

Síntesis de nuevos antitumorales por manipulación de modelos naturales de origen marino

Recibido el 5 de diciembre de 2007

MARÍA DEL CARMEN AVENDAÑO LÓPEZ*

*Departamento de Química Orgánica y Farmacéutica.
Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid.*

RESUMEN

Se están estudiando diversas series de compuestos con estructura de pirazino[2,1-*b*]isoquinolina y 6,15-iminoisoquino[3,2-*b*]-3-benzazocina tomando como modelos productos naturales de origen marino con actividad antitumoral. Hasta el momento se han desarrollado diversas estrategias de síntesis, y se ha evaluado la citotoxicidad *in vitro* de estos compuestos frente a tres líneas celulares de cáncer humano. El paso clave para su obtención se basa fundamentalmente en la síntesis de pirazinoisoquinolina-1,4-dionas por un procedimiento «one-pot» *N*-alquilación-ciclación de 3-arilmetilpiperazina-2,5-dioxosililactimas con dimetil acetales de diversos aldehídos, utilizándose también otras reacciones de α -amidoalquilación y ciclación intramolecular tipo Pictet-Spengler. Se han obtenido diversas pirazino[2,1-*b*]isoquinolinas, pirazino[2,1,6-*bc*]isoquinolinas, 6,15-iminoisoquino[3,2-*b*]-3-benzazocinas y otros compuestos octacíclicos más complejos, y se están derivando en algunos casos a precursores de especies iminio alquilantes. La actividad citotóxica micromolar y submicromolar que se ha encontrado hasta el momento parece no depender de su capacidad para generar intermedios que permitan el enlace covalente con el ADN.

* Información de contacto:

Dra. Carmen Avendaño.

Departamento de Química Orgánica y Farmacéutica.

Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid.

Plaza de Ramón y Cajal, s/n. 28040. Madrid. Spain.

Tf.: +34 913941821. Fax: +34 913941822.

e-mail: avendano@farm.ucm.es

Palabras clave: síntesis, citotoxicidad, productos naturales, pirazinoisoquinolinas.

SUMMARY

Synthesis of new antitumour agents through structure manipulation of natural models of marine origin

Several series of pyrazino[2,1-*b*]isoquinoline and 6,15-iminoisoquino[3,2-*b*]-3-benzazocine compounds related to marine antitumour natural products are being synthesized and their *in vitro* cytotoxic activities are being evaluated against three human cancer cell lines. The key synthetic step is based on the synthesis of pyrazinoisoquinoline-1,4-diones by the one-pot *N*-alkylation-cyclization of 3-arylmethylpiperazine-2,5-dioxosilyllactams with aldehyde dimethyl acetals or through different α -amidoalkylation reactions and intramolecular cyclizations of Pictet-Spengler type. Pyrazino[2,1-*b*]isoquinolines, pyrazino[2,1,6-*bc*]isoquinolines, 6,15-iminoisoquino[3,2-*b*]-3-benzazocines and other more complex octacyclic compounds have been obtained and derived in some cases to precursors of alkylating iminium ion species. The micromolar and submicromolar cytotoxic activity found up to date is apparently uninfluenced by the ability to generate intermediates which would permit covalent bonding to DNA.

Key words: synthesis, cytotoxicity, natural products, pyrazinoisoquinolines.

INTRODUCCIÓN

La química combinatoria ha permitido desde hace unos 25 años la optimización de muchos compuestos activos naturales o de síntesis que finalmente se han introducido en la terapéutica, pero no ha dado lugar hasta el momento a ningún fármaco *de novo*, por lo que las expectativas que había creado esta técnica se han limitado mucho. Por contraposición, la antigua estrategia basada en la utilización de productos naturales como fuente de inspiración para la creación de nuevos fármacos, continúa estando de actualidad. Por ejemplo, en el período de 1981 a 2002, de 74 fármacos sintéticos desarrollados para el tratamiento de la hipertensión, 48 mimetizan de una u otra manera a compuestos naturales, y 7 de cada 10 fármacos antimigraña mimetizan a la serotonina. Las cifras son particularmente relevantes en las enfermedades infecciosas y en el cáncer. En este último caso, aún dejando aparte productos biológicos

como los anticuerpos monoclonales o los interferones que se aíslan de un organismo o línea celular o se producen por biotecnología, el 74% de los nuevos anticancerosos son productos naturales o compuestos basados en ellos, ya que los mimetizan de una u otra forma (1-3).

Los compuestos naturales que demuestran una actividad biológica útil se usan muy pocas veces como fármacos. La digoxina, la morfina y, más recientemente, la trabectedina, son algunos de los pocos ejemplos en los que la estructura del compuesto natural no se ha manipulado, siendo mucho más habitual que ésta se modifique por semisíntesis o por síntesis total. La actividad del producto natural que se mimetiza suele encontrarse por cribado al azar, y la manipulación de su estructura suele perseguir el hallazgo de moléculas más sencillas que contengan el «grupo farmacóforo», principal responsable de la actividad biológica, o la síntesis de análogos con mejores propiedades farmacocinéticas. Esta aproximación permite además desarrollar metodologías sintéticas para lograr un más fácil acceso y fabricación de los compuestos objeto de estudio.

Entre los productos de origen marino es frecuente encontrar compuestos citotóxicos, que aparentemente son utilizados por los organismos que los producen como mecanismos de defensa. El hecho de tener estructuras novedosas garantiza su patentabilidad y los hace más atractivos para ser desarrollados por las industrias farmacéuticas (4, 5).

Desde 1990 nuestro grupo de trabajo ha estado implicado en diversos proyectos de investigación dirigidos a la búsqueda de compuestos activos en la quimioterapia del cáncer mediante la síntesis de análogos de compuestos naturales. Hemos estudiado quinonas y quinoniminas heterocíclicas antitumorales utilizando como modelos la diazaquinomicina A y alcaloides marinos que contienen el sistema pirido[2,3,4-*kl*]acridin-4-ona o poseen estructuras relacionadas. También hemos trabajado en la búsqueda de reversiones de la multirresistencia a fármacos antitumorales mediante la síntesis de análogos del compuesto natural triptófano-dehidrobutirina-dicetopiperazina (TDD), las triprostatinas A y B, la gliantripina, la fumiquinazolina F, la fiscalina B, la *N*-acetilardeemina y la welwistatina (*N*-metilwetwitindolinona C). Para no hacer demasiado extensa esta revisión,

sólo se han incluido en la bibliografía de entre todas las publicaciones derivadas de estos proyectos algunas revisiones que incluyen nuestros resultados (6-8), así como las patentes a que dieron lugar debido al interés mostrado por las empresas PharmaMar S.A y Laboratorios BioMar S. A. (9-13).

Actualmente, una de nuestras líneas de trabajo se dirige a la síntesis y estudio como antitumorales de análogos de alcaloides tetrahidroisoquinolínicos de origen marino, producidos especialmente por microorganismos o tunicados. Algunos de éstos se representan en las Figuras 1 y 2 (14).



Streptomyces sp.



Jorunna funebris

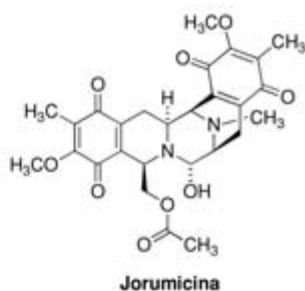
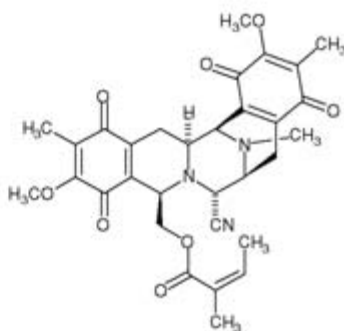
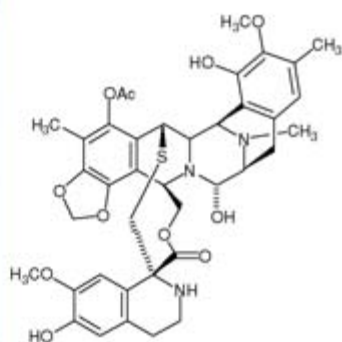


FIGURA 1. *Microorganismos y organismos productores de saframincinas y jorumicina.*

**Reniera sp****Renieramicina M****Ecteinascidia****ET 743 (Ecteinascidina 743, Trabectedin, Yondelis®) PharmaMar**FIGURA 2. *Organismos productores de renieramicina M y trabectedina.*

Dentro de estos compuestos el más estudiado es la trabectedina (ecteinascidina-743), que se desarrolla por la empresa madrileña PharmaMar en colaboración con Johnson & Johnson y cuya comercialización ha sido aprobada recientemente en Europa para el tratamiento del sarcoma de tejido blando con el nombre Yondelis®. Previamente, recibió la designación de fármaco huérfano para el tratamiento de cáncer de ovario (Europa, 2003; Estados Unidos, 2005) (15). A pesar del éxito de la trabectedina, esta molécula presenta limitaciones ya que, aunque se ha resuelto el acceso a este compuesto por vía semisintética, el proceso químico es muy laborioso debido a la complejidad de su estructura (16). Por ello, sigue

siendo de interés la búsqueda de análogos más sencillos que mantengan la actividad.

Otro producto natural de origen marino que consideramos muy interesante como cabeza de serie es la cribrostatina-4, que a pesar de su potente actividad en células de melanoma y cáncer de pulmón, ha sido mucho menos estudiado y posee un mecanismo de acción desconocido (17). Cabe esperar que, a diferencia de los compuestos que por poseer un grupo ciano e hidroxilo en el anillo C como ocurre en la trabectedina, son capaces de generar *in vivo* especies de iminio electrófilas, no se comporte como un agente alquilante del surco menor del ADN por no tener la posibilidad de generar cationes iminio, ya que la función que contiene el anillo C es una lactama.

También hemos fijado nuestra atención en la quinocarcina, que tiene la particularidad de dañar al ADN por dos mecanismos complementarios: la alquilación a través de la formación de cationes iminio a partir de su fragmento de hemiaminal contenido en el anillo de oxazolidina (E), y la generación de radicales superóxido por medio de un proceso de dismutación de dicho anillo (18) (Figura 3).

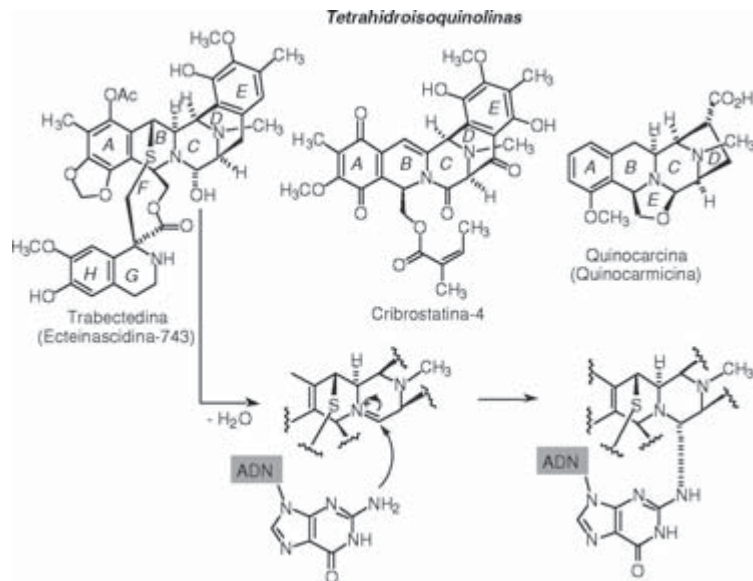


FIGURA 3. *Algunos de los compuestos naturales de origen marino utilizados como prototipo. Mecanismo propuesto para la alquilación de residuos de guanina que produce la trabectedina en el surco menor de ADN.*

Se están preparando varias familias de análogos simplificados de éstos y otros compuestos cabeza de serie, con objeto de contribuir al establecimiento de relaciones estructura-actividad, siendo otro de los objetivos la simplificación de las moléculas prototipo con la finalidad de encontrar compuestos bioactivos con una mejor accesibilidad sintética que los productos naturales.

La actividad citotóxica *in vitro* de los compuestos sintetizados se estudia en varias líneas de tumores sólidos, en colaboración con los laboratorios PharmaMar y se han iniciado diversos estudios con la ayuda de otros colaboradores externos para esclarecer cuáles son sus dianas y postular sus mecanismos de acción.

RESULTADOS

Iniciamos el proyecto poniendo a punto una nueva estrategia sintética que hasta ahora ha demostrado gran versatilidad y muy buen rendimiento para obtener *trans* y *cis* derivados de tetrahidropirazino[1,2-*b*]isoquinolina-1,4-dionas, que son compuestos tricíclicos que contienen los anillos A-C de los antibióticos citotóxicos citados (19-21) y (23). Esta estrategia permite una gran versatilidad de los sustituyentes de anillo A, partiendo de aldehídos aromáticos convenientemente sustituidos, y del anillo B, utilizando acetales de diferentes aldehídos. También se está desarrollando una metodología sintética que parte del sistema tricíclico constituido por los anillos C-E (22) y (24). Según nuestros resultados, los sistemas tricíclicos anteriormente comentados no sólo son precursores de los compuestos modelo, en los que se puede introducir una gran variedad estructural, sino que posibilitan además el hallazgo de estructuras más simples que retengan la actividad citotóxica.

El estudio *in vitro* de los primeros análogos de los antitumorales tetrahidroisoquinolínicos que se obtuvieron, entre los cuales los compuestos **1-8** se mencionan como ejemplos representativos, se realizó frente a las líneas celulares HT-29 (adenocarcinoma colorectal humano- ATCC # HTB-38), MDA-MB 231 (adenocarcinoma de mama humano- ATCC # HTB-26), y A-549 (carcinoma de pulmón humano- ATCC # CCL-185). Muchos de estos compuestos se sintetizaron utilizando el dimetil acetal de *N*-ftalimidoacetaldehído a fin de

mimetizar la cadena de la ftalascidina, un compuesto de síntesis que mantiene prácticamente la citotoxicidad de la trabectedina (25). Este estudio reveló que varios de los compuestos obtenidos poseen valores GI_{50} («Growth Inhibition»: concentración que produce el 50% de inhibición de crecimiento) en el rango μM , siendo el aspecto más interesante el hecho de que sean activos tanto los compuestos capaces de generar especies de alquilantes de ADN por dar lugar fácilmente a especies de iminio (compuestos **1** y **8**), como otros que no tienen esa propiedad (compuestos **2-7**) (26) (Figura 4).

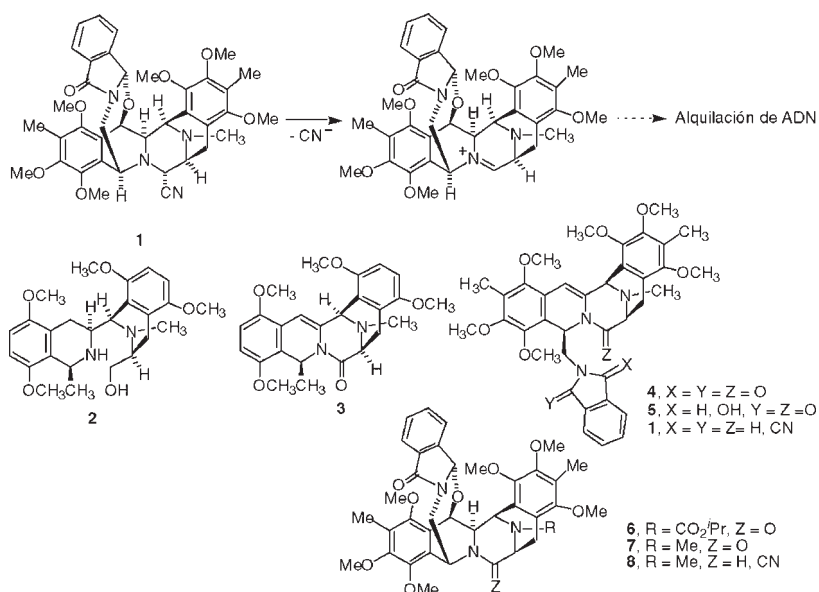


FIGURA 4. *Compuestos representativos estudiados inicialmente.*

Este descubrimiento es relevante porque indica la posibilidad de lograr actividad antitumoral en análogos de trabectedina a través de mecanismos diferentes de los conocidos hasta la fecha, aspecto que está estudiando actualmente la Dra. Rosario Perona, del Departamento de Biología Molecular y Celular del Cáncer, en el Instituto de Investigaciones Biomédicas «Alberto Sols».

También se están estudiando derivados simplificados que contienen el fragmento *ABC* y carecen de los anillos *D* y *E*, habiéndose

comprobado que, aparentemente, estos dos anillos no son imprescindibles para la actividad citotóxica. Por ejemplo, el compuesto **9**, también derivado del dimetil acetal del *N*-ftalimidoacetaldehído (Figura 5), ha resultado poseer una citotoxicidad semejante a la de otros análogos previamente estudiados que poseían los anillos *D* y *E*. En la síntesis de esta serie de compuestos se ha pretendido extender el uso de los iones iminio, para lo cual se ha aplicado la reducción iónica a la función lactama en C(1), siendo ésta la primera vez que se utiliza esta reacción en derivados de piperazinadiona.

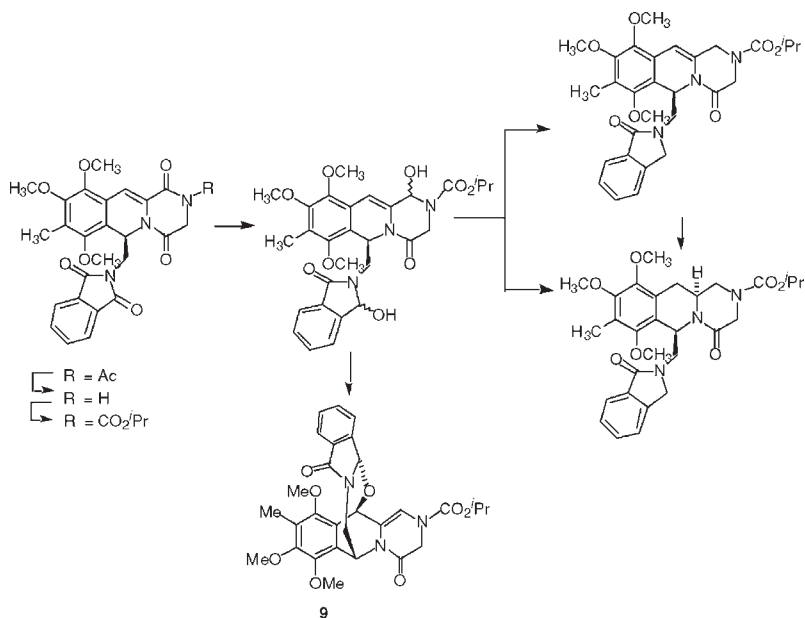


FIGURA 5. Ejemplos de compuestos tricíclicos que poseen un sustituyente derivado de ftalimida.

La transformación de la función carbamato para dar los correspondientes *N*-metilderivados ha dado lugar a varios derivados, entre los que destacamos por su citotoxicidad el compuesto **10** (27) (Figura 6).

También se está estudiando la actividad antitumoral de sistemas tricíclicos con distintos sustituyentes en la posición C-6, especialmente aciloximetilo y acilaminometilo, habiéndose desarrollado la síntesis diastereoselectiva de uno de sus precursores: el benciloxime-

til derivado **11**. A través de la manipulación reductora sistemática de sus dos funciones lactama, este compuesto ha dado lugar a un amplio espectro de estructuras: 1-hidroxy-2-alcoyrcarbonil derivados, C(4)-monolactamas, derivados de 4,6-epoximetano y C(4)-carbonitrilos. Los derivados de 4,6-epoximetano son compuestos tetracíclicos que poseen el esqueleto de quinocarcina. En todos ellos la cadena lateral en C(6) y el sustituyente en N(2) se ha podido modificar con facilidad (28) y (29) (Figura 7).

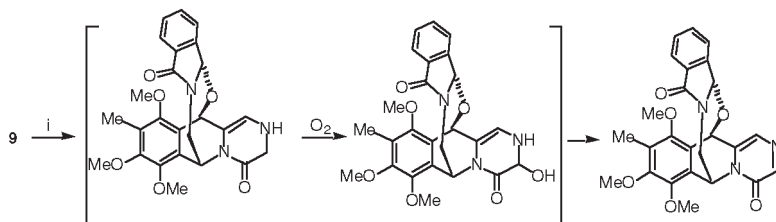
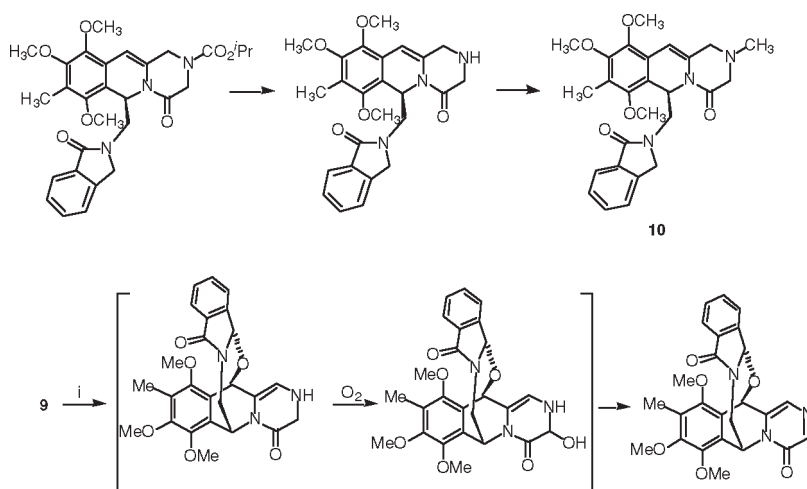


FIGURA 6. *Otros compuestos tricíclicos que poseen un sustituyente derivado de ftalimida.*

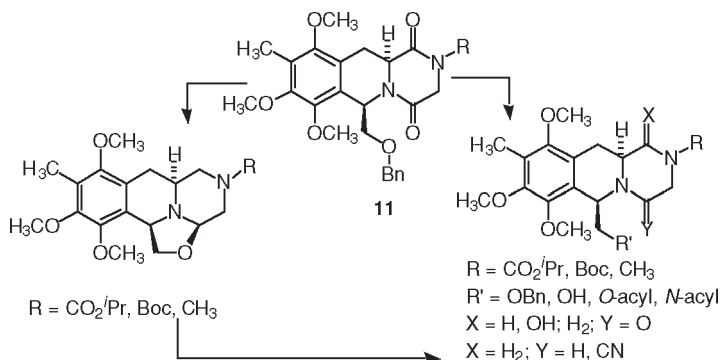


FIGURA 7. *Compuestos tricíclicos y tetracíclicos obtenidos a partir del benciloximetil derivado 11.*

La actividad citotóxica de alguno de estos compuestos, también carentes de los anillos *D*, *E* presentes en los compuestos naturales y de síntesis de referencia, es muy interesante, habiéndose encontrado compuestos con valores de GI_{50} del orden submicromolar (10^{-7} M) (29). Esta actividad se intentará optimizar mediante modificaciones estructurales hasta llegar a valores de GI_{50} del orden 10^{-8} ó, si es posible, 10^{-9} M.

Otra aproximación sintética para la obtención de análogos de estos productos naturales se basa en la reducción selectiva de uno de los dobles enlaces de estructuras tipo **12** seguida de activación y ciclación a **13**. Estos compuestos contienen los anillos *C-E* y posteriormente han servido como precursores de los sistemas pentacíclicos (Figura 8). Algunos de ellos han mostrado también valores GI_{50} frente a distintas líneas celulares de tumores sólidos del orden μ M (30).

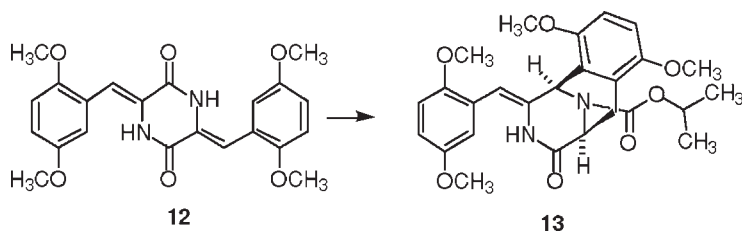


FIGURA 8. *Compuestos tricíclicos que contienen los anillos C-E.*

Por otra parte, dado el interés de los α -oxopeptidomiméticos, como el compuesto **15** (Figura 9), y en particular de los derivados del ácido indol-2-carboxílico **16**, cuyas estructuras están presentes en compuestos con actividad biológica tales como algunos inhibidores de transcriptasa inversa (31) o agentes antitumorales (32), hemos desarrollado un nuevo método de síntesis a través de la alcoholisis de los compuestos **14**, que son nuestros precursores en la síntesis los sistemas de tetrahidropirazino[1,2-*b*]isoquinolina-1,4-diona anteriormente comentados (33). Actualmente se está realizando su estudio biológico por parte del equipo del Dr. A. V. Ferrer Montiel, en la U. «Miguel Hernández» de Elche.

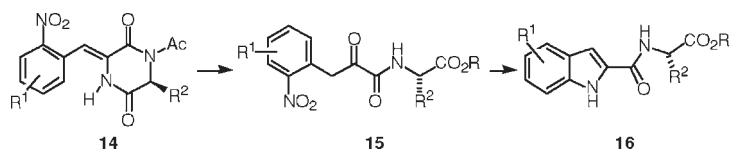


FIGURA 9. *Ejemplos de α -Oxopeptidomiméticos y derivados del ácido indol-2-carboxílico obtenidos a partir de un precursor análogo al utilizado para los antitumorales derivados de pirazinoisoquinolina.*

AGRADECIMIENTOS

El desarrollo de estas líneas de investigación ha sido posible gracias al esfuerzo de todos los Profesores del Departamento de Química Orgánica y Farmacéutica de la Universidad Complutense de Madrid que forman parte del grupo del que soy Investigador Responsable, y muy especialmente de los doctorandos y de los alumnos postdoctorales que han participado en ellas.

En el proyecto de alcaloides pirazinoisoquinolínicos, que se comenta algo más detalladamente en esta revisión, hay que agradecer la dedicación de los alumnos de Tercer Ciclo que han desarrollado o están desarrollando su Tesis Doctoral en este tema: J. F. González, A. López-Cobeñas e Irene Ortín.

Asimismo, agradezco a la CICYT, a la Comunidad de Madrid y a la Universidad Complutense, la financiación que hemos recibido a través de los proyectos SAF 2000-0130, SAF 2003-03141 y GRUPO 920234, así como la colaboración de las empresas y grupos de investigación que realizan los ensayos de actividad biológica y se han mencionado en este resumen.

A todos ellos, mi más efusivo agradecimiento.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) NEWMAN, D. J.; CRAGG, G. M.; SNADER, K. M. (2003) Natural Products as Sources of New Drugs over the Period 1981-2002. *J. Nat. Prod.* 66: 1022-1037.
- (2) RAVELO, A. G.; ESTÉVEZ-BRAUN, A.; CHÁVEZ-ORELLANA, H.; PÉREZ-SACAU, E.; MESA-SIVERIO, D. (2004) Recent studies on natural products as anticancer agents. *Curr. Topics Med. Chem.* 4: 241-265.
- (3) NEWMAN, D. J.; CRAGG, G. M. (2007) Natural products as sources of new drugs over the last 25 years. *J. Nat. Prod.* 70: 461-477.

- (4) SCHWARTSMANN, G.; DA ROCHA, A. B.; MATTEI, J.; LOPES, R. (2003) Marine-derived anticancer agents in clinical trials. *Expert Opin. Invest. Drugs* 12: 1367-1383.
- (5) PIGGOTT, A. M.; KARUSO, P. (2005) Quality not Quantity. The Role of Marine Natural Products in Drug Discovery and Reverse Chemical Proteomics. *Mar. Drugs*, 3: 36-63.
- (6) AVENDAÑO, C.; MENÉNDEZ, J. C. (1998) Recent progress in the Synthesis of Antitumour Azaanthraquinones. *Recent Research Developments in Organic Chemistry*, 2: 69-86.
- (7) AVENDAÑO, C.; MENÉNDEZ, J. C. (2004): Synthetic Studies on *N*-Methylelwitindoolinone C Isothiocyanate (Welwistatin) and Related Substructures. *Curr. Org. Synthesis*, 1: 65-82.
- (8) AVENDAÑO, C.; MENÉNDEZ, J. C. (2004) Recent Advances in Multidrug Resistance Modulators. *Med. Curr. Rev.* 1: 419-444.
- (9) AVENDAÑO, C.; ALONSO, M. A.; ESPADA, M.; GARCÍA-GRÁVALOS, D.; MENÉNDEZ, J. C.; OCAÑA, B.; PÉREZ, J. M. (1993) New Synthetic Antitumoral Compounds, Patente Europea 0 574 195 15, Patente USA 08/412,983, Patente en Canadá 2,097,73, Patente en Japón 172011/93, Patente en Australia 40044/93, Patente en Suráfrica 93/04012.
- (10) AVENDAÑO, C.; GARCÍA-GRÁVALOS, D. (1995) Nuevos Derivados Antraquinónicos con Actividad Antitumoral y sus Aplicaciones, WO 95/23145, Patente en Canadá 2,161,318, Patente en Japón 522151/1995, Patente USA 08/535,174. Patente Europea 95908946.
- (11) AVENDAÑO, C.; MENÉNDEZ, J. C.; BLANCO, M. M.; GARCÍA-GRÁVALOS, D.; FERNÁNDEZ-PUENTES, J. L. (1997) New Cytotoxic Compounds Derivatives of the Pyrido[2,3,4-*kl*]acridine ring system, Patente en el Reino Unido 9708751.
- (12) AVENDAÑO, C.; PÉREZ, J. M.; BLANCO, M. M.; MENÉNDEZ, J. C.; GARCÍA-GRÁVALOS, D.; DE LA FUENTE, J. A.; MARTÍN, M. J. (1999) Antitumour 1,5-diazaanthraquinones, patente Internacional WO 99/59996.
- (13) FERNÁNDEZ-PUENTES, J. L.; GARCÍA-GRÁVALOS, D.; AVENDAÑO, C.; BLANCO, M. M.; MENÉNDEZ, J. C. (2003) Cytotoxic Compounds: Derivatives of the Pyrido[2,3,4-*kl*]acridine ring system, Patente USA 6,656,948 B2.
- (14) SCOTT, J. D.; WILLIAMS, R. M. (2002) Chemistry and Biology of the Tetrahydroisoquinoline Antitumor Antibiotics. *Chem. Rev.* 102: 1669-1730.
- (15) D'INCALCI, M.; JIMENO, J. (2003) Preclinical and clinical results with the natural marine product ET-743. *Expert Opin. Invest. Drugs*. 12: 1843-1853.
- (16) CUEVAS, C.; PÉREZ, M.; MARTÍN, M. J.; CHICHARRO, J. L.; FERNÁNDEZ-RIVAS, C.; FLORES, M.; FRANCESCH, A.; GALLEGO, P.; ZARZUELO, M.; DE LA CALLE, F.; GARCÍA, J.; POLANCO, C.; RODRÍGUEZ, I.; MANZANARES, I. (2000) Synthesis of Ecteinasclidins 743 from Cyanosafraclin B. *Org. Lett.* 2: 2545-2548.
- (17) KUMAR, R.; ZI-RONG, X. (2004) Biomedical compounds from Marine organisms. *Mar. Drugs*. 2: 123-146.
- (18) FLANAGAN, M. E.; ROLLINS, S. B.; WILLIAMS, R. M. (1995) Oxygen-Dependent Cleavage of DNA by Tetrazomine. *Chem. Biol.* 2: 147-156.
- (19) GONZÁLEZ, J. F.; DE LA CUESTA, E.; AVENDAÑO, C. (2003) Short stereocontrolled synthesis of *trans* and *cis*-tetrahydro-pyrazinoisoquinolinediones. *Tetrahedron Lett.* 44: 4395-4398.

- (20) GONZÁLEZ, J. F.; DE LA CUESTA, E.; AVENDAÑO, C. (2004) Improvements in Aldol Reactions with Diketopiperazines. *Synthetic. Commun.* 34: 1589-1597.
- (21) GONZÁLEZ, J. F.; DE LA CUESTA, E.; AVENDAÑO, C. (2004) Pictet Spengler-type reactions in 3-arylmethylpiperazine-2,5-diones. Synthesis of pyrazinotetrahydroisoquinolines. *Tetrahedron*, 60: 6319-6326.
- (22) LÓPEZ-COBEÑAS, A.; CLEDERA, P.; SÁNCHEZ, J. D.; PÉREZ-CONTRERAS, R.; LÓPEZ-ALVARADO, P.; RAMOS, M. T.; AVENDAÑO, C.; MENÉNDEZ, J. C. (2005) Solvent-Free, Efficient Synthesis of 2,5-piperazinediones from Boc-Protected Dipeptide Esters under Microwave Irradiation. *Synlett*, 1158-1160.
- (23) GONZÁLEZ, J. F.; SALAZAR, L.; DE LA CUESTA, E.; AVENDAÑO, C. (2005) Synthesis of Phthalascidin Analogs. *Tetrahedron*, 61: 7447-7455.
- (24) LÓPEZ-COBEÑAS, A.; CLEDERA, P.; SÁNCHEZ, J. D.; PÉREZ-CONTRERAS, R.; LÓPEZ-ALVARADO, P.; RAMOS, M. T.; AVENDAÑO, C.; MENÉNDEZ, J. C. (2005) Microwave-Assisted Synthesis of 2,5-piperazinediones under Solvent-Free Conditions. *Synthesis*, 3412-3422.
- (25) MARTÍNEZ, E. J.; COREY, E. J.; OWA, T. (2001) Antitumor activity and gene expression-based profiling of ecteinacidin Et 743 and phthalascidin Pt 650. *Chem. Biol.* 8: 1151-1160.
- (26) GONZÁLEZ, J. F.; DE LA CUESTA, E.; AVENDAÑO, C. (2007) Synthesis and cytotoxic activity of pyrazino[1,2-*b*]-isoquinolines, 1-(3-isoquinolyl)isoquinoline, and 6,15-iminoisoquino[3,2-*b*]-3-benzazocines. *Bioorg. Med. Chem.* 15: 112-118.
- (27) GONZÁLEZ, J. F.; ORTÍN, I.; DE LA CUESTA, E.; AVENDAÑO, C. Synthesis and Cytotoxic Activity of Compounds Related to Phthalascidin and Cribrostatins. (trabajo en preparación).
- (28) IRENE ORTÍN. Búsqueda del farmacóforo de antibióticos antitumorales en derivados de pirazino[1,2-*b*]-isoquinolina, Trabajo de Investigación presentado para obtener el Diploma de Estudios Avanzados (DEA) dentro del Doctorado Interuniversitario de «Química Médica» en Julio de 2007.
- (29) ORTÍN, I.; GONZÁLEZ, J. F.; DE LA CUESTA, E.; AVENDAÑO, C. Comunicación al XV Congreso de la Sociedad Española de Química Terapéutica. El Escorial, Septiembre de 2007.
- (30) LÓPEZ-COBEÑAS, A.; LÓPEZ-ALVARADO, P.; AVENDAÑO, C.; MENÉNDEZ, J. C. Comunicación al XV Congreso de la Sociedad Española de Química Terapéutica. El Escorial, Septiembre de 2007.
- (31) CHEN, K. X.; NJOROGÉ, F. G.; ARASAPPAN, A.; VENKATRAMAN, S.; VIBULBHAN, B.; YANG, W.; PAREKH, T.N.; PICHARDO, J.; PRONGAY, A.; CHENG, K.; BUTKIEWICZ, N.; YAO, N.; MADISON, V.; GIRIJAVALLABHAN, V. (2006) Novel potent hepatitis C virus NS3 serine protease inhibitors derived from proline-based macrocycles. *J. Med. Chem.* 49: 995-1005.
- (32) KENDE, A. S.; LIU, K.; KALDOR, I.; DOREY, G.; KOCH, K. (2006) Total Synthesis of the Macrolide Antitumor Antibiotic Lankacidin C. *J. Am. Chem. Soc.* 117: 8258-8270.
- (33) GONZÁLEZ, J. F.; DE LA CUESTA, E.; AVENDAÑO, C. (2006) From cyclic dehydrodipeptides to uncommon acyclic peptide mimetics. *Tetrahedron Lett.* 47: 6711-6714.