

# Capítulo I.

## RESUMEN.

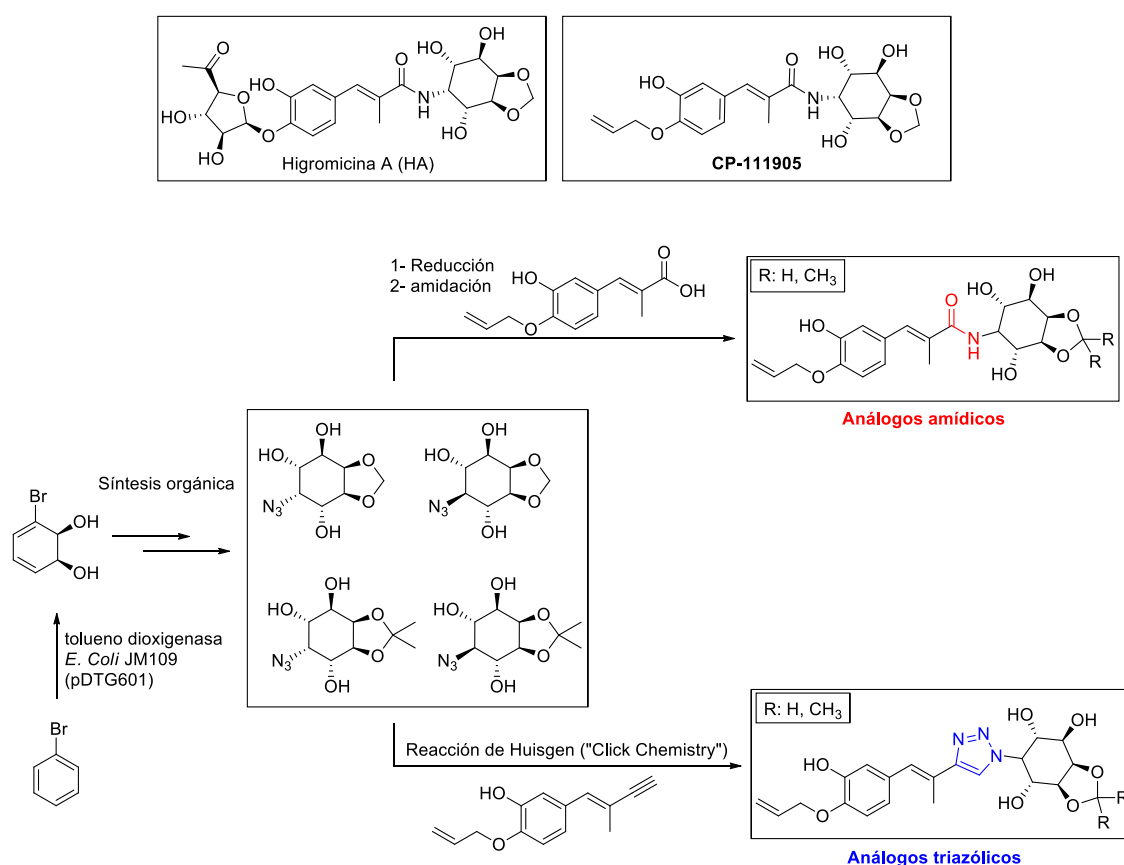
---

## 1.1- Resumen

Habiendo nacido en una época en donde los antibióticos están ampliamente disponibles y son de fácil acceso, es fácil asumir que antes de la introducción de los mismos a la clínica, cualquier persona con una infección eventualmente perecería por esa causa. Sin embargo, siempre ha habido sobrevivientes incluso de las infecciones más letales, gracias a la eficiencia de la respuesta del sistema inmune innato. De todas maneras, la tasa de mortalidad en la era pre-antibióticos era muchísimo más alta que hoy en día.

Sin embargo, la continua generación de resistencia bacteriana hace que hoy en día no se pueda dar por sentado el tratamiento de cualquier infección mediante el uso de agentes antimicrobianos. La emergente generación de resistencia a los principios activos disponibles se enfrenta mediante políticas de racionalización del uso de antibióticos y mediante la continua búsqueda de nuevos compuestos con actividad antimicrobiana.

En el presente trabajo, se describen los esfuerzos realizados para la síntesis de análogos simplificados del antibiótico higromicina A (HA). El mismo es un compuesto aislado a partir de *Streptomyces hygroscopicus*, y fue muy estudiado en la década del 90 debido a la excelente actividad que presenta *in vivo* frente al microorganismo responsable de la disentería porcina (*B. hyodysenteriae*). Su estructura modular compuesta por tres subunidades lo hace un compuesto ideal para el estudio sistemático de la relación estructura-actividad. Es así que un grupo de la empresa Pfizer ha sintetizado diversos análogos, y uno de ellos en particular (CP-111906), que es un derivado de la molécula original, presentó la misma potencia que el antibiótico natural, pero tiene una complejidad estructural disminuida.



En la presente tesis doctoral nos propusimos sintetizar nuevos análogos de HA, aplicando reacciones contempladas dentro del concepto “*click chemistry*”. Particularmente, se propuso sintetizar una serie de aminociclitoles y azidoinositoles a partir del bromociclohexadiendiol enantioméricamente puro, obtenido a su vez a partir de una biotransformación de bromobenceno. Los aminociclitoles o azidoinositoles fueron posteriormente acoplados a los residuos aromáticos correspondientes, mediante un enlace amida o un anillo triazólico.

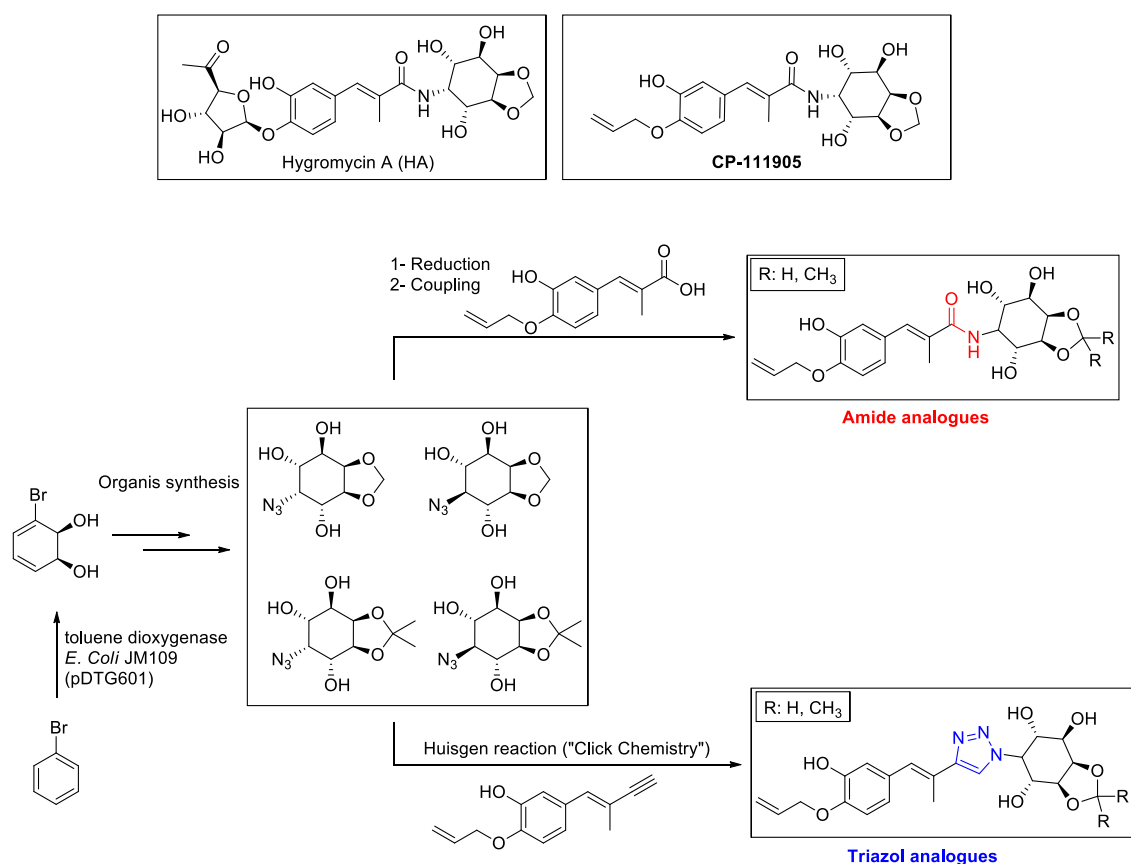
Con los análogos sintetizados se pretende evaluar los efectos del reemplazo bioisostérico amida-triazol, el efecto de sustituir el metilendioxo por un isopropilidendioxo, y el efecto de cambiar la configuración absoluta del carbono que soporta el grupo funcional nitrogenado. Ninguno de estos efectos ha sido estudiado previamente.

## 1.2- Abstract.

In an era where antibiotics are easily available, it is easy to assume that before they were introduced into the clinics, anyone with an infection would eventually succumb to its effect. However, due to the efficient response of our innate immune system, there have always been survivors even to the most lethal diseases. Nevertheless, mortality rate was considerably higher than nowadays.

The increasing bacterial resistance is making it increasingly difficult to take successful antibacterial treatment for granted. The resistance problem is being faced by antibiotic rationalization policies, as well as research on new antibacterial drugs.

The current thesis describes the endeavor made towards synthesizing a new class of hygromycin A (HA) simplified analogues. HA is an antibiotic compound first isolated in 1953 from a culture of *Streptomyces hygroscopicus*, that became relevant when it was demonstrated that it possesses excellent *in vivo* activity towards swine dysentery-responsible spirochete. Its structure arises from the bioassembly of three independent subunits, which makes HA an ideal compound for the systematic study of structure-activity relationship. In this sense, a Pfizer's group synthesized several HA analogues during the 90's and discovered that furanose moiety is not essential for preserving biological activity. Moreover, it was demonstrated that it could be replaced by an allylether group (CP-111906) retaining the parenteral compound potency with a diminished structure complexity.



The current doctoral dissertation chose CP-111905 as the lead compound, and aimed to synthesize new HA simplified analogues, making use of “click chemistry” reactions for designing the synthetic sequences. Specifically, several azido- and aminocyclitols were synthesized starting from enantiomerically pure bromocyclohexanediol, which was obtained by bromobenzene biotransformation. The resulting cyclitols were then coupled with the corresponding aromatic subunit, rendering either triazol- or amide-analogues.

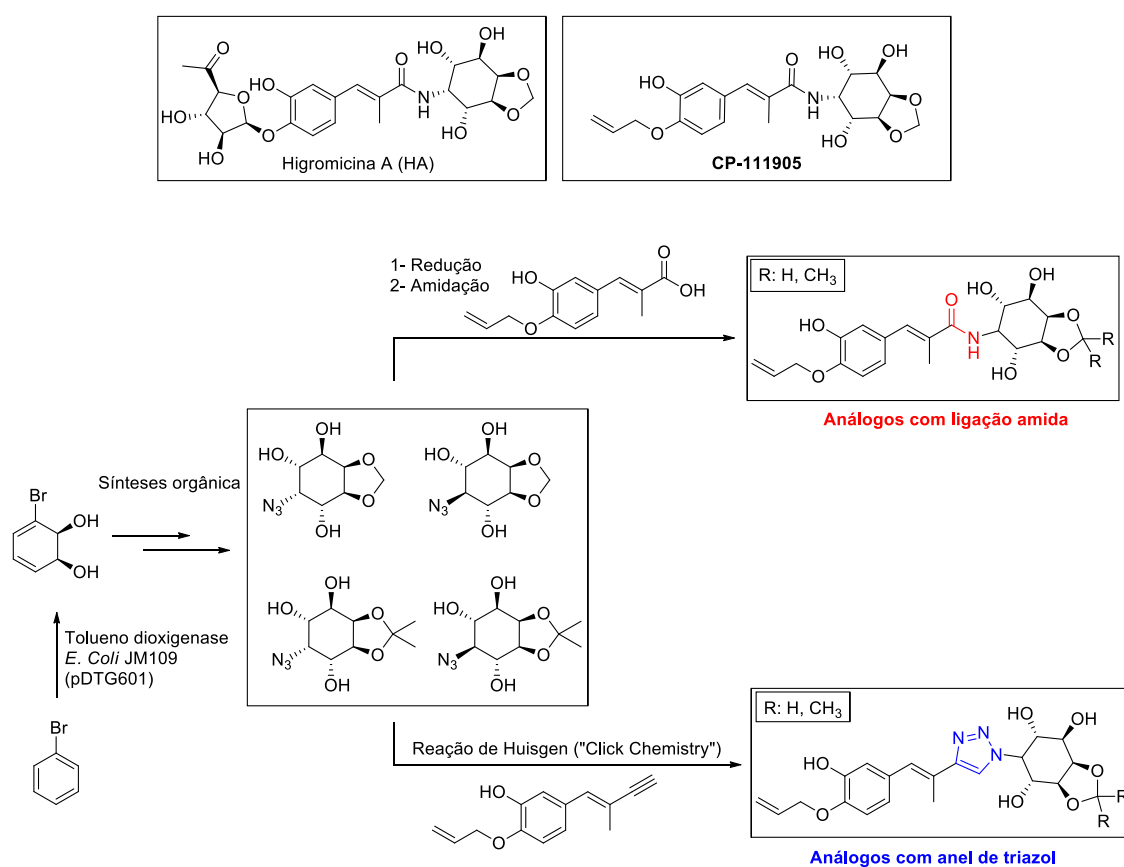
This new analogues pretend to examine the effect of: amide-triazol bioisosteric replacement, methylenedioxy-isopropylidenedioxy replacement, and the effect of modifying C2 absolute stereochemistry. None of these modifications has ever been assessed yet.

### 1.3- Resumo.

Sendo pessoas nascidas numa época onde as antibióticos estão amplamente disponíveis e são de simples acesso, é fácil assumir que antes da sua introdução na terapêutica, qualquer pessoa com uma infecção eventualmente morreria por essa causa. No entanto, sempre houveram sobreviventes inclusive das infecções mais letais, devido ao eficiente sistema autoimune inato. De qualquer maneira, a taxa de mortalidade na era pré-antibiótico era bem mais alta que hoje.

Porém, a continua geração de resistência bacteriana não garante o tratamento de qualquer infecção utilizando-se os antibióticos disponíveis. Os problemas da resistência bacteriana estão sendo enfrentados mediante políticas de racionalização do uso de antibióticos, e também mediante a continua pesquisa de novas moléculas com atividade antimicrobiana.

Na presente tese, descrevem-se os esforços realizados na síntese de análogos simplificados do antibiótico Higromicina A (HA), composto isolado do cultivo de *Streptomyces hygroscopicus*. Sua estrutura composta por três subunidades faz que este derivado seja ideal para o estudo sistemático de relação estrutura atividade. Um grupo de pesquisa da Pfizer sintetizou muitos análogos deste antibiótico. Particularmente observou-se que o resíduo furanose pode ser substituído por um grupo alila (CP-111905). Este produto apresentou a mesma potência que o composto natural.



Nesta tese foi proposta a sínteses de novos análogos da HA, fazendo uso de reações contempladas dentro dos conceitos da “click chemistry”. Especificamente, foi proposto a síntese de uma série de aminociclitóis e azidoinositóis partindo de bromociclohexadienodiol enantiomericamente puro, obtido mediante biotransformação de bromobenzeno. Os aminociclitóis e azidoinositóis foram posteriormente acoplados aos resíduos aromáticos correspondentes formando uma ligação amida ou anel triazólico.

Com os análogos sintetizados, pretendeu-se avaliar os seguintes efeitos: troca bioisotérica amida-triazol, troca metileno-dioxo-isopropilideno-dioxo e troca da configuração absoluta do carbono ligado ao nitrogênio. Nenhum destes efeitos foram estudados previamente.