

Anexo II

TITULACIÓN: Grado en Química

MEMORIA INICIAL DEL TRABAJO FIN DE GRADO

CENTRO: Facultad de Ciencias Experimentales



UNIVERSIDAD DE JAÉN
Facultad de Ciencias Experimentales

Título del Trabajo Fin de Grado:

PREPARACIÓN DE DERIVADOS 2,4-DIAMINO-6-ARILPIRIMIDÍMICOS COMO INHIBIDORES POTENCIALES DE ESFINGOSINA QUINASA TIPO-1 (SPHK1)

1. DATOS BÁSICOS DE LA ASIGNATURA

NOMBRE: Trabajo Fin de Grado

CÓDIGO: 10316001

CARÁCTER: Obligatorio

Créditos ECTS: 15

CURSO:Cuarto

CUATRIMESTRE: Segundo

2. TUTOR/COTUTOR(en su caso)

Manuel Nogueras Montiel y Antonio Marchal Ingraín

3. VARIANTE Y TIPO DE TRABAJO FIN DE GRADO (Artículo 8 del Reglamento de los Trabajos Fin de Grado)

Específico: Investigación bibliográfica y experimental

4. COMPETENCIAS (*) Y RESULTADOS DE APRENDIZAJE

Competencias transversales:

- B1. Capacidad de análisis y síntesis.
- B2. Capacidad de organización y planificación.
- B3. Comunicación oral y escrita en la lengua nativa.
- B4. Conocimiento de una lengua extranjera (preferiblemente inglés).
- B5. Capacidad para la gestión de datos y la generación de información/ conocimiento mediante el uso de las nuevas tecnologías de información y comunicación.
- B6. Resolución de problemas.
- B7. Capacidad de adaptarse a nuevas situaciones y toma de decisiones.
- B8. Trabajo en equipo.
- B9. Razonamiento crítico.
- B10. Capacidad de aprendizaje autónomo para el desarrollo continuo profesional.
- B11. Sensibilidad hacia temas medioambientales.
- B12. Compromiso ético.
- B13. Iniciativa y espíritu emprendedor.

Competencias Generales:

- P1. Habilidad para manipular con seguridad materiales químicos, teniendo en cuenta sus propiedades físicas y químicas, incluyendo cualquier peligro específico asociado con su uso.
- P2. Habilidad para llevar a cabo procedimientos estándares de laboratorio implicados en trabajos analíticos y sintéticos, en relación con sistemas orgánicos e inorgánicos.
- P3. Habilidad para la observación, seguimiento y medida de propiedades, eventos o cambios químicos, y el registro sistemático y fiable de la documentación correspondiente.
- P4. Habilidad para manejar instrumentación química estándar, como la que se utiliza para investigaciones estructurales y separaciones.
- P5. Interpretación de datos procedentes de observaciones y medidas en el laboratorio en términos de su significación y de las teorías que la sustentan.
- P6. Capacidad para realizar valoraciones de riesgos relativos al uso de sustancias químicas y procedimientos de laboratorio.
- Q1. Capacidad para demostrar el conocimiento y comprensión de los hechos esenciales, conceptos, principios y teorías relacionadas con la Química.
- Q2. Capacidad de aplicar dichos conocimientos a la resolución de problemas cualitativos y cuantitativos según modelos previamente desarrollados.
- Q3. Competencia para evaluar, interpretar y sintetizar datos e información Química.
- Q4. Capacidad para reconocer y llevar a cabo buenas prácticas en el trabajo científico.
- Q5. Competencia para presentar, tanto en forma escrita como oral, material y argumentación científica a una audiencia especializada.
- Q6. Destreza en el manejo y procesado informático de datos e información química

Competencias Específicas:

* Estas son las competencias mínimas. Añadir las competencias necesarias para cada Trabajo Fin de Grado propuesto

Resultados de aprendizaje

Resultado 311003D	Capacidad de integrar creativamente sus conocimientos para resolver un problema químico real.
------------------------------	---

Resultado 311003E	Capacidad para estructurar una defensa sólida de los puntos de vista personales apoyándose en conocimientos científicos bien fundados.
Resultado 311003F	Destreza en la elaboración de informes científicos complejos, bien estructurados y bien redactados.
Resultado 311003G	Destreza en la presentación oral de un trabajo, utilizando los medios audiovisuales más habituales.

5. ANTECEDENTES

La esfingosina quinasa 1 (SphK1), es una quinasa lipídica oncogénica que ha emergido recientemente como una diana terapéutica con un gran potencial en el tratamiento de procesos tumorales, así como otras enfermedades de tipo proliferativo, sobre todo desde la reciente descripción de su estructura de rayos-X. Este gran potencial en el desarrollo de nuevas quimioterapias viene derivado del control del proceso que regula la SphK1, que es la formación de esfingosina 1-fosfato, un esfingolípido bioactivo, que modula procesos complejos como la supervivencia y proliferación celular, neovascularización, o migración a través de 5 receptores acoplados a la proteína G; todos estos asociados a procesos de tipo proliferativo como los inflamatorios o cancerígenos, entre otros. [1-3]

Partiendo del análisis estructural de inhibidores recientemente estudiados, como los denominados SKI-II y 1V2 y otros, se plantea la estrategia de diseño de otros derivados que empleen fragmentos estructurales presentes en fármacos o moléculas bioactivas conocidas. Entre ellos, el núcleo privilegiado de pirimidina ha demostrado ser un importante motivo heterocíclico estructural presente en un buen número de fármacos y biomoléculas y exhibe capacidad de interaccionar con numerosas enzimas.[4]

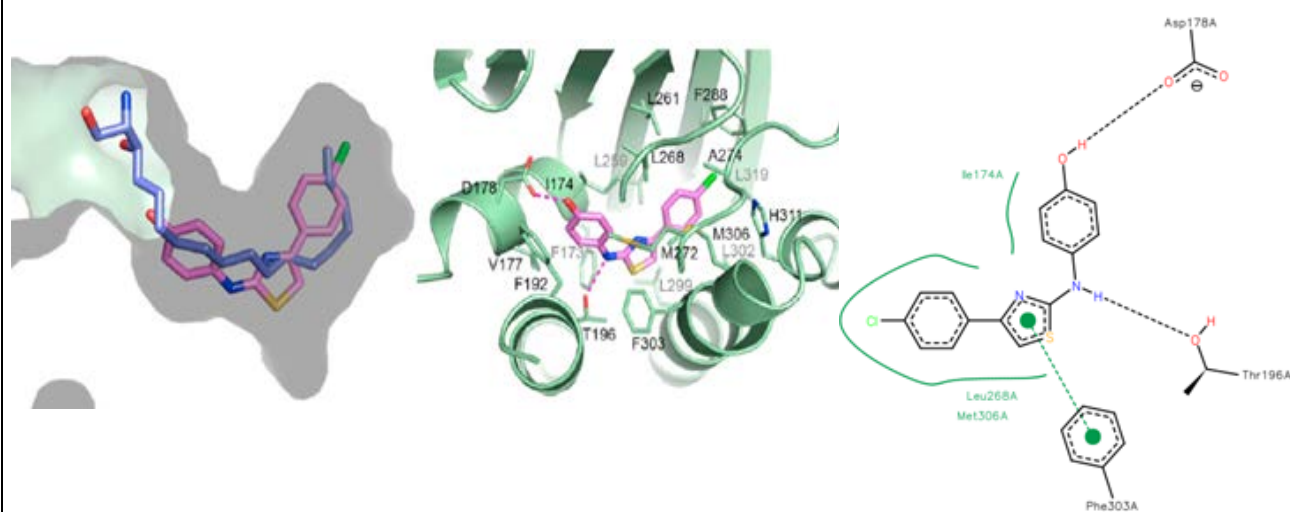


Figura 1. Detalle de la interacción del inhibidor en el sitio activo de la SphK1

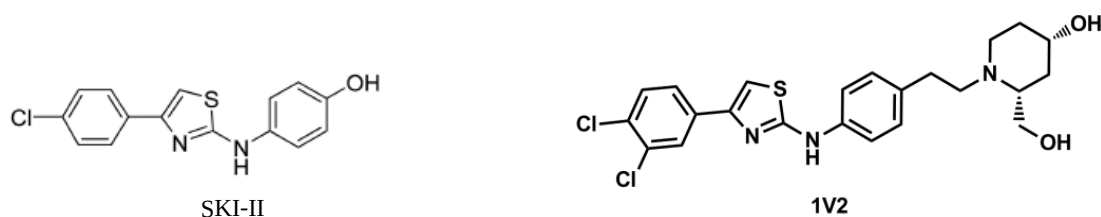


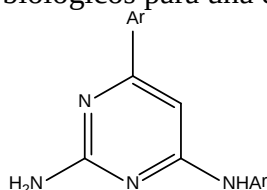
Figura 2. Inhibidores de SphK1

6. HIPÓTESIS DE TRABAJO

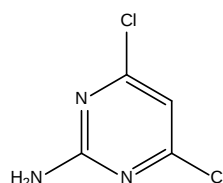
La síntesis de compuestos heterocíclicos de pequeño tamaño molecular sigue siendo una herramienta básica en la búsqueda de nuevos fármacos, por la facilidad que presentan algunos sistemas para interaccionar con los sistemas biológicos y modificar así la actividad de los mismos. En este sentido los sistemas pirimidínicos, y sus derivados, son unos sistemas privilegiados desde el punto de vista biológico, y la búsqueda de nuevos métodos, simples y respetuosos con el medio ambiente, en la preparación de nuevos derivados, o de optimización de los ya conocidos, sigue siendo de gran interés.[5,6]

En este sentido y en conexión con los antecedentes, nos planteamos introducir modificaciones en los inhibidores de SphK1 de tipo tiazólico cambiando este ciclo por el de 2-aminopirimidina así como los sustituyentes arilamino y arilo. Para ello se pretende usar como precursor 2-amino-4,6-dicloropirimidina que es de fácil preparación, además de comercial.

La presente propuesta de TFG se centra exclusivamente en los aspectos químicos, quedando los estudios teóricos y biológicos para una etapa posterior.



2-amino-6-aryl-4-arylaminopyrimidina



2-amino-4,6-dicloropirimidina

7. BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS ACTIVIDADES A REALIZAR

1. Realizar una revisión bibliográfica sobre la Esfingosina Quinasa Tipo-1, su modo de acción y sus inhibidores.
2. Realizar una revisión bibliográfica sobre procedimientos de aminólisis y de arilación de cloropirimidinas.
3. Analizar la información obtenida y adaptarla a la propuesta realizada.
4. Realizar una búsqueda de metodologías para la obtención del producto de partida (2-amino-4,6-dicloropirimidina).
5. Estudiar el procedimiento de aminólisis y arilación de 2-amino-4,6-dicloropirimidina y establecer la mejor secuencialidad de la reacción. Para ello se utilizarán moléculas sencillas y comerciales como anilina para estudiar la reacción de aminólisis y, ácido fenil borónico para estudiar la reacción de arilación catalizada con paladio (acoplamiento de Suzuki).
6. Aplicar las condiciones establecidas en el punto 5 con la anilina comercial (*p*-aminofenol) y el ácido arilborónico comercial (*p*-clorofenilborónico) y comprobar su validez. El producto obtenido sería un derivado con los mismos sustituyentes en los grupos arilo que el inhibidor SKI-II.
7. Aplicar las condiciones establecidas en los puntos 5 y 6 a otras anilinas (*m*-hidroxi y/o *p*-cloro) y otro ácido arilborónico (*m*-clorofenilborónico) y comprobar su validez.
8. Redacción del informe.
9. Preparación y defensa de la exposición.

8. DOCUMENTACIÓN/BIBLIOGRAFÍA

- [1] Antoon, J. W., Beckman, B. S. "Sphingosine kinase: a promising cancer therapeutic target" *Cancer Biol. Ther.*, **2011**, *11*, 647–650.
- [2] Wang, Z. *et al.* Molecular basis of sphingosine kinase 1 substrate recognition and catalysis. *Structure* **2013**, *21*, 798-809.
- [3] Wang, Z. *et al.* "Structure guided design of a series of sphingosine kinase (SphK) Inhibitors"

Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters **2013**, 23, 4608–4616.

[4] Pozharski, A. F. "Heterocycles in life and society: An introduction to heterocyclic chemistry". 2nd ed. Chichester, West Sussex: Wiley, **2011**.

[5] Benderitter, P. de Araujo Junior, J. X., Schmitta, M., Bourguignona, J.-J. "2-Amino-6-iodo-4-tosyloxypyrimidine: a versatile key intermediate for regioselective functionalization of 2-aminopyrimidines in 4- and 6-positions" *Tetrahedron*, **2007**, 63, 12465-12470.

[6] Khan, K.M., Iqbal, S., Bashir, M.A., Ambreen, N., Perveen, S., Voelter, W. "An efficient and simple methodology for the synthesis of 2-amino-4-(N-alkyl/arylamino)-6-chloropyrimidines" *Tetrahedron Letters*, **2015**, 56, 1179-1182.

9. CRONOGRAMA PROVISIONAL

Flexible. 10 horas semanales durante las 15 semanas del segundo cuatrimestre. El alumno las distribuirá según su interés y los condicionamientos experimentales a lo largo de cada semana, pudiendo acumular más horas en alguna semana a costa de otras (puntos 5, 6 y 7).

Los horas no presenciales, 225 h, serán utilizadas para las revisiones bibliográficas, análisis de la información, redacción del informe y preparación de la defensa (puntos 1, 2, 3, 4, 8 y 9).

El profesor tutorizará 1 hora semanal al estudiante para, principalmente asesorar sobre fuentes de consulta, análisis de datos, propuestas de síntesis y procedimientos experimental a seguir, orientación sobre posibles soluciones ante problemas experimentales que puedan surgir, revisión de la memoria y redacción del informe de tutorización.

10. IMPLICACIONES ÉTICAS

El TFG requiere autorización de la Comisión de Ética: ☐ Sí ☒ No

En caso afirmativo, es preceptivo adjuntar la autorización del Comité de Bioética de la Universidad de Jaén o, en su defecto, la solicitud realizada a dicha Comisión.

Nota informativa: Para completar este Anexo II se recomienda consultar la guía docente de la asignatura del Trabajo Fin de Grado que está disponible en el siguiente enlace:

https://uvirtual.ujaen.es/pub/es/informacionacademica/catalogoguiasdocentes/p/2014-15/2/103A/10316001/es/2014-15-10316001_es.html

Más información: <http://www10.ujaen.es/conocenos/centros/facexp/trabajofingrado>