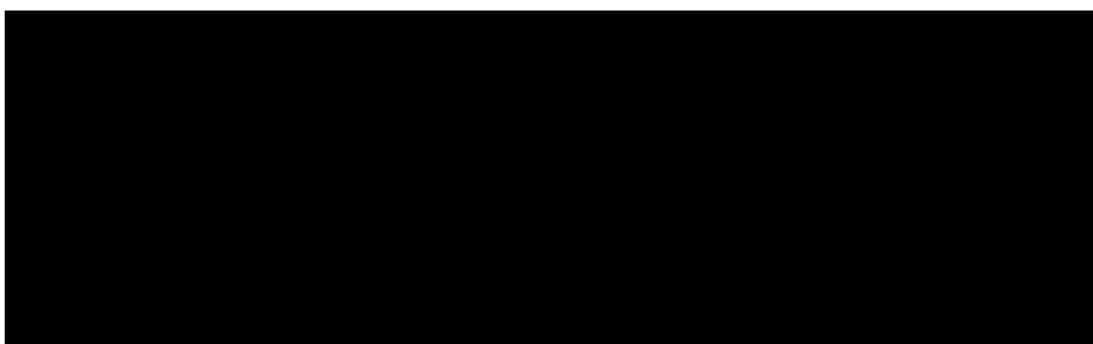
**R<sub>f</sub>:** 0,47 (hexà / acetat d'etil, 9:1)

**Punt de fusió:** 152 - 154 °C (acetat d'etil)



RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ(ppm): [redacted]  
[redacted]  
[redacted]

4.1.47 Preparació de [redacted]  
[redacted] (30)



### Procediment general

En un tub de vidre *pyrex*<sup>®</sup> especial per a reaccions de *cross-coupling* proveït de tap de rosca i d'una barra d'agitació magnètica i, prèviament flamejat sota atmosfera d'argó, s'hi addiciona la [redacted] (35) (0,253 g, 0,82 mmol, 1 eq) dissolta en 8,0 mL d'acetonitril (0,10 M) i, seguidament, s'hi addiciona el carbonat de cesi (0,319 g, 0,98 mmol, 1,2 eq) tot sota atmosfera d'argó. La barreja resultant s'escalfa a 130 ± 10 °C i es deixa sota agitació constant durant 18 hores.

### Final de reacció

Transcorregut el temps, s'hi addiciona aigua destil·lada (20 mL) al cru de reacció i s'extreu amb acetat d'etil (3 x 15 mL). Les fases orgàniques reunides s'assequen sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre, es filtren i s'evaporen a sequedat a pressió reduïda.

### Purificació

S'obté un sòlid marró que s'utilitza a la següent etapa sense requerir purificació a l'obtenir-se amb una elevada puresa observada per CCF i per l'espectre d'RMN de protó.

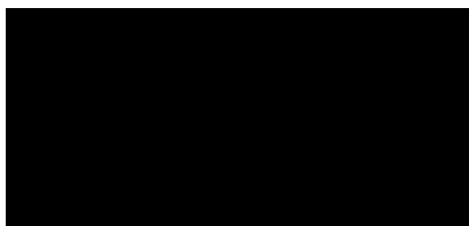
### Dades analítiques

**Aspecte:** sòlid marró

**Rendiment:** 88%

**R<sub>f</sub>:** 0,71 (hexà / acetat d'etil, 8:2)

**Punt de fusió:** 160 - 162 °C (acetat d'etil)

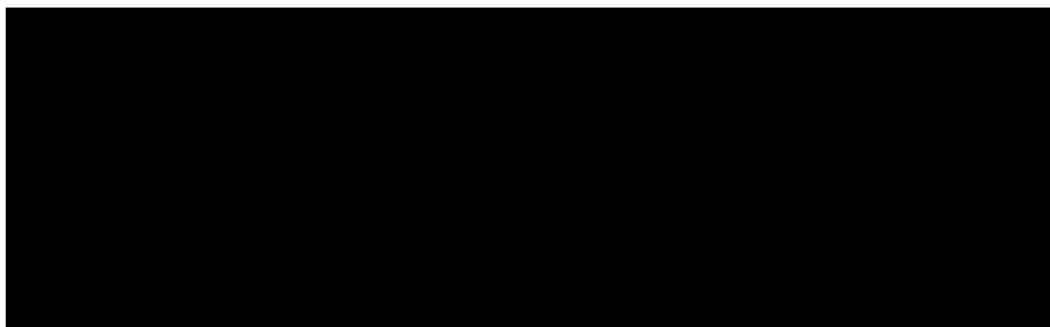


**RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ(ppm):** [redacted]

[redacted]

**4.1.48 Preparació de** [redacted]

(31)



### Procediment general

En un tub de vidre *pyrex*<sup>®</sup> especial per a reaccions de *cross-coupling* proveït de tap de rosca i d'una barra d'agitació magnètica i, prèviament flamejat sota atmosfera d'argó, s'hi addiciona la [redacted] de partida (**36**) (0,337 g, 1,16 mmol, 1 eq) dissolta en 6,0 mL d'acetonitril (0,19 M) i, seguidament, s'hi addiciona el carbonat de cesi (0,455 g, 1,39 mmol, 1,2 eq), tot sota atmosfera d'argó. La barreja resultant s'escalfa a 130 ± 10 °C i es deixa sota agitació constant durant 24 hores.

### Final de reacció

Transcorregut el temps, s'hi addiciona aigua destil·lada (20 mL) al cru de reacció i s'extreu amb acetat d'etil (3 x 15 mL). Les fases orgàniques reunides s'assequen sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidre, es filtren i s'evaporen a sequedat a pressió reduïda.

### Purificació

S'obté un sòlid marró que s'utilitza a la següent etapa sense requerir purificació a l'obtenir-se amb una elevada puresa observada per CCF i per l'espectre d'RMN de protó.

### Dades analítiques

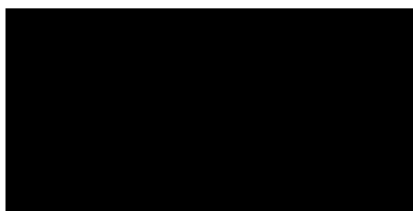
**Aspecte:** sòlid marró

**Rendiment:** 77%

**R<sub>f</sub>:** 0,50 (hexà / acetat d'etil, 8:2)

**Punt de fusió:** 94 - 96 °C (acetat d'etil)

**IR (ATR diamond,  $\text{cm}^{-1}$ ):** [redacted]



**RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$ (ppm):** [redacted]

[redacted]


**RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100,6 MHz)  $\delta$ (ppm):** [redacted]

[redacted]

4.1.49 Preparació de [redacted]  
[redacted] (32)



### **Procediment general**

A un tub de vidre *pyrex*<sup>®</sup> especial per a reaccions de *cross-coupling* proveït de tap de rosca i d'una barra d'agitació magnètica i, prèviament flamejat sota atmosfera d'argó, s'hi addiciona la  de partida (**37**) (0,140 g, 0,36 mmol, 1 eq) dissolta en 8,0 mL d'acetonitril (0,04 M) i, seguidament, s'hi addiciona el carbonat de cesi (0,142 g, 0,45 mmol, 1,2 eq), tot sota atmosfera d'argó. La barreja resultant s'escalfa a  $140 \pm 10$  °C i es deixa sota agitació constant durant 24 hores.

### **Final de reacció**

Transcorregut el temps, s'hi addiciona aigua destil·lada (20 mL) al cru de reacció i s'extreu amb acetat d'etil (3 x 15 mL). Les fases orgàniques reunides s'assequen sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre, es filtren i s'evaporen a sequedat a pressió reduïda.

### **Purificació**

El cru de reacció es purifica mitjançant cromatografia de columna *Combi-Flash* R<sub>f</sub> proveïda d'un detector UV-*vis*. El producte desitjat elueix amb una barreja d'hexà / acetat d'etil de polaritat creixent (0-70%).

### **Dades analítiques**

**Aspecte:** semi-sòlid negre

**Rendiment:** 63%



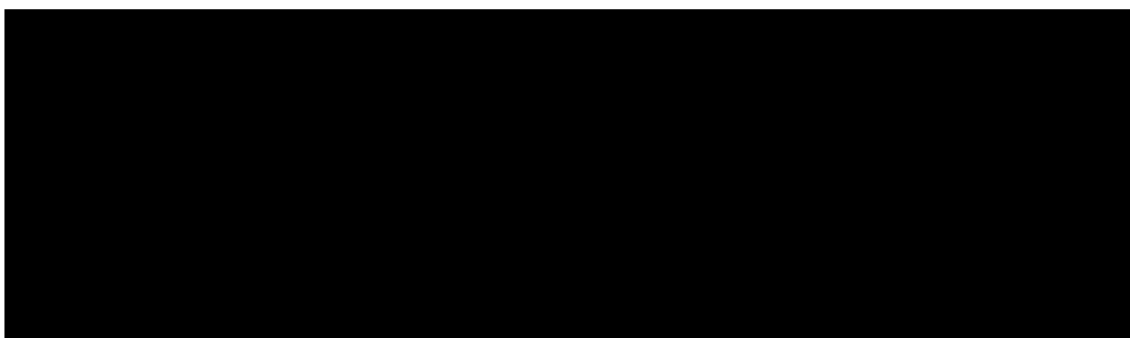
R<sub>f</sub>: 0,42 (hexà / acetat d'etil, 7:3)

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ(ppm):

██████████

#### 4.1.50 Preparació de

(33)



#### Procediment general

En un tub de vidre *pyrex*<sup>®</sup> especial per a reaccions de *cross-coupling* proveït de tap de rosca i d'una barra d'agitació magnètica i, prèviament flamejat sota atmosfera d'argó, s'hi addiciona la ██████████ de partida (**38**) (0,302 g, 1,00 mmol, 1 eq) dissolta en 3,0 mL de THF anhidre (0,33 M). Seguidament, s'hi addiciona l'1-etinil-4-fluorobenzè (0,138 mL, ρ = 1,048 g·cm<sup>-3</sup>, 1,20 mmol, 1,2 eq), la trietilamina anhidre (1,00 mL, ρ = 0,726 g·cm<sup>-3</sup>, 7,17 mmol, 3,85 eq) i el CuI, el Pd(dba)<sub>2</sub> i la tri-(2-furil)fosfina en quantitats catalítiques tot sota atmosfera d'argó. La barreja resultant s'escalfa a 140 ± 10 °C i es deixa sota agitació constant durant 24 hores.

#### Final de reacció

Transcorregut el temps, s'hi addiciona aigua destil·lada (10 mL) i hidròxid de sodi 2 N (10 mL) al cru de reacció i s'extreu amb acetat d'etil (3 x 15 mL). Les fases orgàniques reunides s'assequen sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre, es filtren i s'evaporen a sequedat a pressió reduïda.

#### Purificació

El cru de reacció es purifica mitjançant cromatografia de columna *Combi-Flash* R<sub>f</sub> proveïda d'un detector UV-*vis*. El producte desitjat elueix amb una barreja d'hexà / acetat d'etil de polaritat creixent (70:30).

### Dades analítiques

**Aspecte:** sòlid groc

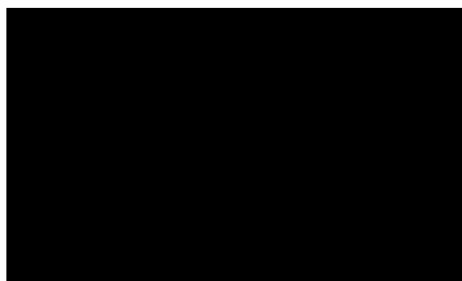
**Rendiment:** 98%

**R<sub>f</sub>:** 0,56 (hexà / acetat d'etil, 7:3)

**Punt de fusió:** 163 - 165 °C (acetat d'etil)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>):** [REDACTED]

[REDACTED]



**RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ(ppm):** [REDACTED]

[REDACTED]

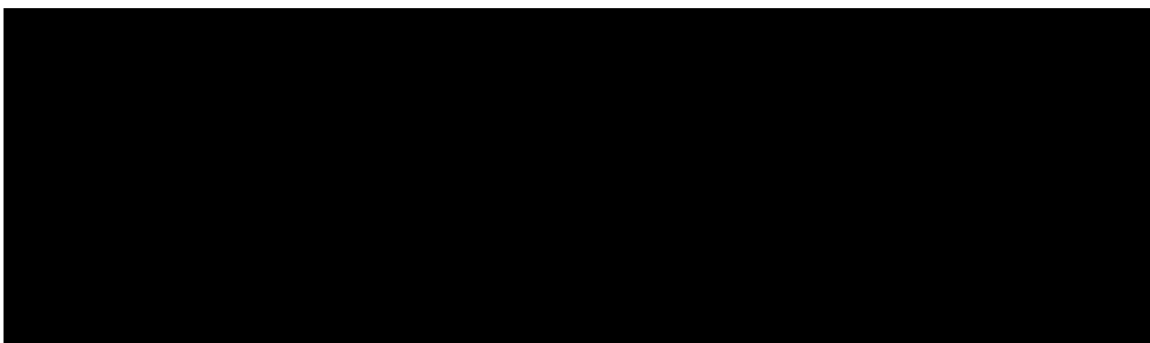
**RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100,6 MHz) δ(ppm):** [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

**HRMS (ESI+):** Calculat per [REDACTED]

#### 4.1.51 Preparació de [REDACTED] (34)



### Procediment general

En un tub de vidre *pyrex*<sup>®</sup> especial per a reaccions de *cross-coupling* proveït de tap de rosca i d'una barra d'agitació magnètica i, prèviament flamejat sota atmosfera d'argó, s'hi addiciona la [REDACTED] de partida (**38**) (0,561 g, 1,86 mmol, 1 eq) dissolta en 2,0 mL de THF anhidre (0,93 M). Seguidament, s'hi addiciona [REDACTED] (0,25 mL,  $\rho = 0,930 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ , 2,25 mmol, 1,2 eq), la trietilamina anhidre (1,00 mL,  $\rho = 0,726 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ , 7,17 mmol, 3,85 eq) i el CuI, el Pd(dba)<sub>2</sub> i la tri-(2-furil)fosfina en quantitats catalítiques tot sota atmosfera d'argó. La barreja resultant s'escalfa a  $140 \pm 10 \text{ }^\circ\text{C}$  i es deixa sota agitació constant durant 24 hores.

### **Final de reacció**

Transcorregut el temps, s'hi addiciona aigua destil·lada (10 mL) i hidròxid de sodi 2 N (10 mL) al cru de reacció i s'extreu amb acetat d'etil (3 x 15 mL). Les fases orgàniques reunides s'assequen sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre, es filtren i s'evaporen a sequedat a pressió reduïda.

### **Purificació**

El cru de reacció es purifica mitjançant cromatografia de columna de gel de sílice emprant barreges d'hexà i acetat d'etil com a eluents. El producte desitjat elueix amb una barreja d'hexà / acetat d'etil de polaritat creixent (90:10).

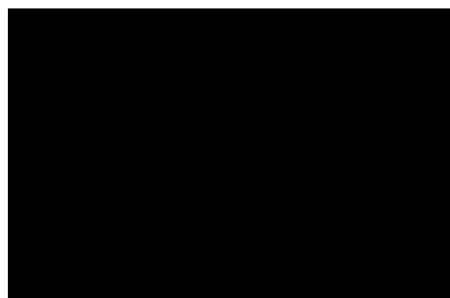
### **Dades analítiques**

**Aspecte:** sòlid blanc

**Rendiment:** 98%

**R<sub>f</sub>:** 0,75 (hexà / acetat d'etil, 8:2)

**Punt de fusió:** 114 - 116 °C (acetat d'etil)



**RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$ (ppm):** [REDACTED]

RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100,6 MHz) δ(ppm):

#### 4.1.52 Preparació de

(35)

#### Procediment general

En un tub de vidre *pyrex*<sup>®</sup> especial per a reaccions de *cross-coupling* proveït de tap de rosca i d'una barra d'agitació magnètica i, prèviament flamejat sota atmosfera d'argó, s'hi addiciona la de partida (**39**) (0,300 g, 1,18 mmol, 1 eq) dissolta en 3,0 mL de THF anhidre (0,40 M). Seguidament, s'hi addiciona l'1-cloro-4-etinilbenzè (0,180 g, 1,32 mmol, 1,1 eq), la trietilamina anhidre (1,00 mL, ρ = 0,726 g·cm<sup>-3</sup>, 7,17 mmol, 3,85 eq) i el CuI, el Pd(dba)<sub>2</sub> i la tri-(2-furil)fosfina en quantitats catalítiques tot sota atmosfera d'argó. La barreja resultant s'escalfa a 140 ± 10 °C i es deixa sota agitació constant durant 24 hores.

#### Final de reacció

Transcorregut el temps, s'hi addiciona aigua destil·lada (10 mL) i hidròxid de sodi 2 N (10 mL) al cru de reacció i s'extreu amb acetat d'etil (3 x 15 mL). Les fases orgàniques reunides s'assequen sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre, es filtren i s'evaporen a sequedat a pressió reduïda.

#### Purificació

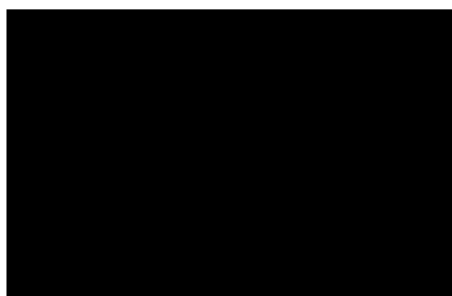
S'obté un semi-sòlid groc que s'utilitza a la següent etapa sense requerir purificació a l'obtenir-se amb una elevada puresa observada per CCF i per l'espectre d'RMN de protó.

## Dades analítiques

**Aspecte:** semi-sòlid groc

**Rendiment:** 89%

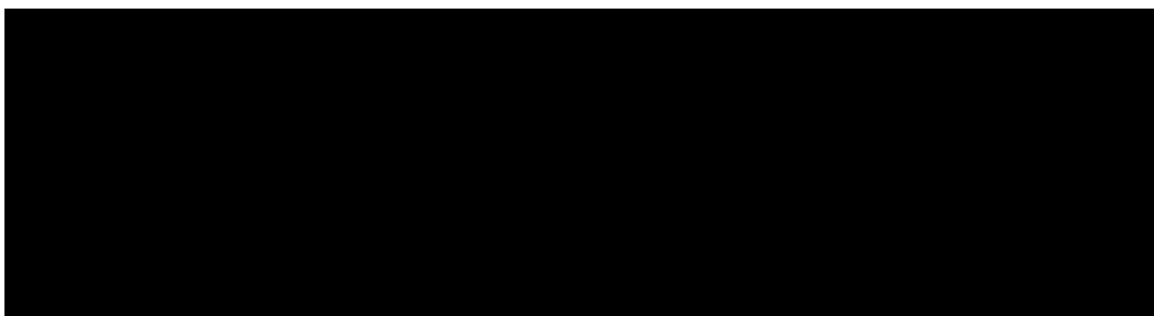
**R<sub>f</sub>:** 0,31 (hexà / acetat d'etil, 8:2)



**RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ(ppm):** [redacted]

[redacted]

### 4.1.53 Preparació de [redacted] (36)



## Procediment general

En un tub de vidre *pyrex*<sup>®</sup> especial per a reaccions de *cross-coupling* proveït de tap de rosca i d'una barra d'agitació magnètica i, prèviament flamejat sota atmosfera d'argó, s'hi addiciona la [redacted] de partida (**40**) (0,300 g, 0,95 mmol, 1 eq) dissolta en 4,0 mL de THF anhidre (0,23 M). Seguidament, s'hi addiciona [redacted] (0,13 mL, ρ = 0,930 g·cm<sup>-3</sup>, 1,18 mmol, 1,2 eq), la trietilamina anhidre (2,00 mL, ρ = 0,726 g·cm<sup>-3</sup>, 14 mmol, 14,74 eq) i el Cul, el Pd(dba)<sub>2</sub> i la tri-(2-furil)fosfina en quantitats catalítiques. La barreja resultant s'escalfa a 140 ± 10 °C i es deixa sota agitació constant durant 24 hores.

### Final de reacció

Transcorregut aquest temps, s'hi addiciona aigua destil·lada (10 mL) i hidròxid de sodi 2 N (10 mL) al cru de reacció i s'extreu amb acetat d'etil (3 x 15 mL). Les fases orgàniques reunides s'assequen sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre, es filtren i s'evaporen a sequestat a pressió reduïda.

### Purificació

S'obté un sòlid marró que s'utilitza a la següent etapa sense requerir purificació a l'obtenir-se amb una elevada puresa observada per CCF i per l'espectre de protó.

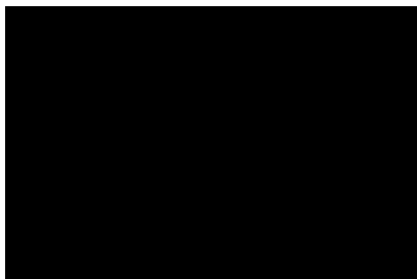
### Dades analítiques

**Aspecte:** sòlid marró

**Rendiment:** 98%

**R<sub>f</sub>:** 0,53 (hexà / acetat d'etil, 8:2)

**Punt de fusió:** 131 - 133 °C (acetat d'etil)



**RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ(ppm):**

[Redacted]

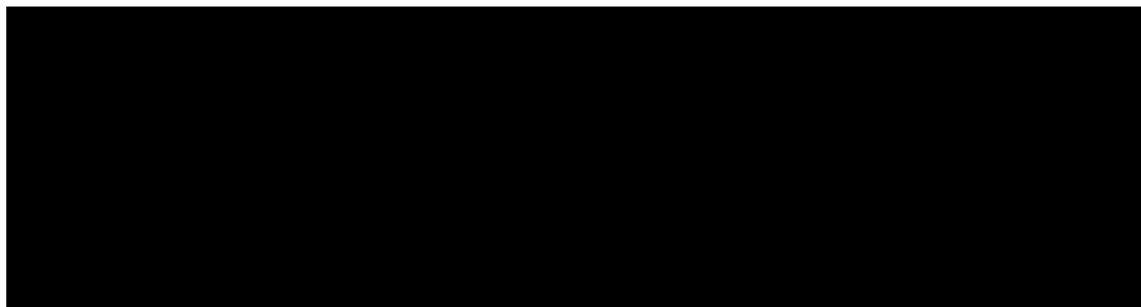
**RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100,6 MHz) δ(ppm):**

[Redacted]

[Redacted]

#### 4.1.54 Preparació de [REDACTED]

[REDACTED] (37)



#### Procediment general

A un tub de vidre *pyrex*<sup>®</sup> especial per a reaccions de *cross-coupling* proveït de tap de rosca i d'una barra d'agitació magnètica i, prèviament flamejat sota atmosfera d'argó, s'hi addiciona la [REDACTED] de partida (**41**) (0,134 g, 0,33 mmol, 1 eq) dissolta en 3,0 mL de THF anhidre (0,11 M). Seguidament, s'hi addiciona [REDACTED] (0,04 mL,  $\rho = 0,930 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ , 0,36 mmol, 1,2 eq), la trietilamina anhidre (3,00 mL,  $\rho = 0,726 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ , 21 mmol) i el CuI, el Pd(dba)<sub>2</sub> i la tri-(2-furil)fosfina en quantitats catalítiques. La barreja resultant s'escalfa a  $150 \pm 10 \text{ }^\circ\text{C}$  i es deixa sota agitació constant durant 72 hores.

#### Final de reacció

Transcorregut el temps, s'hi addiciona aigua destil·lada (10 mL) i hidròxid de sodi 2 N (10 mL) al cru de reacció i s'extreu amb acetat d'etil (3 x 15 mL). Les fases orgàniques reunides s'assequen sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre, es filtren i s'evaporen a sequedat a pressió reduïda.

#### Purificació

S'obté un semi-sòlid viscos negre que s'utilitza a la següent etapa sense requerir purificació a l'obtenir-se amb una elevada puresa observada per CCF i per l'espectre de protó.

#### Dades analítiques

**Aspecte:** semi-sòlid viscos negre

**Rendiment:** 90%

**R<sub>f</sub>:** 0,53 (hexà / acetat d'etil, 7:3)

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ(ppm):

#### 4.1.55 Preparació de (38)

##### Procediment general

En un tub de vidre pyrex<sup>®</sup> especial per a reaccions de *cross-coupling* proveït de tap de rosca i d'una barra d'agitació magnètica, s'hi addiciona el producte de partida (42) (1,00 g, 5,69 mmol, 1 eq) dissolt en 5,5 mL d'acetonitril (1,03 M) i, seguidament, s'hi addiciona l'*N*-iodosuccinimida (NIS) (1,92 g, 8,53 mmol, 1,5 eq). La barreja resultant es deixa sota agitació constant durant 20 hores a temperatura ambient.

##### Final de reacció

Transcorregut el temps, s'hi addiciona acetat d'etil (20 mL) al cru de reacció i es renta amb una solució d'hidròxid de sodi 2 N (3 x 20 mL) i, a continuació, amb una solució de tiosulfat de sodi (2 x 20 mL). Les fases orgàniques reunides s'assequen sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre, es filtren i s'evaporen a sequedat a pressió reduïda.

##### Purificació

S'obté un sòlid groc que s'utilitza a la següent etapa sense requerir purificació a l'obtenir-se amb una elevada puresa observada per CCF i per l'espectre d'RMN de protó.

##### Dades analítiques

**Aspecte:** sòlid groc

**Rendiment:** 83%

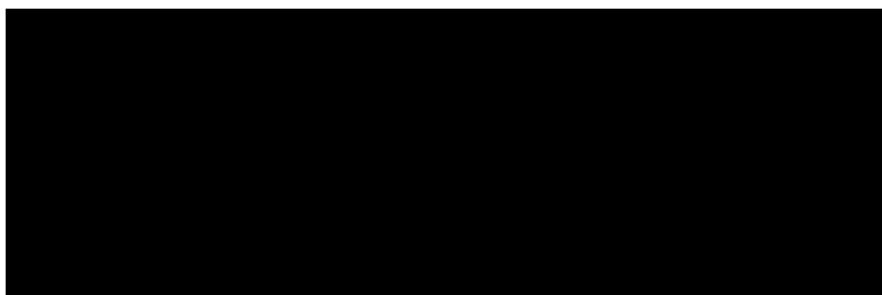
**R<sub>f</sub>:** 0,52 (hexà / acetat d'etil, 8:2)

**Punt de fusió:** 172 - 174 °C (acetat d'etil)



RMN-<sup>1</sup>H (dmso-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ(ppm): [REDACTED]

#### 4.1.56 Preparació de [REDACTED] (39)



##### Procediment general

En un tub de vidre *pyrex*<sup>®</sup> especial per a reaccions de *cross-coupling* proveït de tap de rosca i d'una barra d'agitació magnètica, s'hi addiciona el producte de partida [REDACTED] (42) (0,500 g, 2,84 mmol, 1 eq) dissolt en 15 mL de diclorometà (0,19 M), el carbonat de potassi (0,390 g, 2,82 mmol, 1 eq) i, seguidament, l'*N*-bromosuccinimida (NBS) (0,560 g, 3,14 mmol, 1,1 eq) tot sota atmosfera d'argó. La barreja resultant es deixa sota agitació constant durant 20 hores a temperatura ambient.

##### Final de reacció

Transcorregut el temps, s'hi addiciona diclorometà (20 mL) al cru de reacció i es renta amb una solució d'hidròxid de sodi 2 N (3 x 20 mL). Les fases orgàniques reunides s'assequen sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre, es filtren i s'evaporen a sequedat a pressió reduïda.

##### Purificació

S'obté un sòlid blanc que s'utilitza a la següent etapa sense requerir purificació a l'obtenir-se amb una elevada puresa observada per CCF i per l'espectre d'RMN de protó.

##### Dades analítiques

**Aspecte:** sòlid blanc esponjós

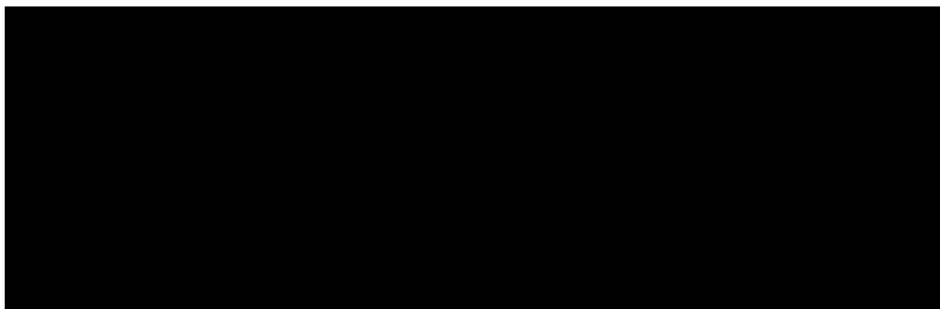
**Rendiment:** 93%

**R<sub>f</sub>:** 0,78 (hexà / acetat d'etil, 7:3)

**Punt de fusió:** 183 - 185 °C (toluè)

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ(ppm): [REDACTED]

#### 4.1.57 Preparació de [REDACTED] (40)



##### Procediment general

En un tub de vidre *pyrex*<sup>®</sup> i proveït d'una barra d'agitació magnètica, s'hi addiciona el producte de partida [REDACTED] (43) (0,300 g, 1,58 mmol, 1 eq) dissolt en 15 mL d'acetonitril (0,10 M) i, seguidament, l'*N*-iodosuccinimida (NIS) (0,534 g, 2,37 mmol, 1,5 eq). La barreja resultant es deixa sota agitació constant durant 24 hores a temperatura ambient.

##### Final de reacció

Transcorregut el temps, s'hi addiciona acetat d'etil (20 mL) al cru de reacció i es renta amb una solució d'hidròxid de sodi 2 N (3 x 20 mL) i amb una solució de tiosulfat de sodi (2 x 20 mL). Les fases orgàniques reunides s'assequen sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre, es filtren i s'evaporen a sequedat a pressió reduïda.

##### Purificació

S'obté un sòlid groc que s'utilitza a la següent etapa sense requerir purificació a l'obtenir-se amb una elevada puresa observada per CCF i per l'espectre d'RMN de protó.

##### Dades analítiques

**Aspecte:** sòlid groc

**Rendiment:** 80%

**R<sub>f</sub>:** 0,19 (acetat d'etil 100%)

**Punt de fusió:** 142-144 °C (acetat d'etil)

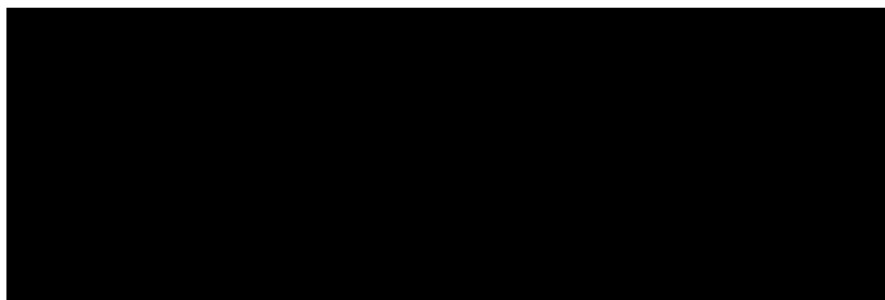


R<sub>f</sub>: 0,69 (hexà / acetat d'etil, 7:3)

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ(ppm): [REDACTED]

#### 4.1.59 Preparació de [REDACTED] (42)

##### Mètode 1:



##### Procediment general

En un matràs de 50 mL de capacitat i proveït d'un nucli d'agitació magnètica, s'hi addiciona la [REDACTED] (45) (1,28 g, 6,56 mmol, 1 eq) dissolta en 10 mL d'acetonitril. Seguidament, s'hi addicionen lentament 12 mL d'hidròxid d'amoni ( $\rho = 0,73 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ , 250 mmol, 38 eq). La barreja resultant s'escalfa a reflux a una temperatura externa d'entre 110-120 °C i sota agitació constant durant 3 hores.

##### Final de reacció

Transcorregut el temps, s'hi addiciona aigua destil·lada (20 mL) al cru de reacció i, tot seguit, s'extreu amb acetat d'etil (3 x 15 mL). Les fases orgàniques reunides s'assequen sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre, es filtren i s'evaporen a sequedat a pressió reduïda.

##### Purificació

S'obtenen uns cristalls blancs que no requereixen purificació a l'obtenir-se amb una elevada puresa observada mitjançant l'espectre d'RMN de protó.

##### Mètode 2:

##### Procediment general

En un tub de vidre *pyrex*<sup>®</sup> especial per a reaccions de *cross-coupling* proveït de tap de rosca i d'una barra d'agitació magnètica, s'hi addiciona el producte de partida [REDACTED] (45) (0,500 g, 2,56 mmol, 1 eq) dissolt en 3 mL d'acetonitril (0,85 M). Seguidament, s'hi addiciona lentament l'hidròxid d'amoni (4,5 mL,  $\rho = 0,73 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ , 93,75 mmol, 37 eq). La barreja resultant s'escalfa a  $90 \pm 10 \text{ }^\circ\text{C}$  i es deixa sota agitació constant durant 24 hores.

### Final de reacció

Transcorregut el temps, s'hi addiciona aigua destil·lada (20 mL) al cru de reacció i, tot seguit, s'extreu amb acetat d'etil (3 x 15 mL). Les fases orgàniques reunides s'assequen sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidre, es filtren i s'evaporen a sequedat a pressió reduïda.

### Purificació

S'obtenen uns cristalls blancs que no requereixen purificació a l'obtenir-se amb una elevada puresa observada mitjançant l'espectre d'RMN de protó.

### Dades analítiques

**Aspecte:** cristalls blancs

**Rendiment:** 90%

**R<sub>f</sub>:** 0,40 (hexà / acetat d'etil, 8:2)

**Punt de fusió:** 130 - 132 °C (acetat d'etil)

**RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$ (ppm):** [REDACTED]

[REDACTED]

**RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100,6 MHz)  $\delta$ (ppm):** [REDACTED]

[REDACTED]

**4.1.60 Preparació de [REDACTED] (44)**

### **Procediment general**

A un matràs de 100 mL de capacitat i proveït d'un nucli d'agitació magnètica, s'hi addiciona la [REDACTED] (45) (0,95, g, 3,31, mmol, 1 eq) dissolta en 10 mL de DMF (0,1 M). A continuació, s'hi afegeix l'hidrur de sodi (0,16 g, 6,67 mmol, 2 eq), prèviament rentat amb hexà i, es deixa en agitació a temperatura ambient durant 10 minuts. Seguidament, s'hi addiciona la [REDACTED] (0,47 g, 3,68 mmol, 1,1 eq) i la barreja resultant s'escalfa a una temperatura externa de  $80 \pm 10$  °C i sota agitació constant durant 24 hores.

### **Final de reacció**

Transcorregut el temps i, prèvia comprovació per CCF de la finalització de la reacció, s'hi addiciona aigua destil·lada (20 mL) al cru de reacció i s'extreu amb èter etílic (3 x 15 mL). Les fases orgàniques reunides es renten amb aigua destil·lada (3 x 15 mL), s'assequen sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre, es filtren i s'evaporen a sequedat a pressió reduïda.

### **Purificació**

S'obté un semi-sòlid marró que correspon al producte desitjat i que s'utilitza a la següent etapa sense requerir purificació a l'obtenir-se amb una elevada puresa observada per CCF i per l'espectre d'RMN de protó.

### **Dades analítiques**

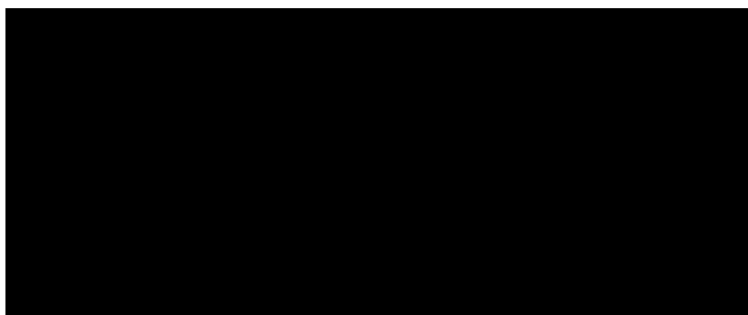
**Aspecte:** semi-sòlid marró

**Rendiment:** 88%

**R<sub>f</sub>:** 0,55 (hexà / acetat d'etil, 9:1)

**RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ(ppm):** [REDACTED]  
[REDACTED]

#### 4.1.61 Preparació de [REDACTED] (45)



##### Procediment general

En un matràs de 100 mL de capacitat i proveït d'un nucli d'agitació magnètica, s'hi addiciona la [REDACTED] (2,00 g, 12,65 mmol, 1 eq) i es dissol en 3,65 mL d'*N,N*-dimetilanilina ( $\rho = 0,956 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ , 31,50 mmol, 2 eq). Seguidament, es refreda el matràs amb un bany de gel i s'hi addiciona lentament el  $\text{POCl}_3$  (23 mL,  $\rho = 1,64 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ , 92,65 mmol, 5 eq). Un cop addicionats tots el reactius, es retira el bany de gel i s'escalfa la barreja resultant a reflux i sota agitació constant durant 2,5 hores.

##### Final de reacció

Transcorregut el temps i, prèvia comprovació per CCF de la finalització de la reacció, s'evapora el  $\text{POCl}_3$  amb l'ajut del buit i amb el bany del rotavapor a 65 °C. Seguidament, s'hi addiciona gel i aigua destil·lada al matràs i s'extreu el cru de reacció amb acetat d'etil (3 x 15 mL). A continuació, s'assequen les fases orgàniques sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidre, es filtren i, s'evaporen a sequedat els dissolvents amb l'ajut del buit. Finalment, el cru resultant es microdestil·la a  $190 \pm 10 \text{ }^\circ\text{C}$  amb l'ajut del buit.

##### Purificació

S'obtenen uns cristalls blancs que no requereixen purificació a l'obtenir-se amb una elevada puresa observada mitjançant l'espectre d'RMN de protó.

##### Dades analítiques

**Aspecte:** sòlid cristal·lí blanc

**Rendiment:** 90%

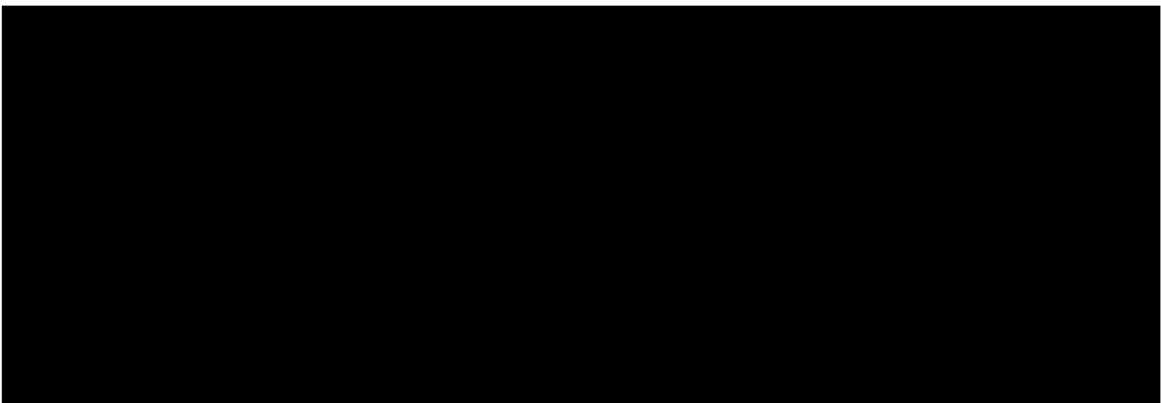
**R<sub>f</sub>:** 0,61 (hexà / acetat d'etil, 9:1)

**Punt de fusió:** 42 - 44 °C (acetat d'etil)

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ(ppm): [REDACTED]

RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100,6 MHz) δ(ppm): [REDACTED]  
[REDACTED]

#### 4.1.62 Preparació de [REDACTED] [REDACTED] (47)



#### Procediment general

En un tub de vidre *pyrex*<sup>®</sup> especial per a reaccions de *cross-coupling* proveït de tap de rosca i d'una barra d'agitació magnètica, s'hi addiciona la [REDACTED] de partida (**3**) (0,231 g, 0,60 mmol, 1 eq) dissolt en 8 mL d'acetonitril anhidre (0,075 M) i, seguidament, s'hi addiciona l'*N*-iodosuccinimida (NIS) (0,267 g, 1,18 mmol, 2 eq). La barreja resultant es deixa sota agitació constant durant 48 hores a temperatura ambient.

#### Final de reacció

Transcorregudes 48 hores i, prèvia comprovació per CCF, s'hi addiciona acetat d'etil (20 mL) al cru de reacció i es renta amb una solució d'hidròxid de sodi 2N (3 x 20 mL) i amb una solució de tiosulfat de sodi (2 x 20 mL). Les fases orgàniques reunides s'assequen sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre, es filtren i s'evaporen a sequedat a pressió reduïda.

#### Purificació

S'obté un sòlid marró que s'utilitza a la següent etapa sense requerir purificació a l'obtenir-se amb una elevada puresa observada per CCF i per l'espectre d'RMN de protó.

#### Dades analítiques

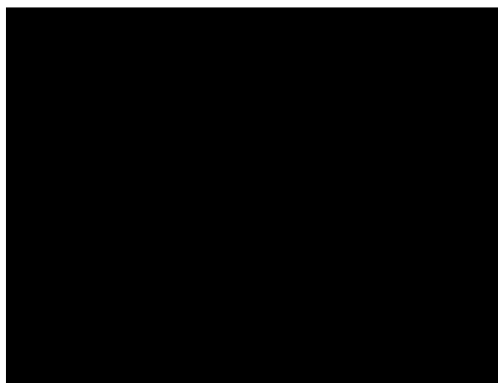


**Aspecte:** sòlid marró

**Rendiment:** 71%

**R<sub>f</sub>:** 0,77 (hexà / acetat d'etil, 8:2)

**Punt de fusió:** 142 - 144 °C (acetat d'etil)



**RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ(ppm):**

[Redacted NMR data]

**4.1.63 Preparació de**

**(48)**

### Procediment general

En un tub de vidre *pyrex*<sup>®</sup> especial per a reaccions de *cross-coupling* proveït de tap de rosca i d'una barra d'agitació magnètica, s'hi addiciona la [Redacted] de partida (4)

(0,08 g, 0,19 mmol, 1 eq) dissolt en 4,4 mL d'acetonitril (0,04 M) i, seguidament, s'hi addiciona l'*N*-iodosuccinimida (NIS) (0,104 g, 0,20 mmol, 1 eq). La barreja resultant es deixa sota agitació constant durant 24 hores a temperatura ambient.

### **Final de reacció**

Transcorregut aquest temps, s'hi addiciona acetat d'etil (20 mL) al cru de reacció i es renta amb una solució d'hidròxid de sodi 2 N (3 x 20 mL) i amb una solució de tiosulfat de sodi (2 x 20 mL). Les fases orgàniques reunides s'assequen sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre, es filtren i s'evaporen a sequedat a pressió reduïda.

### **Purificació**

S'obté un sòlid groc que s'utilitza a la següent etapa sense requerir purificació a l'obtenir-se amb una elevada puresa observada per CCF i per l'espectre d'RMN de protó.

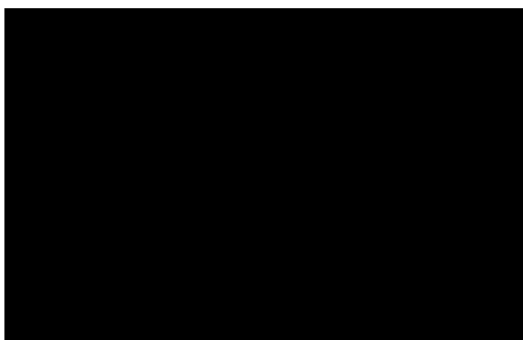
### **Dades analítiques**

**Aspecte:** sòlid groc

**Rendiment:** 82%

**R<sub>f</sub>:** 0,38 (hexà / acetat d'etil, 9:1)

**Punt de fusió:** 156 - 158 °C (acetat d'etil)



**RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ(ppm):** [REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED].

RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100,6 MHz) δ(ppm):

[REDACTED]

#### 4.1.64 Preparació de [REDACTED] (49)

Prova 1:

[REDACTED]

#### Procediment general

En un matràs de 50 mL de capacitat i proveït d'un nucli d'agitació magnètica s'hi addiciona la [REDACTED] de partida (**2**) (0,03 g, 0,79 mmol, 1 eq) dissolta en 5,0 mL de diclorometà (0,03 M). Seguidament, s'hi addiciona l'ICI (0,013 g, 0,08 mmol, 1,0 eq) i el celite (0,013 g). La barreja resultant es deixa sota agitació constant durant 24 hores a temperatura ambient.

Transcorregut el temps, no s'observen canvis per CCF. S'hi addiciona *N*-iodosuccinimida (0,022 g, 0,098 mmol, 1,2 eq) al cru de reacció i es deixa en agitació durant 24 hores a temperatura ambient.

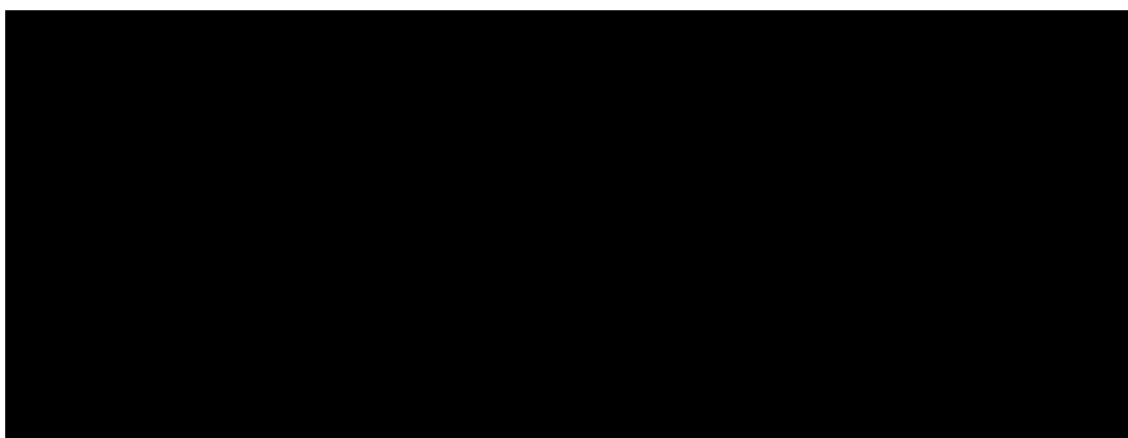
#### Final de reacció

Transcorregut el temps, es filtra el celite amb l'ajut del buit i s'evapora la fase orgànica a sequedat a pressió reduïda. A continuació, s'hi addiciona diclorometà (20 mL) al cru de reacció prèviament evaporat i es renta amb una solució de carbonat de potassi (3 x 20 mL) i amb una solució de tiosulfat de sodi (2 x 20 mL). Les fases orgàniques reunides s'assequen sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre, es filtren i s'evaporen a sequedat a pressió reduïda.

### **Purificació**

S'obté un semi-sòlid negre que no correspon al producte desitjat.

### **Prova 2:**



### **Procediment general**

En un matràs de 50 mL de capacitat i proveït d'un nucli d'agitació magnètica s'hi addiciona la XXXXXXXXXX de partida (**2**) (0,03 g, 0,79 mmol, 1 eq) i, seguidament, s'hi addiciona l'hidròxid de potassi 2N (0,5 mL) i 2,0 mL de DMF (0,39 M). La barreja resultant es deixa sota agitació constant durant 20 minuts a temperatura ambient. Transcorregut el temps, s'hi addiciona el iode molecular (0,04 g, 0,08 mmol, 1 eq) al cru de reacció i es deixa en agitació durant una hora a temperatura ambient.

### **Final de reacció**

Una vegada ja no quedi producte de partida sense reaccionar, s'hi addiciona aigua destil·lada (20 mL) al cru de reacció i s'extreu amb èter etílic (3 x 15 mL). Les fases orgàniques reunides es renten amb aigua destil·lada (3 x 15 mL) i s'assequen sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre, es filtren i s'evaporen a sequedat a pressió reduïda.

## Purificació

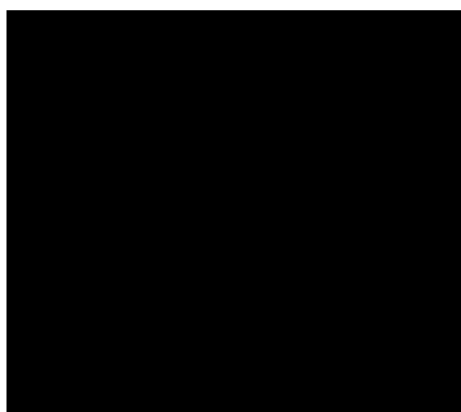
S'obté un semi-sòlid que s'utilitza a la següent etapa sense requerir purificació a l'obtenir-se amb una elevada puresa observada per CCF i per l'espectre d'RMN de protó.

## Dades analítiques

**Aspecte:** semi-sòlid negre

**Rendiment:** 41%

**R<sub>f</sub>:** 0,42 (hexà / acetat d'etil, 9:1)



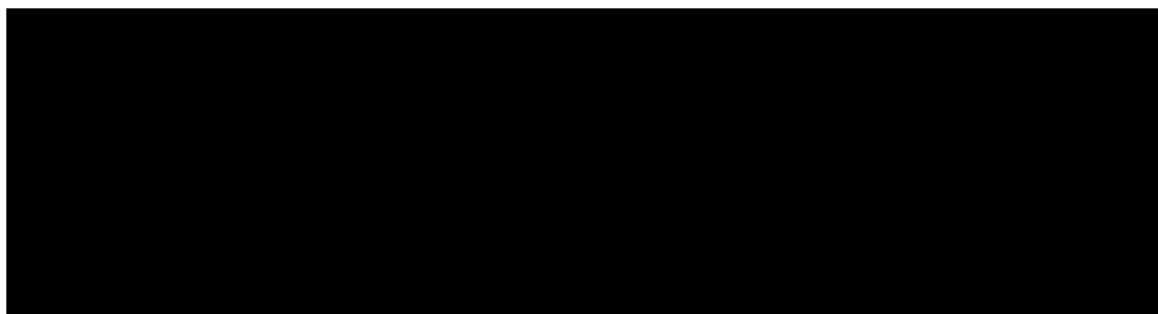
**RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ(ppm):** [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

**4.1.65 Preparació de [REDACTED] (50)**



## Procediment general

A un tub de vidre *pyrex*<sup>®</sup> especial per a reaccions de *cross-coupling*, proveït d'un tap de rosca i d'una barra d'agitació magnètica i, prèviament flamejat sota atmosfera d'argó, s'hi addiciona la [REDACTED] de partida (**38**) (0,100 g, 0,332 mmol, 1 eq) dissolta en 5

mL de DMF anhidre (0,06 M). Seguidament, s'hi addiciona el propiolat de metil (0,035 mL,  $\rho = 0,945 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ , 0,39 mmol, 1,2 eq), la *N,N,N',N'*-tetrametiletilendiamina (0,65 mL,  $\rho = 0,775 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ , 4,33 mmol, 13 eq) i el CuI, el Pd(dba)<sub>2</sub> i la tri-(2-furil)fosfina en quantitats catalítiques, tot sota atmosfera d'argó. La barreja resultant s'escalfa a  $140 \pm 10 \text{ }^\circ\text{C}$  i es deixa sota agitació constant durant 24 hores.

### **Final de reacció**

Transcorregut el temps, s'hi addiciona aigua destil·lada (20 mL) al cru de reacció i s'extreu amb èter etílic (3 x 15 mL). Les fases orgàniques reunides es renten amb aigua destil·lada (3 x 15 mL), s'assequen sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre, es filtren i s'evaporen a sequedat a pressió reduïda.

### **Purificació**

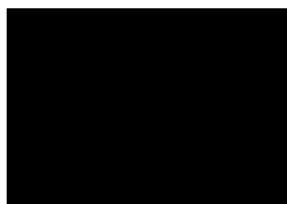
S'obté un oli marró que correspon al producte ciclat i descarboxilat tal i com s'aprecia a l'espectre d'RMN de protó.

### **Dades analítiques**

**Aspecte:** oli marró

**Rendiment:** 93%

**R<sub>f</sub>:** 0,63 (hexà / acetat d'etil, 7:3)



**RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$ (ppm):** [redacted]  
[redacted]

**RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100,6 MHz)  $\delta$ (ppm):** [redacted]  
[redacted]

**4.1.66 Preparació de** [redacted]  
[redacted] (51)

### **Procediment general**

En un tub de vidre *pyrex*<sup>®</sup> especial per a reaccions de *cross-coupling*, proveït d'un tap de rosca i d'una barra d'agitació magnètica i, prèviament flamejat sota atmosfera d'argó, s'hi addiciona la [REDACTED] de partida (**40**) (0,150 g, 0,475 mmol, 1 eq) dissolta en 8,5 mL de DMF anhidre (0,15 M). Seguidament, s'hi addiciona el propiolat de metil (0,050 mL,  $\rho = 0,945 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ , 0,56 mmol, 1,2 eq), la trietilamina anhidre (1,30 mL,  $\rho = 0,726 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ , 9,33 mmol, 19 eq) i el CuI, el Pd(dba)<sub>2</sub> i la tri-(2-furil)fosfina en quantitats catalítiques, tot sota atmosfera d'argó. La barreja resultant s'escalfa a  $140 \pm 10 \text{ }^\circ\text{C}$  i es deixa sota agitació constant durant 24 hores.

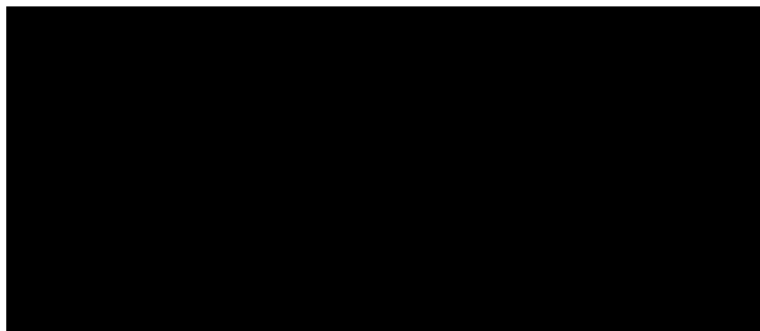
### **Final de reacció**

Transcorregut el temps, s'hi addiciona aigua destil·lada (20 mL) al cru de reacció i s'extreu amb èter etílic (3 x 15 mL). Les fases orgàniques reunides es renten amb aigua destil·lada (3 x 15 mL), s'assequen sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre, es filtren i s'evaporen a sequedat a pressió reduïda.

### **Purificació**

S'obté un semi-sòlid marró que no correspon al producte desitjat. S'obté un producte secundari provinent de la reacció entre el metil propiolat i la trimetilamina, tal i com s'aprecia a l'espectre d'RMN de protó, de carboni i a l'EM-ESI+.

#### **4.1.67 Preparació de [REDACTED] (56)**



### **Procediment general**

En un tub de vidre *pyrex*<sup>®</sup> especial per a reaccions de laboratori proveït d'un tap de rosca i d'una barra d'agitació magnètica, s'hi addiciona el producte de partida [redacted] (55) (0,328 g, 2,28 mmol, 1 eq) dissolt en 15 mL d'acetonitril (0,15 M) i, seguidament, l'*N*-iodosuccinimida (NIS) (0,771 g, 3,43 mmol, 1,5 eq). La barreja resultant es deixa sota agitació constant durant 24 hores a temperatura ambient.

### **Final de reacció**

Transcorregut el temps, s'hi addiciona acetat d'etil (20 mL) al cru de reacció i es renta amb una solució d'hidròxid de sodi 2 N (3 x 20 mL) i amb una solució de tiosulfat de sodi (2 x 20 mL). Les fases orgàniques reunides s'assequen sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre, es filtren i s'evaporen a sequedat a pressió reduïda.

### **Purificació**

S'obté un sòlid groc que s'utilitza a la següent etapa sense requerir purificació a l'obtenir-se amb una elevada puresa observada per CCF i per l'espectre d'RMN de protó.

### **Dades analítiques**

**Aspecte:** sòlid groc

**Rendiment:** 85%

**R<sub>f</sub>:** 0,15 (acetat d'etil 100%)

**Punt de fusió:** 146 - 148 °C (acetat d'etil)

**RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ(ppm):** [redacted]

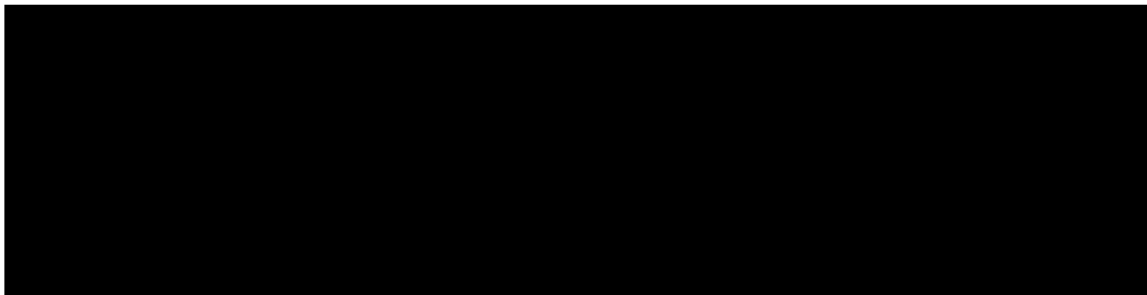
[redacted]

**RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100,6 MHz) δ(ppm):** [redacted]

[redacted]



#### 4.1.68 Preparació de [REDACTED] (57)



##### Procediment general

A un tub de vidre *pyrex*<sup>®</sup> especial per a reaccions de *cross-coupling*, proveït d'un tap de rosca i d'una barra d'agitació magnètica i, prèviament flamejat sota atmosfera d'argó, s'hi addiciona la [REDACTED] de partida (56) (0,053 g, 0,20 mmol, 1 eq) dissolta en 6 mL de DMF anhidre (0,03 M). Seguidament, s'hi addiciona el propiolat de metil (0,021 mL,  $\rho = 0,945 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ , 0,23 mmol, 1,2 eq), la *N,N,N',N'*-tetrametiletildiamina (0,60 mL,  $\rho = 0,775 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ , 4,00 mmol, 20 eq) i el CuI, el Pd(dba)<sub>2</sub> i la tri-(2-furil)fosfina en quantitats catalítiques, tot sota atmosfera d'argó. La barreja resultant s'escalfa a  $140 \pm 10 \text{ }^\circ\text{C}$  i es deixa sota agitació constant durant 24 hores.

##### Final de reacció

Transcorregut el temps, s'hi addiciona aigua destil·lada (20 mL) al cru de reacció i s'extreu amb èter etílic (3 x 15 mL). Les fases orgàniques reunides es renten amb aigua destil·lada (3 x 15 mL), s'assequen sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre, es filtren i s'evaporen a sequedat a pressió reduïda.

##### Purificació

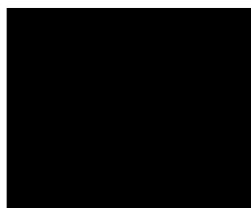
S'obté un oli groc que correspon al producte ciclat i descarboxilat tal i com s'aprecia a l'espectre d'RMN de protó.

##### Dades analítiques

**Aspecte:** oli groc

**Rendiment:** 30%

R<sub>f</sub>: 0,63 (hexà / acetat d'etil, 7:3)



RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ(ppm):

[Redacted]

HRMS (ESI+): Calculat per a

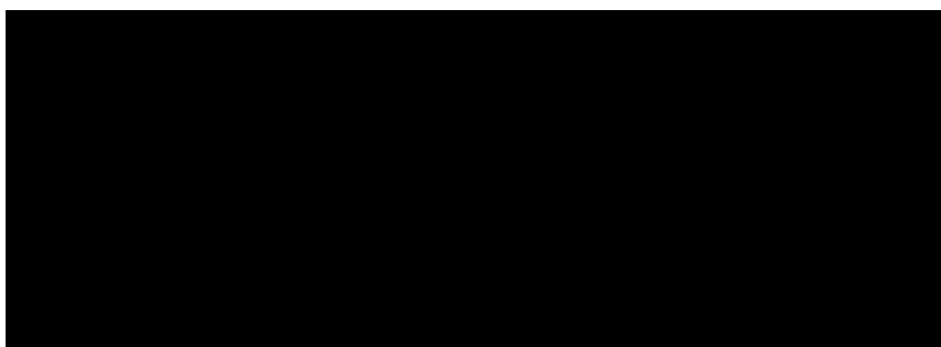
[Redacted]

#### 4.1.69 Preparació de

[Redacted]

[Redacted] (58)

#### Mètode 1:



#### Procediment general

A un matràs de 100 mL de capacitat i proveït d'un nucli d'agitació magnètica, s'hi addiciona el [Redacted] de partida (59) (0,500 g, 2,19 mmol, 1 eq) dissolt en un excés d'ortoformiat de trimetil (5,00 mL,  $\rho = 0,970 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ , 0,43 M). La barreja resultant es manté en agitació constant a temperatura de reflux durant 4 hores.

#### Final de reacció

Transcorregut el temps, s'hi addiciona toluè al cru de reacció i s'evapora a sequedat a pressió reduïda. Seguidament, s'hi addiciona aigua destil·lada (15 mL) al cru evaporat i



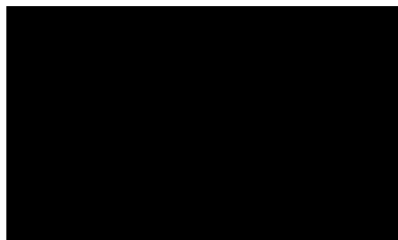
## Dades analítiques

**Aspecte:** sòlid taronja

**Rendiment:** 82%

**R<sub>f</sub>:** 0,32 (Acetat d'etil 100%)

**Punt de fusió:** 62 - 64 °C (acetat d'etil)



**RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ(ppm):** 1,36 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>); 2,63 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-Ar); 3,9 (s, 6H, CH<sub>3</sub>-O (x2)); 4,14 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H CH<sub>2</sub>-O); 6,52 (s, 1H, CH-N); 8,05 (br, 1H, NH).

**Mètode 3:**

### Procediment general

A un matràs de 100 mL de capacitat i proveït d'un nucli d'agitació magnètica, s'hi addiciona el [redacted] de partida (**59**) (0,500 g, 2,19 mmol, 1 eq) dissolt en 10 mL de DMF (0,22 M). Seguidament, s'hi addiciona gota a gota [redacted] (0,400 mL, ρ = 0,970 g·cm<sup>-3</sup>, 3,65 mmol, 1 eq) i la barreja resultant es deixa reaccionar a temperatura de reflux durant 4 hores.

### Final de reacció

El producte procedent del cru de reacció s'utilitza a la següent etapa sense fer-se cap final de reacció ni purificació, seguint una reacció de tipus *one-pot*.

**4.1.70 Preparació de [redacted] (**59**)**

### **Procediment general**

A un matràs de 100 mL de capacitat s'hi addiciona [redacted] (0,500 g, 4,95 mmol, 1 eq) dissolta en 15 mL d'etanol (0,33 M). Seguidament, s'hi addiciona el sofre ròmbic (0,238 g, 7,42 mmol, 1,5 eq), el [redacted] (0,530 mL,  $\rho = 1,063 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ , 4,98 mmol, 1 eq) i la morfolina (0,476 mL,  $\rho = 0,996 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ , 4,98 mmol, 1,1 eq). La barreja resultant es deixa reaccionar a l'ultrasons a una temperatura de  $80 \pm 10 \text{ }^\circ\text{C}$  durant 4 hores.

### **Final de reacció**

Transcorregut el temps, s'evapora l'etanol a  $50 \text{ }^\circ\text{C}$  a pressió reduïda. Al cru de reacció s'hi addiciona aigua destil·lada (20 mL) i s'extreu amb acetat d'etil (3 x 20 mL). Les fases orgàniques reunides s'assequen sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidre, es filtren i s'evaporen a sequedat a pressió reduïda.

### **Purificació**

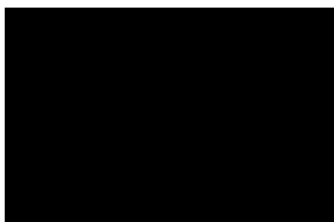
S'obté un semi-sòlid marró que s'utilitza a la següent etapa sense requerir purificació a l'obtenir-se amb una elevada puresa observada per CCF i per l'espectre d'RMN de protó.

### **Dades analítiques**

**Aspecte:** semi-sòlid marró

**Rendiment:** 99%

**R<sub>f</sub>:** 0,23 (Acetat d'etil 100%)

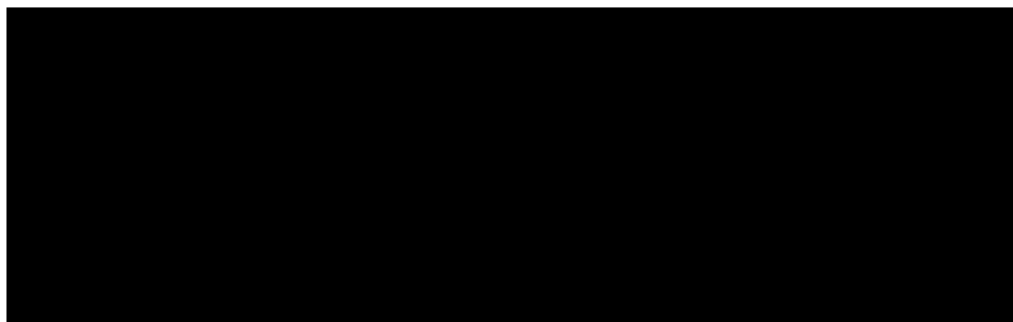


RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ(ppm):

[Redacted]

#### 4.1.71 Preparació de

[Redacted] (62)



#### Procediment general

A un matràs de 100 mL de capacitat i proveït d'un nucli d'agitació magnètica, s'hi addiciona la [Redacted] de partida (**8**) (0,064 g, 0,21 mmol, 1 eq) dissolta en 40 mL de diclorometà (0,56 M). Seguidament, s'hi addiciona l'ACC en quantitats catalítiques i la barreja resultant es deixa reaccionar a una temperatura de 80 ± 10 °C durant 4 hores sota la irradiació d'una làmpada.

#### Final de reacció

Transcorregut el temps, es renta el cru de reacció amb hidròxid de sodi 2N (3 x 15 mL). Les fases orgàniques reunides s'assequen sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre, es filtren i s'evaporen a sequedat a pressió reduïda.

#### Purificació

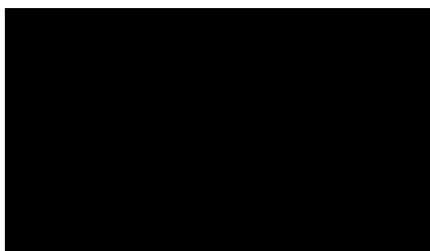
El cru de reacció es purifica mitjançant cromatografia de columna de gel de sílice emprant barreges d'acetat d'etil i metanol com a eluents. El producte desitjat elueix amb una barreja d'acetat d'etil / metanol de polaritat creixent (60:40).

### Dades analítiques

**Aspecte:** semi-sòlid taronja

**Rendiment:** 48%

**R<sub>f</sub>:** 0,23 (hexà / acetat d'etil, 5:5)

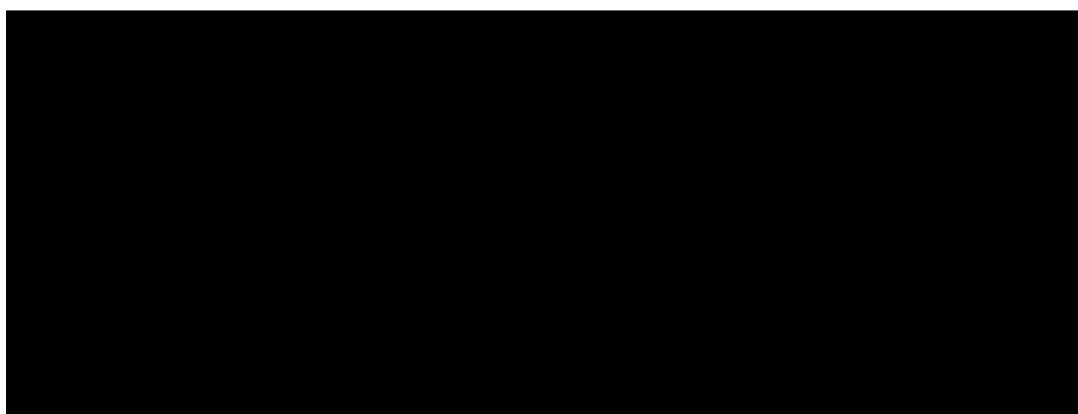


**RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ(ppm):** [redacted]

[redacted]

**HRMS (ESI+):** Calculat per a [redacted]

#### 4.1.72 Preparació de [redacted] [redacted] (63)



### Procediment general

A un matràs de 50 mL de capacitat i proveït d'un nucli d'agitació magnètica, s'hi addiciona la [redacted] de partida (**62**) (0,039 g, 0,10 mmol, 1 eq) dissolta en 4 mL de DMF (0,02 M). Seguidament, s'hi addiciona l'acetat sòdic (0,015 g, 0,18 mmol, 1,1

eq) i la barreja resultant es deixa reaccionar a la temperatura de reflux del dissolvent durant 48 hores.

### **Final de reacció**

Transcorregut el temps i, prèvia comprovació per CCF de la finalització de la reacció, s'hi addiciona aigua destil·lada (20 mL) al cru de reacció i s'extreu amb èter etílic (3 x 15 mL). Les fases orgàniques reunides es renten amb aigua destil·lada (3 x 15 mL), s'assequen sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre, es filtren i s'evaporen a sequedat a pressió reduïda.

### **Purificació**

S'obté un sòlid marró que s'utilitza a la següent etapa sense requerir purificació a l'obtenir-se amb una elevada puresa observada per CCF i per l'espectre d'RMN de protó.

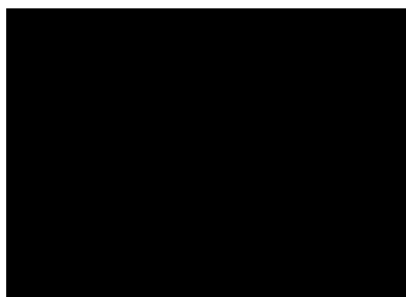
### **Dades analítiques**

**Aspecte:** sòlid marró

**Rendiment:** 40%

**R<sub>f</sub>:** 0,15 (hexà / acetat d'etil, 5:5)

**Punt de fusió:** 112 - 114 °C (acetat d'etil)



**RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ(ppm):** [redacted]

[redacted]

[redacted]


**4.1.73 Preparació de** [redacted]  
[redacted] **(64a)**

**Mètode 1:**





### **Procediment general**

A un matràs de 100 mL de capacitat i proveït d'un nucli d'agitació magnètica, s'hi addiciona el  de partida (**59**) (0,050 g, 0,22 mmol, 1 eq) dissolt en 5 mL de DMF (0,04 M). Seguidament, s'hi addiciona l'*N,N*-dietiletilendiamina (0,046 mL,  $\rho = 0,827$  g·cm<sup>-3</sup>, 0,33 mmol, 1,5 eq) gota a gota. La barreja resultant es deixa reaccionar a temperatura de reflux durant 48 hores.

### **Final de reacció**

Transcorregut el temps, s'hi addiciona aigua destil·lada (20 mL) al cru de reacció i s'extreu amb èter etílic (3 x 15 mL). Les fases orgàniques reunides es renten amb aigua destil·lada (3 x 15 mL), s'assequen sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre, es filtren i s'evaporen a sequedat a pressió reduïda.

### **Purificació**

S'obté un oli groc que no correspon al producte desitjat, tal i com, s'observa per l'espectre d'RMN de protó.

### **Mètode 2:**



### **Procediment general**

A un matràs de 100 mL de capacitat i proveït d'un nucli d'agitació magnètica, s'hi addiciona el [redacted] de partida (**59**) (0,100 g, 0,44 mmol, 1 eq) dissolt en 15 mL de toluè (0,03 M). Seguidament, s'hi addiciona el carbonat de potassi (0,100 g, 0,72 mmol, 1,5 eq), l'*N,N*-dietiletilendiamina (0,10 mL,  $\rho = 0,827 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ , 0,71 mmol, 1,5 eq) i la DCC en quantitats catalítiques. La barreja resultant es deixa reaccionar a temperatura de reflux durant 24 hores.

Transcorregudes 24 hores, es fa un seguiment de la reacció per CCF sense observar-se canvis significatius, per la qual cosa, s'hi addiciona una quantitat catalítica de HOBT i es deixa reaccionar a temperatura de reflux durant 24 hores més.

### **Final de reacció**

Transcorregut el temps i, previ control per CCF, s'evapora el dissolvent a pressió reduïda.

### **Purificació**

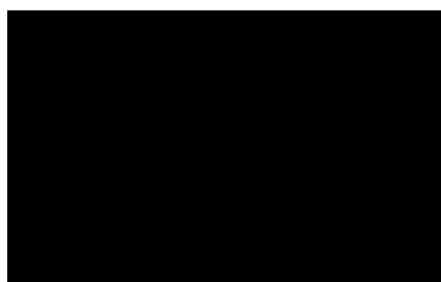
S'obté un semi-sòlid taronja que s'utilitza a la següent etapa sense requerir purificació a l'obtenir-se amb una elevada puresa observada per CCF i per l'espectre d'RMN de protó.

### **Dades analítiques**

**Aspecte:** semi-sòlid taronja

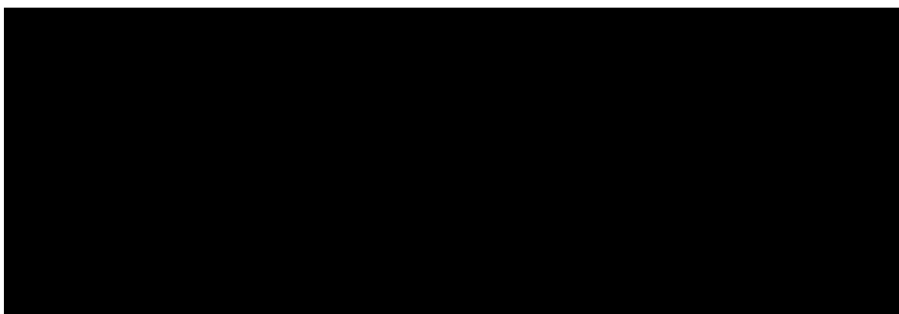
**Rendiment:** 91%

**R<sub>f</sub>:** 0,15 (hexà / acetat d'etil, 5:5)



**RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$ (ppm):** [redacted]  
[redacted]  
[redacted]

**4.1.74 Preparació de [redacted] (64b)**



### **Procediment general**

En un matràs de 50 mL de capacitat i proveït d'un nucli d'agitació magnètica, s'hi addiciona el ■■■ de partida (**59**) (0,120 g, 0,53 mmol, 1 eq) dissolt en 1 mL d'etanol (0,53 M). Seguidament, s'hi addicionen 8 mL de NaOH 2N (1,5 eq) i la barreja resultant es deixa reaccionar a reflux durant 40 minuts.

### **Final de reacció**

Transcorregut el temps, s'evapora l'etanol amb l'ajut del buit i amb el bany del rotavapor a 50 °C. A continuació, s'hi addiciona aigua destil·lada (15 mL) al cru de reacció i s'extreu amb diclorometà (3 x 15 mL). Les fases orgàniques reunides s'assequen sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre, es filtren i s'evaporen a sequedat a pressió reduïda.

### **Purificació**

S'obté un semi-sòlid taronja que s'utilitza a la següent etapa sense requerir purificació a l'obtenir-se amb una elevada puresa observada per CCF i per l'espectre d'RMN de protó.

### **Dades analítiques**

**Aspecte:** semi-sòlid taronja

**Rendiment:** 72%

**R<sub>f</sub>:** 0,1 (hexà / acetat d'etil, 5:5)

**RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ(ppm):** ■■■■  
■■■■

**4.1.75 Preparació de** ■■■■

**(65)**



### **Procediment general**

En un matràs de 250 mL de capacitat s'hi addiciona [redacted] (0,500 g, 4,95 mmol, 1 eq) dissolta en 15 mL d'etanol (0,33 M). Seguidament, s'hi addiciona el clorur d'amoni (0,397 g, 7,42 mmol, 1,5 eq), el [redacted] (0,526 mL,  $\rho = 1,063 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ , 4,95 mmol, 1 eq) i la morfolina (1,126 mL,  $\rho = 0,996 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ , 13 mmol, 2,6 eq). La barreja resultant es deixa reaccionar a l'ultrasons a una temperatura de  $80 \pm 10 \text{ }^\circ\text{C}$  durant 4 hores.

### **Final de reacció**

Transcorregut el temps, s'evapora l'etanol a  $50 \text{ }^\circ\text{C}$  a pressió reduïda. Al cru de reacció s'hi addiciona aigua destil·lada (20 mL) i s'extreu amb acetat d'etil (3 x 20 mL). Les fases orgàniques reunides s'assequen sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidre, es filtren i s'evaporen a sequedat a pressió reduïda.

### **Purificació**

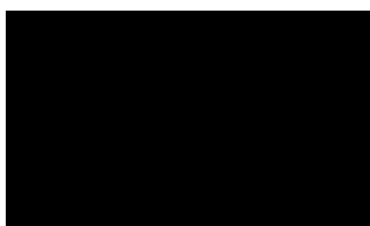
S'obté un semi-sòlid marró que s'utilitza a la següent etapa sense requerir purificació a l'obtenir-se amb una elevada puresa observada per CCF i per l'espectre d'RMN de protó.

### **Dades analítiques**

**Aspecte:** semi-sòlid marró

**Rendiment:** 98%

**R<sub>f</sub>:** 0,1 (hexà / acetat d'etil, 7:3)



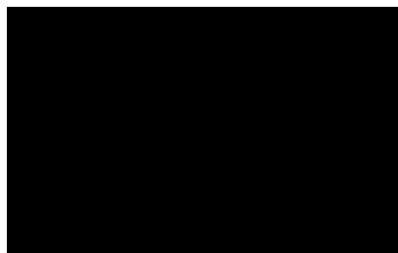




**Aspecte:** semi-sòlid marronós

**Rendiment:** 48%

**R<sub>f</sub>:** 0,31 (hexà / acetat d'etil, 7:3)



**RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ(ppm):** 1,25 (t, *J* = 7Hz, 3H, H-5'); 2,40 (s, 3H, H-4); 3,48 (s, 6H, H-2', H-3'); 4,28 (q, *J* = 7Hz, 2H, H-4'); 6,52 (s, 1H, H-1'); 8,10 (ba, 3H, H-1, NH<sub>2</sub>).

**Mètode 3:**

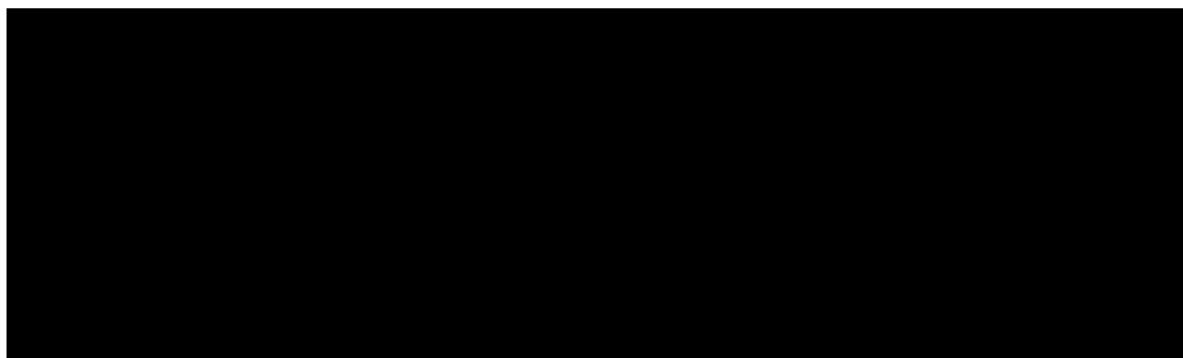
### Procediment general

A un matràs de 100 mL de capacitat i proveït d'un nucli d'agitació magnètica, s'hi afegeix el [redacted] de partida (**65**) (0,500 g, 2,36 mmol, 1 eq) dissolt en 10 mL de DMF (0,22 M). Seguidament, s'hi addiciona gota a gota [redacted] (0,311 mL, ρ = 0,970 g·cm<sup>-3</sup>, 2,83 mmol, 1,2 eq) i la barreja resultant es deixa reaccionar a temperatura de reflux del dissolvent durant 4 hores.

### Final de reacció

El producte procedent del cru de reacció s'utilitza a la següent etapa sense fer-se cap final de reacció ni purificació, seguint una reacció de tipus *one-pot*.

#### 4.1.77 Preparació de [redacted] (68)



### **Procediment general**

A un matràs de 250 mL de capacitat s'hi addiciona [REDACTED] (0,500 g, 4,95 mmol, 1 eq) dissolta en 15 mL d'etanol (0,33 M). Seguidament, s'hi afegeix la benzilamina (0,600 mL,  $\rho = 0,982 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ , 5,49 mmol, 1,1 eq), el cianoacetat d'etil (0,526 mL,  $\rho = 1,063 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ , 4,95 mmol, 1 eq) i la morfolina (0,400 mL,  $\rho = 0,996 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ , 4,57 mmol, 0,92 eq). La barreja resultant es deixa reaccionar a l'ultrasons a una temperatura de  $80 \pm 10 \text{ }^\circ\text{C}$  durant 4 hores.

### **Final de reacció**

Transcorregut el temps, s'evapora l'etanol a  $50 \text{ }^\circ\text{C}$  a pressió reduïda. Al cru de reacció s'hi addiciona aigua destil·lada (20 mL) i s'extreu amb acetat d'etil (3 x 20 mL). Les fases orgàniques reunides s'assequen sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidre, es filtren i s'evaporen a sequedat a pressió reduïda.

### **Purificació**

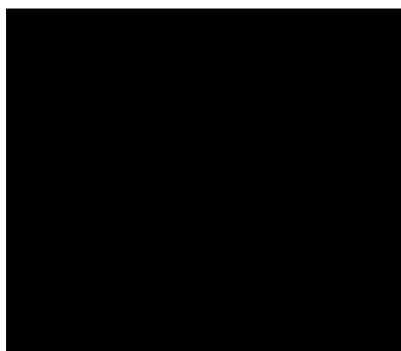
S'obté un semi-sòlid groc que s'utilitza a la següent etapa sense requerir purificació a l'obtenir-se amb una elevada puresa observada per CCF i per l'espectre d'RMN de protó.

### **Dades analítiques**

**Aspecte:** semi-sòlid groc de consistència oliosa

**Rendiment:** 74%

**R<sub>f</sub>:** 0,1 (hexà / acetat d'etil, 8:2)

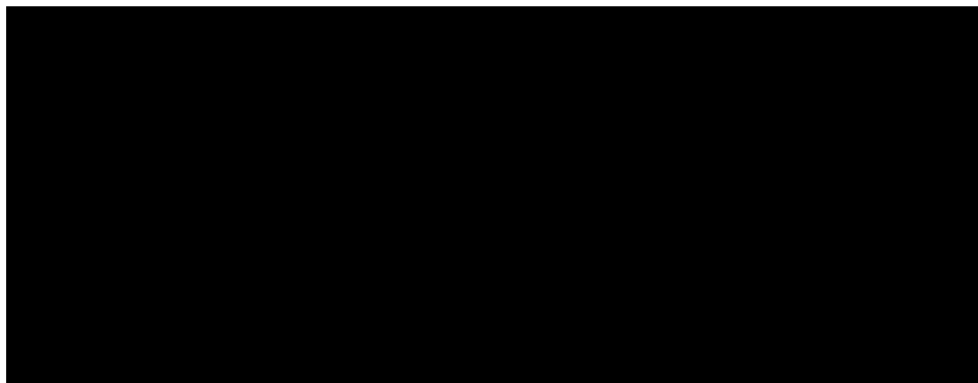




RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ(ppm): 1,22 (t, J = 5,2 Hz, 3H, H-7); 3,02 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-Ar); 4,12 (q, J = 7,12 Hz, 2H, H-6); 5,22 (s, 2H, H-8); 7,21-7,27 (m, 5H, H-Ar).

#### 4.1.78 Preparació de [redacted] (69)

##### Mètode 1:



##### Procediment general

A un matràs de 100 mL de capacitat i proveït d'un nucli d'agitació magnètica, s'hi addiciona el [redacted] de partida (68) (1,10 g, 3,65 mmol, 1 eq) dissolt en 10 mL d'ACN (0,36 M). Seguidament, s'hi addiciona gota a gota el [redacted] (0,800 mL, ρ = 0,970 g·cm<sup>-3</sup>, 7,31 mmol, 1,54 eq) i la barreja resultant es deixa reaccionar a temperatura de reflux del dissolvent durant 4 hores.

##### Final de reacció

Transcorregut el temps, s'hi addiciona aigua destil·lada (20 mL) al cru de reacció i s'extreu amb acetat d'etil (3 x 15 mL). Les fases orgàniques reunides s'assequen sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre, es filtren i s'evaporen a sequedat a pressió reduïda.

##### Purificació

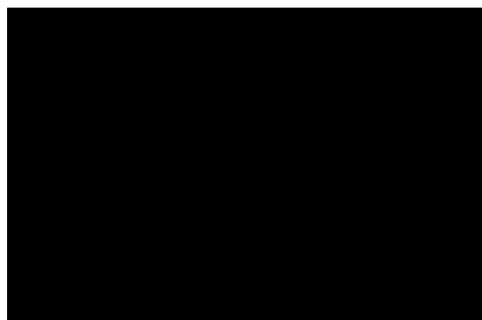
S'obté un semi-sòlid marronós que s'utilitza a la següent etapa sense requerir purificació a l'obtenir-se amb una elevada puresa observada per CCF i per l'espectre d'RMN de protó.

## Dades analítiques

**Aspecte:** semi-sòlid marronós

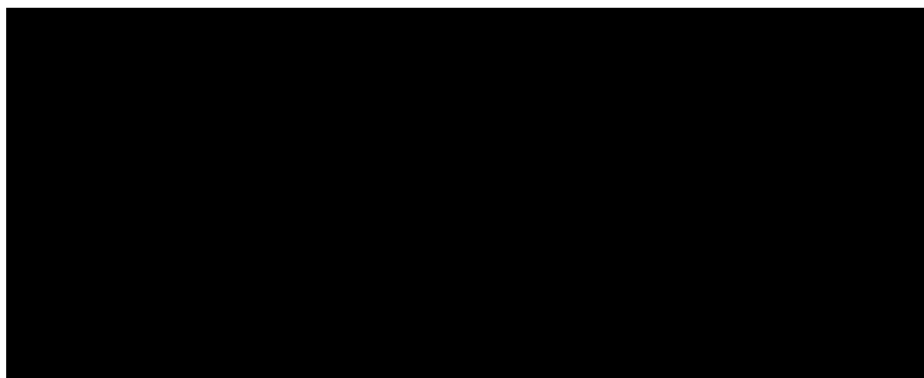
**Rendiment:** 63%

**R<sub>f</sub>:** 0,1 (hexà / acetat d'etil, 8:2)



**RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ(ppm):** 1,32 (t, *J* = 4,8 Hz, 3H, H-7); 2,98 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-Ar); 3,43 (s, 6H, H-10,H-11); 4,16 (q, *J* = 7,10 Hz, 2H, H-6); 5,15 (s, 2H, H-8); 7,20-7,29 (m, 5H, H-Ar).

**Mètode 2:**



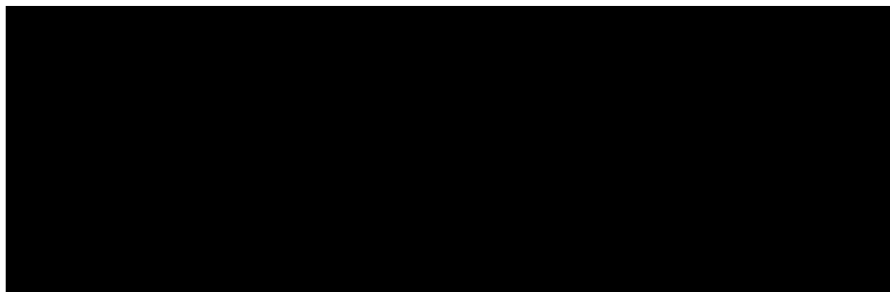
## Procediment general

A un matràs de 100 mL de capacitat i proveït d'un nucli d'agitació magnètica, s'hi addiciona el [redacted] de partida (**68**) (0,400 g, 1,33 mmol, 1 eq) dissolt en 10 mL de DMF (0,13 M). Seguidament, s'hi afegeix gota a gota [redacted] (0,200 mL, ρ = 0,970 g·cm<sup>-3</sup>, 1,83 mmol, 1,4 eq) i la barreja resultant es deixa reaccionar a temperatura de reflux durant 4 hores.

## Final de reacció

El producte procedent del cru de reacció s'utilitza a la següent etapa sense fer-se cap final de reacció ni purificació, seguint una reacció de tipus *one-pot*.

#### 4.1.79 Preparació de [REDACTED] (71)



##### Procediment general

A un matràs de 100 mL de capacitat i proveït d'un nucli d'agitació magnètica, s'hi addiciona [REDACTED] (70) (0,600 g, 5,17 mmol, 1 eq) dissolt en 10 mL de toluè (0,52 M) i, seguidament, l'etanolamina (0,650 mL,  $\rho = 1,012 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ , 10,77 mmol, 2 eq). La barreja resultant es deixa en agitació a temperatura de reflux del dissolvent durant 24 hores.

##### Final de reacció

Transcorregut el temps, s'evapora el toluè i l'excés d'etanolamina a pressió reduïda.

##### Purificació

S'obté un oli marró fosc que s'utilitza a la següent etapa sense requerir purificació a l'obtenir-se amb una elevada puresa observada per CCF i per l'espectre d'RMN de protó.

##### Dades analítiques

**Aspecte:** oli marró fosc

**Rendiment:** 99%

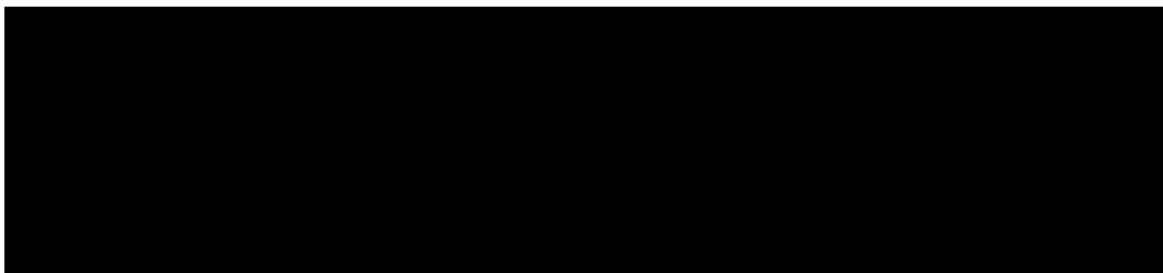
**R<sub>f</sub>:** 0,1 (hexà / acetat d'etil, 7:3)

**RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$ (ppm):** [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

#### 4.1.80 Preparació de [REDACTED] [REDACTED] (72)



##### Procediment general

A un matràs de 100 mL de capacitat i proveït d'un nucli d'agitació magnètica, s'hi addiciona [REDACTED] (71) de partida (0,350 g, 2,41 mmol, 1 eq) dissolta en 12 mL d'etanol (0,20 M). Seguidament, s'hi afegeix el sofre ròmbic (0,116 g, 3,62 mmol, 1,5 eq), el cianoacetat d'etil (0,257 mL,  $\rho = 1,063 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ , 2,42 mmol, 1 eq) i la morfolina (0,232 mL,  $\rho = 0,996 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ , 2,65 mmol, 1,1 eq). La barreja resultant es deixa reaccionar a l'ultrasons a una temperatura de  $80 \pm 10 \text{ }^\circ\text{C}$  durant 4 hores.

##### Final de reacció

Transcorregut el temps, s'evapora l'etanol a  $50 \text{ }^\circ\text{C}$  a pressió reduïda. Al cru de reacció s'hi addiciona aigua destil·lada (20 mL) i s'extreu amb acetat d'etil (3 x 20 mL). Les fases orgàniques reunides s'assequen sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidre, es filtren i s'evaporen a sequedat a pressió reduïda.

##### Purificació

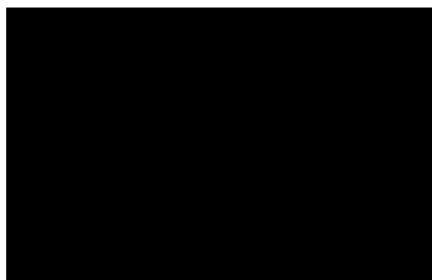
S'obté un sòlid marró que no requereix purificació a l'obtenir-se amb una elevada puresa observada per CCF i per l'espectre d'RMN de protó.

##### Dades analítiques

**Aspecte:** oli marró

**Rendiment:** 98%

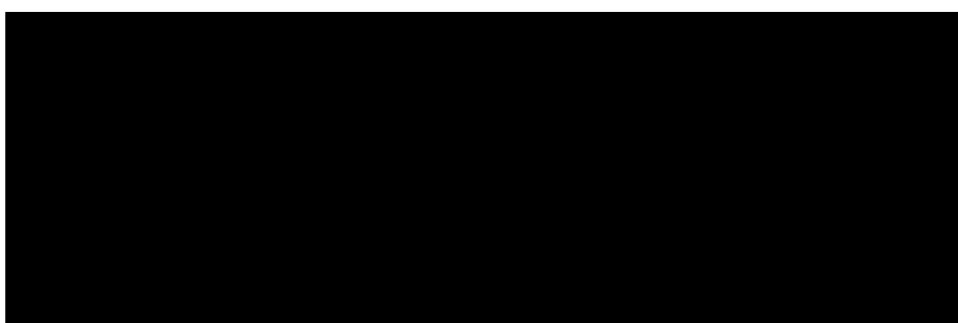
**R<sub>f</sub>:** 0,73 (hexà / acetat d'etil, 5:5)



RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ(ppm):

[Redacted]

#### 4.1.81 Preparació de [Redacted] (82)



#### Procediment general

An un matràs de 100 mL de capacitat i proveït d'un nucli d'agitació magnètica, s'hi addiciona l'oxindole (0,100 g, 0,75 mmol, 1 eq) dissolt en 2 mL de DMF (0,4 M). A continuació, s'hi afegeix l'hidrur de sodi (0,03 g, 1,25 mmol, 1,5 eq), prèviament rentat amb hexà i, seguidament, un excés de [Redacted] (0,500 mL,  $\rho = 2,28 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ , 8,03 mmol). La barreja resultant es deixa en agitació a temperatura ambient durant 24 hores.

#### Final de reacció

Transcorregut el temps i, prèvia comprovació per CCF de la finalització de la reacció, s'hi addiciona aigua destil·lada (20 mL) al cru de reacció i s'extreu amb èter etílic (3 x 15 mL). Les fases orgàniques reunides es renten amb aigua destil·lada (3 x 15 mL), s'assequen sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre, es filtren i s'evaporen a sequedat a pressió reduïda.

## Purificació

S'obté un semi-sòlid marró que correspon a la barreja d'isòmers del producte desitjat i que s'utilitza a la següent etapa sense requerir purificació a l'obtenir-se amb una elevada puresa observada per CCF i per l'espectre d'RMN de protó.

## Dades analítiques

**Aspecte:** semi-sòlid marró

**Rendiment:** 71%

**R<sub>f</sub>:** 0,70 (hexà / acetat d'etil, 5:5)

**RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ(ppm):** [REDACTED]

## **4.2 Dades generals de la part biològica**

### Línies cel·lulars i cultius cel·lulars

La línia cel·lular de leucèmia mielocítica crònica humana, K562, es manté en un cultiu de suspensió en medi RPMI1640 (Sigma-Aldrich, cat.#R8758) suplementat amb un 10% de sèrum boví fetal (FBS: Sigma-Aldrich, cat.#F6178), 100 U/mL de penicil·lina / 100 µg/mL d'estreptomicina (Sigma-Aldrich, cat.#P4333) i 0,25 µg/mL d'amfotericina B (Sigma-Aldrich, cat.#A2411) a 37 °C amb un 5% de CO<sub>2</sub> (medi complet).

La línia cel·lular de càncer de pulmó no microcític humà (NCI-H460), la línia cel·lular de càncer de còlon humà (HT-29) que expressen constitutivament l'enzim COX-2 i la línia cel·lular fibroblàstica humana (HuDe) van ser cultivades en medi MEM (Sigma-Aldrich, cat.#M4655) suplementat amb un 10% d'FBS, 100 U/mL de penicil·lina, 100 µg/mL d'estreptomicina i 0,25 µg/mL d'amfotericina B a 37 °C amb un 5% de CO<sub>2</sub>.

### Assaig d'exclusió del blau de tripà

L'assaig d'exclusió del blau de tripà va dur-se a terme per avaluar l'efecte de tots els compostos a assajar i l'el·lipticina sobre la viabilitat cel·lular de les cèl·lules K562 prèviament descrites.<sup>204</sup>

Aquest assaig, breument, consisteix en cultivar al voltant de  $2 \times 10^5$  cèl·lules / mL durant 24 hores i s'hi addicionen els compostos a assajar en una concentració de 10  $\mu$ M (o diferents concentracions per calcular l'IC<sub>50</sub>). Es va contar el número de cèl·lules viables cada 24 hores després de resuspendre-ho en un 0,2%.

### Assaig MTT

L'assaig MTT (bromur de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazoli) és una sal de tetrazoli de color groc que és captada i degradada, únicament, per cèl·lules metabòlicament actives, les quals, redueixen aquesta substància a una sal de color lila, insoluble en aigua i anomenada sal de formazà.<sup>205,206</sup> El formazà solubilitzat pot ser quantificat mitjançant absorbància a 570 nm (690 nm per el blanc) que es mesuren emprant un espectrofotòmetre de 96 pouets (Elx800-BioTek *instruments*). L'absorbància es correlaciona directament amb el número de cèl·lules.

Aquest assaig, breument, consisteix en cultivar  $2 \times 10^5$  cèl·lules / mL, a les quals, se'ls hi addiciona l'el·lipticina i els compostos a assajar en concentracions de 10 a 100  $\mu$ M transcorregudes 24 hores de la sembra. Les cèl·lules van ser col·lectades transcorregudes 72 hores del seu cultiu i sotmeses a l'assaig MTT. Les celules es van incubar amb 10 mL d'MTT (5 mg/mL en PBS) a 37 °C durant 3 hores. Les sals de tetrazoli es van solubilitzar addicionant 4,5 mL d'alcohol isopropílic amb 0,5 mL de tritonX-100 en 150  $\mu$ L d'HCl al 37%.

Les cèl·lules van créixer en medi de cultiu sense additius o amb determinades concentracions de DMSO que es van emprar com a controls.

---

<sup>204</sup> K. K. Chiruvella, V. Kari, B. Choudhary, M. Nambiar, R. G. Ghanta, S. C. Raghavan. Methyl angolensate, a natural tetranortriterpenoid induces intrinsic apoptotic pathway in leukemic cells. *FEBS Lett.* **2008**, 582, 4066–4076.

<sup>205</sup> M. S. Shahabuddin, M. Nambiar, B. Choudhary, G. M. Advirao, S. C. Raghavan A novel DNA intercalator, butylamino-pyrimido[4,5:4,5]seleno(2,3-*b*)quinoline, induces cell cycle arrest and apoptosis in leukemic cells. *Invest. New Drugs* **2010**, 28, 35-48.

<sup>206</sup> F. M. Freimoser, C. A. Jakob, M. Aebi, U. Tuor. The MTT [3-(4, 5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide] assay is a fast and reliable method for colorimetric determination of fungal cell densities. *Appl. Environ. Microbiol.* **1999**, 65, 3727-3729.

## 5. Conclusions

Les conclusions més rellevants del treball descrit en aquesta memòria i dividida en tres grans objectius, queden reflectides a continuació:

1. Les [redacted] **5** i **6** s'han obtingut seguint una ruta sintètica de nou etapes amb rendiments globals de 4 i 15% respectivament a partir de la [redacted] en ambdós casos, essent l'arilació del C-5 l'etapa limitant per el derivat metilat **5**.
2. Un estudi minuciós ens porta a considerar l'arilació de pirrolo[2,3-*d*]pirimidines amb el nitrogen pirròlic lliure a partir de la 4,6-dicloro-2-metilpirimidina. La primera etapa d'aminació de la posició 4 s'assoleix amb un 87% de rendiment escalfant una mescla del derivat diclorat **45** amb hidròxid amònic i acetonitril.
3. L'alquilinització de la posició 5 de la pirimidina amb el corresponent fenilacetilè en condicions de Sonogashira s'aconsegueix amb millors rendiments a partir de la 5-iodopirimidina (**38**) que de la 5-bromopirimidina (**39**).
4. El tractament de les [redacted] amb arilborans seguint les condicions de la reacció d'acoblament de Suzuki-Miyaura condueixen directament a les diarilpirrolopirimidines **25** i **26** amb rendiments del 51 i 35% respectivament. La següent etapa d'arilació de la posició 2 amb arilborans sota les condicions de Liebeskind-Srogl, també es va assolir amb èxit, però en cap cas fan possible d'arilació de la posició 5, fet atribuïble a la presència de l'NH lliure.
5. Els derivats de [redacted] constitueixen excel·lents precursors per a la síntesi dels compostos [redacted]. El derivat *N*-arilat **32** s'ha obtingut a partir de la [redacted] seguint una ruta sintètica de 4 etapes amb un rendiment global del 45% (Rend: 88 x 90 x 90 x 63).
6. Les condicions de la reacció multicomponent de Gewald aplicades a una mescla de cianoacetat d'etil, acetoacetamida, sofre i morfolina condueixen al tiofè-tetrasubstituit **59** amb rendiments pràcticament quantitius. Les mateixes condicions substituïnt el S<sub>8</sub> per el NH<sub>3</sub> o bé per el clorur amònic permeten aïllar el derivat pirròlic **65** amb un 90% de rendiment.
7. La transformació del tiofè **59** i el pirrole **65** en la corresponent [redacted] [redacted] o la [redacted] s'ha assolit amb èxit per tractament amb l'ortoformiat de metil seguit d'una doble condensació amb l'amina corresponent.



8. Les arilmetilenindolin-2-ones s'han preparat per condensació entre l'oxindole i l'arilcarbaldehid corresponent, en medi bàsic i a reflux d'etanol, o bé en medi àcid a reflux de toluè. Per tècniques d'RMN ha estat possible determinar l'estereoquímica *Z/E* de les arilmetilenindolin-2-ones obtingudes. En els compostos on sigui possible alguna interacció electrostàtica intramolecular predomina el derivat de configuració (*Z*) (compostos **18e** i **18b**).
9. Les millors condicions per a la transformació de les arilmetilenindolin-2-ones en 4-quinolones són el tractament amb [REDACTED], DBU, àcid acètic i a reflux de toluè-H<sub>2</sub>O. En alguns casos els rendiments són inferiors al 20% i, per tant, requereixen una optimització.
10. El derivat triarilat **2** presenta inhibició del creixement, especialment, de les línies de càncer renal (55%) i de càncer de còlon HT-116 (55%). Mentre que l'anàleg **1** presenta només una lleugera inhibició de les mateixes línies cel·lulars. La pirrolo[2,3-*d*]pirimidina **27** presenta una important inhibició del creixement de les línies cel·lulars tumorals de leucèmia, de càncer de pulmó, de càncer de còlon, de càncer de mama i també, de càncer renal.
11. La quinolona **22e**, segons els resultats de l'NCI ha mostrat una inhibició del creixement de les cèl·lules de càncer de pulmó del 91% a la concentració de 10<sup>-5</sup> M.
12. L'arilidenindolon-2-ona **14b** presenta una activitat citotòxica rellevant sobre la línia cel·lular de leucèmia K562 (IC<sub>50</sub> = 22,5 µM). El mateix compost presenta una IC<sub>50</sub> = 87,2 µM de la línia HT-29 de còlon i, pràcticament, no mostra inhibició del creixement de la línia de cèl·lules sanes de fibroblast, fet que posa de manifest la menor toxicitat respecte als models emprats.
13. Les pirrolo[2,3-*d*]pirimidines triarilades **2** i **4** han mostrat una activitat inhibidora de PCSK9 en línies d'hepatòcits humans primaris del 64 i 70% respectivament. La presència d'un grup [REDACTED] en posició *para* del fenil de la posició 2 aporta un millor perfil d'activitat que els grups [REDACTED] (posició *meta* o *para*) del grup fenil unit al C-2 del sistema de pirrolopirimidina.

## 6. Bibliografia

1. A. Katritzky. *Handbook of Heterocyclic Chemistry*. 1ª Ed. Oxford: Pergamon Press, **1986**, 542 p., ISBN: 0080307264
2. L. A. Paquette. *Fundamentos de Química Heterocíclica*. 1ª Ed. México D.F.: Limusa, **1992**, 395 p., ISBN: 9681818334
3. J.A. Joule, K. Mills, G. F. Smith. *Heterocyclic Chemistry*. 3ª Ed. London: Chapman & Hall, **1995**, 516 p., ISBN:04124134003X
4. M.N. Peerzada, E. Hamel, R. Bail, C.T. Supuran, A. Azam. *Pharmacol. Ther.* **2021**, *225*, 107860. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2021.107860>
5. K. V. Rao, D. W. Renn. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1963**, *161*, 77-79.
6. E. C. Taylor, D. G. Kuhnt, C. Shih, G. B. Grindey, (Princeton University, USA), EP432677A1, **1991**, *Chem. Abstr.* **1991**, *115*, 256638.
7. R. Shierpe, M. Noyong, U. Simon, D. Aguayo, J. Huerta, M. J. Kogan, N. Yutronic. *Carbohydr. Polym.* **2017**, *177*, 22-31. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.carbpol.2017.08.102>
8. H. Atapour-Mashhad, Z. Tayarani-Najaran, A. Davoodnia, R. Moloudi, S. H. Mousavi. *Drug Chem. Toxicol.* **2011**, *34*, 271-276.
9. K. V. Rao, D. W. Renn. *Antimicrob. Agents Chemother.* (1961-70) **1963**, 77-79.
10. J. Davoll. *J. Chem. Soc. (Resumed)*. **1960**, 131-138, (b) (Wellcome Foundation Ltd.), GB812366, 1959, *Chem. Abstr.* **1960**, *54*, 2370.
11. K. Anzai, G. Nakamura, S. Suzuki. A new antibiotic, tubercidina. *J. Antibiot. (Tokyo)*. **1957**, *10*, 201-204.
12. B. K. Bhattacharya, T. S. Rao, G. R. Revankar. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*. **1995**, 1543-1550.
13. T. E. Renau, L. L. Wotring, J. C. Drach, L. B. Townsend. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 873-880. DOI: <https://doi.org/10.1021/jm950444j>
14. H. Nishimura, K. Katagiri, K. Sato, M. Mayama, N. Shimaoka. *J. Antibiot. Ser. A* **1956**, *9*, 60-62.
15. R. L. Tolman, R. K. Robins, L. B. Townsend. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 524-526.
16. L. Skardžiūtė, K. Kazlauskas, J. Dodonova, J. Bucevičius, S. Tumkevičius, S. Juršėnas. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 9566-9572.
17. S. Tumkevičius, J. Dodonova, K. Kazlauskas, V. Masevicius, L. Skardziute, S. Jursenas. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3902-3906.
18. L. Navarro. *Síntesis de nuevos compuestos con potencial actividad antitumoral y/o antiinflamatoria*. Tesis doctoral. Universitat de Barcelona, **2018**
19. E. Lizano. *Design and synthesis of heterocyclic compounds potentially antitumor by enzymatic inhibition*. Tesis doctoral. Universitat de Barcelona, **2020**
20. C.R. Coxon, E. Anscombe, S. J. Harnor et al. *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 1746-1767. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b01254>
21. T. Adon, D. Shanmugarajan, H. Y. Kumar. *RSC. Adv.* **2021**, *11*, 29227-29246. DOI: [10.1039/D1RA03820F](https://doi.org/10.1039/D1RA03820F)

22. G. Lambert, B. Sjouke, B. Choque, J. J. Kastelein, G. K. Hovingh. *J. Lipid Res.* **2012**, *53*, 2515-2524
23. M. Abifadel, M. Varret, J. P. Rabès, D. Allard, K. Ouguerram, M. Devillers, C. Cruaud, S. Benjannet, L. Wickham, D. Erlich, A. Derré, L. Villéger, M. Farnier, I. Beucler, E. Bruckert, J. Chambaz, B. Chanu, J. M. Lecerf, G. Luc, P. Moulin, J. Weissenbach, A. Prat, M. Krempf, C. Junien, N. G. Seidah, C. Boileau. *Nat. Genet.* **2003**, *34*, 154-156.
24. S. Poirier, G. Mayer, *Drug Des. Devel. Ther.* **2013**, *7*, 1135-1148.
25. J. C. Cohen, E. Boerwinkle, T. H. Mosley, H. H. Hobbs. *N. Engl. J. Med.* **2006**, *354*, 1264-1272.
26. M. Benn, B. G. Nordestgaard, P. Grande, P. Schnohr, A. Tybjaerg-Hansen. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2010**, *55*, 2833-2842.
27. E. D. Aydin, C. R. E. de Oliveira, A. J. H. Goddard. *Med. Phys.* **2002**, *29*, 2013- 2023.
28. A. T. N. Kumar, S. B. Raymond, G. Boverman, D. A. Boas, B. J. Bacskai. *Opt. Express.* **2006**, *14*, 12255-12270.
29. A. T. N. Kumar, S. B. Raymond, B. J. Bacskai and D. A. Boas, *Opt. Lett.* **2008**, *33*, 470-472.
30. L. Skardziute, K. Kazlauskas, J. Dodonova, J. Bucevicius, S. Tumkevicius, S. Jursenas. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 9566-9572.
31. S. Tumkevicius, J. Dodonova, K. Kazlauskas, V. Masevicius, L. Skardziute, S. Jursenas *Tetrahedron* **2010**, *51*, 3902-3906.
32. C. A. Anderson, A. R. Jones, E. M. Briggs, E. J. Novitsky, D. W. Kuykendall, N. R. Sottos, S. C. Zimmerman. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 7288–7295.
33. S. E. Braslavsky, K. N. Houk. Glossary of terms used in photochemistry. *Pure and applied Chemistry. IUPAC.* **1998**, *60*, 1055-1106.
34. M. Sainsbury. *The Royal Society of Chemistry.* **2001**. ISBN: 0854046526
35. Y. B. Rajesh. *Quinoline Heterocycles: Synthesis and Bioactivity.* **2018**. DOI: 10.5772/intechopen.81239
36. Y. Li, X. Shi, N. Xie, Y. Zhao, S. Li. *Med. Chem. Commun.* **2013**, *4*, 367-370. DOI: 10.1039/c2md20275a
37. W. Wang, X. Peng, X. Qin, X. Zhao, C. Ma, C. Tu, Z. Xu. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 5, 2835-2841. DOI: 10.1021/jo5027673 *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 2835–2841.
38. H. M. Hassanin, W. R. Abd Elmoneam, M. A. Mostafa. *Med. Chem. Res.* **2018**, *28*, 28-38. DOI: doi.org/10.1007/s00044-018-2259-9
39. T. Shiro, T. Fukaya, M. Tobe. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *80*, 2835-2841. DOI: https://doi.org/10.1021/jo5027673
40. M. C. Gamundi et al. *Medicamentos citostáticos.* 3ª Ed. **2006**, Madrid: SEFH. ISBN 8468956198
41. Guia Farmacoterapèutica de l'ICS. *Institut Català de la Salut.* **2017**. Disponible a: [http://ics.gencat.cat/web/.content/Documents/assistencia/gpc/Guia\\_farmacs\\_2020.pdf](http://ics.gencat.cat/web/.content/Documents/assistencia/gpc/Guia_farmacs_2020.pdf) [Consultat: 16 de juliol de 2022].

42. J. Florez. *Farmacología Humana*. 3ª Ed. Barcelona: Masson, **1998**. 1301 p., ISBN: 8445806130
43. A. Herrera-Gómez, S. A. Ñamendys-Silva, A. Meneses-García. *Manual de Oncología*. 6ª Ed. México D.F. **2017**. ISBN: 9781456254711
44. M. Berretta, L. Rinaldi, F. Di Benedetto, A. Lleshi, V. De Re, G. Facchini, P. De Paoli, R. Di Francia. *Front. Pharmacol.* **2016**, *7*: 428. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00428>
45. M. F. Loke, A. Hanafi. *Encyclopedia of Bioinformatics and Computational Biology*. **2019**, *3*, 926-931.
46. L. Hazlehurst, M. Hacker. *Pharmacology. Principles and Practice*. **2009**, 371-385. DOI <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-369521-5.00015-4>
47. X. Wang, H. Zhang, X. Chen. *Cancer Drug Resist.* **2019**, *2*, 141-160. DOI: 10.20517/cdr.2019.10
48. Joao M. A. Delou, Alana. S. O. Souza, Leonel C. M. Souza, Helena L. Borges. *Cells* **2019**, *8*, 1013. DOI: 10.3390/cells8091013
49. Denise M. T. Yu, T. Huynh, A. M. Truong, M. Haber, M. D. Norris. *Adv. Cancer Res.* **2015**, *125*, 139-170. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/bs.acr.2014.10.005>
50. S. Liu, A. R. Khan, X. Yang, B. Dong, J. Ji, G. Zhai. *J. Control. Release* **2021**, *335*, 1-20. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2021.05.012>
51. C. Holohan, S. V. Schaeysbroeck, D. B. Longley, P. G. Johnson. *Nat. Rev. Cancer* **2013**, *13*, 714-726. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrc3599>
52. S. Santosh, P. Kumar, V. Ramprasad, A. Chaudhuri. *Future Oncol.* **2021**, *11*, 279-293. DOI: <https://doi.org/10.2217/fon.14.198>
53. T. A. Budino. *Curr. Drug Discov. Technol.* **2015**, *12*, 3-20. DOI: 10.2174/1570163812666150602144310
54. E. Warner. *The ABC of ADCs: A Review of Antibody Drug Conjugates*. Labiotech [en línea]. Washington D.C., **2016** [consulta: 17 de juliol de 2022]. Disponible a: <<https://www.labiotech.eu/in-depth/antibody-drug-conjugates-adc-review/>>
55. K. Tsuchikama, Z. An. *Protein Cell* **2018**, *9*, 33-46. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13238-016-0323-0>
56. J. Li, J. Liu. *Chem. Select.* **2020**, *5*, 13232-13247. DOI: <https://doi.org/10.1002/slct.202003162>
57. X. H. Liu, Y. N. Man, R. Cao, C. Liu, X. Z. Wu. *Curr. Med. Res. Opin.* **2014**, *30*, 1017-1024. DOI: 10.1185/03007995.2014.895310
58. K. Yu, Q. X. Sang, P. Y. Lung, W. Tan, T. Lively, C. Sheffield, M. J. Bou-Dargham, J. S. Liu, J. Zhang. *Sci. Rep.* **2017**, *7*, 43294. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep43294>
59. Y. Huang, P. Wu, J. Du. *Oncol. Lett.* **2016**, *11*, 4183-4186. DOI: 10.3892/ol.2016.4546
60. O. A. Prior-González, E. Garza-González, H. A. Fuentes-de la Fuente, C. Rodríguez-Leal, H. J. Maldonado-Garza, F. J. Bosques-Padilla. *Medicina Universitaria* **2011**, *13*, 41-49.
61. S. Nag, A. T. K. Baidya, A. Mandal, A. T. Mathew, B. Das, B. Devi, R. Kumar. *Biotech.* **2022**, *12*, 110-131. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13205-022-03165-8>

62. B. Alberts, D. Bray, K. Hopkin, A. Johnson, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts, P. Walter. *Introducción a la Biología Celular*, 2ª Ed. México D.F.: Panamericana, **2008**, 736 p., ISBN: 8479035234
63. S. Hume, G. L. Dianov, K. Ramadan. *Nucleic Acids Res.* **2020**, *48*, 12483-12501. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gkaa1002>
64. <https://cursa.ihmc.us/rid=1T0ZLJ93W-22TKML3-5PM/Tema%2011.5%20Ciclo%20celular%20y%20mitosis.cmap> (18/07/2022).
65. [https://es.wikibooks.org/wiki/Biolog%C3%ADa\\_celular/Ciclo\\_celular#/media/Archivo:Animal\\_cell\\_cycle-es.svg](https://es.wikibooks.org/wiki/Biolog%C3%ADa_celular/Ciclo_celular#/media/Archivo:Animal_cell_cycle-es.svg) (18/07/2022).
66. M. Malumbres. *Genome Biol.* **2014**, *15*, 122-132.
67. H. Xu, S. Yu, X. Yuan, S. Mani, R. G. Pestell, K. Wu. *J. Hematol. Oncol.* **2017**, *24*, 97-109. DOI: 10.1186/s13045-017-0467-2
68. M. V. Liberti, J. W. Locasale. *Trends Biochem. Sci.* **2016**, *41*, 287-305. DOI: 10.1016/j.tibs.2015.12.001
69. L. A. Flores-López, M.G. Martínez-Hernández, R. Viedma-Rodríguez, M. Díaz-Flores, L. A. Gutman. *Cell Oncol. (Dordr).* **2016**, *39*, 365-378. DOI: 10.1007/s13402-016-0282-8
70. S. Lagarrigue, I.C. Lopez-Mejia, P.D. Denechaud, X. Escoté, J. Castillo-Armengol, V. Jimenez, C. Chavey, A. Giralt, Q. Lai, L. Zhang, L. Martinez-Carreres, B. Delacuisine, J. S. Annicotte, E. Blanchet, S. Huré, A. Abella, F. J. Tinahones, J. Vendrell, P. Dubus, F. Bosch, C. R. Kahn, L. Fajas. *J. Clin. Invest.* **2016**, *126*, 335-348. DOI: 10.1172/JCI81480
71. W. Li, X. Zhang, H. Sang, Y. Zhou, C. Shang, Y. Wang, H. Zhu. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* **2019**, *38*, 327-335. DOI: 10.1186/s13046-019-1309-6
72. P. D. Denechaud, I. C. Lopez-Mejia, L. Fajas. *Med. Sci.* **2016**, *32*, 815-818. DOI: <https://doi.org/10.1051/medsci/20163210008>
73. A. Abella, P. Dubas, M. Malumbres, S.G. Rane, H. Kiyokawa, A. Sicard, F. Vignon, D. Langin, M. Barbacid, L. Fajas. *Cell Metab.* **2005**, *2*, 239-249. DOI: 10.1016/j.cmet.2005.09.003
74. D. Ahmed, M. Sharma. *Int. J. Endocrinol.* **2011**, 530274. [Open Access] DOI: 10.1155/2011/530274
75. W. Duan, X. Shen, J. Lei, Q. Xu, Y. Yu, R. Li, E. Wu, Q. Ma. *Biomed. Res. Int.* **2014**, 461917. [Open Access] DOI: 10.1155/2014/461917
76. E. Mahoney, J. C. Byrd, A. J. Johnson. *Autophagy* **2013**, *9*, 434-435.
77. U. Ashgar, A. K. Witkiewicz, N. C. Turner, E. S. Knudsen. *Nat. Rev. Drug. Discov.* **2015**, *14*, 130-146.
78. S. N. VanderWel, P. J. Harvey, D. J. McNamara, J. T. Repine, P. R. Keller, J. Quin, R. J. Booth, W. L. Elliott, E. M. Dobrusin, D. W. Fry, P.L. Toogood. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 2371-2387.
79. F. Morales, A. Giordano. *Cell Cycle* **2016**, *15*, 519-527. DOI: 10.1080/15384101.2016.1138186

80. F. Schettini, I. De Santo, C. G. Rea, P. De Placido, L. Formisano, M. Giuliano, G. Arpino, M. De Laurentiis, F. Puglisi, S. De Placido, L. Del Mastro. *Solid Tumors. Front. Oncol.* **2018**, *8*, 608. DOI: 10.3389/fonc.2018.00608
81. J. L. Dean, C. Thangavel, A. K. McClendon, C. A. Reed, E. S. Knudsen. *Oncogene* **2010**, *29*, 4018-4032.
82. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ibrance-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ibrance-epar-product-information_es.pdf) (18/07/2022).
83. V. M. Jansen, N. E. Bhola, J. A. Bauer, L. Formisano, K. M. Lee, K. E. Hutchinson, A. K. Witkiewicz, P. D. Moore, M. V. Estrada, V. Sánchez, P. G. Ericsson, M. E. Sanders, P. R. Pohlmann, M.J. Pishvaian, D.A. Piddle, T.C. Dugger, W. Wei, E.S. Knudsen, C.L. Arteaga. *Cancer Res.* **2017**, *77*, 2488-2499.
84. Y. F. Tao, N. N. Wang, L. X. Xu, Z. H. Li, X. L. Li, Y. Y. Xu, F. Fang, M. Li, G. H. Qian, Y-H. Li, Y. P. Li, Y. Wu, J. L. Ren, J. Lu, X. Feng, J. Wang, W. Q. He, S. Y. Hu, J. Pan. *Cancer Cell. Int.* **2017**, *17*, 35-49.
85. J. Rader, M. R. Russell, L. S. Hart, M. S. Nakazawa, L. T. Belcastro, D. Martinez, Y. Li, E. L. Carpenter, E. F. Attiyeh, S. J. Diskin, S. Kim, S. Parasuraman, G. Caponigro, R. W. Schnepf, A. C. Wood, B. Pawel, K. A. Cole, J. M. Maris. *Clin. Cancer Res.* **2013**, *19*, 6173-6182.
86. E. T. Aristizabal Prada, S. Noelting, G. Spoettl, J. Maurer, C. J. Auernhammer. *Neuroendocrinology* **2018**, *106*, 58-73.
87. V. Yadav, T. F. Burke, L. Huber, R. D. Van Horn, Y. Zhang, S. G. Buchanan, E. M. Chan, J. J. Starling, R. P. Beckmann, S. B. Peng, *Mol. Cancer Ther.* **2014**, *13*, 2253-2263.
88. A. Sathe, N. Koshy, S. C. Schmid, M. Thalgott, S. M. Schwarzenbock, B. J. Krause, P. S. Holm, J. E. Gschwend, M. Retz, R. Nawroth. *J. Urol.* **2016**, *195*, 771-779.
89. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/verzenios-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/verzenios-epar-product-information_es.pdf) (18/07/2022).
90. J. M. Higgins. *Protein Sci.* **2001**, *10*, 1677-1684. DOI: 10.1110/ps.49901
91. J. Eswaran, D. Patnaik, P. Filippakopoulos, S. Knapp. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2009**, *106*, 20198-20203.
92. F. Vila, P. Capasso, M. Tortorici, F. Forneris, A. de Marco, A. Mattevi, A. Musacchio. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2009**, *106*, 20204-20209.
93. O. Feizbakhsh, M. Place, X. Fant, F. Buron, S. Routier, S. Ruchaud. *The Mitotic Protein Kinase Haspin and Its Inhibitors*. London: IntechOpen; **2017** [Consulta: 19 de juliol de 2022]. Disponible a: <https://www.intechopen.com/chapters/57045> doi: 10.5772/intechopen.70732
94. L. Pieterse, R. M. Beteck, B. Baratte, O. J. Jesumoroti, T. Robert, S. Ruchaud, S. Bach, L. J. Legoabe. *Chem. Biol. Interact.* **2021**, *349*, 109643. [Open Access] DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2021.109643>
95. M. A. Qhobosheane, L. J. Legoabe, B. Josselin, S. Bach, S. Ruchaud, J. P. Petzer, R. M. Beteck. *Bioorg. Med. Chem.* **2020**, *28*, 115468 [Open Access].
96. W. Zeinyeh, Y. J. Esvan, B. Josselin, M. Defois, B. Baratte, S. Knapp, A. Chaikuad, F. Anizon, F. Giraud, S. Ruchaud, P. Moreau. *Eur. J. Med. Chem.* **2022**, *5*, 114369 [Open Access].

97. G. D. Cuny, N. P. Ulyanova, D. Patnaik, J. F. Liu, X. Lin, K. Auerbach, S. S. Ray, J. Xian, M. A. Glicksman, R. L. Stein, J. M. G. Higgins. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 2015-2019. DOI: 10.1016/j.bmcl.2012.01.028
98. N. G. Amossou, A. Bigot, C. Roussakis, J. H. Robert. *Drug Discov. Today* **2017**, 2100. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2017.10.005> [Open Access].
99. M. Porru, L. Pompili, C. Caruso, A. Biroccio, C. Leonetti. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* **2018**, 37-57.
100. Y. Pylayeva-Gupta, E. Grabocka, D. Bar-Segi. *Nat. Rev. Cancer.* **2011**, *11*, 761-774.
101. Y. Wang, C. E. Kiser, B. Frett, H. Li. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 5219-5230.
102. A. D. Cox, C. J. Der. *Small GTPases* **2010**, *1*, 2-27.
103. P. Prakash, J. F. Hancock, A. A. Gorfe, *Proteins* **2015**, *83*, 898-909.
104. A. Takashima, D. V. Faller. *Expert Opin. Ther. Targets* **2013**, *17*, 507-531.
105. R. Nazarian, H. Shi, Q. Wang, X. Kong, R. C. Koya, H. Lee, M. K. Lee, N. Attar, H. Sazegar, T. Chodon, S. F. Nelson, G. McArthur, J. A. Sosman, A. Ribas, R. S. Lo. *Nature* **2010**, *468*, 973-977.
106. K. S. Yan, C. Y. Lin, T. W. Liao, C. M. Peng, S. C. Lee, Y. J. Liu, W. P. Chan, R. H. Chou. *Int. J. Mol. Sci.* **2017**, *18*, 1172. [Open Access] DOI: doi:10.3390/ijms18061172
107. B. A. Jones, S. Varambally, R. C. Arend. *Mol. Cancer Ther.* **2018**, *17*, 591-602.
108. L. Gan, Y. Yang, Q. Li, Y. Feng, T. Liu, W. Guo. *Biomark. Res.* **2018**, *6*, 152-162. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40364-018-0122-2>
109. Y. Kondo. *J. Biochem.* **2014**, *156*, 249-257. DOI: doi:10.1093/jb/mvu054
110. A. Ganesan, P. B. Arimondo, M. G. Rots, C. Jeronimo, M. Berdasco. *Clin Epigenetics.* **2019**, *11*, 174-186.
111. Y. Bai, Z. Zhang, L. Cheng, R. Wang, X. Chen, Y. Kong, F. Feng, N. Ahmad, L. Li, X. Liu. *J. Biol. Chem.* **2019**, *294*, 9911-9923. DOI: 10.1074/jbc.RA119.008152.
112. G. Stazi, C. Zwergel, A. Mai, S. Valente. *Expert Opin. Ther. Pat.* **2017**, *27*, 797-813.
113. V. Velcheti, K. K. Wong, Y. Sauntharajah. *Cancer Discov.* **2019**, *9*, 472-475.
114. C. Han Li, Y. Chen. *Curr. Protein Pept. Sci.* **2015**, *16*, 559-570.
115. Q. Wang, J. A. Zorn, J. Kuriyan. *Meth. Enzimol.* **2014**, *548*, 23-67.
116. L. Hebbard, G. Cecena, J. Golas, J. Sawada, L. G. Ellies, A. Charbono, R. Williams, R. E. Jimenez, M. Wankell, K. T. Arndt, S. Q. DeJoy, R. A. Rollins, V. Diesl, M. Follettie, L. Chen, E. Rosfjord, R. D. Cardiff, M. Komatsu, F. Boschelli, R. G. Oshima. *Oncogene* **2011**, *30*, 301-312. DOI: <https://doi.org/10.1038/onc.2010.412>
117. A. A. Momtazi, A. Sahebkar. *Curr. Pharm. Des.* **2016**, *22*, 4386-4397.
118. J. González-Albaladejo, D. Sanz, R. M. Claramunt, J. L. Lavandera, I. Alkorta, J. Elguero. *An. Real Acad. Farm.* **2015**, *81*, 278-310.
119. M. A. Ramírez-García, H. Márquez-González, G. Barranco-Lampón, J. E. López-Aguilar. *El Residente* **2014**, *9*, 84-94.

120. S. V. Vartak, D. Iyer, T. R. Santhoshkumar, S. Sharma, A. Mishra, G. Goldsmith, M. Srivastava, S. Srivastava, S. S. Karki, A. Surolia, B. Choudhary, S. C. Raghavan. *Biochem. Pharmacol.* **2017**, *131*, 16-28.
121. A. Frenzel, F. Grespi, W. Chmielewski, A. Villunger. *Apoptosis* **2009**, *14*, 584-596.
122. R. W. Birkinshaw, J. Gong, C. S. Luo, D. Lio, C. A. White, M. A. Anderson, P. Blombery, G. Lessene, I. J. Majewski, R. Thijssen, A. W. Roberts, D. C. S. Huang, P. M. Colman, P. E. Czabotar. *Nat. Commun.* **2019**, *10*, 2385-2384.
123. J. T. Opferman. *FEBS J.* **2016**, *283*, 2661-2675.
124. M. Steinbach, K. Julian, B. McClune, D. W. Sborov. *Ther. Adv. Hematol.* **2022**, *13*, 1-22.
125. D. Iyer, S. V. Vartak, A. Mishra, G. Goldsmith, S. Kumar, M. Srivastava, M. Hegde, V. Gopalakrishnan, M. Glenn, M. Velusamy, B. Choudhary, N. Kalakonda, S. S. Karki, A. Surolia, S. C. Raghavan. *FEBS J.* **2016**, *283*, 3408-3437.
126. <https://www.sebbm.es/web/es/divulgacion/rincon-profesor-ciencias/articulos-divulgacion-cientifica/1063-glicolisis-efecto-warburg-y-flexibilidad-metabolica-tumoral> (19/07/2022).
127. K. C. Patra, N. Hay. *Trends Biochem. Sci.* **2014**, *39*, 347-354.
128. M. G. Vander Heiden, L. C. Cantley, C. B. Thompson. *Science* **2009**, *324*, 1029-1033.
129. P. Liem Minh, Y. Sai-Ching Jim, L. Mong-Hong. *Cancer Biol. Med.* **2014**, *11*, 1-19.
130. C. Obiol Pardo, G. Alcarraz Vizán, S. Díaz Moralli, M. Cascante, J. Rubio Martínez. *J. Mol. Graph. Model.* **2014**, *49*, 110-117.
131. G. F. Mercaldi, A. Dawson, W. N. Hunter, A. T. Cordeiro. *FEBS Lett.* **2016**, *590*, 2776-2786.
132. <http://www.rcsb.org/structure/1QKI> (19/07/22).
133. J. F. Bonilla, M. C. Sánchez, L. Chuaire. *Colomb. Med.* **2007**, *38*, 68-75.
134. R. C. Stanton. *IUBMB Life* **2012**, *64*, 362-369.
135. M. Cifti, I. Ozmen, M. E. Buyukokuroglu, S. Pence, O. I. Kufrevioglu, *Clin. Biochem.* **2001**, *34*, 297-302.
136. M. Cifti, I. M. E. Buyukokuroglu, O. I. Kufrevioglu, *J. Basic Clin. Physiol. Pharm.* **2001**, *12*, 305-313.
137. C. Ortiz, F. Moraca, A. Medeiros, M. Botta, N. Hamilton, M. A. Comini. *Molecules* **2016**, *21*, 368-381.
138. L. Acedo. *Disseny i síntesi de nous compostos amb activitat citotòxica per inhibició enzimàtica*. Tesi doctoral. Universitat de Barcelona, **2019**.
139. G. F. Mercaldi, A. T. Ranzani, A. T. Cordeiro. *J. Biomol. Screen.* **2014**, *19*, 1362-1371.
140. X. Ding, W. Zhang, S. Li, H. Yang. *Am. J. Cancer Res.* **2019**, *9*, 219-227.
141. <https://cdn.lecturio.com/assets/Chemical-structure-of-statins-1200x825.png> (20/07/2022).



142. D. Matías-Pérez, E. Pérez-Campos, I. García-Montalvo. *Nutr. Hosp.* **2015**, *32*, 2421-2426.
143. G. Lambert, B. Sjouke, B. Choque, J. J. Kastelein, G. K. Hovingh. *J. Lipid Res.* **2012**, *53*, 2515-2524.
144. T. F. Wayne. *Arch. Cardiol. Mex.* **2017**, *87*, 43-48.
145. T. J. Tucker, M. W. Embrey, C. Alleyne, R. P. Amin, A. Bass, B. Bhatt, E. Bianchi, D. Branca, T. Bueters, N. Buist, S. N. Ha, M. Hafey, H. He, J. Higgins, D. G. Johns, A. D. Kerekes, K. A. Koepfinger, J. T. Kuethe, N. Li, B. Murphy, P. Orth, S. Salowe, A. Shahripour, R. Tracy, W. Wang, C. Wu, Y. Xiong, H. J. Zokian, H. B. Wood, A. Walji. *J. Med. Chem.* **2021**, *64*, 22, 16770-16800.
146. C. E. Orringer, T. A. Jacobson, J. J. Saseen, A. S. Brown, A. M. Gotto, D. Phil, J. L. Ross, J. A. Underberg. *J. Clin. Lipidol.* **2017**, *11*, 880-890.
147. C. W. Garvie, C. V. Fraley, N. H. Elowe, E. K. Culyba, C. T. Lemke, B. K. Hubbard, V. K. Kaushik, *Protein Sci.* **2016**, *25*, 2018-2027.
148. G. Lambert, F. Charlton, K. A. Rye, D. E. Piper. *Atherosclerosis* **2009**, *203*, 1-7.
149. N. G. Seidah, A. Prat. *Endocr. Rev.* **2022**, *43*, 558-582.
150. N. G. Seidah. *J. Lipid Res.* **2021**, *62*, 100-130.
151. A. Vuorio, P. T. Kovanen. *J. Intern. Med.* **2021**, *289*, 749-751.
152. A. Gomtsyan. Heterocycles in drug and drug Discovery. *Chem. Heterocycl. Comp.* **2012**, *48*, 7-10.
153. Top prescription drugs by U.S. Sales 2020/Statistic.  
<http://www.statista.com/statistics/258010/top-branded-drugs-based-on-retail-sales-in-the-us>.
154. T. W. Hambley, W. N. Hait. Is anticancer drug development heading in the right direction? *Cancer Res.* **2009**, *69*, 1259-1262.
155. S. J. Kaspersen, E. Sundby, C. Charnock, B. Hoff. Activity of 6-aryl-pirrololo[2,3-d]pyrimidin-4-amines to Tetrahymena. *Bioorg. Chem.* **2012**, *44*, 35-41.
156. N. G. M. Davies, H. Browne, B. Davis, M. J. Drysdale, N. Foloppe, S. Geoffrey, B. Gibbons, T. Hart, M. R. Jensen. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 6770-6789.
157. D. H. Kim, A. A. Santilli. *J. Heterocycl. Chem.* **1969**, *6*, 819-823.
158. J. H. Lee, H.S. Lim. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 4229-4235.
159. A. L. Rodriguez, C. Koradin, W. Dohle, P. Knochel. *Angew. Chem. Int.* **2000**, *39*, 2488-2490.
160. D. W. Knight. *Adv. Heterocycl. Chem.* **2019**, *127*, 1-100.
161. a) L. V. Frolova, I. V. Magedov, A. E. Romero, M. Karki, I. Otero, K. Hayden, N. M. Evdokimov, L. M. Banuls, S. K. Rastagi, W. R. Smith, S. L. Lu, R. Kiss, C. B. Shuster, E. Hamel, T. Betancourt, S. Ragely, A. Kornienko. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 6886-6900. b) E. D. Edstrom, Y. Wei. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 403-407.
162. a) M. Bakherad. *Appl. Organomet. Chem.* **2013**, *27*, 125-140. b) C. Torborg, M. Beller. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 3027-3043.
163. J. W. B. Cooke, R. Bright, M. J. Coleman, K. P. Jenkins. *Org. Process. Res. Dev.* **2001**, *5*, 383-386.
164. P. Appkkutan, E. Van der Eycken. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 1133-1138.
165. K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467-4470.

166. P. Bartus, F. Fercourt, C. Bouder, P. Pale. *New. J. Chem.* **2004**, 28, 12-14.
- 167 R. Chinchilla, C. Nájera. *Chem Soc. Rev.* **2011**, 40, 5084-5121.
168. A. Mayasundari, N. Fujii. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 3597-3598.
169. Z. Li, L. Hong, R. Lin, J. Shen, X, Zhou. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 1343-1347.
170. J. E. Baldwin. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 734.
171. J.E. Baldwin, R. C. Thomas, L. Kruse, L. Silberman. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 3846-3850.
172. a) N. Miyaoura, A. Suzuki. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457-2483. b) A. Suzuki. *J. Organometal. Chem.* **1999**, 576-147-168. c) A. Suzuki. *Pure Appl. Chem.* **1985**, 57, 1749-1758.
173. A. Suzuki. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 6722-6737.
174. ) R. Gedye, F. Smith. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 1279-1282. b) R.J. Gingera, T. L. Brag, S. M. Duncan. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4945-4948.
175. a) D. Bogdal, M. Lukasiewicz, A. Pielichowski, A. Miciak, Sz. Bednarz. *Tetrahedron* **2003**, 59, 649-653.
- b) E. Buxaderas, D. Alonso, C. Nájera, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 5864-5870.
- c) G. Broggin, V. Barbera, E. M. Beccalli, U. Chiacchio, A. Fasana, S. Galli, S. Gazzola. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 1640-1648.
176. a) L. Liebeskind, J. Srogl. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 11260-11261. b) J. M. Villalobos, J. Srogl, L. Liebeskind. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 15734-15735.
177. B. Sezen, D. Sames. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 5274-5275.
178. M. Tian, D. Sames. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 8364.
179. G.J. Bates, A.Z. Gonzalez, H. Guo. Patent WO2021/030142A1. (18 Febrer 2021).
180. M. Gütschow, U. Neumann, L. Kuerschner. *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 5437.
181. K. Gewalt, E. Schinke, H. Böttcher. *Chem. Ber.* **1966**, 99, 94-100.
182. R. W. Sabnis, D. W. Rangneker, H. Böttcher. *J. Heterocyclic Chem.* **1999**, 36, 333-345.
183. K. Taleishi, H. Shibata, Y. Matsushima, T. Lijima. *Agric. Biol. Chem.* **1987**, 51, 3445-3449.
184. A. Mertens, B. Muller-Beckmann, W. Kampe, J. P. Holk, W. von der Saal. *J. Med. Chem.* **1987**, 30, 1279-1284.
185. M. J. Kornet, A. P. This Mertens, *J. Med. Chem.* **1976**, 19, 892-899.
186. K. C. Joshi, A. Dandia. S. Bhagat. *J. Indian Chem-Soc.* **1990**, 67, 753-764.
187. K. Ding, G. P. Wang. J. R. Descamps, D. A. Parrish, S. Wang. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 5949-5952.
188. A. Andreani, M. Rambaldi, A. Locatelli, R. Bossa, I. Galatulas, M. Nincil. *Eur. J. Org. Chem.* **1990**, 25, 187-198.
189. T. T. Xu, S. Y. Wang, S. J. Ji. *Chin. J. Org. Chem.* **2006**, 26, 1414-1418.
190. Y. Hu, H. Kang, B. W. Zeng, P. Wei, H. Juang. *J. Chem. Res.* **2008**, 642-643.
191. G. N. Walker, R. T. Smith, B.N Weaver. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 8, 626-637.
192. J. Cotter, A. M. L. Morgan, L. Hagan, D.F. O'Shea. *Org. Lett.* **2007**, 9, 1493-1496.
193. T. S. Jiang, R. Y. Tang, X.G. Zhang, X. H. Li, J. H. Li. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 8834-8837.
194. M. Kaur, M. Singh, N. Chadha, O. Silakari. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, 123, 858-894.

195. a) S. Yagnam, E. Rami Reddy, R. Trivedi, N. V. Krishna, L. Giribabu, B. Rathod, S. Prakasham, B. Sridhar. *Appl. Organomet. Chem.* **2019**, *33*, 1-15. b) M. Kaur, M. Singh, O. Silakari, *Future Med. Chem.* **2017**, *9*, 1193-1211. c) E. V. Zaryenova, N. A. Lozinskaya, O. V. Besnos, M. S. Volkova, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, *27*, 3787-3793. d) M. Yousuf, D. Mukherjee, S. Dey, S. Chatterjee, A. Pal, B. Sarkar, C. Pal, S. Adhikari. *Bioorg. Med. Chem Lett.* **2018**, *28*, 1056-1062. e) Y. Hirata, Y. Ito, M. Takashima, K. Yagyu, K. Ono, K. Furuta, M. Sawada. *ACS. Chem. Neurosci.* **2020**, *11*, 76-85. f) S. Chander, C. R. Tang, A. Penta, P. Wang, M. Albalat, P. Patel, S. Sankpal, Y. T. Zheng. *Bioorg. Chem.* **2018**, *79*, 212-222.
196. G. Battistuzzi, R. Bernini, S. Cacchi, I. De Salve, G. Fabrizi. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 297-302.
197. S. Gupta, B. Genguly, S. Das. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 41148-41151.
198. J. Wu, S. Xiang, J. Zeng, M. Leow, X. W. Lin. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 222-225.
199. R. Kancharla, T. Naveen, S. Cacchi, D. Maiti. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 8360-8364.
200. T. Murayama, M. Shibuya, Y. Yamamoto. *Adv. Chem. Cat.* **2016**, *358*, 166-171.
201. J. Wu, S. Xiang, Z. Zeng, M. Leow, X-W. Lin. *Org. Lett. Cat.* **2015**, *17*, 222-225.
202. D. Urban, J. Poss, M. Böhlh, M. Leow, U. Laufs. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2013**, *62*, 1401-1408.
203. López-Sendán, A. Castro, R. Adman. *Revista Española de Cardiología.* **2017**, 10-15.
204. K. K. Chiruvella, V. Kari, B. Choudhary, M. Nambiar, R. G. Ghanta, S. C. Raghavan. Methyl angolensate, a natural tetranortriterpenoid induces intrinsic apoptotic pathway in leukemic cells. *FEBS Lett.* **2008**, *582*, 4066-4076.
205. M. S. Shahabuddin, M. Nambiar, B. Choudhary, G. M. Advirao, S. C. Raghavan. A novel DNA intercalator, butylamino-pyrimido[4,5:4,5]seleno(2,3-b)quinoline, induces cell cycle arrest and apoptosis in leukemic cells. *Invest. New Drugs* **2010**, *28*, 35-48.
206. F. M. Freimoser, C. A. Jakob, M. Aebi, U. Tuor. The MTT [3-(4, 5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide] assay is a fast and reliable method for colorimetric determination of fungal cell densities. *Appl. Environ. Microbiol.* **1999**, *65*, 3727-3729.

## 7. Annexos