



ACOPLAMIENTO MOLECULAR Y SÍNTESIS DE NUEVOS TETRAZOLES 1-5 DISUSTITUIDOS CON POTENCIAL ACTIVIDAD ANTI CANCERIGENA

Abel Suárez-Castro¹, Carlos J. Cortés-García², Rocío Gamez-Montaña³ y Luis Chacón-García¹

Eje Temático: 1. INVESTIGACIÓN BÁSICA

Mesa 6: Ciencias exactas

Palabras clave: Estudios de acoplamiento molecular, tetrazoles 1-5 di-sustituídos, leucemia mieloide crónica.

Resumen:

Se presentan los resultados de la síntesis y de estudios de acoplamiento molecular (análisis docking) de 38 nuevos tetrazoles 1-5 di-sustituídos (1-5 DS-T) que se obtuvieron con rendimientos del 50 – 80% a través de la reacción de Ugi-Azida utilizando microondas, de los cuales es posible esperar efectos citotóxicos o de inhibición de tirosin cinasas debido a su similitud molecular con el imatinib, el primer compuesto aprobado por la FDA contra la leucemia granulocítica crónica. Los 38 nuevos compuestos 1-5 DS-T fueron sometidos a estudios de acoplamiento molecular con un receptor tirosin-cinasa sensible al imatinib (código PDB: 2HZI) y el otro con resistencia al imatinib (código PDB:4TWP) la validación de los resultados *in silico* se realizó con el teorema bayesiano empleando 385 compuestos conocidos como inactivos frente a la enzima ABL-bcr tirosin cinasa y 100 compuestos activos contra la misma enzima, obteniendo los valores predictivos positivos y negativos de 0.24 y 1.12 respectivamente. Los compuestos 1-5 DS-T: **112h**, **144dd**, **96bb** y **143cc** mostraron valores calculados de afinidad (K_i) de 0.641, 0.82, 1.04 y 1.16 μM , respectivamente, para la tirosin cinasa ABL sensible a imatinib, mientras que los compuestos **126p**, **100a**, **106d** y **137w** mostraron valores predictivos de afinidad (K_i) de 0.07, 0.08, 0.35 y 0.39 μM , respectivamente, para la cinasa ABL resistente a imatinib, mostrando buena afinidad calculada por estas cinasas y que depende de los sustituyentes que poseen estos nuevos compuestos, en donde, al analizar las conformaciones que toman en el sitio activo, encontramos que presentan interacciones de tipo halógeno, las cuales deben corroborarse mediante cálculo *ab initio* para poder proponer una nueva serie de compuestos anticancerígenos.

1. Laboratorio de Diseño Molecular, Instituto de Investigaciones Químico-Biológicas Edificio B-1 Ciudad Universitaria C.P. 58033, Morelia Michoacán, México
2. Gerencia Senior de Investigación y Desarrollo Signa, S.A de C.V. Av. Industria Automotriz No. 301, Zona Industrial Toluca, C.P. 50071, Toluca, Edo. De México, México
3. Departamento de Química, División de Ciencias Naturales y Exactas, Universidad de Guanajuato, Noria Alta S/N, Col. Noria Alta, C. P. 36050 Guanajuato, Guanajuato, México