

# Curriculum Vitae

## Stella PEÑA BARÓN

Actualizado: 07/06/2017



Publicado: 20/07/2017

**Sistema Nacional de Investigadores**

Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas

Categorización actual: Iniciación

Ingreso al SNI: Activo(01/06/2013)



## Datos generales

### Información de contacto

E-mail: stellapeba@gmail.com

### Institución principal

Cátedra de Química Farmacéutica - Departamento de Química Orgánica / Facultad de Química - UDeLaR / Universidad de la República / Uruguay

### Dirección institucional

Dirección: Facultad de Química - UDeLaR / Gral Flores 2124 / 11800 / Montevideo / Montevideo / Uruguay

Teléfono: (+598) 29290290

E-mail/Web: stella\_peba@hotmail.com / [http://qfarm.fq.edu.uy/qf/Inicio\\_home.html](http://qfarm.fq.edu.uy/qf/Inicio_home.html)

## Formación

### Formación concluida

#### Formación académica/Titulación

##### Posgrado

2009 - 2015

Doctorado

Doctorado en Química (UDELAR-PEDECIBA)

Facultad de Química - UDeLaR, Universidad de la República, Uruguay

Título: Síntesis de fragmentos claves y estructuras análogas a Aeruciclamidas como potenciales quimioterápicos (en curso)

Tutor/es: Dra. Gloria Serra - Dra. Laura Scarone

Obtención del título: 2015

Becario de: Agencia Nacional de Investigación e Innovación, Uruguay

Palabras clave: Aeruciclamidas; Macrociclos; Péptidos; Antimaláricos; Síntesis de Péptidos en Fase Sólida

Áreas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Química Farmacéutica

Química Medicinal

Síntesis de Productos Naturales

##### Grado

- 2005 - 2010  
 Grado  
 Química Farmacéutica  
 Facultad de Química - UDeLaR, Universidad de la República , Uruguay  
*Tutor/es:* Gloria Serra - Mercedes Álvarez  
*Obtención del título:* 2010  
*Palabras clave:* Tiazoles; Síntesis  
*Áreas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Química Farmacéutica
- 2005 - 2009  
 Grado  
 Licenciatura en Química  
 Facultad de Química - UDeLaR, Universidad de la República , Uruguay  
*Título:* "Síntesis, Determinación Estructural y Evaluación Citotóxica de una Serie de (2,4')-Bis Heterociclos Análogos a Productos Naturales"  
*Tutor/es:* Gloria Serra  
*Obtención del título:* 2009  
*Palabras clave:* Heterociclos; Hantzsch; Tiazoles; Oxazoles  
*Áreas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Química Farmacéutica

## Formación complementaria

### Cursos corta duración

- 11 / 2014 - 11 / 2014  
 Los Fullerenos: moléculas en 3D, principales reacciones y aplicaciones  
 Facultad de Química - UDeLaR, Universidad de la República , Uruguay  
*Palabras clave:* fullerenos; supramoléculas  
*Áreas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Química Supramolecular
- 08 / 2013 - 12 / 2013  
 Curso Práctico Avanzado de Elucidación Estructural por Resonancia Magnética Nuclear  
 Facultad de Química - UDeLaR, Universidad de la República , Uruguay
- 07 / 2013 - 07 / 2013  
 11th Annual ACS Summer School of Green Chemistry and Sustainable Energy  
 Colorado State University , Estados Unidos
- 06 / 2013 - 06 / 2013  
 Sao Pablo Advanced School on Bioorganic Chemistry  
 Instituto de Química de Araraquara , Brasil
- 08 / 2011 - 11 / 2011  
 Química Supramolecular  
 Facultad de Química - UDeLaR, Universidad de la República , Uruguay
- 08 / 2011 - 11 / 2011  
 Química Orgánica Avanzada  
 Facultad de Química - UDeLaR, Universidad de la República , Uruguay  
*Palabras clave:* síntesis orgánica
- 05 / 2010 - 06 / 2010  
 Síntesis de Productos Bioactivos  
 Facultad de Química - UDeLaR, Universidad de la República , Uruguay
- 03 / 2010 - 06 / 2010  
 Métodos Separativos  
 Facultad de Química - UDeLaR, Universidad de la República , Uruguay  
*Áreas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Síntesis Orgánica
- 03 / 2010 - 06 / 2010  
 Química de los Productos Naturales  
 Facultad de Química - UDeLaR, Universidad de la República , Uruguay
- 03 / 2009 - 05 / 2009  
 Química Heterocíclica  
 Facultad de Química - UDeLaR, Universidad de la República , Uruguay

### Otras instancias

- 2010  
 Seminarios  
*Nombre del evento:* SEMIQUO  
*Institución organizadora:* DQO , Uruguay  
*Áreas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica

# Construcción institucional

## Idiomas

Español

Entiende (Muy Bien) / Habla (Muy Bien) / Lee (Muy Bien) / Escribe (Muy Bien)

Inglés

Entiende (Muy Bien) / Habla (Bien) / Lee (Muy Bien) / Escribe (Bien)

Portugués

Entiende (Bien) / Habla (Bien) / Lee (Muy Bien) / Escribe (Bien)

## Áreas de actuación

Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Química Medicinal

Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Química Heterocíclica

Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Síntesis de Péptidos en Fase Sólida

## Actuación Profesional

### Cargos desempeñados actualmente

Desde: 08/2009

Ayudante , (Docente Grado 1 Interino, 3 horas semanales) , Facultad de Química - UDeLaR , Uruguay

Desde: 03/2015

Ayudante , (Docente Grado 1 Interino, 20 horas semanales) , Facultad de Química - UDeLaR , Uruguay

Desde: 07/2016

Asistente G2 , (Docente Grado 1 Interino, 23 horas semanales / Dedicación total) , Facultad de Química - UDeLaR , Uruguay

Desde: 01/2016

Investigador grado 3 , (20 horas semanales) , Programa de Desarrollo de las Ciencias Básicas , Uruguay

### Universidad de la República , Facultad de Química - UDeLaR , Uruguay

#### Vínculos con la institución

08/2008 - 12/2008, *Vínculo:* Becario Honorario, No docente (15 horas semanales)

*08/2009 - Actual, Vínculo:* *Ayudante , Docente Grado 1 Interino, (3 horas semanales)*

03/2013 - 03/2015, *Vínculo:* ANII, No docente (30 horas semanales)

03/2011 - 09/2011, *Vínculo:* Becario de Posgrado - ANII, No docente (30 horas semanales)

*03/2015 - Actual, Vínculo:* *Ayudante, Docente Grado 1 Interino, (20 horas semanales)*

06/2013 - 12/2013, *Vínculo:* Asistente, Docente Grado 2 Interino, (20 horas semanales)

07/2016 - Actual, *Vínculo:* Asistente G2, Docente Grado 1 Interino, (23 horas semanales / Dedicación total)

#### Actividades

12/2009 - Actual

Líneas de Investigación

Síntesis de Macrociclos , Integrante del Equipo

01/2008 - Actual

Líneas de Investigación

Síntesis de heterociclos análogos a productos naturales como potenciales quimioterápicos , Integrante del Equipo

07/2013 - Actual

Docencia , Grado

Laboratorio de Química Farmacéutica 102 , Asistente , Química Farmacéutica

09/2015 - 12/2015

Docencia , Grado

Farmacognosia , Asistente , Química Farmacéutica

08/2015 - 10/2015

Docencia , Grado

Asistente , Química Farmacéutica

06/2011 - 07/2011

Pasantías , Parque Científico de Barcelona , Instituto de Investigaciones Biomédicas

Síntesis en fase sólida de cuatro hexapéptidos precursores de análogos de Aeruciclamidas

08/2010 - 12/2010

Pasantías , Parque Científico de Barcelona , Instituto de Investigaciones Biomédicas

“Química combinatoria para el desarrollo de nuevos compuestos activos” a cargo del Prof. Fernando Albericio

08/2008 - 12/2008

Pasantías , Cátedra de Química Farmacéutica , Departamento de Química Orgánica

Síntesis de bis-heterociclos análogos a productos naturales

05/2015 - Actual

Sistema Nacional de Investigadores

Proyectos de Investigación y Desarrollo

Química Farmacéutica , Integrante del Equipo

02/2012 - 06/2015

Proyectos de Investigación y Desarrollo

Síntesis de nuevos quimioterápicos análogos a Aeruciclamidas , Coordinador o Responsable

01/2011 - 03/2015

Proyectos de Investigación y Desarrollo

“Síntesis y evaluación biológica de potenciales quimioterápicos” , Integrante del Equipo

12/2009 - 12/2012

Proyectos de Investigación y Desarrollo

Síntesis de fragmentos claves y estructuras análogas a Aeruciclamidas como potenciales quimioterápicos , Integrante del Equipo

08/2008 - 11/2009

Proyectos de Investigación y Desarrollo , Departamento de Química Orgánica , Química Farmacéutica

Síntesis de heterociclos análogos a productos naturales como potenciales quimioterápicos , Integrante del Equipo

## **Programa de Desarrollo de las Ciencias Básicas , Programa de Desarrollo de las Ciencias Básicas , Uruguay**

[Vínculos con la institución](#)

05/2010 - 05/2015, *Vínculo: Estudiante de Posgrado , (5 horas semanales / Dedicación total)*

### **Actividades**

01/2011 - 12/2014

Proyectos de Investigación y Desarrollo

Síntesis y evaluación biológica de potenciales quimioterápicos , Integrante del Equipo

## **Programa de Desarrollo de las Ciencias Básicas , Programa de Desarrollo de las Ciencias Básicas , Uruguay**

[Vínculos con la institución](#)

01/2016 - Actual, *Vínculo: Investigador grado 3, (20 horas semanales)*

### **Actividades**

01/2016 - Actual

Líneas de Investigación

Síntesis y evaluación biológica de ciclohexapéptidos , Integrante del Equipo

### **Lineas de investigación**

*Título:* Síntesis de heterociclos análogos a productos naturales como potenciales quimioterápicos

*Tipo de participación:* Integrante del Equipo

*Objetivo:* Se trata de una línea general de investigación dirigida por la Dra. Gloria Serra que enmarca parte de mis estudios de grado y posgrado. Las metodologías utilizadas para la preparación de estos heterociclos: uso de grupos protectores ortogonales, síntesis de péptidos, síntesis de oxazolininas/ tiazolininas, oxazoles/ tiazoles y síntesis de macrociclos. Los productos sintetizados análogos a los productos marinos así como también, sus fragmentos, son evaluados en ensayos de actividad antihelmíntica, citotóxica contra líneas de cáncer, antimalárica y tripanocida

*Equipos:* Gloria Serra(Integrante); Laura Scarone(Integrante); Silvia Dematteis Fernandez(Integrante); Stella Peña(Integrante); Catherine Fagundez(Integrante); Diver Sellanes(Integrante); Laura Dominguez(Integrante); Jenny Saldana(Integrante)

*Palabras clave:* Oxazoles; Tiazoles; Aerucyclamidas; Bis Heterociclos; Macrociclos

*Áreas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Química Medicinal

*Título:* Síntesis de Macrociclos

*Tipo de participación:* Integrante del Equipo

*Objetivo:* En el marco de mi tesis de posgrado y bajo la dirección de la Dra. Gloria Serra y Co- dirección de la Dra. Laura Scarone se trabaja en distintas reacciones de macrociclaciones con el fin de obtener compuesto bioactivos y estables. Se trabaja en las síntesis de macrociclos análogos a Aerucyclamidas y en su posterior evaluación biológica.

*Equipos:* Gloria Serra(Integrante); Laura Scarone(Integrante)

*Palabras clave:* Macrociclos; Aerucyclamidas

*Áreas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Química Medicinal

*Título:* Síntesis y evaluación biológica de ciclohexapéptidos

*Tipo de participación:* Integrante del Equipo

*Objetivo:* Recientemente se han aislado una gran variedad de péptidos cíclicos de distintas fuentes naturales, como son plantas, bacterias, organismos marinos, etc. Este tipo de compuestos presenta un amplio rango de actividades biológicas. Comparando con el péptido lineal, las ventajas que ofrece el péptido cíclico estimulan los esfuerzos y las investigaciones para poder realizar exitosamente este tipo de reacción. La ciclación generalmente se emplea para restringir al péptido adoptando su conformación bioactiva y aumentando así la especificidad y la potencia. Por otro lado, los péptidos cíclicos son metabólicamente más estables, presentando mayor resistencia in vivo a la degradación enzimática. A su vez, la ausencia de C- y N- terminal ionizables y la formación de puentes de hidrógeno internos facilita el cruce de membranas. Estos péptidos cíclicos también presentan la propiedad de complejear metales, característica que resulta interesante para el transporte de iones a través de membranas, formando además, estructuras supramoleculares. Este tipo de propiedades, hace a los ciclopéptidos, moléculas prometedoras y posibles candidatos en el descubrimiento de nuevos fármacos.<sup>1</sup> Dada la experiencia obtenida a lo largo del trabajo de tesis y los resultados alentadores obtenidos de las evaluaciones biológicas se pretende continuar esta línea de investigación. Como plan de trabajo se plantea: \_Continuar con el estudio de reacciones sobre macrociclos péptidos no azólicos, en especial la metilación de residuos de Cys y la formación de enlaces disulfuro, \_Obtener nuevos macrociclos de manera de poder determinar cuáles son las modificaciones que hacen al macrociclo N-Me el candidato más activo dentro de los obtenidos en esta tesis. \_Continuar con los ensayos de actividad biológica de los macrociclos más activos ya obtenidos. Se plantea realizar ensayos biológicos en el estadio sexual del parásito donde estos se dividen en gametocitos, al atacar este punto se estaría evitando la transmisión. A su vez, se podrían realizar los ensayos en las líneas 3D7 y NF-54 (africanas) de Plasmodium dado que son cepas que sobreviven mejor al sistema inmune del mosquito y por lo tanto es deseable que los nuevos fármacos sean activos contra estas cepas que con buena probabilidad se transmitirán al hombre. \_Estudiar las propiedades fisicoquímicas de los macrociclos obtenidos y de los que se obtendrán, principalmente la solubilidad con el fin de realizar ensayos in vivo. A su vez, se pretende comenzar nuevas colaboraciones con otros grupos de investigación con el fin de poder estudiar la farmacocinética, la biodisponibilidad de los compuestos y la posibilidad de vehicularlos en liposomas, por ejemplo con el fin de desarrollar un producto activo in vivo.

*Palabras clave:* ciclohexapeptidos; Macrociclos

*Áreas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Química Medicinal

## Proyectos

2015 - Actual

*Título:* Química Farmacéutica, *Tipo de participación:* Integrante del Equipo, *Descripción:* Nuevos fármacos antiparasitarios son necesarios con urgencia para el tratamiento y control de enfermedades tales como helmintiasis, enfermedad de Chagas, malaria y enfermedad del sueño entre otras. Alrededor del 70 % de los fármacos de uso clínico que ingresan al mercado son productos naturales, derivados o inspirados en éstos. Dentro de estos, las estructuras aisladas de productos marinos son sorprendentemente distintas a las de origen terrestre, presumiblemente debido a las distintas propiedades físicas y fisicoquímicas del entorno. Estos productos son intrínsecamente bioactivos y por lo tanto se los considera potenciales fármacos. Un desafío de la Química Farmacéutica es la obtención de análogos simplificados de productos naturales con actividad biológica. En esta simplificación molecular se destaca la evaluación de dominios parciales ó fragmentos de los productos naturales y la sustitución de un isómero por otro (grupo funcional, heterociclo). Una segunda estrategia para la obtención de moléculas líderes es la síntesis de fragmentos que pueden ensamblarse para potenciar su actividad. En esta estrategia se plantea utilizar fragmentos activos que puedan actuar sobre una misma diana farmacológica por más de un mecanismo de acción o en más de un sitio de unión. Nuestro grupo ha desarrollado un programa de síntesis, simplificación molecular y evaluación antiparasitaria y citotóxica en líneas tumorales empleando como modelos productos naturales entre otros a los Bengazoles, Mycotiazol, Myxotiazol y Cystotiazol, Phorboxazole A y B, Hennoxazoles, Scleritodermina A y Aerucyclamidas. Con el grado de conocimiento alcanzado hasta el momento, en este proyecto se seguirá trabajando en la construcción de diversidad molecular, mediante aproximaciones sintéticas convergentes, que utilicen los sub-sistemas previamente sintetizados. La síntesis guiada por un target es una poderosa herramienta de la Química Medicinal. En nuestro grupo se ha estado trabajando en

la síntesis de potenciales inhibidores enzimáticos. En este proyecto, Se prepararán potenciales inhibidores de las metalobetalactamasas (MBLs) y de la Tiorredoxina Glutatio Reductasa (TGR). El objetivo general de este proyecto es aplicar una estrategia sintética que nos permita obtener i) análogos a productos naturales y sus fragmentos claves ii) potenciales inhibidores enzimáticos. Se realizarán los estudios de actividades antihelmínticas, citotóxicas, de inhibición de MBLs, de TGR, antitripanosómica y antimalárica, aplicando ciclos de Química Medicinal para la optimización de la/s misma/s. En los casos exitosos se programará la síntesis a mayor escala. El desarrollo de los procesos de producción de fármacos y otros compuestos biológicamente activos tanto a escala del multigramo como industrial es otro de los campos de trabajo que se llevarán a cabo en este proyecto. Las líneas de investigación programadas son las siguientes: i) Síntesis de análogos de Neopeltolide. ii) Síntesis de nuevos compuestos híbridos iii) Síntesis de macrociclos azólicos y no azólicos iv) Síntesis de análogos a Bacillamidas v) Síntesis de análogos a Argyrina vi) Preparación de biciclos fusionados de cinco miembros como inhibidores de MBLs vii) Síntesis de nuevas estructuras tiazolidin-1,4-tiacepinas como inhibidores de TGR. viii) Evaluación biológica ix) Síntesis a escala piloto o escala de producción de productos biológicamente activos

*Tipo:* Investigación

*Alumnos:* 2(Maestría/Magister), 1(Doctorado)

*Equipo:* Gloria Serra(Responsable); Eduardo Manta(Responsable); Graciela Mahler(Integrante)

*Financiadores:* Comisión Sectorial de Investigación Científica - UDeLaR / Apoyo financiero

*Palabras clave:* antiparasitarios; antichagásicos

*Areas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Química Medicinal

2008 - 2009

*Título:* Síntesis de heterociclos análogos a productos naturales como potenciales quimioterápicos, *Tipo de participación:* Integrante del Equipo, *Descripción:* Los anillos de oxazol y tiazol 2,4-disustituídos son estructuras que aparecen con asiduidad en productos naturales de origen marino. La actividad biológica demostrada por ciertos metabolitos marinos bioactivos, derivados de dichas estructuras acopladas a restos cicloetéricos, cadenas hidroxiladas y/o alquénicas, han centrado nuestro interés. Ejemplos de estas estructuras son los Bengazoles, el Myxotiazol, Cystotiazol y los Hennoxazoles. En particular los sistemas (2,4')-bisheterociclos han mostrando interesantes actividades biológicas, nuestro grupo de trabajo presenta una gran experiencia en la obtención de este tipo de compuestos. Por lo que se planteó como objetivo de trabajo la obtención de una serie de (2,4')-bisheterociclos y su evaluación citotóxica en líneas tumorales. Dentro de las metodologías utilizadas se encuentran: \_formación de enlaces amida utilizando diversos agentes acoplantes (DCC, HBTU) \_ciclodeshidrataciones de beta-hidroxiámidas y beta-hidroxitioamidas para la obtención de oxazolininas y tiazolininas utilizando agentes como DAST. \_oxidación de oxazolininas y tiazolininas utilizando BrCCl<sub>3</sub>/DBU como agente oxidante \_aplicación de síntesis de Hantzsch para la obtención de oxazoles, tiazoles y bisheterociclos.

*Tipo:* Investigación

*Alumnos:* 1(Pregrado),

*Equipo:* Gloria Serra(Responsable); Laura Scarone(Integrante)

*Financiadores:* Programa de Desarrollo de las Ciencias Básicas / Apoyo financiero

*Palabras clave:* heterocycles; Hantzsch, cyclodehydration-oxidation

*Areas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Síntesis Orgánica

2009 - 2012

*Título:* Síntesis de fragmentos claves y estructuras análogas a Aerucyclamidas como potenciales quimioterápicos, *Tipo de participación:* Integrante del Equipo, *Descripción:* Desde hace algunos años, nuestro grupo viene desarrollando un programa general de síntesis y evaluación biológica de análogos a productos naturales marinos que contienen heterociclos. Recientemente se han aislado de la cianobacteria *Microcystis aeruginosa* PCC 7806, las macrolactamas Aerucyclamidas A, B, C y D. Se destaca la presencia en todas ellas, de los heterociclos 5-metil-oxazolina y tiazol y además un tercer anillo que puede variar de una a otra: tiazol, oxazol ó tiazolinina. Estos heterociclos están unidos por diferentes restos aminoácídicos entre sí: L-Gly, L-Ala, L-Ile, D-allo-Ile ó L-Met. De la evaluación biológica de estos productos, se encontró que la Aerucyclamida B, que presenta dos anillos de tiazol, mostró una actividad submicromolar (0.7  $\mu$ M) selectiva para *P. falciparum*, mientras que Aerucyclamida C, que contiene un tiazol y un oxazol, resultó ser el más activo frente a *T. brucei* (9.2  $\mu$ M). Dada la urgencia en la investigación de nuevos antiparasitarios para el tratamiento y control de enfermedades tales como malaria, leishmaniasis, enfermedad del sueño, enfermedad de Chagas, helmintiasis, etc., nos hemos propuesto como objetivo general, aplicar una estrategia sintética que nos permita obtener análogos a las Aerucyclamidas con variaciones en los heterociclos y en los restos aminoácídicos que los unen, así como también fragmentos claves para la construcción de estos polipéptidos. Posteriormente se realizarán los estudios de sus potenciales actividades: antihelmínticas sobre *Nippostrongylus brasiliensis*, citotóxicas sobre líneas tumorales humanas, antitripanosómicas contra *Tripanosoma cruzi* y *Tripanosoma brucei*, antimalárica contra *Plasmodium falciparum* y antileishmanicidas contra *Leishmania donovani*

*Tipo:* Investigación

*Alumnos:* 1(Doctorado)

*Equipo:* Gloria Serra(Responsable); Fernando Albericio(Integrante); Simon Croft(Integrante); Silvia Dematteis Fernandez(Integrante); Stella Peña(Integrante)

*Financiadores:* Agencia Nacional de Investigación e Innovación / Apoyo financiero

*Palabras clave:* Macrociclos; Solid Phase Peptide Synthesis; heterocycles; Aerucyclamidas; hexapéptidos

*Areas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Química Medicinal

2011 - 2014

*Título:* Síntesis y evaluación biológica de potenciales quimioterápicos , *Tipo de participación:* Integrante del Equipo, *Descripción:* Proyecto del Grupo de Química Farmacéutica donde los distintos profesores integrantes: Manta, Davyt, Mahler, Scarone y Serra dirigen investigaciones con becarios o estudiantes de posgrado a su cargo.

*Tipo:* Investigación

*Alumnos:* 2(Maestría/Magister), 3(Doctorado)

*Equipo:* Gloria Serra(Responsable); Laura Scarone(Integrante); Eduardo Manta(Responsable); Graciela Mahler(Integrante); Danilo Davyt(Integrante); Verónica Martínez(Integrante); Cecilia Saiz(Integrante); Chiara Pizzo(Integrante); Guillermo Valdomir(Integrante); Catherine Fagundez(Integrante); Valerie Castillo(Integrante)

*Financiadores:* Comisión Sectorial de Investigación Científica - UDeLaR / Apoyo financiero

*Palabras clave:* Heterociclos; Quimioterápicos; síntesis orgánica; Productos Naturales Marinos

*Áreas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Química Farmacéutica

2012 - 2015

*Título:* Síntesis de nuevos quimioterápicos análogos a Aeruciclamidas, *Tipo de participación:* Coordinador o Responsable, *Descripción:* Desde hace algunos años, el grupo de Química Farmacéutica, FQ, UdeLaR, viene desarrollando un programa general de síntesis y evaluación biológica de análogos a productos naturales marinos. Dado el interés creciente en la búsqueda de compuestos con actividad antiparasitaria, nos hemos enfocado en las Aeruciclamidas, las cuales han sido recientemente aisladas de la cianobacteria *Microcystis aeruginosa* PCC 7806. De la evaluación biológica de estos productos, se encontró que la Aeruciclamida B, que mostró una actividad submicromolar (0.7  $\mu\text{M}$ ) selectiva para *P. falciparum*, mientras que Aeruciclamida C, resultó ser el más activo frente a *T. brucei* (9.2  $\mu\text{M}$ ). Dado que nuevos fármacos antiparasitarios son necesarios con urgencia para el tratamiento y control de enfermedades tales como malaria, leishmaniasis, enfermedad del sueño, enfermedad de Chagas, helmintiasis; nos enfocaremos en la síntesis de análogos a dichos productos naturales y en el estudio de sus potenciales actividades. Para ello, se sintetizarán heterociclos del tipo tia/oxazol y tia/oxazolininas, que se acoplarán para formar bis y tris heterociclos. Los compuestos tris-heterocíclicos serán macrociclados con el fin de obtener los respectivos macrocíclicos análogos a Aeruciclamidas. A su vez, se empleará la metodología de síntesis de péptidos en fase sólida para obtener hexapéptidos que serán macrociclados. Las actividades biológicas de los productos obtenidos serán evaluadas contra *Nippostrongylus brasiliensis*, *Tripanosoma brucei*, *Plasmodium falciparum*. A su vez se estudiará su citotoxicidad in vitro sobre líneas tumorales humanas.

*Tipo:* Investigación

*Alumnos:* 1(Doctorado)

*Equipo:* Gloria Serra(Integrante); Laura Scarone(Integrante); Simon Croft(Integrante); Andrea Medeiros(Integrante); Marcelo Comini(Integrante); Jenny Saldaña(Integrante)

*Financiadores:* Agencia Nacional de Investigación e Innovación / Apoyo financiero

*Palabras clave:* macrocycles; Aeruciclamidas; SPPS; thiazol; Oxazoles

*Áreas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Química Medicinal

2011 - 2015

*Título:* "Síntesis y evaluación biológica de potenciales quimioterápicos", *Tipo de participación:* Integrante del Equipo, *Descripción:* Proyecto del Grupo de Química Farmacéutica. Financiación CSIC

*Tipo:* Investigación

*Alumnos:*

*Equipo:* Gloria Serra(Integrante); Laura Scarone(Integrante); Eduardo Manta(Integrante); Graciela Mahler(Integrante); Verónica Martínez(Integrante); Cecilia Saiz(Integrante); Guillermo Valdomir(Integrante)

*Financiadores:* Comisión Sectorial de Investigación Científica - UDeLaR / Apoyo financiero

*Palabras clave:* Quimioterápicos; Síntesis

*Áreas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Química Medicinal

## Producción científica/tecnológica

Los productos naturales juegan un rol muy importante en el desarrollo de nuevas drogas. Actualmente, alrededor del 60 % de las drogas de uso clínico son productos naturales, derivados o inspirados en éstos, según la revisión de Newman y Cragg para el período 1981-2010. En particular, los productos naturales de origen marino son una fuente importante de nuevos compuestos bioactivos con estructuras muy particulares y atractivas. Si bien, la mayoría de las sustancias de origen marino que pueden ser candidatas a fármacos aún se encuentran en desarrollo preclínico o en etapas clínicas tempranas, algunas ya se encuentran en el mercado. Recientemente he finalizado mi tesis de doctorado: "Síntesis de fragmentos claves y estructuras análogas a Aeruciclamidas como potenciales quimioterápicos" la cual tuvo la dirección de la Dra. Gloria Serra y Dra. Laura Scarone. Poco antes de comenzar con dicho trabajo, cuatro hexapéptidos cíclicos, las Aeruciclamidas A, B, C y D fueron aislados de la cianobacteria *Microcystis aeruginosa* PCC 7806. Estos compuestos nos resultaron interesantes no solo por sus complejas estructuras químicas sino también por los interesantes resultados de su evaluación biológica en *Plasmodium falciparum* K1 y *Tripanosoma brucei*. Aeruciclamida B, mostró una actividad submicromolar selectiva para *P. falciparum*, mientras que Aeruciclamida C, resultó ser el más activo frente a *T.*

brucei. A lo largo del trabajo de investigación del doctorado se sintetizaron doce macrociclos análogos a Aeruciclamidas. Los análogos con tres unidades azólicas fueron preparados siguiendo una metodología sintética convergente, partiendo de unidades bloque heterocíclicas; llevando a cabo la reacción de macrociclación como último paso. Los análogos no azólicas, se obtuvieron macrociclado cuatro hexapéptidos obtenidos en una pasantía realizada en el Parque Científico de Barcelona. A lo largo de dicha pasantía se adquirieron conocimientos y experiencia en la metodología de síntesis de péptidos en fase sólida (SPPS), lo que permitió instalar un laboratorio de SPPS en nuestra infraestructura edilicia. Se sintetizaron nuevos hexapéptidos en nuestro nuevo laboratorio de SPPS y estos fueron posteriormente macrociclados. También se realizó la primer síntesis total del producto natural Aeruciclamida B y se confirmó la estructura propuesta para el mismo. Se realizaron ensayos de actividad antimalárica, antitrypanosomal y de citotoxicidad sobre macrófagos murinos de los principales productos obtenidos. Los doce macrociclos análogos a Aeruciclamidas se obtuvieron con buenos rendimientos. La evaluación biológica contra el *P. falciparum* y *T. brucei brucei* mostró resultados prometedores y buenos índices de selectividad (SI = EC50 macrófagos/ EC50 parásitos).

## Producción bibliográfica

### Artículos publicados

#### Arbitrados

Completo

S. PEÑA; L. SCARONE; G. SERRA

*Macrocycles as potential therapeutic agents in neglected diseases* . *Future Medicinal Chemistry (E)*, v.: 7 3, p.: 355 - 382, 2015

*Palabras clave:* *Macrociclos; anti-tripanosoma; anti-leishmania*

*Areas del conocimiento:* *Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Química Medicinal*

*ISSN:* 17568927 ; *DOI:* 10.4155/fmc.14.133

<http://www.future-science.com/doi/abs/10.4155/fmc.14.133>



Completo

I. IVANA; G. VALDOMIR; V. MARTINEZ; C. PIZZO; S. PEÑA; J. FRANCO; V. CASTILLO; L. SCARONE; G. MAHLER

Trabajando en el laboratorio de química farmacéutica: video tutorial sobre la manipulación en atmósfera inerte. *Anuario Latinoamericano de Educación en Química*, v.: 1 30, p.: 5 - 9, 2015

*Palabras clave:* Trabajo en Atmósfera inerte

*Areas del conocimiento:* *Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Educación en Química*

*Medio de divulgación:* Papel ; *ISSN:* 0328087X



Completo

S. PEÑA; C. FAGUNDEZ; A. MEDEIROS; M. COMINI; L. SCARONE; D. SELLANES; E. MANTA; J. TULLA-PUCHE; F. ALBERICIO; L. STEWART; V. YARDLE; G. SERRA

*Synthesis of cyclohexapeptides as antimalarial and anti-trypanosomal agents. Medicinal Chemistry Communications*, v.: 5, p.: 1309 - 1316, 2014

*Palabras clave:* *ciclohexapeptides; antimalarial; antitrypanosomal; Solid Phase Peptide Synthesis*

*Areas del conocimiento:* *Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Química Medicinal*

*Medio de divulgación:* Internet ; *ISSN:* 20402511 ; *DOI:* 10.1039/C4MD00135D

<http://pubs.rsc.org/en/Content/ArticleLanding/2014/MD/c4md00135d#ldivAbstract>

*Azolic and non-azolic cyclohexapeptides were obtained and/or evaluated as promising antimalarial and/or anti-trypanosomal agents.*





Completo

S. PEÑA; L. SCARONE; E. MANTA; G. SERRA

First Total Synthesis of Aerucyclamide B. *Tetrahedron Letters*, v.: 54, p.: 2806 - 2808, 2013

*Palabras clave:* Aerucyclamides; macrocycles; Hexacyclopeptide

*Areas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Química Medicinal

*Medio de divulgación:* Internet ; ISSN: 00404039 ; DOI: 10.1016/j.tetlet.2013.03.060

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0040403913004620>

The first total synthesis of the antimalarial aerucyclamide B has been achieved in 9% overall yield. Two thiazoles and a dipeptide were used to prepare two open precursors of cyclo-Gly-l-allo-Thr-l-Ile-Thz-d-allo-Ile-Thz. Cyclodehydration with Deoxo-Fluor of the &#946;-hydroxyamide present in the macrocycle, rendered aerucyclamide B (67%) and an unexpected fluorous derivative (28%).



SCOPUS



Completo

S. PEÑA; L. SCARONE; E. MANTA; L. STEWART; V. YARDLE; S. CROFT; G. SERRA

Synthesis of a *Microcystis aeruginosa* predicted metabolite with antimalarial activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, v.: 22, p.: 4994 - 4997, 2012

*Palabras clave:* Hexacyclopeptide; Macrocyclization; Oxa/thiazole; antimalarial

*Areas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Química Medicinal

*Medio de divulgación:* Internet ; ISSN: 0960894X ; DOI: 10.1016/j.bmcl.2012.06.028

<http://www.malarianexus.com/articles/synthesis-of-a-microcystis-aeruginosa-predicted-metabolite-with/>

The synthesis of a *Microcystis aeruginosa* predicted metabolite analog of aerucyclamide B was performed. This hexacyclopeptide was obtained from three heterocyclic building blocks by a convergent macrocycle assembly methodology. The compound exhibited good *in vitro* antiplasmodial activity (IC50: 0.18 microM, K1, chloroquine resistant strain). Due to the biological activity, this compound represents a 'hit' on *Medicinal Chemistry*, so it has been highlighted as a Feature Article on the recently re-launched Malaria Nexus website (<http://www.malarianexus.com/>).



SCOPUS



Completo

S. PEÑA; L. SCARONE; A. MEDEIROS; M. COMINI; E. MANTA; G. SERRA

Synthesis of precursors and macrocycle analogs of aerucyclamides as anti-trypanosomal agents. *Medicinal Chemistry Communications*, v.: 3, p.: 1443 - 1448, 2012

*Palabras clave:* Aerucyclamidas; Antitrypanosomal; macrocycles

*Areas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Química Medicinal

*Medio de divulgación:* Internet ; ISSN: 20402511 ; DOI: 10.1039/C2MD20218B.

<http://pubs.rsc.org/en/journals/articlecollectionlanding?sercode=md&themeid=23c31e83-c187-46f3-a0c2-a0420bd166f6&journalname=medchemcomm>

Este artículo a sido seleccionado por la Royal Society of Chemistry para ser publicado en 'The space in-between small molecules and biologicals'. 'Drugs in Middle Space' is MedChemComm's latest web themed collection. Guest-Edited by Drs Nick Terrett (Ensemble Therapeutics) and David Rees (Astex Pharmaceuticals), the collection is covering important findings and advances in the field of non-traditional drug molecules that occupy the 'middle space' between 'Rule of 5' compliant small molecules and biologicals. With this email we are delighted to inform you that your recent MedChemComm article, 'Synthesis of precursors and macrocycle analogs of aerucyclamides as anti-trypanosomal agents', was selected by the guest editors to feature in this growing collection, due to its timeliness and relevance to the theme. <http://pubs.rsc.org/en/journals/articlecollectionlanding?sercode=md&themeid=23c31e83-c187-46f3-a0c2-a0420bd166f6&journalname=medchemcomm>

SCOPUS



Completo

S. PEÑA; V. CASTILLO; C. FAGUNDEZ; C. PIZZO; V. MARTINEZ; C. SAIZ; L. SCARONE; G. MAHLER

Síntesis asistida por microondas de 5-(4-metoxibencil)-tiazolidin-2,4-diona: precursor común de glitazonas antidiabéticas. *Aldeq - Anuario Latinoamericano de Educación Química*, v.: 27, p.: 161 - 161, 2012

*Palabras clave:* Tiazolidinona; Microondas

*Areas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Química Farmacéutica

*Medio de divulgación:* Papel ; ISSN: 0328087X





aeruginosa PCC 7806 by Gademann and coworkers. Aerucyclamide B, displays potent and selective antiplasmodial activity against *P. falciparum* k1 (IC<sub>50</sub> = 0.7 μM) and aerucyclamide C is the most active against *T. brucei rhodesiense* (IC<sub>50</sub> = 9.2 μM). As part of our search for antiparasitic agents, in the present work we report the total synthesis of Aerucyclamide B and the synthesis of antiparasitic cyclohexapeptides analogs. Some of the obtained products show enhanced activity compared with aerucyclamides.

#### Resumen

S. PEÑA; G. SERRA; L. SCARONE; E. MANTA; F. ALBERICIO; J. TULLA-PUCHE; L. STEWART; V. YARDLE; M. COMINI; A. MEDEIROS

Synthesis of Aerucyclamide Analogues with Antimalarial or Antitrypanosomal Activity , 2012

*Evento:* Internacional , EFMC - ISMC 2012 (International Symposium on Medicinal Chemistry) , Berlin , 2012

*Anales/Proceedings:* ChemMedChemArbitrado: SI

*Palabras clave:* Aerucyclamidas; macrocycles; antimalarial; Antitrypanosomal

*Areas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Química Medicinal

*Medio de divulgación:* Papel;

*Financiación/Cooperación:* Agencia Nacional de Investigación e Innovación / Apoyo financiero

#### Resumen

S. PEÑA; L. SCARONE; G. SERRA

Towards the Total Synthesis of Aerucyclamide B , 2011

*Evento:* Internacional , Brazilian Meeting on Organic Synthesis 14th edition (BMOS) , Brasilia , 2013

*Anales/Proceedings:* Blucher Chemistry Proceedings

*Palabras clave:* heterocycles; macrocycles; antimalarial

*Areas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica

*Medio de divulgación:* Internet; ISSN/ISBN: 2318-4043;

<http://dx.doi.org/10.5151/chempro-14bmos-R0068-1>

Aerucyclamides A, B, C and D were isolated from the cyanobacteria *Microcystis aeruginosa* PCC 7806.1 Aerucyclamide B, shows the highest biological activity of the four against *Plasmodium falciparum*. This compound class encompasses hexacyclopeptides alternating in hydrophobic and hydrophilic (Ser, Thr, and Cys) amino acids. The side chains of these polar amino acids are heterocyclized to form oxazole or thiazole rings or their reduced derivatives. As part of our search for antiparasitic agents, in the present work we report the results towards the total synthesis of Aerucyclamide B.

#### Resumen

G. SERRA; S. PEÑA; L. SCARONE

Synthesis of a Macrocyclic Marine Natural Product Analog , 2011

*Evento:* Internacional , Brazilian Meeting on Organic Synthesis 14th edition (BMOS) , Brasilia , 2011

*Palabras clave:* macrocycles; heterocycles; Natural Marine Products

*Areas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica

*Medio de divulgación:* Papel;

Agencia Nacional de Investigación e Innovación / Apoyo financiero; Programa de Desarrollo de las Ciencias

#### Básicas / Otra

Marine natural products Aerucyclamide B and Dendroamide A, are bioactive hexacyclopeptides alternating in hydrophobic and hydrophilic (Thr and Cys) amino acids. The side chains of these polar amino acids are heterocyclized to form azole rings. The oxidation state of heterocyclic rings can enforce different conformations on macrocycles and this has been shown to result in very different affinities for metal ions and consequently different biological activity. As part of our search for candidates for antiparasitic new drugs, we embarked on the synthesis of macrocycles analogs of these marine natural products. In the present work, we present the synthesis of a macrocycles similar to these compounds which is more stable, cheaper and easier to prepare than Aerucyclamides.

#### Resumen

S. PEÑA; L. SCARONE; J. TULLA-PUCHE; F. ALBERICIO; G. SERRA

Síntesis en fase sólida de intermediarios claves para la obtención de análogos de aerucyclamidas , 2011

*Evento:* Nacional , Segundo Encuentro Nacional de Ciencias Química - ENAQUI , Montevideo , 2011

*Palabras clave:* Solid Phase Peptide Synthesis; Aerucyclamidas; hexapéptidos

*Areas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Química Medicinal

*Medio de divulgación:* Papel;

Agencia Nacional de Investigación e Innovación / Apoyo financiero; Programa de Desarrollo de las Ciencias

#### Básicas / Cooperación

En este resumen se presenta el trabajo realizado durante la pasantía de investigación en el Institut de Resercha Biomédica (IRB) en el Parque Científico de Barcelona durante el período Junio-Julio de 2011.



Tesis/Monografía de grado

Estudio de metodologías de obtención de 1, 3 oxa(tia)zoles y su aplicación en la síntesis de análogos a productos naturales bioactivos , 2012

Nombre del orientado: Catherine Fagundez

Facultad de Química - UDeLaR , Uruguay , Licenciatura en Química

Palabras clave: Tiazoles; Oxazoles

Áreas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Síntesis

País/Idioma: Uruguay/Español

## Otros datos relevantes

### Premios y títulos

2011 Premio a mejor poster presentado en el 2do ENAQU (Nacional) ENAQUI - 2do Encuentro Nacional de Química  
Premio uno de los 10 mejores posters presentados en el 2do Encuentro Nacional de Química organizado por PEDECIBA

2012 Beca Maestría (Nacional) ANII

Beca de Maestría otorgada por ANII durante el período marzo 2012 - agosto 2012

2010 Beca CSIC 2do llamado a Pasantías en el Exterior 2010 (Internacional) CSIC

Durante la estancia de investigación realizada en el Parque Científico de Barcelona, en el Instituto de Investigación en Biomedicina (IRB) se trabajó en el grupo de investigación de Fernando Àlbericio bajo la dirección del mismo y de la Dra. Mercedes Álvarez. La experiencia de trabajo fue muy enriquecedora dado que se emplearon técnicas y equipos novedosos. Se trabajó en la síntesis de péptidos en fase sólida la cual fue llevada a cabo tanto de forma manual, lo que incluyó una capacitación personal para poder realizar la misma; y de forma automática lo que permitió trabajar con equipos innovadores en el área.

2010 2do llamado 2010 - PROYECTO 720 - CONVENIOS CON CONTRAPARTIDA (Nacional) UdeLaR

Beca Programa 720 - Contrapartida de Convenios Segundo semestre de 2010. La Oficina de Relaciones Internacionales de la UdeLaR informó que había sido seleccionada para realizar una pasantía por el convenio Universidad de Barcelona-UdeLaR en el Institute for Research in Biomedicina - Parc Científic de Barcelona. Se renunció a la misma por haber obtenido la Beca CSIC Pasantías 2010.

2013 Beca Doctorado (Nacional) ANII

Puesto número uno en el ranking de las becas de doctorado nacionales en áreas estratégicas

2013 Beca otorgada por ACS (American Chemical Society) para asistir a la 11th Annual ACS Summer School of Green Chemistry and Sustainable Energy (Internacional) ACS

Beca otorgada por ACS (American Chemical Society) para asistir a la 11th Annual ACS Summer School of Green Chemistry and Sustainable Energy, en Colorado School of Mines, Golden, CO, USA.

2013 Beca para asistir a la ESPCA - São Pablo Advanced School on Bioorganic Chemistry (Internacional) FAPESP - São Paulo State's Research Foundation

Beca para asistir a la ESPCA - São Pablo Advanced School on Bioorganic Chemistry otorgada por FAPESP - São Paulo State's Research Foundation. Del 30 de junio al 5 de Julio en la UNESP, Araraquara, SP, Brasil.

2013 Natural Product Reports Poster Prize (Internacional) RSC - Royal Society of Chemistry

Natural Product Reports Poster Prize at the Sao Paulo School of Advanced Science (ESPCA), Araraquara, SP, Brasil. 30th June - 5th July, 2013

2013 Beca para asistir a las XXI Jornadas de Jóvenes Investigadores (Internacional) AUGM

2013 Candidato a Investigador - Sistema Nacional de Investigadores (Nacional) ANII

Desde 2013, formo parte del Sistema Nacional de Investigadores como candidato a investigador

2015 Renovación Candidato a Investigador - SNI (Nacional) ANII

Desde 2013, formo parte del Sistema Nacional de Investigadores como candidato a investigador y en 2015 fui renovada.

2015 Premio en Ciencias Químicas a la mejor tesis de Doctorado (Nacional) PEDECIBA Química

Premio que distingue a la mejor Tesis de Doctorado del Área defendida en los dos últimos 2 años.

2017 67th Lindau Nobel Laureate Meeting (Internacional) Academia Nacional de Ciencias/Lindau Nobel Foundation

La Academia Nacional de Ciencias me seleccionó para participar de este evento. Luego de realizar la aplicación correspondiente fui seleccionada por el comité científico del evento para asistir a dicho evento en la isla de Lindau, Alemania.

### Presentaciones en eventos

Congreso

“Synthesis, antimalarial and anti-trypanosomal evaluation of cyclohexapeptides” , 2015

*Tipo de participación:* Poster, *Carga horaria:* 10

*Referencias adicionales:* Brasil; *Nombre del evento:* 16th Brazilian Meeting on Organic Synthesis (16th BMOS) ; *Nombre de la institución promotora:* Sociedad Brasileira de Química

*Palabras clave:* cyclohexapeptides

*Areas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Química Medicinal

Congreso

“Studies of macrocyclization conditions on several hexapeptides obtained by SPPS” , 2015

*Tipo de participación:* Poster, *Carga horaria:* 24

*Referencias adicionales:* Brasil; *Nombre del evento:* 16th Brazilian Meeting on Organic Synthesis (16th BMOS) ; *Nombre de la institución promotora:* Sociedad Brasileira de Química

*Palabras clave:* macrociclaciones

*Areas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Química Medicinal

Congreso

Estudio de Reacciones de Macrociclación en hexapéptidos obtenidos a partir de SPPS , 2015

*Tipo de participación:* Poster, *Carga horaria:* 24

*Referencias adicionales:* Brasil; *Nombre del evento:* 3er ENAQUI, Montevideo, Uruguay;

*Palabras clave:* macrociclaciones; SPPS

*Areas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Química Medicinal

Congreso

“Macrocyclic analogs of natural products as promising antimalarial and anti-trypanosomal agents: synthesis and biological evaluation” , 2014

*Tipo de participación:* Expositor oral, *Carga horaria:* 2

*Referencias adicionales:* Estados Unidos; *Nombre del evento:* Drug Discovery Chemistry;

*Palabras clave:* antitrypanosomicos; Antimalaricos

*Areas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Química Medicinal

Macrocyclic Analogs of Natural Products as Promising Antimalarial and Anti-Trypanosomal Agents: Synthesis and Biological Evaluation  
Gloria Serra  
Gloria Serra, Ph.D., Professor, Medicinal Chemistry, Organic Chemistry, Facultad de Química, Universidad de la República  
Azolic and non-azolic cyclohexapeptides analogs of antimalarial and/or antitrypanosomal natural products were obtained in very good yields combining solid-phase peptide synthesis and solution synthesis. Seven of the synthesized macrocycles showed submicromolar EC<sub>50</sub> against *Plasmodium falciparum* K1 and a high selectivity (SI > 125) for the parasite. In addition, five compounds displayed low micromolar EC<sub>50</sub> against *T. brucei* and good selectivity. Interestingly, several cyclohexapeptides exhibited satisfactory mutual anti-parasitic activities.

Congreso

First Total Synthesis of Aerucyclamide B and Antiparasitic Macrocyclic Analogs , 2013

*Tipo de participación:* Poster, *Carga horaria:* 40

*Referencias adicionales:* Brasil; *Nombre del evento:* ESPCA – 2nd São Paulo Advanced School on Bioorganic Chemistry;

*Areas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Química Medicinal

The São Paulo School of Advanced Science (ESPCA) is a program of São Paulo State's Research Foundation (FAPESP) that offers short courses on advanced science and technology to contribute to the academic development of the participants and to create a magnet for world-class scientific talents in the state of São Paulo. The ESPCA-Chemistry 2013 is organized by São Paulo State University (UNESP), coordinated by Prof. Vanderlan Bolzani and supported by FAPESP. All ESPCA's speakers are highly qualified scientists and leaders in their fields, including several invited foreign scientists. 100 students from all over the World will be selected to receive financial support from FAPESP. The theme of this school will be Bioorganic Chemistry, involving aspects of natural products, medicinal chemistry, synthesis and spectroscopic methods.

Congreso

Solid Phase Peptide Synthesis of Key Intermediates for the Preparation of Aerucyclamides Analogs , 2013

*Tipo de participación:* Poster, *Carga horaria:* 30

*Referencias adicionales:* Estados Unidos; *Nombre del evento:* 11th Annual ACS Summer School of Green Chemistry and Sustainable Energy;

Congreso

Primera Síntesis Total de Aeruciclámida B. Síntesis de macrociclos análogos a Aeruciclámidas con potenciales actividades antimalárica y antitripanosómica , 2013

*Tipo de participación:* Poster,

*Referencias adicionales:* Argentina; *Nombre del evento:* XXI Jornadas de Jóvenes Investigadores; *Nombre de la institución promotora:* AUGM

Congreso

Síntesis de Macrociclos Análogos a Aeruciclamidas como Potenciales Antimaláricos y Anti-tripanosómicos , 2013

*Tipo de participación:* Expositor oral,

*Referencias adicionales:* Uruguay; *Nombre del evento:* 3er Encuentro Nacional de Ciencias Químicas ENAQUI 3.0; *Nombre de la institución promotora:* PEDECIBA

*Palabras clave:* Aeruciclamidas; Antimalaricos; Macrociclos; antitrypanosomicos

*Areas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Síntesis Orgánica

Trabajo seleccionado para ser presentado en formato oral

Congreso

First Total Synthesis of Aerucylamide B and Macrocycle Analogs as Antimalarial and Anti-trypanosomal Agents , 2013

*Tipo de participación:* Expositor oral,

*Referencias adicionales:* Brasil; *Nombre del evento:* 15th BMOS;

*Areas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Síntesis Orgánica

El trabajo fue seleccionado para ser expuesto en formato 'flash presentation' en el 15th Brazilian Meeting on Organic Chemistry, idioma ingles. Este congreso es uno de los mas importantes de la región.

Congreso

First Total Synthesis of Aerucylamide B and Macrocycle Analogs as Antimalarial and Anti-trypanosomal Agents , 2013

*Tipo de participación:* Poster,

*Referencias adicionales:* Brasil; *Nombre del evento:* 15th BMOS;

*Palabras clave:* Aeruciclamidas; Antimalaricos; antitrypanosomicos

*Areas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Síntesis Orgánica

Congreso

Synthesis, Antimalarial and Anti-Trypanosomal Evaluation of Macrocyclic Analogs of Natural Products , 2013

*Tipo de participación:* Expositor oral,

*Referencias adicionales:* China; *Nombre del evento:* International Congress of Medicchem 2013, Haikou, China; *Nombre de la institución promotora:* BIT Your Think Tank

*Palabras clave:* Antimalaricos; antitrypanosomicos; Macrociclos; natural products

Charla presentada por la Dra. Gloria Serra (Directora de Tesis) quien fue invitada por el comité organizador.

Congreso

Synthesis of Aerucyclamides Analogs with Antimalarial or Antitrypanosomal Activity , 2012

*Tipo de participación:* Poster,

*Referencias adicionales:* Alemania; *Nombre del evento:* EFMC-ISMIC 2012 ; *Nombre de la institución promotora:* European Federation for Medicinal Chemistry (EFMC).

*Palabras clave:* Aerucyclamidas; macrocycles; antimalarial; Antitrypanosomal

*Areas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Química Medicinal

As part of our search for candidates for antiparasitic new drugs, we embarked in the synthesis and biological evaluation of macrocycles analogs of aerucyclamides

Congreso

Synthesis of Azole Cyclopeptides Analogs of Aerucyclamides as Antimalarial or Antitrypanosomal Agents , 2012

*Tipo de participación:* Expositor oral,

*Referencias adicionales:* Brasil; *Nombre del evento:* The 6th Brazilian Symposium on Medicinal Chemistry;

*Palabras clave:* Aerucyclamidas; antimalarial; Antitrypanosomal; Ciclopeptidos

*Areas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Química Medicinal

Exposición oral realizada por mi tutora de tesis, Dra. Gloria Serra en el congreso Brazilian Medicinal Chemistry 2012. En dicha exposición oral se presentaron los resultados alcanzados hasta el momento; los macrociclos peptídicos sintetizados y su evaluación biológica antimalárica y antitripanocida.

Congreso

Synthesis, Antimalarial and Anti-Trypanosomal Evaluation of Aerucyclamides analogues , 2012

*Tipo de participación:* Otros,

*Referencias adicionales:* Brasil; *Nombre del evento:* 6th Brazilian Symposium on Medicinal Chemistry;

*Palabras clave:* Aerucyclamides; antimalarial; Anti-trypanosomal activity

*Areas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Química Medicinal

Mi tutora de tesis Gloria Serra fue conferencista en el BrazMedChem 2012, donde presentó los últimos resultados de mi tesis de posgrado.

Congreso

Synthesis of a Macrocyclic Marine Natural Product Analog , 2011

*Tipo de participación:* Poster,

*Referencias adicionales:* Brasil; *Nombre del evento:* 14th Braziliam Meeting on Ogrganic Chemistry; *Nombre de la institución promotora:* Brazilian Chemical Society

Marine natural products Aerucyclamide B and Dendroamide A, are bioactive hexacyclopeptides alternating in hydrophobic and hydrophilic (Thr and Cys) amino acids. The side chains of these polar amino acids are heterocyclized to form azole rings. The oxidation state of heterocyclic rings can enforce different conformations on macrocycles and this has been shown to result in very different affinities for metal ions and consequently different biological activity. As part of our search for candidates for antiparasitic new drugs, we embarked in the synthesis of macrocycles analogs of these marine natural products. In the present work, we present the synthesis of a macrocycle which is more stable, cheaper and easier to prepare than Aerucyclamides.

Congreso

Towards the Total Synthesis of Aerucyclamide B , 2011

*Tipo de participación:* Poster,

*Referencias adicionales:* Brasil; *Nombre del evento:* Braziliam Meeting on Ogrganic Chemistry;

Aerucyclamides A, B, C and D were isolated from the cyanobacteria *Microcystis aeruginosa* PCC 7806. Aerucyclamide B, shows the highest biological activity of the four against *Plasmodium falciparum*. This compound class encompasses hexacyclopeptides alternating in hydrophobic and hydrophilic (Ser, Thr, and Cys) amino acids. The side chains of these polar amino acids are heterocyclized to form oxazole or thiazole rings or their reduced derivatives. As part of our search for antiparasitic agents, in the present work we report the results towards the total synthesis of Aerucyclamide B.

Congreso

Síntesis en Fase Sólida de Intermediarios Claves para la Obtención de Análogos de Aeruciclamidas , 2011

*Tipo de participación:* Poster,

*Referencias adicionales:* Uruguay; *Nombre del evento:* ENAQUI - Encuentro Nacional de Estudiantes de Química; *Nombre de la institución promotora:* PEDECIBA

*Palabras clave:* Solid Phase Peptide Synthesis; peptides

*Areas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Química Medicinal

En este trabajo se presenta la síntesis de hexapeptidos precursores de análogos a dichos productos naturales. Dichos hexapeptidos fueron realizados durante mi pasantía en el IRB-PCB (período junio-julio 2010). Se utilizó como metodología la síntesis de péptidos en fase sólida (SPPS), destacándose como los altos rendimientos obtenidos y el menor tiempo empleado. Para los análogos de Aeruciclamidas A y D se sintetiza previamente el tiazol Fmoc-Gly-(Thz)-OH.

Congreso

Total Synthesis of Aeruginazole A , 2011

*Tipo de participación:* Poster,

*Referencias adicionales:* Grecia; *Nombre del evento:* 17th European Symposium of Organic Chemistry; *Nombre de la institución promotora:* Division of Organic Chemistry, Department of Chemistry of the University of Crete

*Palabras clave:* Aeruginazole A; Solid Phase Peptide Synthesis; heterocycles

*Areas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Química Orgánica

Congreso

Approach To The Synthesis Of Aerucyclamides Analogos As Potential Antiparasitic Drugs , 2010

*Tipo de participación:* Poster,

*Referencias adicionales:* Bélgica; *Nombre del evento:* International Symposium on Medicinal Chemistry ISMC 2010; *Nombre de la institución promotora:* European Federation of Medicinal Chemistry

*Palabras clave:* Heterociclos; Aerucyclamidas; Péptidos; Macrociclos

*Areas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Química Medicinal

Seminario

Synthesis of Marine Natural Product Analogs , 2011

*Tipo de participación:* Otros,

*Referencias adicionales:* Brasil; *Nombre del evento:* Seminario de Química Orgánica; *Nombre de la institución promotora:* Instituto de Química - UNICAMP

*Palabras clave:* Marine Natural Products; Synthesis; heterocycles

*Areas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Química Medicinal

Seminario dictado por la Dra. Gloria Serra acerca de los avances del posgrado de la postulante

Simposio

Productos Naturales Marinos como Modelos para el Desarrollo de Potenciales Fármacos. Síntesis y Evaluación Biológica de Macrociclos. , 2011

*Tipo de participación:* Otros,

*Referencias adicionales:* Uruguay; *Nombre del evento:* ENAQUI - Encuentro Nacional de Estudiantes de Química; *Nombre de la institución promotora:* PEDECIBA

*Palabras clave:* Aerucyclamidas; Macrociclos; Marine Natural Products; Quimioterápicos

*Areas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Química Orgánica



## Indicadores de producción

<i>Producción bibliográfica</i>	18
<i>Artículos publicados en revistas científicas</i>	10
Completo (Arbitrada)	9
Resumen (Arbitrada)	1
<i>Artículos aceptados para publicación en revistas científicas</i>	0
<i>Trabajos en eventos</i>	8
Resumen (Arbitrada)	2
Resumen (No Arbitrada)	6
<i>Libros y capítulos de libros publicados</i>	0
<i>Textos en periódicos</i>	0
<i>Documentos de trabajo</i>	0
<i>Producción técnica</i>	0
<i>Productos tecnológicos</i>	0
<i>Procesos o técnicas</i>	0
<i>Trabajos técnicos</i>	0
<i>Otros tipos</i>	0
<i>Evaluaciones</i>	0
<i>Formación de RRHH</i>	2
<i>Tutorías/Orientaciones/Supervisiones concluidas</i>	2
Tesis/Monografía de grado	2
<i>Tutorías/Orientaciones/Supervisiones en marcha</i>	0

Sistema Nacional de Investigadores