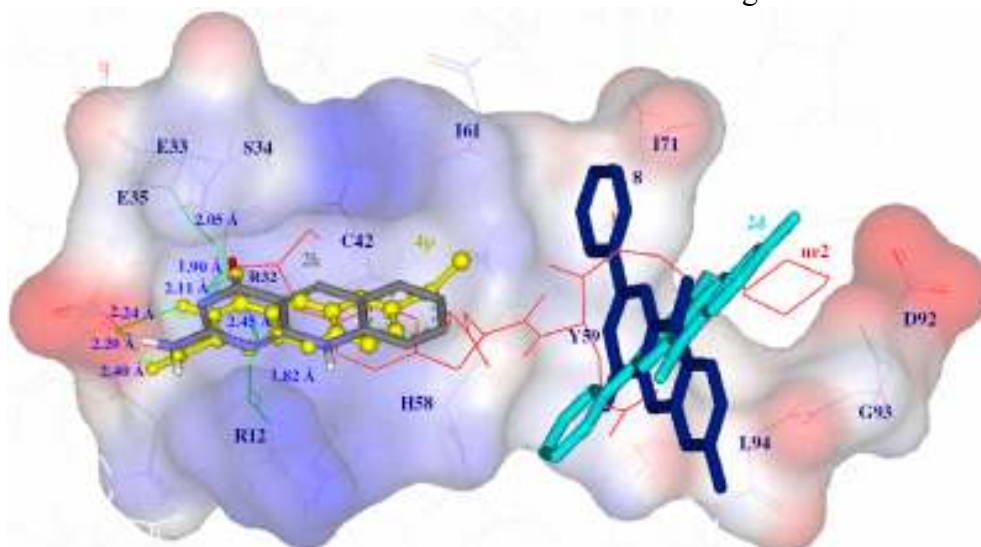


Estudio de la relación de la estructura-reactividad para análogos de flavina

Alfredo Pérez Gamboa - Seminario de Postgrado



Se ha desarrollado una serie de análogos de flavina como agentes antiproliferativos potenciales *in vitro*, algunos de los cuales (por ejemplo 2 deoxo-2-fenil-5-deazaflavinas y flavin-5-óxidos) han exhibido actividad antitumoral contra diversas variedades de células de tumores (NCI-H 460, HCT 116, A 431, CCRF-HSB-2, y KB) comparables o moderadamente superior a la cisplatina. Varios análogos de flavinas, 5-deazaflavinas y flavin-5-óxidos fueron “anclados” en el sitio de enlace de la proteína tirosina quinasa pp60c-src y algunos de ellos fueron ensayados para potenciales actividades antitumorales e inhibitorias de PKC (proteína quinasa C) *in vitro*.

Los resultados SAR (correlación estructura-reactividad) revelaron que las afinidades de enlace más altas obtenidas incluyen compuestos con modificaciones de la estructura en el esqueleto de flavina o de 5-deazaflavina, a saber, grupo NH₂ o pH (fenilo) en la posición C-2 y así sucesivamente

Las proteínas tirosina quinasas (PTK) son atractivos blancos para el diseño de nuevos agentes terapéuticos no sólo contra el cáncer sino también contra muchas otras enfermedades. Por lo tanto, los inhibidores selectivos de las proteínas tirosina quinasas han atraído significativo interés para el desarrollo de potenciales agentes antineoplásicos.

La técnica computacional del docking desempeña un papel importante en el diseño de drogas tanto como en el estudio mecanístico colocando una molécula en el sitio de anclaje de la macromolécula blanco en una manera no-covalente. Los programas de docking nos permiten predecir estructuras complejas proteína-ligando favorables con una exactitud y una velocidad razonables. Estos programas de docking, cuando se utilizan antes de la investigación experimental, pueden considerarse como poderosos filtros computacionales para reducir el trabajo y costos necesarios para el desarrollo de potentes compuestos medicinales.

Referencias

1. H. I. Ali, N. Ashidab, T. Nagamatsu. *Bioorg. Med. Chem.* 16 (2008) 922–940
2. H. I. Ali, K. Tomita, E. Akaho, M. Kunishima, Y. Kawashima, T. Yamagishi, H. Ikeya, T. Nagamatsu. *European Journal of Medicinal Chemistry* 43 (2008) 1376-1389

3. H.I. Ali, K. Tomita, E. Akaho, H. Kambara, S. Miura, H. Hayakawa, N. Ashida, Y. Kawashima, T. Yamagishi, H. Ikeya, F. Yoneda, T. Nagamatsu, *Bioorg. Med. Chem.* 15 (2007) 242-256.
4. H. I. Ali, N. Ashidab, T. Nagamatsu. *Bioorg. Med. Chem.* 15 (2007) 6336–6352
- 5.
6. F. Yoneda, S. Matsumoto, Y. Sakuma, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* (1975) 1907-1909.
7. M. Kontoyianni, L.M. McClellan, G.S. Sokol, *J. Med. Chem.* 47 (2004) 558-565
8. M.S. Plummer, D.R. Holland, A. Shahripour, E.A. Lunney, J.H. Fergus, J.S. Marks, P. McConnell, W.T. Mueller, T.K. Sawyer, *J. Med. Chem.* 40 (1997) 3719-3725.
9. R. Wang, Y. Lu, S. Wang, *J. Med. Chem.* 46 (2003) 2287-2303
10. T. Nagamatsu, H. Yamato, M. Ono, S. Takarada, F. Yoneda, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* (1992) 2101-2109
11. T. Nagamatsu, K. Kuroda, N. Mimura, R. Yanada, F. Yoneda, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* (1994) 1125-1128.
12. T. Nagamatsu, Y. Hashigushi, F. Yoneda, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* (1984) 561-565.