



DISEÑO Y SÍNTESIS DE NUEVOS ANÁLOGOS DEL APREPITANT

ÁNGELA MORENO ORTIZ



Universidad de Sevilla

Facultad de Farmacia

Departamento de Química Orgánica y Farmacéutica

Grado en Farmacia

Diseño y síntesis de nuevos análogos del Aprepitant

Trabajo Fin de Grado

Tipología del proyecto realizado: Experimental

Ángela Moreno Ortiz

Tutores: Dra. Rocío Recio Jiménez/ Dr. Lorenzo Gabriel Borrego Sánchez de la Cuesta

Sevilla, junio 2018

Abreviaturas y acrónimos

c: concentración

d: doblete

DAG: diacetón-D-glucosa

dd: doble doblete

dm: decímetro

DMF: dimetilformamida

EMAR: Espectro de Masas de Alta Resolución

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

Equiv.: equivalentes

g: gramos

GESA: Grupo de Estereoquímica y Síntesis Asimétrica

h: horas

Hz: hertzios

IL: interleuquina

M: molar

m: multiplete

mg: miligramos

MHz: megahertzios

min: minutos

mL: mililitros

mm: milímetros

mmol: milimoles

nm: nanometros

NKA: neuroquinina A

NKB: neuroquinina B

NK-1: neuroquinina-1

NK-2: neuroquinina-2

NK-3: neuroquinina-3

ppm: partes por millón

RMN: Resonancia Magnética Nuclear

s: singulete

SNA: Sistema Nervioso Autónomo

SNC: Sistema Nervioso Central

SNP: Sistema Nervioso Periférico

SP: sustancia P

t: triplete

t.a.: temperatura ambiente

td: triple doblete

TFG: Trabajo Fin de Grado

THF: tetrahidrofurano

TNF: Factor de Necrosis Tumoral

μ M: micromolar

UV: ultravioleta

Resumen

El receptor NK-1 es actualmente una diana terapéutica de gran relevancia debido a la amplia implicación de su ligando específico, la sustancia P, en diferentes procesos fisiopatológicos, entre los que cabe destacar el cáncer, la enfermedad de Parkinson, la migraña y la depresión, entre otros.

A principios de los años 90 del siglo pasado se descubrió el primer antagonista no peptídico de los receptores NK-1 (CP-96345), lo que ha llevado a impulsar la investigación en este área, con el objetivo de identificar nuevos antagonistas de este receptor que sean selectivos y potentes. Actualmente, uno de los antagonistas de los receptores NK-1 más potentes comercializados es el Aprepitant (Emend®), un derivado morfolínico con tres centros quirales desarrollado por Merck, indicado en la emesis en terapia oncológica. Recientemente se ha demostrado que, bajo ciertas condiciones de concentración, el Aprepitant actúa como anticanceroso de amplio espectro.

En este sentido, el Grupo de Investigación donde se ha desarrollado este Trabajo de Fin de Grado (TFG), cuenta con la metodología apropiada para la síntesis diastereoselectiva de nuevos análogos del Aprepitant a partir de materia prima de muy bajo coste, como son los hidratos de carbono. Al mismo tiempo, posee una amplia experiencia en la funcionalización de nanosistemas con moléculas de interés terapéutico.

Por tanto, en este trabajo se presenta la síntesis de un sintón clave para la síntesis de nuevos análogos del Aprepitant con actividad antagonista de los receptores NK-1, que posee un grupo azida en su estructura, permitiendo así su unión posterior a nanosistemas y favoreciendo así, el efecto de multivalencia.

Palabras clave: Antagonistas del receptor NK-1, sustancia P, Aprepitant, multivalencia, nanopartículas.

ÍNDICE

1. Introducción	1
1.1 La Sustancia P	1
1.2 Multivalencia	8
2. Objetivos	11
3. Metodología	13
4. Resultados y discusión	15
4.1 Síntesis de nuevos análogos del Aprepitant	15
5. Conclusiones	19
6. Parte experimental	21
7. Bibliografía	25

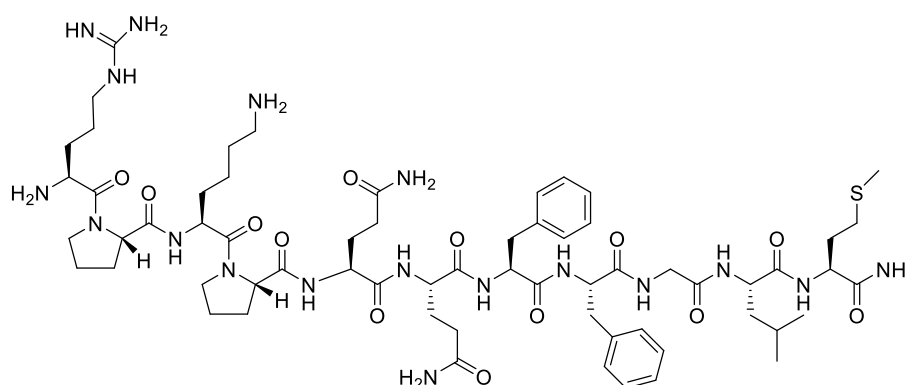
1. Introducción

El trabajo presentado en esta Memoria forma parte de un Proyecto de Investigación mucho más amplio, que tiene como objetivo principal el desarrollo de nuevas estrategias para el diseño y la síntesis de pequeñas moléculas quirales antagonistas del receptor de neuroquinina 1 (NK-1), su estudio como agentes anticancerosos y su bioconjugación con nanosistemas.

Con el fin de explicar la razón por la que se ha seleccionado el receptor NK-1 como diana terapéutica, en este Trabajo se presenta en primer lugar, una breve descripción de su ligando endógeno, la sustancia P (SP) y los procesos fisiopatológicos más importantes en los que se encuentra implicada. Por último, introducimos el concepto de multivalencia con objeto de analizar las ventajas que puede proporcionar la bioconjugación de los antagonistas NK-1 a sistemas nanométricos.

1.1. La Sustancia P

La sustancia P (figura 1) es un péptido de cadena corta identificado hace casi 80 años por Gaddum y von Eule a partir de tejido intestinal y cerebral de caballo (Dale y Dudley, 1929), aunque no fue hasta 1971 cuando se consiguió realizar su secuenciación y posterior síntesis (Chang et al., 1971) (Treager et al., 1971). La letra P de su nombre se debe a su aspecto de polvo, del inglés *powder*.



Arg-Pro-Lys-Pro-Gln-Gln-Phe-Phe-Gly-Leu-Met

Figura 1. Secuencia peptídica de la sustancia P.

Introducción

En concreto, se trata de un undecapéptido bioactivo que, junto con la neuroquinina A (NKA) y neuroquinina B (NKB), pertenece a una familia de neuropéptidos llamados taquicininas que actúan al mismo tiempo como neurotransmisores y neuromoduladores (Nakanishi, 1991). Estos péptidos ejercen sus efectos biológicos en el sistema nervioso central a través de la unión a sus receptores acoplados a proteínas G: NK-1, NK-2, y NK-3 (Quartara y Maggi, 1998). Bajo determinadas condiciones de concentración, la SP no sólo es capaz de activar los receptores NK-1, sino también a los receptores NK-2 y NK-3 en diversos tejidos (Harrison y Geppetti, 2001).

La SP se encuentra ampliamente distribuida por el organismo, estando presente tanto en el sistema nervioso central (SNC) como en el periférico (SNP). En el SNP, aparece en los tejidos inervados por neuronas primarias aferentes sensibles a la capsaicina, siendo liberadas en las terminaciones nerviosas tanto en la médula espinal como en los tejidos periféricos, ejecutando una actividad neurotransmisora excitatoria (Meini y Maggi, 1994) (Patacchini et al., 1999). En el sistema nervioso autónomo (SNA) interviene como un elemento noradrenérgico no-colinérgico (Buck et al., 1986) (Ljungdahl et al., 1978), sin embargo, numerosos estudios muestran que la SP también es producida en células no neuronales (Kurtz et al., 2002) (Aliakbari et al., 1987) (Linnik y Moskowitz, 1989) (Chiwakata et al., 1991) (Ho et al., 1997) (Lai et al., 1998).

Esta amplia distribución de la SP está directamente relacionada con su implicación en distintos procesos fisiopatológicos, convirtiendo por tanto a los receptores NK-1 en una de las dianas terapéuticas de gran relevancia hoy en día. En consecuencia, los antagonistas de los receptores NK-1 son considerados actualmente agentes terapéuticos potenciales para un gran número de patologías.

Para poder tener una visión general de las posibles aplicaciones farmacológicas de estos antagonistas, se expone a continuación un breve resumen de las enfermedades en las que se encuentra involucrada la SP, algunas de las cuales están representadas en la figura 2.

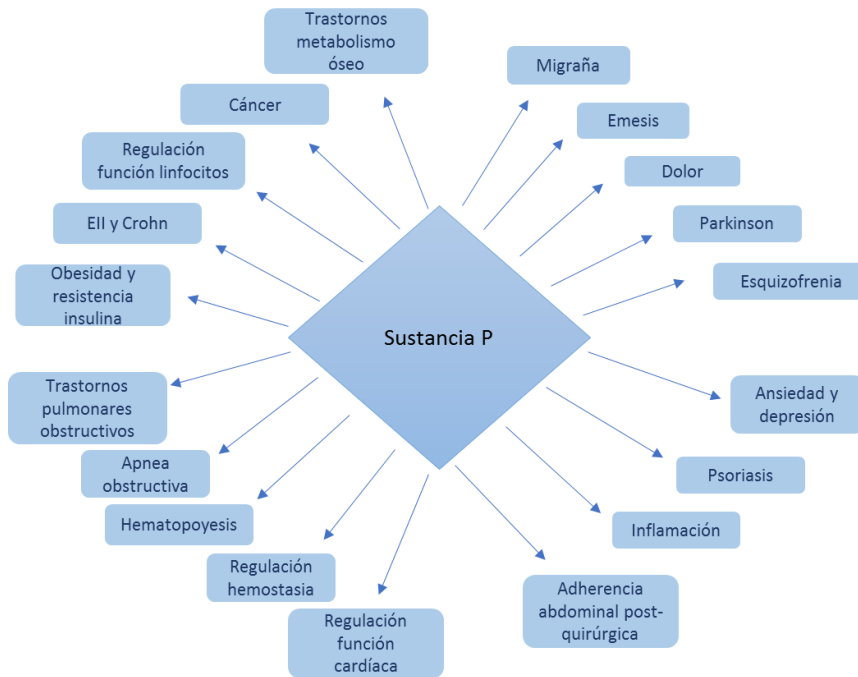


Figura 2. Patologías en las que interviene la sustancia P.

Migraña. La SP se encuentra en los tejidos meníngeos que están inervados por fibras sensoriales. Durante un ataque de migraña se produce la liberación de la SP que provoca una inflamación en las meninges, causando el dolor (Uddman y Edvinsson, 1989).

Emesis. La SP se encuentra localizada en áreas implicadas en el reflejo del vómito (Armstrong et al., 1981). Los antagonistas NK-1 no peptídicos han demostrado tener acción antiemética en náuseas inducidas por la quimioterapia en pacientes con cáncer (Chahl, 2006).

Enfermedad de Parkinson. Existen altos niveles de SP en regiones del sistema motor extrapiramidal, como en el núcleo caudado, putamen y en la sustancia negra. Estudios de la respuesta dopaminérgica tras microinyecciones de SP en las regiones del cerebro implicadas en esta enfermedad han puesto de manifiesto que este neuropéptido está directamente relacionado con la patogénesis de la enfermedad de Parkinson. Además, la activación del receptor NK-1 por parte de la SP provoca un aumento de la liberación de acetilcolina tras la supresión de la transmisión dopaminérgica, lo que sugiere que los antagonistas del receptor NK-1 podrían ser útiles como agentes anticolinérgicos indirectos en la enfermedad de Parkinson (Chahl, 2006).

Introducción

Dolor. Una de las propiedades biológicas más importantes y conocidas de la SP es su participación en la propagación de los estímulos dolorosos, en concreto en el dolor derivado de la inflamación, de las lesiones persistentes, degenerativas y neuropáticas y sin alterar la capacidad sensorial del dolor nociceptivo (Otsuka y Yoshioka, 1993).

Ansiedad y depresión. La SP y su receptor NK-1 se expresan en regiones cerebrales críticas que regulan las respuestas emocionales y neuroquímicas ante el estrés. Estudios neuroquímicos han evidenciado que la SP está relacionada con la sensación desagradable producida en situaciones de estrés y, por tanto, los antagonistas de los receptores NK-1 pueden tener propiedades antidepresivas o ansiolíticas (Mantyh, 1984) (Arai y Emson, 1986) (Hokfelt et al., 1987). De hecho, ciertos antagonistas de los receptores NK-1 han mostrado ser activos como ansiolíticos y antidepresivos de administración intracerebral o sistémica.

Psoriasis. Aunque no se conoce totalmente la patogénesis de la psoriasis, se sabe que para que se desarrolle la enfermedad es necesaria una predisposición genética. También interviene el sistema inmunitario adquirido, y además depende de factores emocionales y ambientales. El estrés juega un papel muy importante en el inicio y la exacerbación de la psoriasis (Grits y Richard, 2001), así como en el prurito tan característico de esta enfermedad (Raychaudhuri et al., 2000) (Szepietowski et al., 2004). Como respuesta a los estímulos del estrés provenientes del SNC y el SNP se activa la producción de la sustancia P (Nakano, 2004). Numerosos estudios han demostrado un aumento en la expresión de sustancia P en las placas psoriáticas y que estos neuropéptidos tienen, además, un papel muy significativo en los procesos neuroinflamatorios y proliferativos de la psoriasis (Chan et al., 1997) (Raychaudhuri et al., 2004). Además, la sustancia P es uno de los péptidos endógenos más pruritogénicos que se conocen (Ohmura et al., 2004).

Inflamación. A través de su interacción con el receptor NK-1, la SP activa el factor nuclear de transcripción (NFκB) y estimula la producción de citoquinas tales como interleuquina-1b (IL-1b), IL-6, IL-8 y el factor de necrosis tumoral (TNF), todos ellos implicados en la inflamación. La SP liberada desde las terminales nerviosas también puede interactuar con los mastocitos, macrófagos y los leucocitos circulantes, propagando la inflamación.

Adherencia abdominal post-quirúrgica. Las adherencias son bandas de tejido cicatrizado que se forman en la parte interna del abdomen o de la pelvis tras una cirugía y pueden causar un daño elevado a largo plazo, como obstrucciones del intestino delgado. Diversos estudios

sugieren que la SP, a través de su interacción con el receptor NK-1 puede contribuir a los procesos iniciales de formación de adhesión celular. En este sentido cabe resaltar que, los antagonistas de los receptores NK-1 son capaces de reducir la formación de adherencias en modelos animales (Reed et al., 2008).

Trastornos pulmonares obstructivos. La SP está involucrada en varias enfermedades pulmonares crónicas, incluyendo la EPOC y el asma bronquial (Groneberg et al., 2006). La SP a través de la activación de su receptor NK-1 supone el sistema principal de taquicininas involucrado en la inflamación de las vías, y su antagonismo es un nuevo enfoque terapéutico para el tratamiento de estos trastornos respiratorios.

Apnea obstructiva del sueño. El receptor NK-1 y la SP también están implicados en la regulación del ciclo vigilia-sueño (Groneberg et al., 2006), pudiendo jugar un papel central en la fisiopatología de la apnea obstructiva del sueño.

Regulación de la función cardíaca. Las taquicininas también están implicadas en la regulación de la frecuencia cardíaca, la contractilidad y el flujo sanguíneo coronario (Walsh y McWilliams, 2006). La SP, en particular, tiene efectos directos en el corazón y actúa como un vasodilatador coronario. La administración periférica de la SP induce bradicardia. Sin embargo, administrada centralmente induce taquicardia. Por lo que se podrían usar los antagonistas de los receptores NK-1 para regular la contracción cardíaca.

Regulación de la hemostasia. Las taquicininas están implicadas en la regulación de retroalimentación positiva de la agregación plaquetaria y la formación de trombos. Los efectos protrombóticos de taquicininas en las plaquetas están mediados por el receptor NK-1. Los antagonistas de este receptor pueden ofrecer una nueva diana terapéutica en la prevención de la trombosis arterial (Walsh y McWilliams, 2006).

Trastornos en el metabolismo óseo. El sistema SP-receptor NK-1 está implicado en la resorción ósea y en la regulación de la mineralización del hueso. Por lo tanto, la SP puede estar implicada en enfermedades metabólicas óseas como la osteoporosis (Recio, 2012).

Obesidad y resistencia a la insulina. La SP, a través de su interacción con el receptor NK-1, tiene efectos moderados sobre el apetito, y sus antagonistas pueden provocar la pérdida de

Introducción

peso en ratones obesos, lo cual conlleva una mejora de la sensibilidad a la insulina (Karagiannides y Pothoulakis, 2009).

Enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y enfermedad de Crohn. Estudios recientes han demostrado que preadipocitos humanos mesentéricos y omentales contienen receptores NK-1 funcionales que están vinculados a las vías proinflamatorias, y que la SP aumenta directamente la expresión del receptor NK-1 y de la IL-1 en estas células de una manera NFκB dependiente (Karagiannides et al., 2006). Estos resultados pueden ser clínicamente relevantes para la patogénesis de la EII y en particular de la enfermedad de Crohn, donde la obesidad mesentérica está directamente relacionada con el desarrollo del estado de la enfermedad.

Cáncer. Se sabe que a través de la activación de su receptor NK-1, la SP regula funciones biológicas relacionadas con el cáncer, como la proliferación celular, la angiogénesis y la migración de las células tumorales para la invasión de otros órganos y metástasis (Palma, 2006). Los antagonistas del receptor NK-1 pueden inhibir específicamente la proliferación de células tumorales (provocando la muerte celular por apoptosis), la angiogénesis y la migración de las células tumorales.

Resultan de especial interés los datos obtenidos recientemente que indican que la actividad anticancerosa de los antagonistas de los receptores NK-1 resulta ser de muy amplio espectro, permitiendo el tratamiento del melanoma humano, el neuroblastoma, el linfoma de Hodgkin humano, la leucemia linfoblástica, el rhabdomyosarcoma humano, el linfoma de Burkitt humano, el carcinoma de pulmón humano, el sarcoma humano de Edwing, el glioma humano, el osteosarcoma humano, gangliomas humanos malignos, el melanoma humano maligno invasivo, células metastásicas de melanoma humano y el cáncer de mama humano entre otros. Es importante destacar que, recientemente se ha demostrado que el receptor NK-1 es altamente sobre-expresado en un gran número de tumores agresivos, en particular de glioma, astrocitomas y glioblastomas, donde el nivel de expresión se correlaciona con el grado de malignidad (Hennig et al., 1995) (Singh et al., 2000) (Muñoz et al., 2010) (Palma y Maggi, 2000) (Muñoz et al., 2004) (Lai et al., 2005).

De acuerdo con lo indicado hasta el momento, es indudable que el receptor NK-1 nos ofrece una excelente oportunidad como diana terapéutica para combatir una amplia gama de enfermedades de muy diversa etiología, sin embargo, a pesar de los esfuerzos de las compañías farmacéuticas en la identificación de nuevos antagonistas de los receptores NK-1, actualmente tan sólo existen dos antagonistas en el mercado, el Aprepitant (Emend®, Merck),

junto con su forma inyectable Fosaprepitant dimeglumina (Ivemend[®], Merck) y el Rolapitant (Varubi[®], Tesaro), indicados únicamente para la prevención de náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia (figura 3).

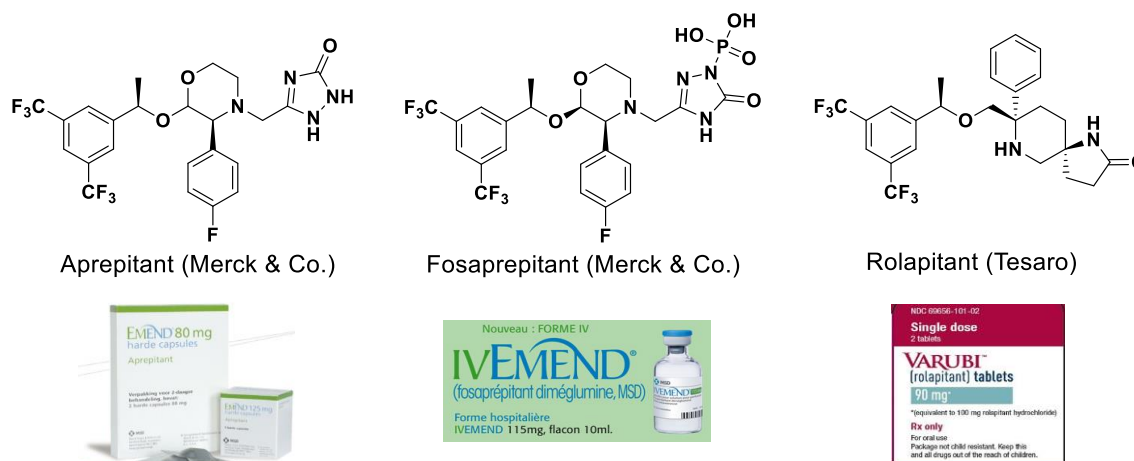


Figura 3. Medicamentos comercializados como antagonista NK-1.

Existen numerosos estudios que ponen de manifiesto que el Aprepitant, a concentraciones superiores a las indicadas para la emesis (del orden μM), ejerce una importante actividad anticancerosa de amplio espectro (Muñoz, 2005).

Desde el punto de vista estructural, el Aprepitant está formado por un núcleo de morfolina con dos sustituyentes en los carbonos de las posiciones 2 y 3, éstos son: un grupo alcóxido quiral, derivado del [bis(trifluorometil)fenil]etanol, y un grupo *p*-fluorofenilo. Además, posee un fragmento de metiltriazolona en el nitrógeno morfolino. Por ello, la síntesis del Aprepitant representa un gran reto ya que posee tres centros quirales, y de los 8 isómeros posibles tan sólo uno de ellos es el que presenta la actividad biológica deseada. Las aproximaciones desarrolladas hasta la fecha para la síntesis del Aprepitant constan de un gran número de etapas y transcurren con bajo rendimiento global del producto, hecho que se traduce en un elevado precio del medicamento (Zhao et al., 2002) (Brands et al., 2003).

En este sentido, llevamos a cabo este TFG aprovechando la experiencia que el Grupo de Estereoquímica y Síntesis Asimétrica (GESA) posee en síntesis asimétrica, y actualmente viene desarrollando una línea de investigación encaminada a la síntesis de nuevos análogos del Aprepitant con actividad anticancerosa, a partir de materias primas de muy bajo coste, simplificando así la metodología de síntesis y abaratando costes.

Introducción

1.2 Multivalencia

El concepto de multivalencia nace del estudio de la interacción carbohidrato-proteína que tiene lugar en el organismo como consecuencia del gran número de funciones biológicas en las que se encuentran involucrados los carbohidratos, como son el reconocimiento celular, la regulación del crecimiento, la adhesión, la unión de hormonas, bacterias o virus y la metástasis de células cancerígenas, entre otras (Kobata, 1992).

A pesar de la vital importancia de esta unión, la interacción entre ambas biomoléculas es muy débil, algo que la naturaleza resuelve con el uso de la multivalencia. Esto es, múltiples copias del carbohidrato unidas a múltiples copias de proteínas con múltiples sitios de reconocimiento en la superficie celular (Mammen et al., 1998). Este fenómeno produce una interacción muy superior a la que corresponde a la suma de las interacciones individuales y es conocido como “efecto *cluster*” o “efecto multivalente” (Cagnoni, 2013).

Este incremento de la afinidad puede explicarse a través de dos mecanismos diferentes (figura 4) (Pohl y Kiessling, 1999):

- Efecto estadístico: un compuesto multivalente provoca que existan altas concentraciones de ligando en el sitio de unión.
- Efecto quelato: un compuesto multivalente conduce a redes entrecruzadas que desencadenan procesos biológicos específicos como consecuencia de las uniones entrecruzadas o con dos receptores adyacentes, o con un receptor multivalente.

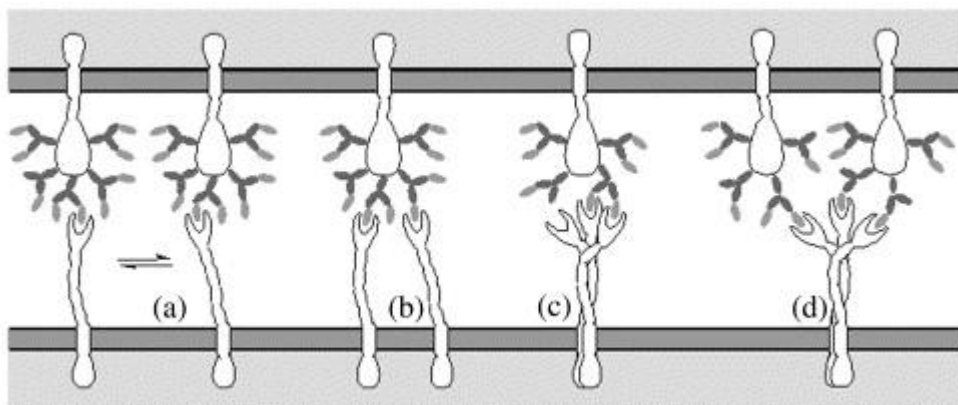


Figura 4. Efecto *cluster* (a) efecto estadístico, (b-d) efecto quelato (Bruce y Fraser, 2002).

El concepto del efecto *cluster*, ha abierto nuevas posibilidades en las estrategias para el diseño de fármacos con una alta afinidad por el receptor, donde se incluye la funcionalización de

nanosistemas que permitan la presentación multivalente de los motivos de reconocimiento de un determinado compuesto con actividad biológica.

En este sentido, una de las estrategias sintéticas más utilizadas para llevar a cabo esta funcionalización es la conocida como *click chemistry*.

El concepto de *click chemistry* fue introducido por los profesores Kolb, Finn y Sharpless en 2001 en el campo del descubrimiento de fármacos (Kolb et al., 2001), como una serie de procesos que permiten la obtención de nuevos compuestos de interés biológico a partir de reactivos altamente energéticos.

Para que una reacción química sea considerada dentro de la *click chemistry*, debe cumplir una serie de requisitos: *i)* la reacción debe ser modular y de amplio alcance, *ii)* tener un rendimiento químico muy alto, *iii)* generar subproductos y productos inocuos que puedan ser aislados por métodos no cromatográficos, *iv)* ser estereoespecífica (aunque no necesariamente enantioselectiva), *v)* deben ser reacciones fáciles de llevar a cabo desde el punto de vista experimental, con condiciones de reacción sencillas y reactivos accesibles y, *iv)* deben emplearse disolventes respetuosos con el medio ambiente, lo que casa con el concepto de *green chemistry*.

De entre toda la colección de reacciones que cumplen los criterios de la *click chemistry*, la reacción de cicloadición [3+2] de compuestos 1,3-dipolares (cicloadición de Huisgen) con sustratos que contienen enlaces C-C triples (Huisgen, 1963) (figura 5) es una de las más utilizadas hoy día.

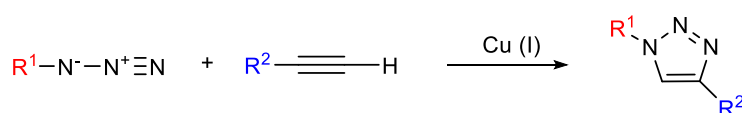


Figura 5. Cicloadición 1,3-dipolar entre azidas y alquinos terminales.

El grupo de investigación donde se ha desarrollado este TFG, dispone de una amplia experiencia en la síntesis estereoselectiva de nuevas moléculas con actividad terapéutica, en general, entre las que se incluyen antagonistas de los receptores NK-1 en particular (Recio et al., 2017) (Khiar et al, 2016) y en la funcionalización de nanosistemas y su utilización en terapéutica (Khiar y Wellinger, 2017) (Cid et al., 2016) (Pernia et al., 2015) (Assali et al., 2013), siendo actualmente una de las líneas de investigación del GESA, precisamente, la funcionalización de nanopartículas de interés para el diagnóstico e interés terapéutico con los antagonistas NK-1 y el estudio de su actividad biológica tanto *in vitro* como *in vivo*. Teniendo

Introducción

en cuenta además que el receptor NK-1 es sobreexpresado por las células tumorales, estos nanosistemas funcionalizados también pueden ser utilizados como vehículos para que otros fármacos anticancerosos puedan ser dirigidos a su diana terapéutica.

2. Objetivos

Teniendo en cuenta los antecedentes comentados, en este Trabajo nos planteamos un objetivo básico y fundamental:

2.1. Desarrollo de una metodología de síntesis de análogos del Aprepitant derivados de hidratos de carbono adecuadamente funcionalizados para su posterior bioconjugación con nanopartículas.

Basándonos en la química desarrollada en el GESA y teniendo en cuenta que una de las reacciones más utilizadas en la *click chemistry* para la bioconjugación de nanopartículas es la cicloadición de Huisgen, nos propusimos el desarrollo de una metodología para la síntesis de ambos anómeros de un análogo del Aprepitant, utilizando D-glucosa como sustrato quiral de partida, funcionalizados con un grupo azida (**1** y **2**) (figura 6). Estos derivados, mediante una simple reducción, son precursores directos de los correspondientes aminoderivados análogos del Aprepitant (**3** y **4**) (figura 6).

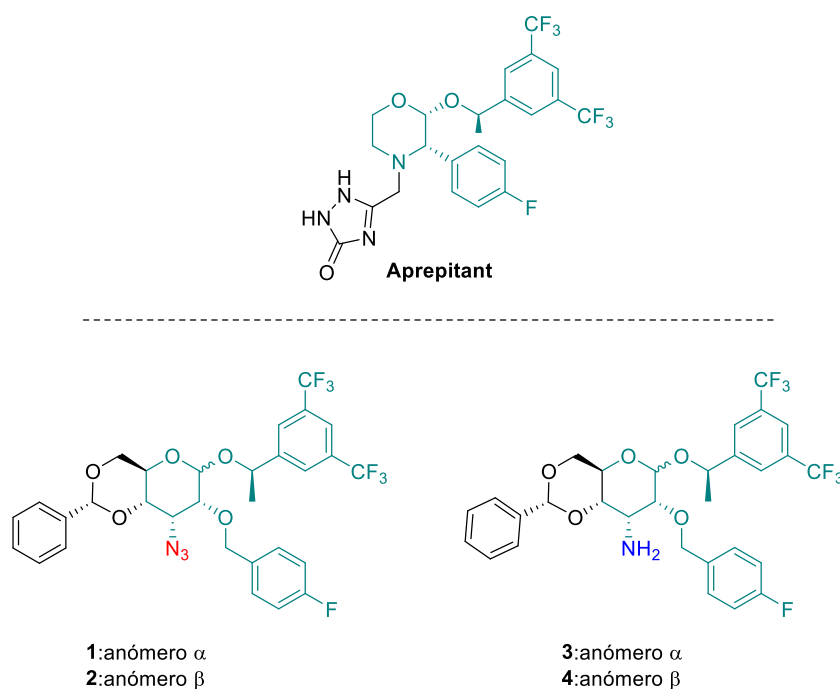
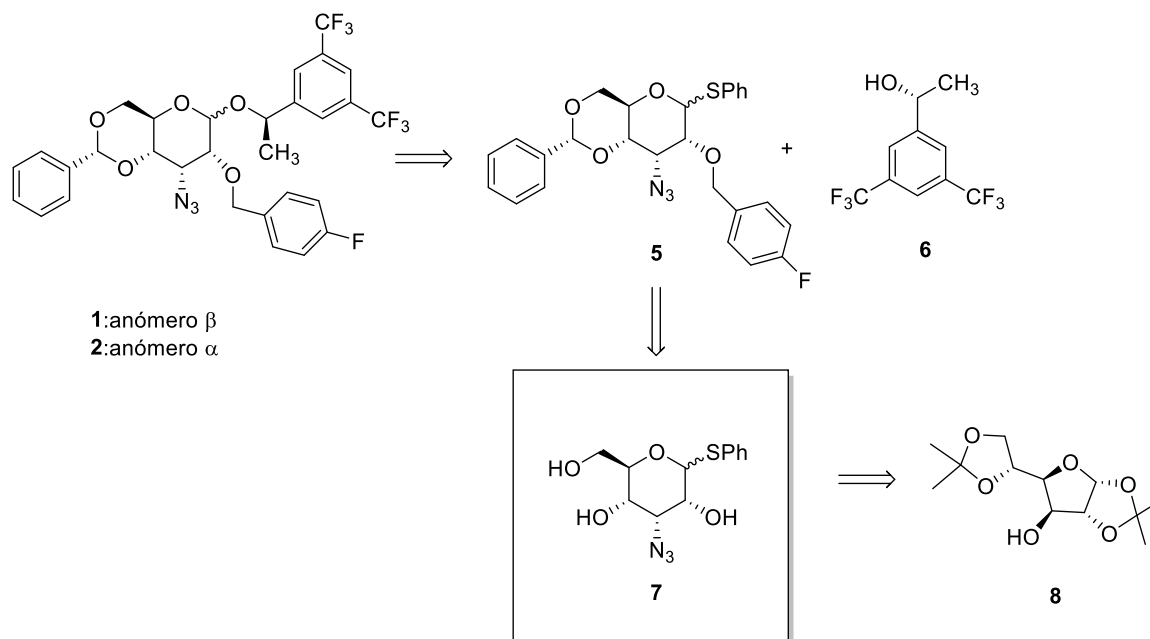


Figura 6. Aminoderivados de la D-glucosa.

Teniendo en cuenta el esquema retrosintético de los análogos **1** y **2**, representado en el esquema 1, en este Trabajo nos hemos marcado como objetivo específico, la síntesis del sintón **7**, con la estereoquímica y funcionalización adecuadas, utilizando Diacetón-D-glucosa **8** como sustancia quiral de partida.

Objetivos



Esquema 1. Análisis retrosintético de los análogos del Aprepitant, **1** y **2**.

3. Metodología

Para alcanzar el objetivo indicado en el apartado anterior, nos centraremos en una aproximación sintética que permita acceder a la molécula objetivo con un coste sintético moderado, teniendo en cuenta, además, que los resultados previos obtenidos por el GESA avalan la viabilidad de las metodologías sintéticas propuestas y que, ofrecen perspectivas muy prometedoras en lo que a datos de actividad se refiere.

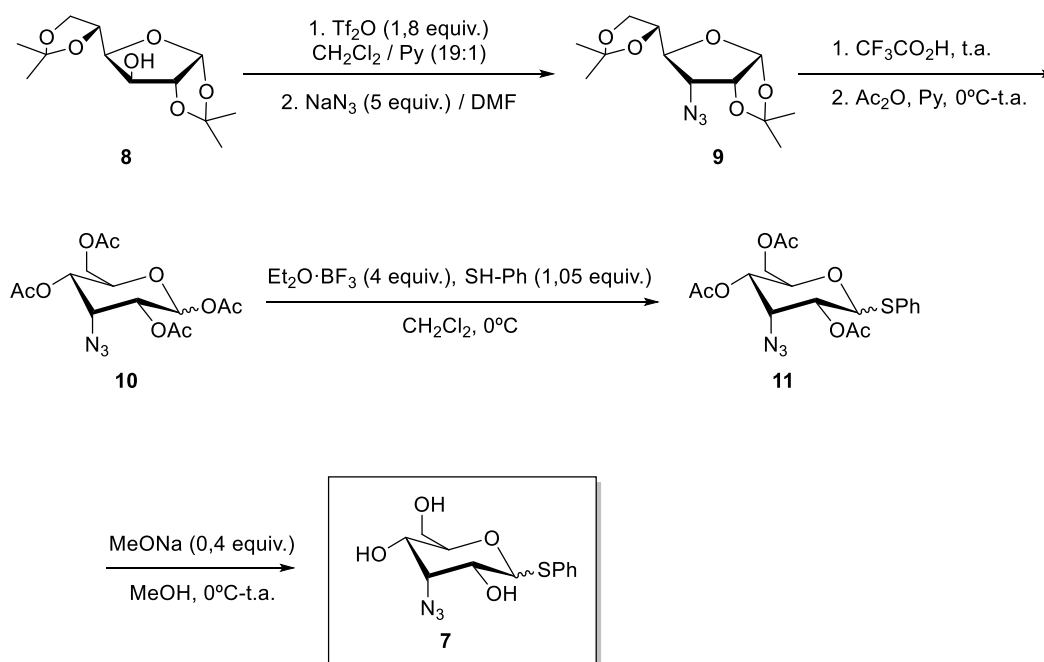
Para solventar el problema que supone el elevado coste y la complejidad de la síntesis del Aprepitant, comentadas en el apartado 1.1, en este TFG se ha aplicado una síntesis novedosa que permite acceder a nuevos análogos del Aprepitant utilizando carbohidratos como productos de partida.

Es decir, de las diferentes aproximaciones que existen para acceder a compuestos diastereoméricamente puros, hemos utilizado el denominado *chiral pool*. Este método consiste en realizar transformaciones químicas de compuestos quirales disponibles en la naturaleza y de bajo coste tales como carbohidratos, aminoácidos, terpenos, o ácido láctico y tartárico para obtener el compuesto objetivo con la quiralidad deseada (Thall, 1996).

Concretamente, en este TFG se ha utilizado la diacetón-D-glucosa (DAG) (1,63€/g) como plataforma quiral de partida de los nuevos análogos del Aprepitant.

La ruta sintética planteada para llevar a cabo la síntesis de nuestra molécula objetivo se encuentra representada en el esquema 2.

Metodología



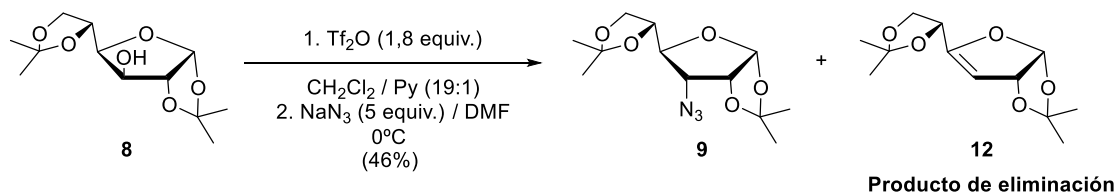
Esquema 2. Síntesis de nuestra molécula objetivo.

4. Resultados y Discusión.

En este apartado se comentará el procedimiento seguido para la preparación de la molécula objetivo de este TFG (esquema 1, apartado 2) a partir de la diacetón-D-glucosa y los resultados obtenidos.

4.1 Síntesis de nuevos análogos del Aprepitant.

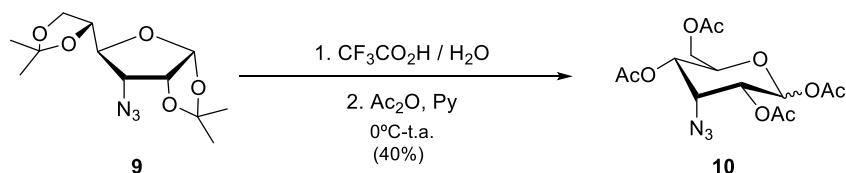
La diacetón-D-glucosa presenta la estructura adecuada para llevar a cabo la sustitución del hidroxilo en 3 por el grupo azido. Teniendo en cuenta que el grupo hidroxilo no es un buen grupo saliente en la sustitución nucleofílica, en primer lugar, se llevó a cabo su transformación en el correspondiente triflato. Para ello se trató con anhídrido triflico en una mezcla de diclorometano y piridina (19:1) como disolvente. El triflato así obtenido sin purificación previa, se trató con azida sódica como nucleófilo a baja temperatura y en dimetilformamida anhidra como disolvente. De esta forma tiene lugar la reacción de sustitución nucleofílica, con inversión de la configuración en el carbono 3, obteniéndose de esta forma el derivado **9** de configuración D-alo (esquema 3). El producto **9** se obtiene con rendimiento moderado, de un 46 %, debido a la formación de una cantidad importante del producto de eliminación **12** como producto secundario.



Esquema 3

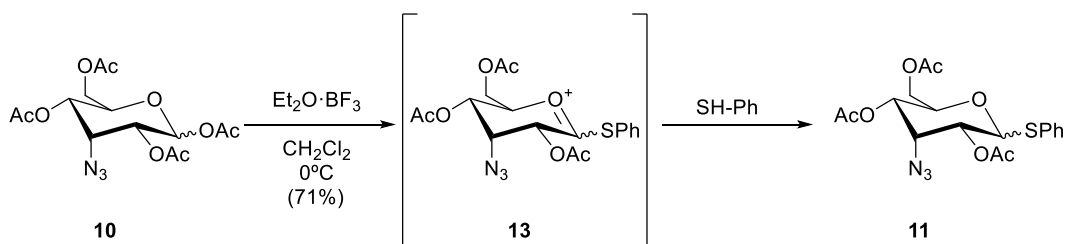
Tras purificación cromatográfica, se llevó a cabo la desprotección del azidoderivado **9** mediante hidrólisis ácida de los isopropilidenacetales, por tratamiento con una disolución acuosa de ácido trifluoroacético al 90%. De esta forma se obtiene el correspondiente derivado polihidroxiado que se somete directamente a acetilación en presencia de anhídrido acético y usando piridina seca como disolvente. La reacción tiene lugar a baja temperatura obteniéndose el derivado de configuración D-alo en forma de piranosa como una mezcla de los anómeros α y β , **10** con una proporción 12:88 (esquema 4).

Resultados y discusión



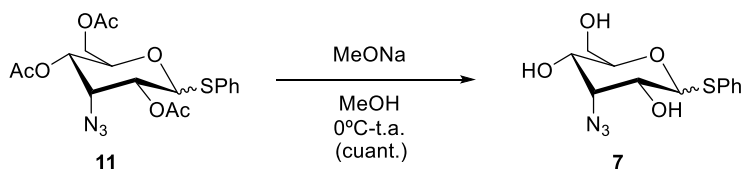
Esquema 4

El derivado peracetilado se sometió a una reacción de tioglicosidación con tiofenol, a baja temperatura, en presencia de trifluoruro de boroeterato, un ácido de Lewis que actúa como catalizador, y diclorometano como disolvente. El trifluoruro de boro eterato genera el ión oxonio **13** como intermedio, que recibe el ataque nucleofílico del tiofenol para rendir el correspondiente feniltioglicósido. Esta reacción ocurre a baja temperatura, se obtiene una mezcla equimolecular de los dos anómeros con buen rendimiento de reacción, como resultado del ataque del nucleófilo por ambas caras del doble enlace en el ión oxonio (esquema 5).



Esquema 5

Por último, una desacetilación de tipo Zemplen, rinde el derivado polihidroxilado **7**. Esta reacción tiene lugar a baja temperatura y en presencia de metóxido de sodio (disolución 1M preparada previamente con sodio y metanol) utilizando metanol como disolvente. La mezcla de ambos anómeros **7** en proporciones equimolares se obtuvo de manera cuantitativa y con un alto grado de pureza, sin necesidad de purificar (esquema 6).

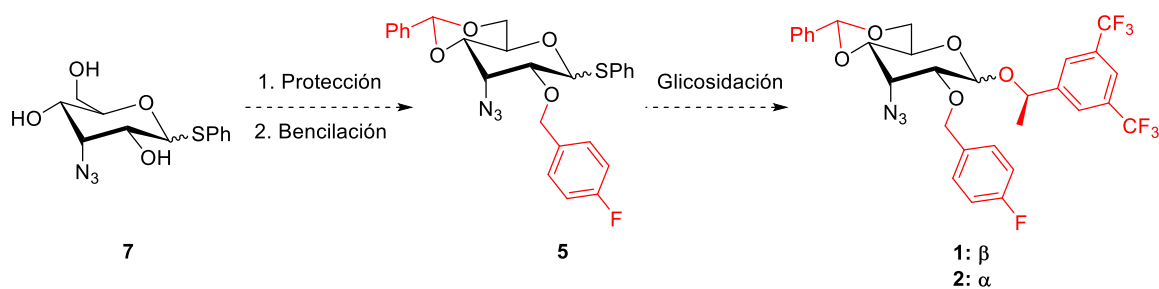


Esquema 6

Llegados a este punto, podemos decir que la metodología aplicada nos permite obtener nuestra molécula objetivo **7**, en tan sólo 4 pasos y con buenos rendimientos químicos.

Como puede observarse, el producto **7** obtenido presenta la misma configuración que el derivado de D-glucosa (DAG) de partida, en todos sus centros estereogénicos, salvo en el carbono 3 del anillo de piranosa que porta la función azido, como fruto de la inversión de la configuración en la etapa de sustitución nucleofílica. Se trata por lo tanto de un derivado de configuración similar a la D-alosa.

A partir de **7** mediante protección selectiva de los hidroxilos en las posiciones 6 y 4, seguida de bencilación del hidroxilo en 2 y posterior glicosidación podemos obtener los análogos del Aprepitant deseados, con potencial actividad como antagonistas NK-1 y funcionalizados de forma adecuada para llevar a cabo la bioconjugación con diferentes nanosistemas.



Esquema 3

5. Conclusiones

Se ha llevado a cabo, de forma fácil y efectiva, la síntesis de un sintón clave para la preparación de 4 nuevos análogos del Aprepitant en tan sólo 4 etapas.

Para llevar a cabo la síntesis de la molécula objetivo se ha utilizado como sustrato quiral de partida la diacetón-D-glucosa, una materia prima barata, renovable y fácilmente asequible.

La reacción de activación del grupo hidroxilo de la DAG en posición 3 y su posterior sustitución nucleofílica transcurre de forma estereoselectiva con inversión de la configuración y resulta ser una etapa clave para la introducción del grupo azida en dicha posición, imprescindible para la posterior bioconjugación de los análogos a diferentes nanopartículas.

La molécula objetivo presenta la funcionalidad adecuada para obtener en tres etapas, mediante transformaciones químicas sencillas, los análogos deseados del Aprepitant, con potencial actividad anticancerosa como antagonista de los receptores NK-1.

6. Parte experimental

Todas las reacciones se han llevado a cabo bajo atmósfera de argón, usando material de vidrio seco, y disolventes recientemente destilados y secos.

El seguimiento de las reacciones se efectúa por cromatografía en capa fina empleando cromatofolios de gel de sílice tipo 60F₂₅H, con espesor de capa de 0,2 mm (Merck). El análisis de las placas se lleva a cabo en una lámpara de UV de 254/365 nm y mediante revelado con ácido fosfomolibdico.

La purificación y separación de los productos de las reacciones se realiza mediante cromatografía en columna bajo presión (cromatografía flash), utilizando como fase estacionaria gel de sílice de tipo 60, con un tamaño de partícula de 35-70 micras. En cada proceso se indica el eluyente utilizado y las proporciones en volumen-volumen.

Las rotaciones ópticas $[\alpha]_D^{20}$ se han determinado a 20°C en un polarímetro Perkin-Elmer 241MC, empleando luz amarilla de sodio ($\lambda=589$ nm) y celdas de 1 dm de longitud. En cada caso se indica el disolvente utilizado, así como la concentración (c en g/100 mL).

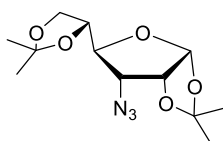
Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) se han realizado, en general, a temperatura ambiente y en CDCl₃, los desplazamientos químicos (ppm) se han referido al disolvente utilizado.

Los espectros de ¹H-RMN y ¹³C-RMN se registran en los aparatos Bruker AMX₅₀₀ y Bruker Advance DRX₅₀₀, en cada caso se indican los desplazamientos químicos en la escala δ (Hz).

Los espectros de masas de alta resolución (EMAR) se han realizado por el servicio de Espectrometría de Masas de la Universidad de Sevilla en un espectrómetro *Kratos MS-80-RFA* y en un espectrómetro de masas *Micromass* modelo *AutoSpec*.

Parte experimental

3-Azido-3-desoxi-1,2,4,6-di-O-isopropiliden- α -D-alofuranosa, 9.



Sobre una disolución de DAG 8 (1 g, 3,8 mmol) en una mezcla de diclorometano/piridina (40 mL) en proporción 19:1 como disolvente, a 0°C se añade gota a gota anhídrido tríflico (0,69 mL, 4,2 mmol). Tras un tiempo de reacción de 1 hora, se añade una disolución acuosa de HCl al 10%. La fase acuosa se extrae con diclorometano (3x30 mL) y las fases orgánicas reunidas se secan con sulfato de sodio anhidro y se evaporan a presión reducida. El sólido obtenido se disuelve en DMF anhidra (100 mL) y se adiciona azida de sodio (1,25 g, 19,2 mmol) a 0°C. La reacción se mantiene con agitación durante 24 horas a t.a. A continuación, se adiciona agua y se extrae con diclorometano (3x30 mL). La fase orgánica se lava con una disolución saturada de NaCl (20 mL), se seca con sulfato de sodio anhidro, y se evapora a presión reducida. El crudo de reacción se purifica mediante cromatografía en columna usando AcOEt/Hexano en proporción 1:10 como eluyente. Se obtiene 9 (506,8 mg, 1,78 mmol) como un sirupo incoloro con un rendimiento del 46%.

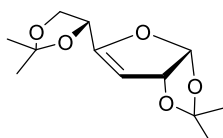
$[\alpha]_D^{20}$: +68,9 (*c* 1.0, CHCl₃)

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 5,79 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 4,74-4,72 (m, 1H), 4,21-4,17 (m, 1H), 4,15-4,12 (m, 1H), 4,04-3,98 (m, 2H), 3,52 (dd, *J*₁ = 4,8 Hz, *J*₂ = 9,0 Hz, 1H), 1,58 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,36 (s, 3H) ppm.

¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 113,4, 110,3, 104,1, 80,8, 78,3, 76,0, 66,9, 62,8, 26,7, 26,6, 26,4, 25,2 ppm.

EMAR: calculado para C₁₂H₁₉O₅N₃Na: [M+Na]⁺ 308,1217; encontrado 308,1217 (0,0341 ppm).

3-Desoxi-1,2:5,6-bis-O-(1-metiletiliden) α -D-eritro-hex-3-enofuranosa, 12.

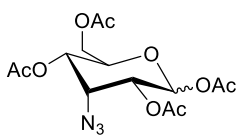


Se obtiene como subproducto de la reacción anterior como un sólido blanco de bajo punto de fusión (332,5 mg, 1.37 mmol) con un rendimiento del 36%.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 6,07 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 5,30-5,27 (m, 1H), 4,60-4,55 (m, 1H), 4,04 (fragmento AB de un sistema ABX, $\Delta\nu$ = 0,18 ppm, *J*_{AX} = 5,8 Hz, *J*_{BX} = 6,8 Hz, *J*_{AB} = 8,4 Hz, 2H), 1,46 (s, 6H), 1,43 (s, 3H), 1,38 (s, 3H) ppm.

EMAR: calculado para C₁₂H₁₈O₅Na: [M+Na]⁺ 265,1046; encontrado 265,1049 (1,1509 ppm).

3-Azido-3-desoxi-1,2,4,6-tetra-O-acetil-D-alopiranos, 10.



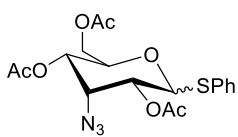
A un matraz que contiene **9** (0,2 g, 0,7 mmol) bajo atmósfera de argón se añade una disolución de ácido trifluoroacético al 90% en agua (1,83 mL, 23,8 mmol) y se deja en agitación 24 horas. Transcurrido este tiempo se evapora el disolvente. El crudo obtenido se disuelve en piridina seca (5,5 mL, 68,0 mmol) y se adiciona, a 0°C, anhídrido acético gota a gota (3,7 mL, 39,3 mmol). La reacción se mantiene con agitación a t.a. durante 24 horas. Posteriormente, se evapora el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se purifica mediante cromatografía en columna usando AcOEt/Hexano en proporción 1:4 como eluyente. Se obtiene **10** (105 mg, 0,3 mmol) como un sirupo incoloro con un rendimiento del 40%.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 6,22 (d, *J* = 3,9 Hz, 0,1H), 5,12-5,11 (m, 0,2H), 5,93 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,92 (td, *J*₁ = 3,2 Hz, *J*₂ = 10,2 Hz, 2H), 4,44-4,43 (m, 1,2H), 4,25 (dd, *J*₁ = 4,3 Hz, *J*₂ = 12,3 Hz, 1H), 4,15-4,09 (m, 2,3H), 2,14 (s, 0,3H), 2,10 (s, 0,3H), 2,09 (s, 6H), 2,08 (s, 4H), 2,06 (s, 0,3H), 2,05 (s, 0,3H), 2,03 (s, 3H) ppm.

¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 170,6, 169,4, 169,4, 169,2, 169,3, 169,0, 89,8, 83,4, 80,0, 75,9, 71,9, 70,9, 69,3, 67,7, 66,9, 66,5, 65,9, 61,9, 61,7, 60,8, 58,4, 21,0, 20,9, 20,7, 20,7, 20,6, 20,6, 20,5, 20,4 ppm.

EMAR: calculado para C₁₄H₁₉O₉N₃Na: [M+Na]⁺ 396,1014; encontrado 396,1009 (-1,2193 ppm).

Fenil 3-azido-3-desoxi-2,4,6-tri-O-acetil-1-tio-D-alopiranosido, 11.



Sobre una disolución de **10** (1,6 g, 4,2 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (10 mL) a 0°C se adiciona gota a gota trifluoruro de boro eterato (2,9 mL, 16,9 mmol). Tras 15 min. De agitación a t.a. se añade tiofenol (0,5 mL, 4,4 mmol). La reacción se mantiene bajo agitación a t.a. durante una noche. A continuación, se adiciona una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 mL), se separan las dos fases y se extrae la acuosa con CH₂Cl₂ (3 x 20 mL). Los extractos orgánicos reunidos, se lavan con una disolución saturada de NaCl (10 mL). La fase orgánica se seca con Na₂SO₄ anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna utilizando AcOEt/Hexano en proporción 1:5 como eluyente. Se obtiene el producto **11** (1,3 g, 3 mmol) como un sirupo amarillo con un rendimiento del 71%.

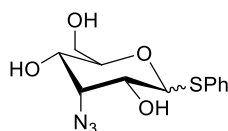
Parte experimental

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 7,50-7,45 (m, 4H), 7,32-7,27 (m, 7H), 5,70 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 5,18 (dd, $J_1 = 3,4$ Hz, $J_2 = 6,0$ Hz, 1H), 4,98 (d, $J = 10,1$ Hz, 1H), 4,92 (dd, $J_1 = 3,5$ Hz, $J_2 = 10,3$ Hz, 1H), 4,86 (dd, $J_1 = 3,3$ Hz, $J_2 = 10,1$ Hz, 1H), 4,83 (dd, $J_1 = 3,4$ Hz, $J_2 = 10,0$ Hz, 1H), 4,67-4,63 (m, 1H), 4,41-4,36 (m, 3H), 4,22-4,15 (m, 3H), 4,06-4,02 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 2,06 (s, 3H) ppm.

^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 170,8, 169,7, 169,6, 169,5, 169,2, 135,8, 133,3, 131,6, 129,2, 129,1, 128,5, 127,7, 85,8, 82,6, 72,6, 69,3, 68,8, 67,4, 67,1, 64,8, 62,5, 62,3, 61,6, 59,9, 53,6, 20,9, 20,9, 20,8, 20,8, 20,7 ppm.

EMAR: calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{O}_7\text{N}_3\text{NaS}$: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 446,0992; encontrado 446,0986 (-1,3395 ppm).

Fenil 3-azido-3-desoxi-1-tio-D-alopiranosido, **7**.



Sobre una disolución de **11** (0,2 g, 0,5 mmol) en metanol (5 mL) se adiciona, a 0°C , otra disolución de metóxido de sodio 1M (0,19 mL, 0,19 mmol). Tras agitar durante 30 min, la reacción se neutraliza con resina ácida y se filtra obteniéndose el producto **7** (0,1 g, 0,31 mmol) como un sólido blanco con un rendimiento cuantitativo con un alto grado de pureza.

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 7,52-7,49 (m, 4H), 7,34-7,29 (m, 6H), 5,43 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 4,86 (d, $J = 9,7$ Hz, 1H), 4,29 (t, $J = 3,8$ Hz, 1H), 4,19 (t, $J = 3,5$ Hz, 1H), 4,11-4,07 (m, 2H), 3,92-3,88 (m, 3H), 3,86 (dd, $J = 3,7$ y $9,8$ Hz, 1H), 3,74 (fragmento AB de un sistema ABX, $\Delta\nu = 0,08$ ppm, $J_{\text{AX}} = 4,7$ Hz, $J_{\text{BX}} = 3,5$ Hz, $J_{\text{AB}} = 9,7$ Hz, 2H), 3,62-3,58 (m, 1H), 3,56 (dd, $J_1 = 3,4$ Hz, $J_2 = 9,7$ Hz, 1H) ppm.

^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 136,1, 133,0, 131,9, 131,3, 129,4, 129,3, 128,6, 128,0, 91,3, 85,7, 69,9, 69,1, 68,7, 67,1, 66,9, 65,7, 65,4, 62,6, 62,3 ppm.

EMAR: calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 320,0675; encontrado 320,0674 (-0,4939 ppm).

7. Bibliografía

- Aliakbari J, Sreedharan SP, Turck CW, Goetzl E. Selective localization of vasoactive intestinal peptide and substance P in human eosinophils. *J. Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1987; 148: 1440-1445.
- Arai H, Emson PC. Regional distribution of neuropeptide K and other tachykinins (neurokinin A, neurokinin B and substance P) in rat central nervous system. *Brain Res.* 1986; 399(2): 240-249.
- Armstrong DM, Pickel VM, Joh TH, Reis DJ, Miller RJ. Immunocytochemical localization of catecholamine synthesizing enzymes and neuropeptides in area postrema and medial nucleus tractus solitarius of rat brain. *J Comp Neurol.* 1981; 196: 505-517.
- Assali M, Cid JJ, Fernandez I, Khiar N. Supramolecular diversity through click chemistry: switching from nanomicelles to 1D-Nanotubes and tridimensional hydrogels. *Chem Mater.* 2013; 25(21): 4250-4261.
- Brands KMJ, Payack JF, Rosen JD, Nelson TD, Candelario A, Huffman MA et al. Efficient synthesis of NK-1 receptor antagonist aprepitant using crystallization-induced diastereoselective transformation. *J Am Chem Soc.* 2003; 125(8): 2129-2135.
- Bruce W, Fraser J. Design and synthesis of glycodendrimers. *Reviews in molecular biotechnology.* 2002; 90(3-4): 231-255.
- Buck SH, Helke, CJ, Burcher E, Shults CW, O'Donohue TL. Pharmacologic characterization and autoradiographic distribution of binding sites for iodinated tachykinins in the rat central nervous system. *Peptides.* 1986; 7: 1109-1120.
- Cagnoni, AJ. Ligandos multivalentes con residuos de tioazúcares. Síntesis y actividad biológica. Tesis doctoral Universidad de Buenos Aires, 2013.
- Chahl, LA. Tachykinins and Neuropsychiatric Disorders. *Current Drug Targets.* 2006; 7(8): 993-1003.
- Chan J, Smoller BR, Raychauduri SP, Jiang WY, Farber EM. Intraepidermal nerve fiber expression of calcitonin gene-related peptide, vasoactive intestinal peptide and substance P in psoriasis. *Arch Dermatol Res.* 1997; 289(11): 611-616.
- Chang MM, Leeman SE, Niall HD. Amino acid sequence of substance P. *Nature New Biol.* 1971; 232: 86-87.
- Chiwakata C, Brackmann B, Hunt N, Davidoff M, Schulze W, Ivell R. Tachykinin (Substance-P) Gene Expression in Leydig Cells of the Human and Mouse Testis. *Endocrinology.* 1991; 128: 2441-2448.

Bibliografía

- Cid JJ, Assali M, Fernandez-Garcia E, Valdivia V, Sanchez-Fernandez EM, Garcia JM et al. Tuning of glyconanomaterial shape and size for selective bacterial cell agglutination. *Journal of Materials Chemistry B*. 2016; 4(11): 2028-2037.
- Dale HH, Dudley HW. The presence of histamine and acetylcholine in the spleen of the ox and the horse. *J. Physiol*. 1929; 68(2): 97-123.
- Grits K, Richards HL. Psychological influences in psoriasis. *Clin Exp Dermatol*. 2001; 26: 338-342.
- Groneberg DA, Harrison S, Dinh QT. Tachykinins in the respiratory tract. *Current Drug Targets*. 2006; 7(8): 1005-1010.
- Harrison S, Geppetti P. Substance P. *Int J Biochem Cell Biol*. 2001; 33: 555-576.
- Hennig IM, Laissue JA, Horisberger U, Reubi JC. Substance P receptors in human primary neoplasms: tumoral and vascular localization. *Int J Cancer*. 1995; 61: 786-792.
- Ho WZ, Lai JP, Zhu XH, Uvaydova M, Douglas SD. Human monocytes and macrophages express substance P and neurokinin-1 receptor. *J. Immunol*. 1997; 159: 5654-5660.
- Hokfelt T, Johansson O, Holets V, Meltzer HY. *Psychopharmacology: the third generation of progress*. New York: Raven. 1987; 401-416.
- Huisgen R. 1,3-dipolar cycloadditions. Past and future. *Angew Chem Int Ed Engl*. 1963; 2(11): 565-598.
- Huisgen R. Kinetics and mechanism of 1,3-dipolar cycloadditions. *Angew Chem Int Ed Engl*. 1963; 2(11): 633-645.
- Karagiannides I, Kokkotou E, Tansky M. Induction of colitis causes inflammatory responses in fat depots: Evidence for substance P pathways in human mesenteric preadipocytes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*. 2006; 103: 5207-5212.
- Karagiannides I, Pothoulakis C. Substance P, obesity, and gut inflammation. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2009; 16(1): 47-52.
- Khair N, Fernández I, Recio R, López-Lázaro M, Calderón-Montaña JM. Antagonists of NK1 receptors derived from carbohydrates, production method and medical use. (2016). WO 2016189179 A1.
- Khair N, Wellinger R. Nanoparticles for diagnosis and delivery and release of antitumor agents to their site of actions. (2017). WO 2017050979 A1 20170330.
- Kobata A. Structures and functions of the sugar chains of glycoproteins. *Eur J Biochem*. 1992; 209(2): 483-501.
- Kolb HC, Finn MG, Sharpless KB. Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions. *Angew Chem Int Ed Engl*. 2001; 40(11): 2004-2021.

- Kurtz, MM, Wang R, Clements M, Cascieri M, Austin C, Cunningham, B, et al. Identification, localization and receptor characterization of novel mammalian substance P-like peptides. *Gene*. 2002; 296: 205-212.
- Lai JP, Douglas SD, Ho WZ. Human lymphocytes express substance P and its receptor. *J. Neuroimmunol*. 1998; 86: 80-86.
- Lai JP, Douglas SD, Wang YJ, Ho WZ. Real-time reverse transcription-PCR quantitation of substance P receptor (NK-1R) mRNA. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2005; 12(4): 537-541.
- Linnik MD, Moskowitz MA. Identification of immunoreactive substance P in human and other mammalian endothelial cells. *Peptides*. 1989; 10: 957-962.
- Ljungdahl A, Hokfelt T, Nilsson G. Distribution of substance P-like immunoreactivity in the central nervous system of the rat--I. Cell bodies and nerve terminals. *Neuroscience*. 1978; 3: 861-943.
- Mammen M, Choi SK, Whitesides GM. Polyvalent Interactions in Biological Systems: Implications for Design and Use of Multivalent Ligands and Inhibitors. *Angew Chem Int Ed Engl*. 1998; 37(20): 2754-2794.
- Mantyh PW, Hunt SP, Maggio JE. Substance P receptors: localization by light microscopic autoradiography in rat brain using [³H] SP as the radioligand. *Brain Res*. 1984; 307(1-2): 147-165.
- Meini S; Maggi CA. Evidence for a capsaicin-sensitive, tachykinin-mediated, component in the NANC contraction of the rat urinary bladder to nerve stimulation. *Br. J. Pharmacol*. 1994; 112: 1123-1131.
- Muñoz M. Utilización de antagonistas no peptídicos de receptores NK1 para la producción de apoptosis en células tumorales. (2005). WO2005077366 B1.
- Muñoz M, Pérez A, Rosso M, Zamarriego C, Rosso R. Antitumoural action of NK1 receptor antagonist L-733,060 on human melanoma cell lines. *Melanoma Res*. 2004; 14 (3): 183-188.
- Muñoz M, Rosso M, Casinello F, Coveñas R. Paravertebral anesthesia: how substance P and the NK-1 receptor could be involved in regional block and breast cancer recurrence. *BreastCancer Res. Treat*. 2010; 122 (2): 601-603.
- Nakanishi, S. Mammalian tachykinin receptors. *Annu Rev Neurosci*. 1991; 14 (1): 123-136.
- Nakano, Y. Stress-induced modulation of skin immune function: two types of antigen-presenting cells in the epidermis are differentially regulated by chronic stress. *Br J Dermatol*. 2004; 151: 50-64.

Bibliografía

- Ohmura T, Tsunenari I, Hayashi T, Satoh Y, Konomi A, Nanri H et al. Role of substance P in an NC/Nga mouse model of atopic dermatitis-like disease. *Int Arch Allergy Immunol*. 2004; 133(4): 389-397.
- Otsuka M, Yoshioka K. Neurotransmitter functions of mammalian tachykinins. *Physiol Rev*. 1993; 73(2): 229-308.
- Palma C. Tachykinins and their receptors in human malignancies. *Current Drug Targets*. 2006; 7(8): 1043-1052.
- Palma C, Maggi CA. The role of tachykinins via NK1 receptors in progression of human gliomas. *Life Sci*. 2000; 67(9): 985-1001.
- Patacchini R, Barthó L, De Giorgio R, Lénárd L Jr, Stanghellini V, Barbara G, Lecci A, Maggi CA. Involvement of endogenous tachykinins and CGRP in the motor responses produced by capsaicin in the guinea-pig common bile duct. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 1999; 360: 344-353.
- Pernia M, Assali M, Cid JJ, Valdivia V, Franco JM, Fernandez I et al. Synthesis of 1D-glyconanomaterials by a hybrid noncovalent-covalent functionalization of single Wall carbon nanotubes: a study of their selective interactions with lectins and with live cells. *Nanoscale*. 2015; 7(45): 19259-19272.
- Pohl NL, Kiessling LL. Scope of multivalent ligand function: lactose-bearing neoglycopolymers by ring-opening metathesis polymerization. *Synthesis*. 1999; SI: 1515-1519.
- Quartara L, Maggi CA. The tachykinin NK1 receptor Part II: distribution and pathophysiological roles. *Neuropeptides*. 1998; 32(1): 1-49.
- Raychaudhuri SP, Alto P, Farber EM. Neuroimmunologic aspects of psoriasis. *Cutis*. 2000; 66: 357-362.
- Raychaudhuri SP, Sanyal M, Weltman H, Kundu-Raychaudhuri S. K252a, a High-Affinity Nerve Growth Factor Receptor Blocker, Improves Psoriasis: An In Vivo Study Using the Severe Combined Immunodeficient Mouse–Human Skin Model. *J Invest Dermatol*, 2004; 122: 812-819.
- Recio R. Diseño y síntesis de nuevos sulfóxidos quirales de interés terapéutico: antagonistas de los receptores NK-1 y análogos del fitoquímico sulforafano. Tesis Doctoral Universidad de Sevilla, 2012.
- Recio R, Vengut-Climent E, Mouillac B, Orcel H, Lopez-Lazaro M, Calderon-Montano JM et al. Design, synthesis and biological studies of a library of NK1-Receptor Ligands Based on a 5-arylthiosubstituted 2-amino-4,6-diaryl-3-cyano-4H-pyran core: Switch

- from antagonist to agonist effect by chemical modification. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2017; 138: 644-660.
- Reed KL, Stucchi AF, Leeman SE. Inhibitory Effects of a Neurokinin-1 Receptor Antagonist on Postoperative Peritoneal Adhesion Formation. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2008; 1144: 116-126.
 - Singh D, Joshi DD, Hameed M, Qian J, Gascón P, Maloof PB, Mosenthal A, Rameshwar P. Increased expression of preprotachykinin-I and neurokinin receptors in human breast cancer cells: Implications for bone marrow metastasis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000; 97: 388-393.
 - Szepietowski JC, Reich A, Wisnicka B. Pruritus and psoriasis. *Br J Dermatol*. 2004; 151: 1284.
 - Thall E. When Drug Molecules Look in the Mirror. *J Chem Educ*. 1996; 73(6): 481-484.
 - Treager GW, Niall HD, Potts JT, Leeman SE, Chang MM. Synthesis of substance P. *Nature New Biol*. 1971; 232: 87-89.
 - Uddman R, Edvinsson L. Neuropeptides in the cerebral circulation. *Cerebrovasc Brain Metab Rev*. 1989; 1(3): 230-252.
 - Walsh DA, McWilliams DF. Tachykinins and the cardiovascular system. *Current Drug Targets*. 2006; 7(8): 1031-1042.
 - Zhao M, McNamara JM, Ho G, Emerson KM, Song J, Tschaen DM et al. Practical asymmetric synthesis of aprepitant, a potent human NK-1 receptor antagonist, via a stereoselective Lewis acid-catalyzed trans acetalization reaction. *J Org Chem*. 2002; 67(19): 6743-6744.

