

# Informe final publicable de proyecto Síntesis y profundización en la evaluación biológica de nuevos híbridos simplificados de tetrahidropiranos.

Código de proyecto ANII: FCE\_3\_2020\_1\_162136

Fecha de cierre de proyecto: 01/11/2023

**VALDOMIR ESTEVES, Guillermo** (Responsable Técnico - Científico)

**DAVYT BUSCHIAZZO, Danilo** (Investigador)

**PADRÓN CARRILLO, José Manuel** (Investigador)

---

UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA. FACULTAD DE QUÍMICA (Institución Proponente) \\

BIO-LAB, INSTITUTO UNIVERSITARIO DE BIO-ORGÁNICA - ANTONIO GONZÁLEZ (IUBO-AG), UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA (ULL)

\\ FACULTAD DE QUÍMICA. FUNDACIÓN PARA EL PROGRESO DE LA QUÍMICA

## Resumen del proyecto

En nuestra línea de investigación, llevamos un tiempo trabajando en compuestos de naturaleza híbrida con actividad antiproliferativa contra células tumorales humanas. En los últimos años desarrollamos una serie de compuestos que presentaron buenas propiedades antiproliferativas contra un panel de seis células tumorales pero no muestran efecto sobre células normales, poseyendo mejores índices de selectividad que los estándares de fármacos utilizados en la terapéutica. En otro proyecto, nos encontramos trabajando en modificaciones puntuales de estos compuestos con el objetivo de mejorar sus propiedades farmacológicas. En este proyecto buscamos nuevas cabezas de serie, ampliando la diversidad estructural de estos híbridos. Para esto utilizaremos el bloque que demostró mejor actividad, el tetrahidropirano acoplándolo con otros ciclos diversos mediante química Click. A partir de cálculos computacionales generamos una biblioteca virtual de compuestos con buenas propiedades como cabeza de serie que nos permitirían generar una diversidad estructural mayor. De esta amplia biblioteca, seleccionamos una serie de compuestos, contrastando las estructuras generadas con compuestos reportados en la bibliografía con probada actividad contra células cancerosas.

En este proyecto planteamos la preparación de los nuevos híbridos diseñados y el estudio de sus actividades antiproliferativas, para obtener nuevas cabezas de serie con mejor actividad y selectividad. A su vez, se pretende realizar estudios más intensivos a sobre la bio-actividad de los precursores, para poder luego aplicarlos a los nuevos compuestos generados.

**Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Síntesis Orgánica**

**Palabras clave: Antiproliferativo / Tetrahidropirano / Triazol /**

**Antecedentes, problema de investigación, objetivos y justificación.**

Dentro de nuestro trabajo en la preparación de análogos a compuestos marinos con actividad biológica, nos vimos interesados en unos grupos particulares de heterociclos, oxazoles y tetrahidropiranos. Estos heterociclos se encuentran frecuentemente combinados en compuestos de origen marino con importante actividad biológica. Como ejemplo de este tipo de compuestos, podemos nombrar al phorboxazole A, enigmazole A, calyculin A, y leucascandrolide A. Inspirados en estos productos, se prepararon una serie de compuestos emulando estas estructuras en una forma simplificada, basándonos en el principio de hibridación molecular. Esta estrategia ya había sido aplicada para el desarrollo de compuestos híbridos con interesantes actividades biológicas.

En nuestro trabajo previo se desarrolló una serie de compuestos híbridos utilizando bloques de tipo tetrahidropirano, combinados con oxazoles o tiazole. Los diferentes heterociclos se unen por medio de un puente generado con un triazol, el cual es producido mediante una cicloadición azida-alquino [3+2] catalizada por Cu<sup>+</sup> (CuAAC, por su sigla en inglés, también conocida como la reacción de Huisgen catalizada por Cu<sup>+</sup>).

Los compuestos obtenidos de esta manera, presentaron interesantes actividades antiproliferativas contra varias líneas de células tumorales humanas. La actividad antiproliferativa (inhibición del crecimiento 50 %, GI<sub>50</sub>) de estos compuestos fue evaluada por el Dr. José M. Padrón del Bio-Lab (IUBO-AG, Universidad de la Laguna) contra las líneas de tumores humanos A549 (carcinoma de pulmón), HBL-100 (cáncer epitelial de mama), HeLa (carcinoma de cuello uterino epitelioide), SW1573 (cáncer de pulmón), T-47D (cáncer epitelial de mama) y WiDr (carcinoma de colón). Los resultados obtenidos se compararon con los estándares cisplatino (CDDP) y 5-fluorouracilo (5-FU). Estos evidenciaron que los compuestos desarrollados tienen una actividad en el mismo orden que los estándares para la mayor parte de las líneas celulares testeadas. A partir de estos resultados, los compuestos más activos de la serie fueron ensayados contra una línea no tumoral (Bj-hTert, línea celular de fibroblastos humanos normales) para determinar la posibilidad de que presenten selectividad. Con estos resultados, se pudo evidenciar que hay una selectividad entre células tumorales y no tumorales para estos compuestos cuando los comparamos con CDDP y 5-FU. Estos resultados son promisorios ya que estamos frente a unos compuestos con actividades similares a los estándares, pero que no presentan inhibición del crecimiento en células normales a las concentraciones ensayadas (hasta 100 μM).

A partir de estos resultados, nos enfocamos en las estructuras de más activas, los compuestos que presentaron la mejor selectividad. Nos propusimos intentar mejorar la actividad de estos compuestos manteniendo la selectividad, utilizando los datos de estructura/actividad que ya teníamos.

Al comenzar con estos derivados nos percatamos de dos cosas. Primero, las zonas del compuesto que aún no habían sido modificadas estaban muy acotadas, lo que permitía poco margen para mejoras. Segundo, las estructuras que habíamos generado, eran relativamente grandes (PM = 500 – 600) lo que las aleja para poder ser compuestos cabeza de serie a la hora de desarrollar nuevos compuestos. Los cabeza de serie, se diferencian de los fármacos en que son estructuras activas sencillas que aún pueden ser mejoradas. Algunas de las propiedades que se esperan de estos compuestos son: ser

compuestos simples, con estructuras relacionadas a la actividad, con una situación de patente favorable y buenas propiedades ADME. En base a estos principios pensamos en trabajar sobre el compuesto más activo, utilizando principalmente la parte más activa del mismo para generar nuevos compuestos que cumplan con la actividad deseada. Durante el análisis de los bloques individuales, solo los bloques de tetrahidropirano presentaron actividades de inhibición de crecimiento (con respecto a los oxazoles o tiazoles), aunque la misma fue inferior a la que presentan los compuestos híbridos. Por otro lado, el anillo de tetrahidropirano, es un anillo frecuente en compuestos activos que llegan a convertirse en fármacos. Analizando este residuo en fármacos que se encuentran actualmente en el mercado, es el segundo ciclo más frecuente (solo precedido por el benceno). Cuando se lo considera como unidad y no residuo (descontando principalmente las piranosas que contienen el residuo tetrahidropirano) se encuentra en la posición 9 de frecuencia para los ciclos oxigenados en los fármacos aprobados por la FDA. Particularmente en el tratamiento de distintos tipos de cáncer este tipo de anillo está ampliamente distribuido como es el caso de los fármacos eribulina (cáncer de mama), gilteritinib (leucemia) y venetoclax (leucemia). Debido a esto, nuestra primera aproximación es la de seleccionar solo el bloque del tetrahidropirano de los dos bloques de construcción que teníamos en nuestros híbridos, como la base para la generación de nuevos productos.

Nos enfocaremos en la preparación de nuevos compuestos híbridos basados ahora en racionalizar el segundo bloque de construcción que se combinaría con el tetrahidropirano, para poder lograr mejores compuestos "cabeza de serie". Decidimos explorar en forma virtual posibles modificaciones sobre el anillo de tetrahidropirano. Para ello utilizamos el software en línea LLAMA (Lead-Likeness and Molecular Analysis) el cual, a partir de una base de compuestos cargada por el usuario, realiza "decoraciones" con reacciones químicas generando una biblioteca virtual de compuestos. La misma se ordena por sus propiedades para determinar su potencialidad como cabeza de serie mediante un sistema de penalizaciones y su ubicación en el espacio de cabeza de serie o de las reglas de Lipinsky. De esta manera generamos una pequeña biblioteca de 24 tetrahidropiranos 2,4,6-sustituídos sencillos (basándonos en los compuestos generados previamente por nuestro grupo) los cuales fueron "decorados" obteniendo de esta manera una biblioteca de casi 8000 compuestos. A esta se le aplicaron filtros para eliminar los productos con las peores características obteniendo un diagrama de propiedades. En el mismo se puede apreciar que un número interesante de compuestos cae dentro del espacio de cabeza de serie, con una distribución homogénea y buenas propiedades según cálculos. Por otro lado la mayor parte de los compuestos generados exceden principalmente el peso molecular para ser cabeza de series, pero siguen dentro del espacio que cumple con las reglas de Lipinsky. De esta forma verificamos las estructuras de los compuestos que se ubiquen dentro del espacio de cabeza de serie como el principio para generar nuevos derivados. Utilizando estas estructuras como base, aplicaríamos nuestra batería sintética para generar compuestos similares a los obtenidos de la biblioteca, pero enfocándonos principalmente en estructuras conocidas que presenten actividad comprobada contra líneas tumorales.

De los compuestos generados nos enfocamos en dos series particulares como se explica a continuación. La primera corresponde a la conjunción de anillos aromáticos a los anillos de tetrahidropirano. Este tipo de sistemas de tetrahidropiranos combinados con anillos aromáticos, no solamente presentan buenas propiedades como cabeza de serie de acuerdo con los cálculos realizados. Es además un esqueleto privilegiado en compuestos bioactivos tanto naturales como sintéticos.

La segunda serie que evidenciamos como candidato para el desarrollo de nuestros productos, es la posibilidad de formar híbridos con anillos nitrogenados. No es nueva la combinación de tetrahidropiranos con anillos nitrogenados en la búsqueda de compuestos contra el cáncer. Otra ventaja que presenta el agregar anillos nitrogenados es que modifican fuertemente la solubilidad de los compuestos, lo cual afecta positivamente las propiedades ADME de un compuesto cabeza de serie. A partir de esto, planteamos la preparación de nuevos híbridos simplificados conteniendo un bloque de tetrahidropirano (construido mediante la metodología aplicada previamente), combinándolo con bloques de anillos aromáticos o con distintos ciclos nitrogenados. Uno de los principales enfoques es el de disminuir el tamaño de los productos finales (para asemejarlos más a un cabeza de serie), así como lograr una mayor similitud con otros compuestos bioactivos. La unión de ambos bloques también se basa en un anillo de triazol, una estrategia que usamos hace tiempo. El uso de triazoles es una estrategia ampliamente difundida para el desarrollo de compuestos híbridos bio-activos, particularmente en el tratamiento del cáncer usando anillos nitrogenados.

Se plantea la síntesis de nuevos compuestos híbridos simplificados, con el propósito de obtener compuestos con actividad antiproliferativa contra células tumorales más potentes y con mejor selectividad al contrastarlos con células normales. Nuestra base para el desarrollo de estos compuestos es inspirada en resultados previos de nuestro grupo, así como en la exploración de modificaciones a partir del software LLAMA y de datos obtenidos de una extensiva búsqueda bibliográfica. Se intentará generar a partir de estos, compuestos que se aproximen más a un cabeza de serie. Una vez verificado que estos compuestos presentan actividad, planteamos generar un estudio más a fondo de las relaciones estructura actividad

de los mismos, para así plantear nuevas modificaciones. En caso de obtenerse compuestos con actividades superiores, los mismos pueden ser sometidos a otro tipo de estudios para determinar también mecanismos de acción.

### **Metodología/Diseño del estudio**

Para este proyecto nos planteamos la síntesis de una serie de compuestos híbridos combinando anillos de tetrahidropirano con anillos aromáticos o anillos nitrogenados seleccionados. Como estrategia sintética nos planteamos la síntesis de los compuestos a partir de dos bloques de construcción.

La preparación del primer bloque de tetrahidropirano se plantea mediante una estrategia previamente establecida. Se parte de los enoléteres correspondientes, mediante una reacción de Prins promovida por ácido trifluoroacético. En base a nuestros resultados previos, se observó que la modificación de la posición 6 del anillo tetrahidropirano, no genera cambios drásticos en la actividad. Para el desarrollo en este proyecto decidimos probar con dos modificaciones sobre estos sistemas, la primera es reducir el tamaño de los bloques, utilizando para esto grupos menores como H o Me. La segunda es tratar de emular algunas estructuras basadas en el desarrollo del software LLAMA, y utilizar el grupo Ph como sustituyente. Posteriormente la cadena lateral que contiene un metiléster debe ser reducida a alcohol, oxidada a aldehído y luego se homologa utilizando la modificación de Taber del reactivo de Bestmann-Ohira. La presencia del etinilo terminal es lo que nos permitirá conjugarlo posteriormente para formar un triazol. Otra posibilidad en la que se está trabajando en este momento es en el grupo protector del alcohol en la posición 4 del tetrahidropirano. Según nuestros estudios previos, tener el grupo alcohol libre, elimina por completo la actividad de los compuestos ensayados, mientras que la modificación del OTBS por otros grupos protectores así como por halógenos, produce un decremento de la actividad biológica.

Para la síntesis de nuestro segundo bloque, es necesaria la preparación de una azida aromática la cual pueda ser combinada con el etinilo del bloque tetrahidropirano para formar el triazol. La forma más sencilla y reconocida para la preparación de azidas aromáticas es sin lugar a dudas la diazotación de anilinas y posterior sustitución con azida de sodio. Esta reacción es perfectamente manejable con anillos que contengan N, lo que nos permitiría la generación de nuestro segundo bloque a combinar con los anillos de tetrahidropirano. Por otro lado nos interesa también el evaluar la preparación de azidas alquílicas tanto para el caso de anillos nitrogenados no aromáticos como para sistemas aromáticos que presenten un puente. Para esos casos la diazotación no sería útil, por lo que nos planteamos el uso de imidazol-1-sulfonyl azida, un reactivo que habíamos utilizado previamente para la preparación de azidas alquílicas. Por otro lado, también vemos la posibilidad de trabajar con derivados de aminoácidos para lograr anillos nitrogenados. Materiales de partida como prolina, histamina y triptamina, pueden llegar a generar compuestos híbridos en forma sencilla.

Otro sistema que ha llamado fuertemente nuestra atención es el anillo de quinazolina. El mismo es un sistema que se encuentra frecuentemente en compuestos con muy interesantes actividades. A su vez, los compuestos basados en quinazolinas, son altamente frecuentes en el desarrollo de compuestos para el tratamiento del cáncer.

Una vez obtenidos los distintos bloques de interés, planteamos generar una pequeña biblioteca de compuestos híbridos combinándolos mediante un anillo de triazol. El mismo es producido mediante una cicloadición azida-alquino [3+2] catalizada por Cu<sup>+</sup> (CuAAC). Sin embargo, debido a la baja estabilidad de algunos de los bloques azida que se prepararon, decidimos preparar en un primer momento los etinilos para luego enfocarnos en las azidas y combinarlas inmediatamente a través de la CuAAC con los etinilos ya preparados.

Los compuestos híbridos se ensayarán posteriormente para determinar su actividad de inhibición de crecimiento contra un panel de células tumorales así como una línea de células no tumorales. Los ensayos se realizarán en el Bio-Lab, de Instituto Universitario de Bio-Orgánica "Antonio González" (IUBO-AG) en la Universidad de La Laguna, Tenerife, España, por el Dr. José M. Padrón y su grupo. A partir de los resultados de actividad y selectividad, se plantea reevaluar las modificaciones realizadas sobre los compuestos.

Por otro lado, los tetrahidropiranos obtenidos son mezclas racémicas de compuestos 2,4,6-cis. Este hecho es consecuencia de que el primer centro estereogénico proviene del alcohol alílico generado el cuál se obtiene sin selectividad como una mezcla racémica y por consiguiente, el enol éter se obtendrá racémico también. Al momento de la ciclación de Prins, debido al mecanismo de la misma, se obtiene principalmente una mezcla racémica 2,4,6-cis, y en pequeña cantidad una mezcla racémica de los compuestos con el sustituyente en 4 en configuración trans. Estas dos mezclas cis y trans, son fácilmente separadas por cromatografía y se obtienen en proporciones de alrededor de 10:1.

Por tal razón los compuestos híbridos finales serán -al igual que los tetrahidropiranos- mezclas racémicas y para algunos de los productos preparados anteriormente, mezclas diastereoméricas (dependiendo de si el bloque azida es quiral o no).

La producción de compuestos enantioméricamente puros es de principal importancia en el desarrollo de productos bioactivos, pero más aún en el desarrollo de fármacos. Esto se evidencia claramente al ver la evolución de las aprobaciones de fármacos enantioméricamente puros comparados con los racematos. Debido a esto, es de nuestro interés el lograr obtener los tetrahidropiranos en una forma enantioméricamente pura, para así poder determinar si uno

de los enantiómeros en las mezclas de compuestos híbridos, es más activo que el otro. Para lograr esto planteamos el desarrollo de una nueva estrategia de síntesis asimétrica para lograr los alcoholes homoalílicos en una forma enantioméricamente pura. En la bibliografía está ampliamente descrita la alilación de aldehídos en forma enantioselectiva. Entre las opciones posibles, nos llamaron la atención las reacciones que usan paladio como catalizador para la reacción. A partir de estos resultados, se plantea una nueva opción para realizar esta reacción, pero modificando el ligando quiral a (S,S)-i-Pr-BOXAX, que es un ligando quiral utilizado por Tietze et al. para realizar ciclaciones de Wacker enantioselectivas con importantes ee%. Se ensayará este ligando quiral para evaluar si es capaz de inducir selectividad en la reacción de adición de alilo para obtener el alcohol deseado como un enantiómero puro.

### **Resultados, análisis y discusión**

En este proyecto se realizaron la síntesis de una serie de compuestos híbridos combinando anillos de tetrahidropirano con azidas a través de la CuAAC utilizando triazoles como linkers. Para el mismo se prepararon una serie de nuevos anillos tetrahidropirano modificando el sustituyente en la posición 6 del mismo por diferentes sustituyentes como ser Ph, Me y H. En todos los casos se mantuvo el sustituyente en posición 4 que correspondía a un OTBS, debido a que otras modificaciones ensayadas para esta posición, produjeron una disminución de la actividad biológica. Por otro lado se preparó una batería de azidas aromáticas y otras conteniendo sistemas nitrogenados, las cuales posteriormente se combinaron con los distintos anillos de tetrahidropirano. Los distintos compuestos obtenidos por esta metodología fueron ensayados por el Dr. José M. Padrón del Bio-Lab, IUBO-AG, Universidad de La Laguna para determinar su actividad antiproliferativa contra un panel de 6 líneas tumorales humanas. Los resultados obtenidos muestran que los diversos compuestos poseen una actividad biológica similar a los compuestos en los cuales fueron basados, lo que se encuentra en el orden de los estándares usados para la comparación que son el cis-platino y el 5-fluorouracilo.

Analizando más en detalle las relaciones estructura actividad, se puede ver que existe una mayor actividad en los diversos compuestos cuando el sustituyente en la posición 6 del anillo tetrahidropirano es un Ph. Por otro lado, con respecto a los bloques azida, parece que los mejores perfiles de actividad biológica los muestra el sistema de bencilo, seguido por el compuesto derivado de la triptamina. Mientras que todos los derivados de bencilo muestran un perfil de actividad muy similar, el caso del triptofano parece ser más complejo ya que al combinarlo con el tetrahidropirano con un H en posición 6, pierde completamente la actividad mientras que si en esta posición tenemos un sustituyente fenilo, se tiene el compuesto más activo de la serie.

Por otro lados se intentaron varias condiciones para la preparación de alcoholes homoalílicos quirales. Las mismas involucran la adición de un alilo sobre un aldehído mediante un ácido de Lewis. Se ensayaron diferentes ácidos de Lewis, así como diferentes fuentes de alilo y dos ligando diferentes. Para el caso de los ácidos de Lewis, el uso de Ti combinado con (S)-BINAP fue el que arrojó los mejores resultados en cuanto al ee. Sin embargo los rendimientos obtenidos en estas condiciones fueron muy bajos lo que no permitió continuar con estas condiciones. Por otro lado el uso de Pd, no logró generar ee ya sea con (S)-BINAP o con (S,S)-i-Pr-BOXAX. Se ensayó también el uso de Fe, Cu, Ni e In, donde el In aparenta ser el que arroja los mejores resultados en cuanto a la relación ee/rendimiento, sin embargo los resultados obtenidos no llegaron a ser satisfactorios.

### **Conclusiones y recomendaciones**

En este proyecto se logró la síntesis de una nueva serie de compuestos híbridos basados en predicciones computacionales de propiedades fisicoquímicas de los mismos para lograr compuestos con buenas propiedades de cabeza de serie, combinándolo con un diseño racional basado en reconocimiento de estructuras privilegiadas. A partir de estos se determinó su actividad in vitro y se pudo determinar que la simplificación estructural planteada para generar compuestos que serían más similares a un cabeza de serie, no produjo una disminución en la actividad de los mismos, lo cual es promisorio para generar nuevos desarrollos sobre los mismos. Esto permitiría generar nuevos compuestos que aún cumplan con las reglas de Lipinsky y que puedan tener un mayor potencial como fármacos. A su vez, estos nuevos derivados, podrían ser generados en forma más sencilla y modular para poder preparar derivados en forma más veloz y eficiente.

## Referencias bibliográficas

1. Searle,P.; Molinsky,T.F.; *J. Am. Chem. Soc.*, 1995, 117, 8126.
2. Oku,N.; Takada,K.; Fuller,R.W.; Wilson,J.A.; Peach,M.L.; Pannell,L.K.; McMahon,J.B.; Gustafson,K.R.; *J. Am. Chem. Soc.*, 2010, 132, 10278.
3. Kato,Y.; Fusetani,N.; Matsunaga,S.; Hashimoto,K.; *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 2780.
4. D`ambrosio,M.; Guerreiro,A.; Debitus,C.; Pietra,F.; *Helv. Chim. Acta.* 1996, 79, 51.
5. (a) Decker,M.; (ed), *Design of Hybrid Molecules for Drug Development*, Elsevier, 2017; (b) Tsogoeva,S.B.; *Mini-Rev. Med. Chem.*, 2010, 10, 773; (c) Pedrosa,M.O.; Duarte da Cruz,R.M.; Viana,J.O.; Moura,R.O.; Ishiki,H.M.; Barbosa Filho,J.M.; Diniz,M.F.; Scotti,M.T.; Scotti,L.; Bezerra Mendonça Junior,F.J.; *Curr. Top Med. Chem.*, 2017, 17, 1044; (d) Mehta,G.; Singh,V.; *Chem. Soc. Rev.*, 2002, 31, 324; (e) Tietze,L.F.; Bell,H.P.; Chandrasekhar,S.; *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2003, 42, 3996.
6. (a) Agarwal,D.; Gupta,R.D.; Awasthi,S.K.; *Antimicrob. Agents Chemoter.*, 2017, 61, e00249; (b) Hu,Y.-Q., Zhang,S.; Xu,Z.; Lv,Z.-S.; Liu,M.-L.; Feng,L.-S.; *Eur. J. Med. Chem.*, 2017, 141, 335; (c) Kerru,N.; Singh,P.; Koorbanally,N.; Raj,R.; Kumar,V.; *Eur. J. Med. Chem.* 2017, 142, 179.
7. (a) Rostovtsev,V.V.; Green,L.G.; Fokin,V.V.; Sharpless,K.B.; *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2002, 41, 2596; (b) Tornøe,C.W.; Christensen,C.; Meldal,M.; *J. Org. Chem.*, 2002, 67, 3057.
8. Valdomir,G.; Fernández,M.dl.Á.; Lagunes,I.; Padrón,J.I.; Martín,V.S.; Padrón,J.M.; Davyt,D.; *New J. Chem.*, 2018, 42, 13784.
9. Oprea,T.I.; Davis,A.M.; Teague,S.J.; Leeson,P.D.; *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, 2001, 41, 1308.
10. Aldeghi,M.; Malhotra,S.; Selwood,D.L.; Chan,A.W.E.; *Chem. Biol. Drug Des.*, 2014, 83, 450.
11. Delost,M.D.; Smith,D.T.; Anderson,B.J.; Njardarson,J.T.; *J. Med. Chem.*, 2018, 61, 10996.
12. Colomer,I.; Empson,C.J.; Craven,P.; Owen,Z.; Doveston,R.G.; Churcher,I.; Marsden,S.P.; Nelson,A.; *Chem. Commun.*, 2016, 52, 7209. Ver: <https://llama.leeds.ac.uk/main.php>
13. Lipinsky,C.A.; Lombardo,F.; Dominy,B.W.; Feeney,P.; *Adv. Drug Del. Rev.*, 2001, 46, 3.
14. Moon,R.T.; Biechele,T.L.; Camp,N.D.; Haggarty,S.; Fass,D.; US 2012/0040916 A1.
15. Betori,R.C.; Liu,Y.; Mishra,R.K.; Cohen,S.B.; Kron,S.J.; Scheidt,K.A.; *ACS Chem. Biol.*, 2020, 15, 706.
16. Voigt,T.; Gerding-Reimers,C.; Tran,T.T.N.; Bergmann,S.; Lachance,H.; Schölermann,B.; Brockmeyer,A.; Janning,P.; Ziegler,S.; Waldmann,H.; *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2013, 52, 410.
17. Kadota,S.; Tezuka,Y.; Prasain,J.K.; Ali,M.S.; Banskota,A.H.; *Curr. Top. Med. Chem.*, 2003, 3, 203.
18. Peng,F.; Tao,Q.; Wu,X.; Dou,H.; Spencer,S.; Mang,C.; Xu,L.; Sun,L.; Zhao,Y.; Li,H.; Zeng,S.; Liu,G.; Hao,X.; *Fitoterapia*, 2012, 83, 568.
19. Wei,Q.-Y.; Ma,J.-P.; Cai,Y.-J.; Yang,L.; Liu,Z.-L.; *J. Ethnopharmacol.*, 2005, 102, 177.
20. (a) Prasain,J.K.; Tezuka,Y.; Li,J.-X.; Tanaka,K.; Banset,P.; Dong,H.; Namba,T.; Kadota,S.; *J. Chem. Res.*, 1998, 1998, 22; (b) Ali,M.S.; Banskota,A.H.; Tezuka,Y.; Saiki,I.; Kadota,S.; *Biol. Pharm. Bull.*, 2001, 24, 525.
21. Zhou,B.; Huang,Y.; Zhang,H.-J.; Li,J.-Q.; Ding,W.-j.; *Tetrahedron*, 2019, 75, 3958.
22. Burguer,M.; Ding,Y.; Han,W.; Lindvall,M.; Nishiguchi,G.A.; Rico,A.; Smith,A.; Tanner,H.; Wan,L.; WO 2012/004212 A1.
23. Ohtsuka,M.; Haginosha,N.; Ichikawa,M.; Matsunaga,H.; Saito,H.; Shibata,Y.; Tsunemi,T.; US 2011/0082138 A1.
24. Burch,J.; Sun,M.; Wang,X.; Blackaby,W.; Hodges,A.J.; Sharpe,A.; US 2014/0088117 A1.
25. Beasley,S.C.; Haughan,A.F.; Montana,J.; Watson,R.J.; WO 96/11200.
26. Hou,T.J.; Xia,K.; Zhang,W.; Xu,X.J.; *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, 2004, 44, 266.
27. Chemicalize <https://chemicalize.com/#/>.
28. Valdomir,G.; Padrón,J.I.; Padrón,J.M.; Martín,V.S.; Davyt,D.; *Synthesis*, 2014, 46, 2451.
29. Valdomir,G.; Davyt,D.; *Molbank*, 2011, M721.
30. (a) Dheer,D.; Singh,V.; Shankar,R.; *Bioorg. Chem.*, 2017, 71, 30; (b) Bozorov,K.; Zhao,J.; Aisa,H.A.; *Bioorg. Med. Chem.*, 2019, 27, 3511.
31. (a) Lal,K.; Yadav,P.; *Anti-Cancer Agent. Me.*, 2018, 18, 21; (b) Xu,Z.; Zhao,S.-J.; Liu,Y.; *Eur. J. Med. Chem.*, 2019, 183, 111700.
32. Akhtar,J.; Khan,A.A.; Ali,Z.; Haider,R.; Yar,M.S.; *Eur. J. Med. Chem.*, 2017, 125, 143.
33. Hart,D.J.; Bennett,C.E.; *Org. Lett.*, 2003, 5, 1499.
34. Taber,D.F.; Bai,S.; Guo,P.-f.; *Tetrahedron Lett.*, 2008, 49, 6904.
35. (a) Ohira,S.; *Synth. Commun.*, 1989, 19, 561; (b) Müller,S.; Liepold,B.; Roth,G.; Bestmann,H.J.; *Synlett*, 1996, 1996, 521; (c) Roth,G.; Liepold,B.; Müller,S.G.; Bestmann,H.J.; *Synthesis*, 2004, 2004, 59.
36. Por ejemplos recientes de diazotaciones para la síntesis de azidas aromáticas en la búsqueda de triazoles activos contra el cáncer ver: (a) Zilla,M.K.; Nayak,D.; Vishwakarma,R.A.; Sharma,P.R.; Goswami,A.; Ali,A.; *Eur. J. Med. Chem.*, 2014, 77, 47; (b) Shamsi,F.; Aneja,B.; Hasan,P.; Zeya,B.; Zafaryab,M.; Mehdi,S.H.; Rizvi,M.M.A.; Patel,R.; Rana,S.; Abid,M.;

ChemistrySelect, 2019, 4, 12176.

37. Goddard-Borger, E.D.; Stick, R.V.; *Org. Lett.*, 2007, 9, 3797.

38. Liu, K.K.C.; Huang, X.; Bagrodia, S.; Chen, J.H.; Greasley, S.; Cheng, H.; Sun, S.; Knighton, D.; Rodgers, C.; Rafidi, K.; Zou, A.; Xiao, J.; Yan, S.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2011, 21, 1270.

39. Yadav, M.R.; Grande, F.; Chouhan, B.S.; Naik, P.P.; Giridhar, R.; Garofalo, A.; Neamati, N.; *Eur. J. Med. Chem.*, 2012, 48, 231.

40. Hamed, M.M.; Darwish, S.S.; Herrmann, J.; Abadi, A.H.; Engel, M.; *J. Med. Chem.*, 2017, 60, 2853.

41. Por distintos estudios de la reacción de Prins: (a) Lolkema, L.D.M.; Semeyn, C.; Ashek, L.; Hiemstra, H.; Speckamp, W.N.; *Tetrahedron*, 1994, 50, 7129; (b) Rychnovsky, S.D.; Marumoto, S.; Jaber, J.J.; *Org. Lett.*, 2001, 3, 3815; (c) Crosby, S.R.; Harding, J.R.; King, C.D.; Parker, G.D.; Willis, C.L.; *Org. Lett.*, 2002, 4, 577; (d) Loh, T-P.; Lee, C-L.K.; Tan, K-T.; *Org. Lett.*, 2002, 4, 2985; (e) Alder, R.W.; Harvey, J.N.; Oakley, M.T.; *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, 124, 4960; (f) Chen, Y.-H.; McDonald, F.E.; *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, 128, 4568; (g) Vasconcellos, M.L.; Miranda, L.S.M.; *Quim. Nova*, 2006, 29, 834.

42. (a) Caner, H.; Groner, E.; Levy, L.; Agranat, I.; *Drug Discov. Today*, 2004, 9, 105; (b) Shen, Z.; Lv, C.; Zeng, S.; *J. Pharm. Anal.*, 2016, 6, 1.

43. Fleming, I.; Dunogues, J.; Smithers, R.; *Organic Reactions*, 1989, 37, Capítulo 2, 55.

44. (a) Fernandes, R.A.; Stimac, A.; Yamamoto, Y.; *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, 125, 14133, (b) Solin, N.; Kjellgren, J.; Szabó, K.J.; *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, 126, 7026.

45. (a) Tietze, L.F.; Sommer, K.M.; Zinngrebe, J.; Stecker, F.; *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2005, 44, 257; (b) Tietze, L.F.; Stecker, F.; Zinngrebe, J.; Sommer, K.M.; *Chem. Eur. J.*, 2006, 12, 8770; (c) Tietze, L.F.; Wilckens, K.F.; Sinem, Y.; Stecker, F.; Zinngrebe, J.; *Heterocycles*, 2006, 70, 309; (d) Tietze, L.F.; Zinngrebe, J.; Spiegl, D.A.; Stecker, F.; *Heterocycles*, 2007, 74, 473; (e) Tietze, L.F.; Spiegl, D.A.; Stecker, F.; Major, J.; Raith, C.; Große, C.; *Chem. Eur. J.*, 2008, 14, 8956; (f) Tietze, L.F.; Heins, A.; Soleiman-Beigi, M.; Raith, C.; *Heterocycles*, 2009, 77, 1123; (g) Tietze, L.F.; Düfert, A.; *Pure Appl. Chem.*, 2010, 82, 1375; (h) Tietze, L.F.; Ma, L.; Reiner, J.S.; Jackenkroll, S.; Heidemann, S.; *Chem. Eur. J.*, 2013, 19, 8610; (i) Tietze, L.F.; Ma, L.; Jackenkroll, S.; Reiner, J.S.; Hierold, J.; Gnanaprakasam, B.; Heidemann, S.; *Heterocycles*, 2014, 88, 1101; (j) Tietze, L.F.; Jackenkroll, S.; Hierold, J.; Ma, L.; Waldecker, B.; *Chem. Eur. J.*, 2014, 20, 8628; (k) Ganapathy, D.; Reiner, J.R.; Löffler, L.E.; Ma, L.; Gnanaprakasam, B.; Niepötter, B.; Koehne, I.; Tietze, L.F.; *Chem. Eur. J.*, 2015, 21, 16807; (l) Ganapathy, D.; Reiner, J.R.; Valdomir, G.; Senthilkumar, S.; Tietze, L.F.; *Chem. Eur. J.*, 2017, 23, 2299; (m) Senthilkumar, S.; Valdomir, G.; Ganapathy, D.; Zhang, Y.; Tietze, L.F.; *Org. Lett.*, 2018, 20, 2186; (n) Valdomir, G.; Senthilkumar, S.; Ganapathy, D.; Zhang, Y.; Tietze, L.F.; *Chem. Eur. J.*, 2018, 24, 8760; (o) Valdomir, G.; Senthilkumar, S.; Ganapathy, D.; Zhang, Y.; Tietze, L.F.; *Chem. Asian J.*, 2018, 24, 1888.

## Licenciamiento

Reconocimiento 4.0 Internacional. (CC BY)