

# Els alcaloides de les Amaryllidaceae com a font de molècules d'importància farmacològica



UNIVERSITAT DE BARCELONA



Seminari Recerca  
Barcelona, 2010

Jaume Bastida. Dept. Productes Naturals, Biologia Vegetal i Edafologia

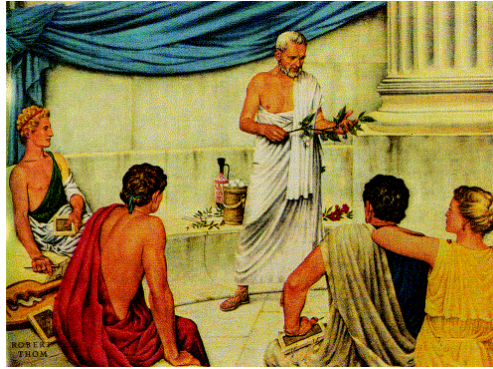
## Indice

1. Introducció
2. Estudio de la Composición Química de las Amaryllidaceae. Enfoques:
  - I° - Screening Fitoquímico
  - II° - Medicina Tradicional
  - III° - Quimiotaxonómico
3. Estudio de su Actividad:
  - Antitumorales
  - Antiprotozoarios
  - Inhibidores ACE

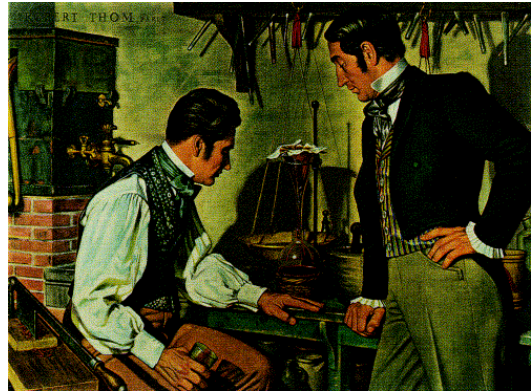


UNIVERSITAT DE BARCELONA

## Un poco de Historia ...



Desarrollo de la Botánica  
Taxonómica



Desarrollo de la Química

'Dosis' equivalente del 'compuesto activo' natural o de síntesis reproduce la actividad del Exto. Crudo  
→ Medicamentos modernos

## Mercado de plantas medicinales



dicotomía entre medicina occidental / tradicional

Durban (SA)

# El s. XX y los Productos Naturales

Industria Farmacéutica → Moléculas sintéticas

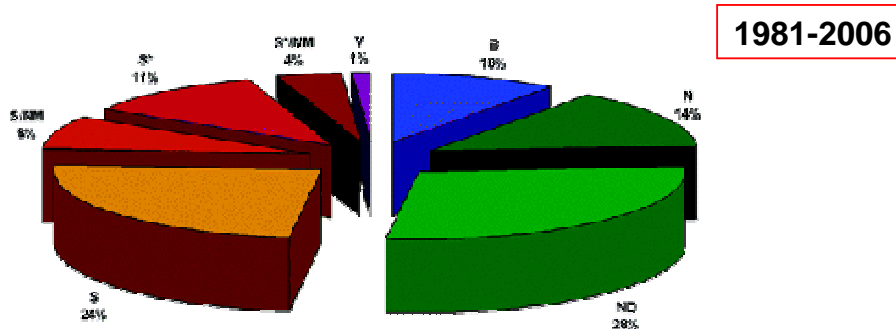
Equivalente moderno → Química Combinatoria

Avances conocimiento características de los receptores → diseño racional nuevas drogas

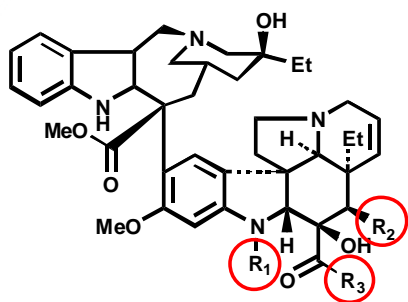
**Finales del s XX:** Productos Naturales en determinadas áreas terapéuticas deficitarias y avances en Fitomedicamentos

## PN en áreas terapéuticas deficitarias

### Introducción de nuevos ANTITUMORALES



N: producto natural; ND: derivado de producto natural; B: producto biológico;  
V: vacuna; S\*: producto sintético, mismo farmacóforo; S: totalmente sintético  
NM: mimético al producto natural



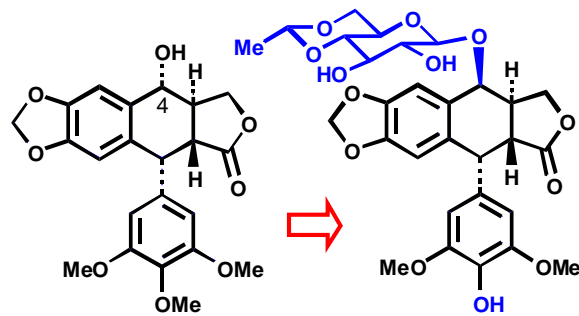
**VINBLASTINA**,  $R_1=Me$ ,  $R_2=OAc$ ,  $R_3=OMe$   
 (Velbe<sup>®</sup>) Eli Lilly - Hodgkin / Linfomas /  
 Sarcoma de Kaposi / Cáncer de Testículo /  
 Cáncer de Mama [60's]

**VINCRISTINA**,  $R_1=CHO$ ,  $R_2=OAc$ ,  $R_3=OMe$   
 (Oncovin<sup>®</sup>) Eli Lilly - Leucemias agudas /  
 Hodgkin / otros Linfomas [60's]  
*Catharanthus roseus* (Apocynaceae)

**VINDESINA**,  $R_1=Me$ ,  $R_2=OH$ ,  $R_3=NH_2$  [SS]

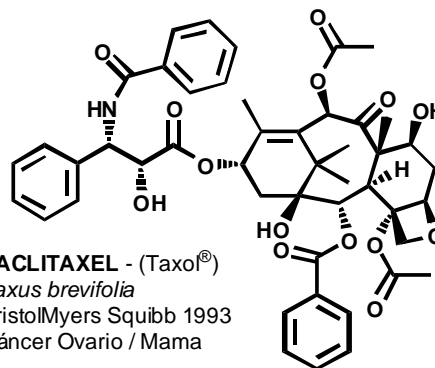
(Eldisine<sup>®</sup>) Leucemia / Cáncer pulmón

**VINORELBINA** - GlaxoSmithKline [SS]  
 (Navelbine<sup>®</sup>) Cáncer de Ovario



**PODOFILOTOXINA**  
*Podophyllum peltatum* /  
*P. hexandrum* (Berberidaceae)

**ETOPÓSIDO, VP-16** (Vepesid<sup>®</sup>)  
 Cáncer cél. peq. Pulmón / Linfoma  
 Cáncer de Testículo [SS]

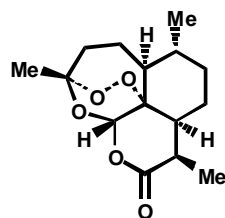


**PACLITAXEL** - (Taxol<sup>®</sup>)  
*Taxus brevifolia*  
 BristolMyers Squibb 1993  
 Cáncer Ovario / Mama

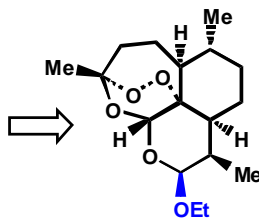
## Antitumorales 80's - 90's



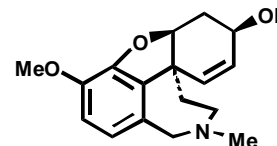
UNIVERSITAT DE BARCELONA



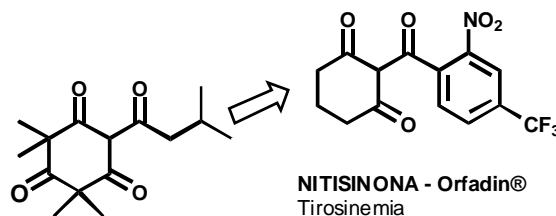
**ARTEMISININA**  
*Artemisia annua*



**ARTEETHER** - Artemotil<sup>®</sup>  
 Antimalárico

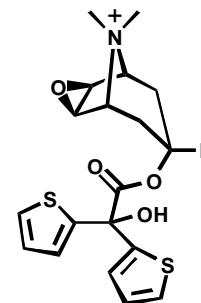


**GALANTAMINA** - Reminyl<sup>®</sup>  
*Galanthus nivalis*



**LEPTOSPERMONA**  
*Callistemon citrinus* (Myrtaceae)

**NITISINONA** - Orfadin<sup>®</sup>  
 Tirosinemia



**TIOTROPIO** - Spiriva<sup>®</sup>  
 EPOC - broncodilatador  
 anticolinérgico inhalación  
 Ipratropio - *Atropa belladonna*

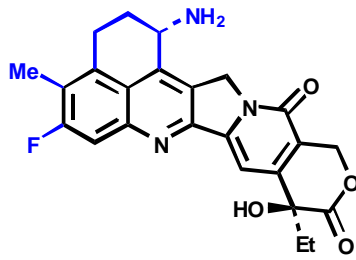
**MESOTRIONA** - Callisto<sup>®</sup>  
 Herbicida maíz. Syngenta

## PN aprobados desde 2000

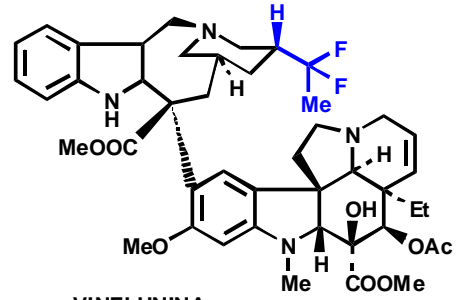


UNIVERSITAT DE BARCELONA

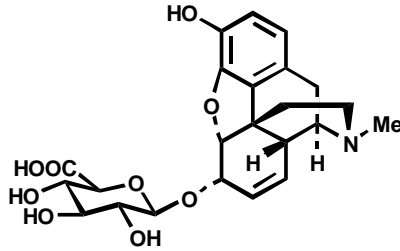




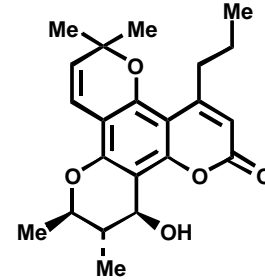
**EXATECAN**  
 Camptotecina derivado  
*Camptotheca acuminata* (Nyssaceae)  
 Antitumoral



**VINFLUNINA**  
 Vinblastina derivado  
 Antitumoral



**M6G: 6-O-GLUCURONILMORFINA**  
 Metabolito de *P. somniferum*  
 Analgésico



**CALANOLIDO A**  
*Calophyllum lanigerum*  
 HIV resistente a AZT

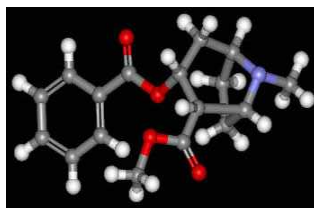
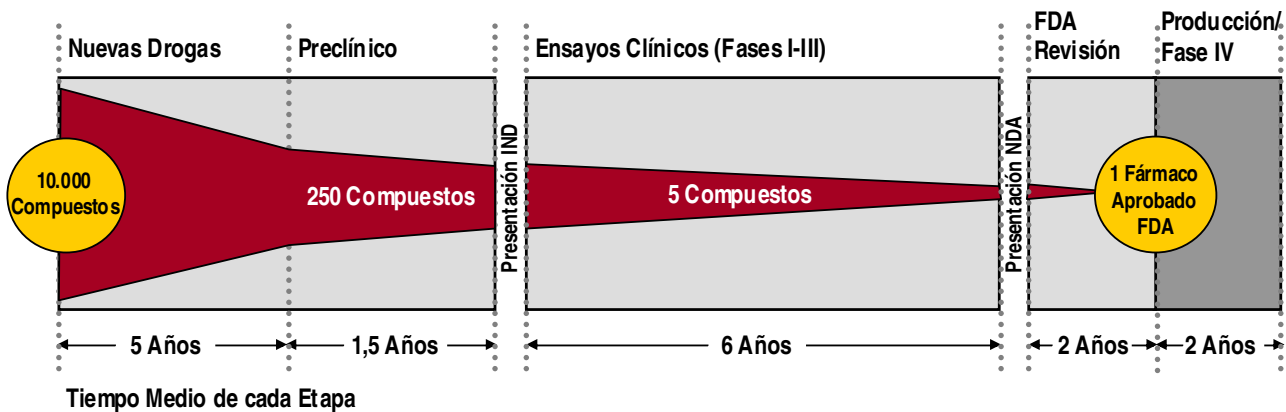
**Estudios Clínicos Fase III**



UNIVERSITAT DE BARCELONA



# Investigación/Desarrollo Nuevos Fármacos



IND: Investigational New Drug  
 NDA: New Drug Application



UNIVERSITAT DE BARCELONA





# Screening Fitoquímico: Pautas



➤ Recolección, Secado, Almacenaje

➤ **Determinación Taxonómica**

➤ Obtención información género

➤ Método sencillo → selección rápida

- ✓ 800 muestras Plantas Superiores → distintos hábitats de Cataluña
- ✓ 200 muestras de Hongos → SCM

*Narcissus assoanus* Duf.  
 = *N. requienii* Roem.  
 = *N. juncifolius* Lag.  
 (Amaryllidaceae)



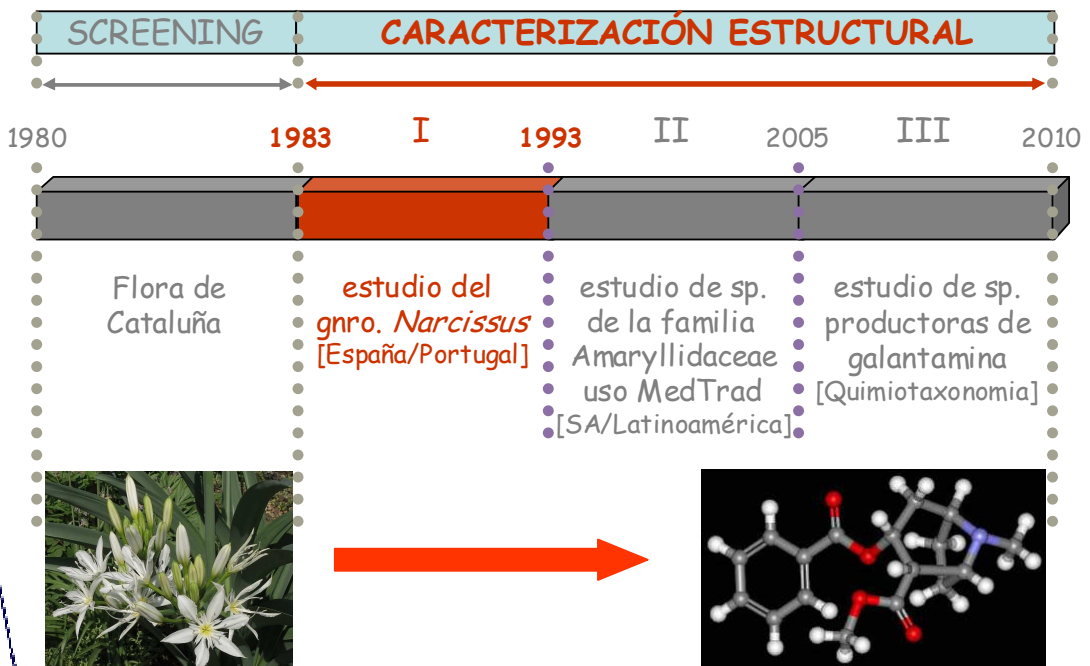
*Narcissus* [narkoun – narcotizar]



UNIVERSITAT DE BARCELONA



# Investigación en Moléculas Activas



UNIVERSITAT DE BARCELONA



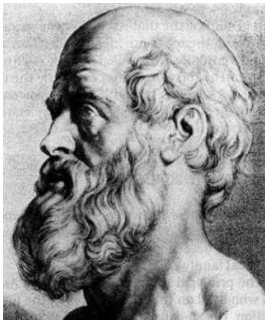


## Selección del género *Narcissus*

### En base a:

- elevado contenido en **alcaloides**, **exclusivos de la familia Amaryllidaceae**
- actividades biológica y farmacológica de extractos y alcaloides previamente aislados de especies de esta familia
- género poco estudiado, área de influencia Mediterráneo → facilidad de estudio

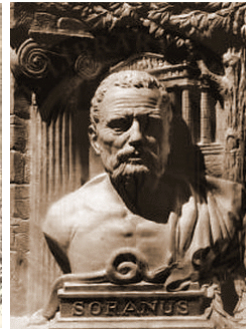
## Historia Usos Amaryllidaceae - (1)



Hipócrates de Cos  
(460-370 aJC).  
**Aceite** *Narcissus*  
pesario –  
tumores útero



Dioscórides (40-90 dJC) /  
Sorano de Efeso (98-138 dJC)  
misma terapia s I/II dJC



Plinio el Viejo  
(23-79 dJC)  
registro uso tópico  
**Extractos** *Narcissus*  
(*N. poeticus*,  
*N. pseudonarcissus*)

## Historia Usos Amaryllidaceae - (2)



Biblia  
*Narcissus tazetta*  
antitumoral  
(múltiples referencias)



Edad Media  
Medicina China, N África,  
C América y Arabia  
**Aceite** de *Narcissus*



Médicos Europeos  
*Hymenocallis caribaea*  
tumores – inflamación

Derivados fenantridínicos responsables del su uso en MedTrad  
*N. poeticus* 0.12g narciclasine / Kg bulbo fresco



UNIVERSITAT DE BARCELONA



## Otros Usos Amaryllidaceae - (3)

**ANALGÉSICO**  
o potencia analgesia  
(Narwedina)

**HIPOTENSIVO**  
(derv. Galantamina)

**ANTIBACTERIAL**  
**ANTIFÚNGICO**  
(*Amaryllis belladonna*)

**TÓXICAS /**  
**HALUCINÓGENAS**  
(*Boophane disticha*)





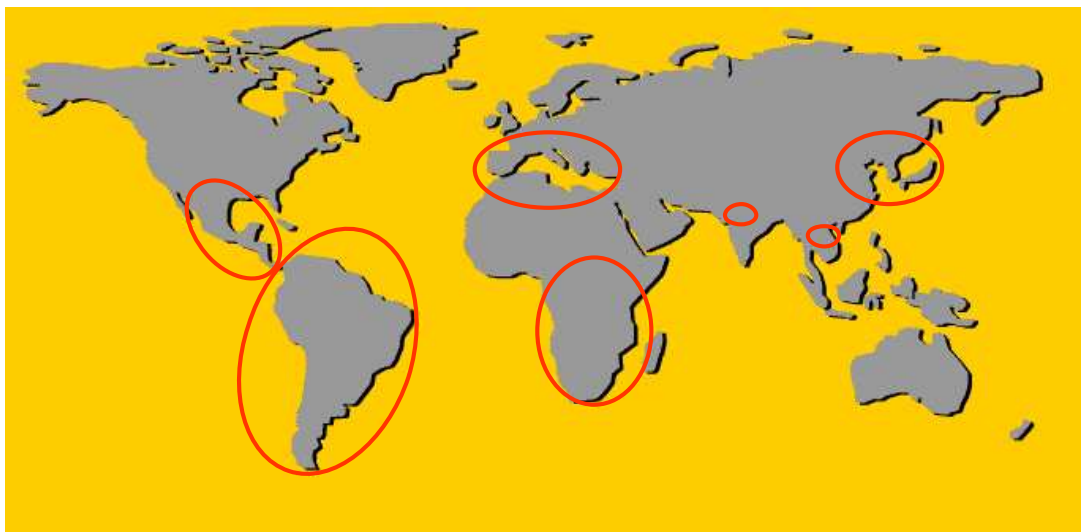


## Selección del género *Narcissus*

### En base a:

- elevado contenido en alcaloides, exclusivos de la familia Amaryllidaceae
- actividades biológica y farmacológica de los alcaloides previamente aislados en otras especies de esta familia
- género poco estudiado, área de influencia Mediterráneo → facilidad de estudio

## Familia Amaryllidaceae: distribución



## La familia Amaryllidaceae: Africa



## La familia Amaryllidaceae: América





# La familia Amaryllidaceae: Europa

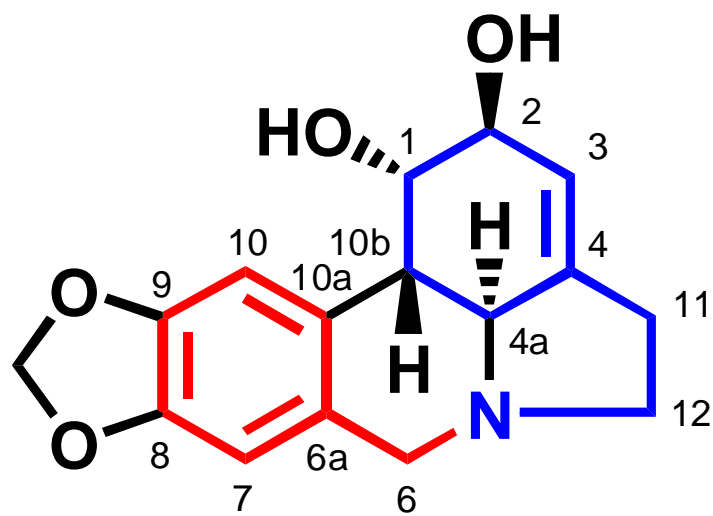
## Área Mediterránea



## Caúcaso

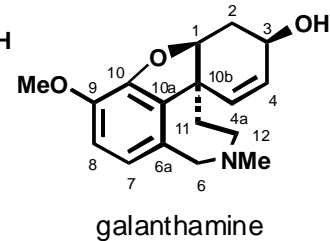
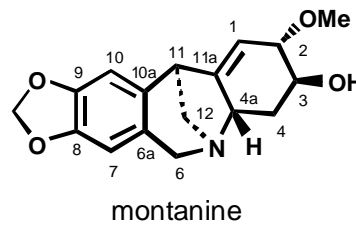
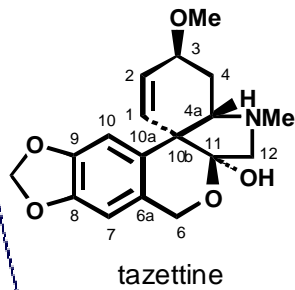
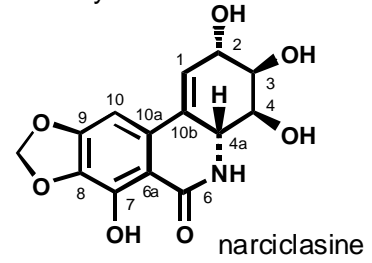
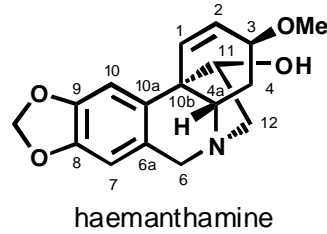
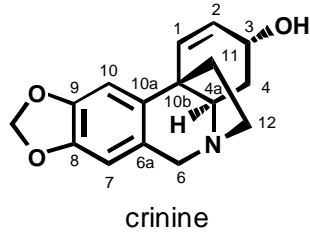
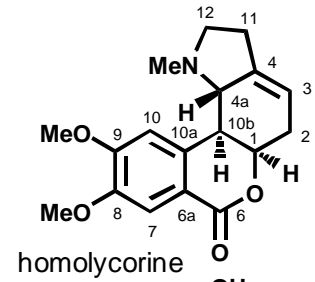
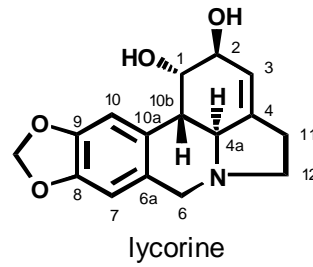
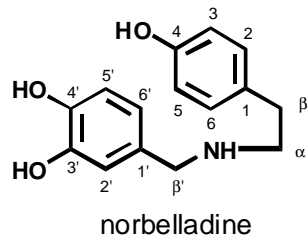


## I) Alcaloides del gñro. *Narcissus*

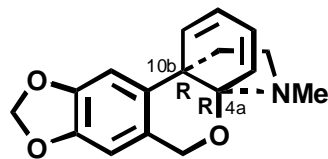


Lycorine, *Narcissus pseudonarcissus*  
Gerrad, 1877: aislamiento  
Nagakawa et al., 1956: caracterización

# Alcaloides de las Amaryllidaceae

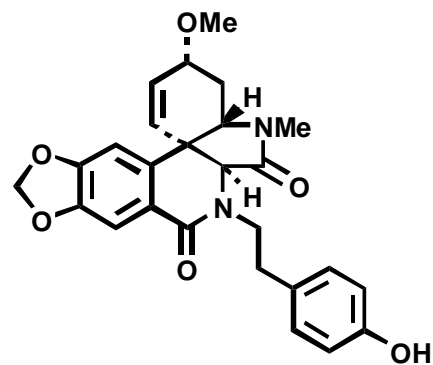


# Otros Alcaloides de Amaryllidaceae



Esqueleto dibenzo[b,d]pirano  
Configuración absoluta 4aR/10bR

*Galanthus gracilis*  
*Galanthus plicatus* ssp *byzantinus*  
*Pancratium maritimum*

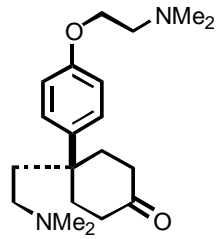


Compuesto dinitrogenado no dimérico  
Centro spiro = Tazettina [O/N]

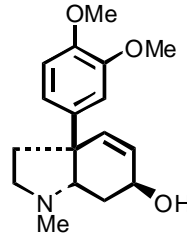
*Galanthus plicatus* ssp *byzantinus*  
*Cyrthanthus obliquus*



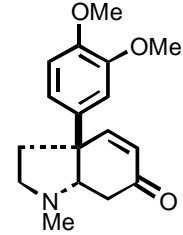
## Excepciones



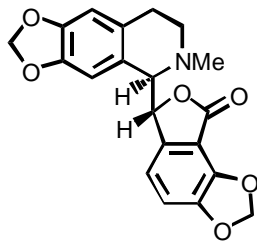
amisine  
Aizoaceae  
*Hymenocallis arenicola*  
*Z Chem* **1980**, 20: 298



mesembrenol  
Aizoaceae  
*Crinum oliganthum*  
*Z Chem* **1981**, 21: 358

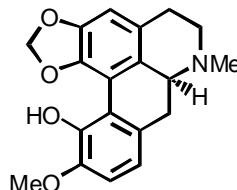


mesembrenone  
Aizoaceae  
*Narcissus pallidulus*  
*J Nat Prod* **1989**, 52: 478

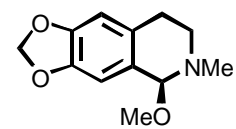


(-)-capnoidine  
Fumariaceae

*Galanthus nivalis* ssp *cilicicus*  
*Biochem Syst Ecol* **2004**, 32, 1059



(+)-bulbocapnine  
Papaveraceae, Fumariaceae y  
Lauraceae

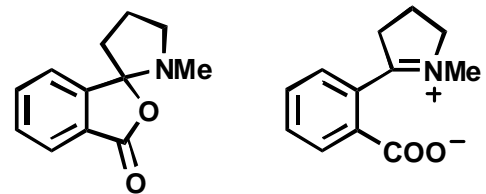


salsoline  
Chenopodiaceae  
(*Salsola richteri*)  
*Galanthus woronowii*

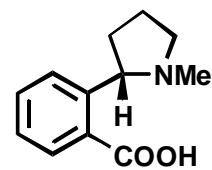
## Valor Quimiotaxonómico



*Behria tenuiflora* Greene



Shihunine



Dehidroshihunine

Amaryllidaceae → Alliaceae

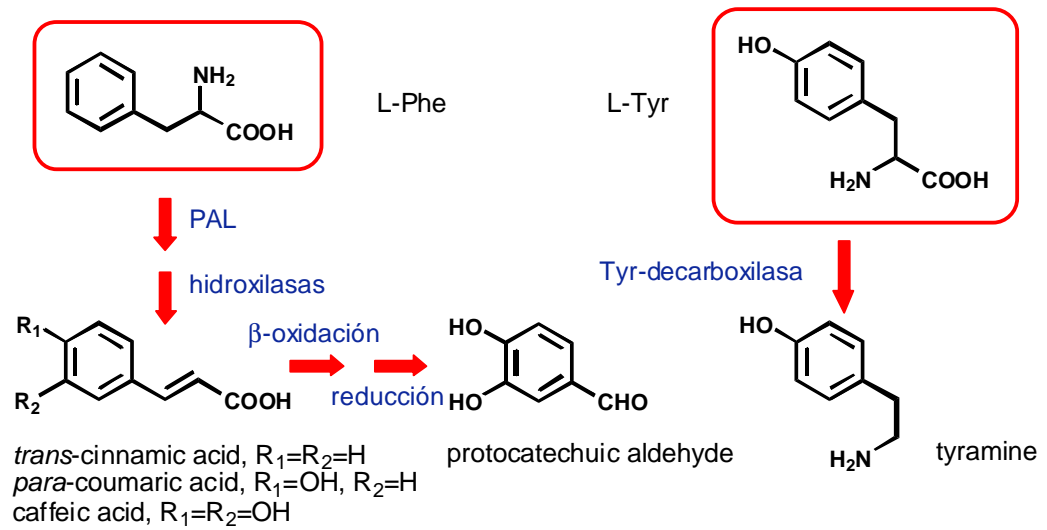


UNIVERSITAT DE BARCELONA

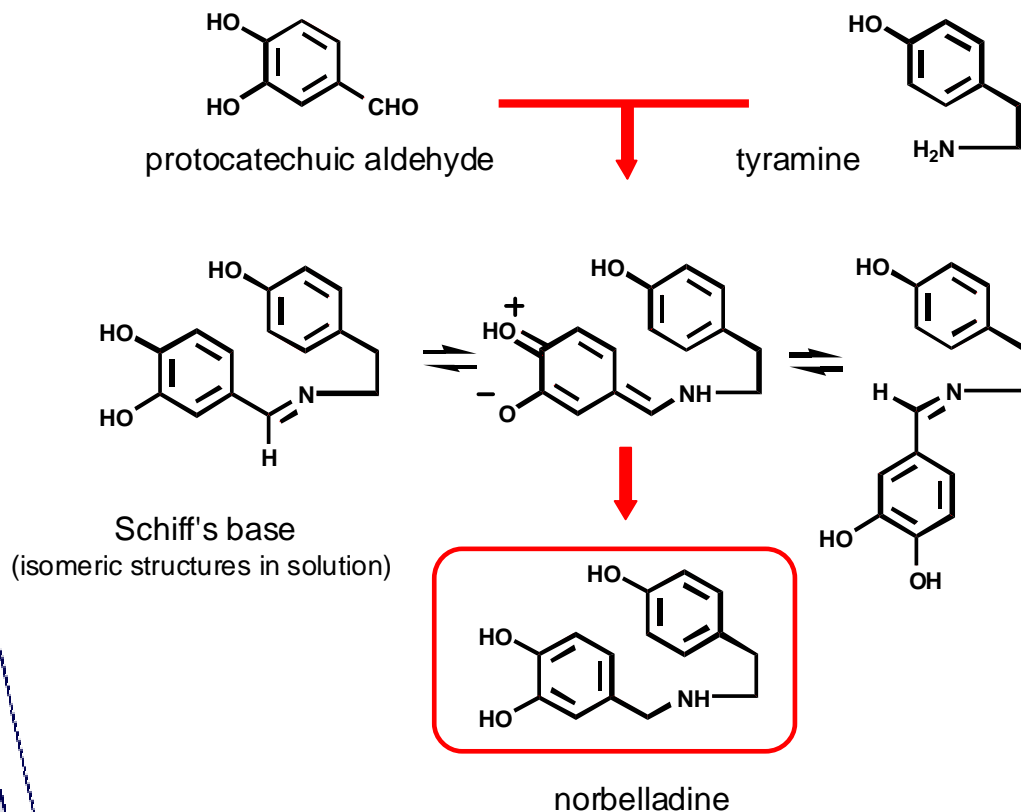


# Biosíntesis Alcaloides Amaryllidaceae

## Preparación enzimática precursores



## Biosíntesis: Ciclación Primaria



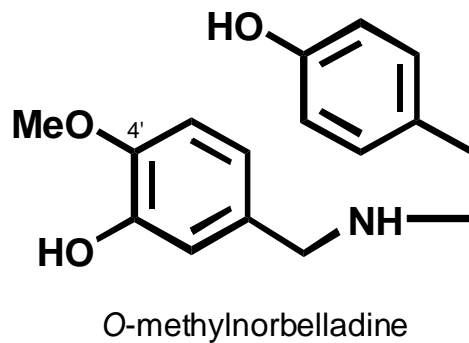
# Biosíntesis

## Preparación enzimática intermediarios



# Biosíntesis

## Ciclación Secundaria, Diversificación



*ortho-para'*

types

lycorine  
homolycorine

*para-para'*

types

crinine  
haemanthamine  
tazettine  
narciclasine  
montanine

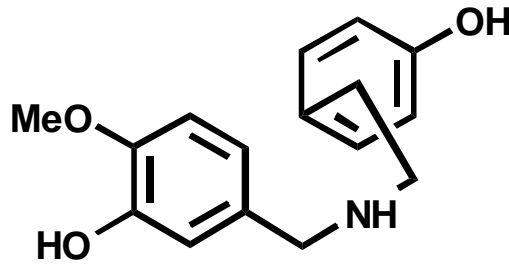
*para-ortho'*

types

galanthamine

# Biosíntesis

## Ciclación Secundaria, Diversificación



O-methylnorbelleadine

*ortho-para'*

*para-para'*

*para-ortho'*

**types**

lycorine  
homolycorine

**types**

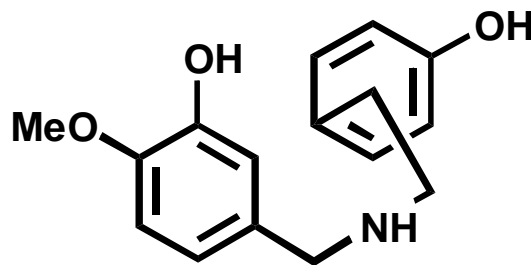
crinine  
haemanthamine  
tazettine  
narciclasine  
montanine

**types**

galanthamine

# Biosíntesis

## Ciclación Secundaria, Diversificación



O-methylnorbelleadine

*ortho-para'*

*para-para'*

*para-ortho'*

**types**

lycorine  
homolycorine

**types**

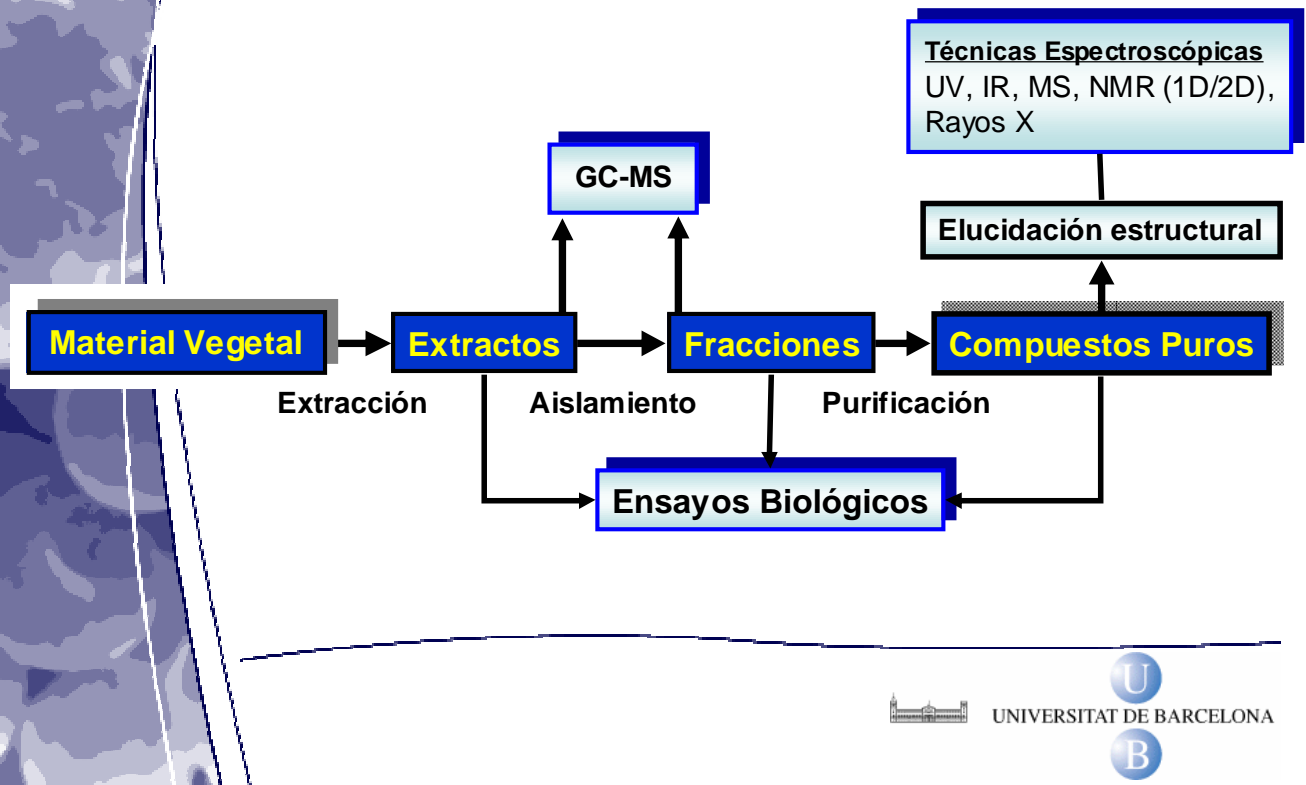
crinine  
haemanthamine  
tazettine  
narciclasine  
montanine

**types**

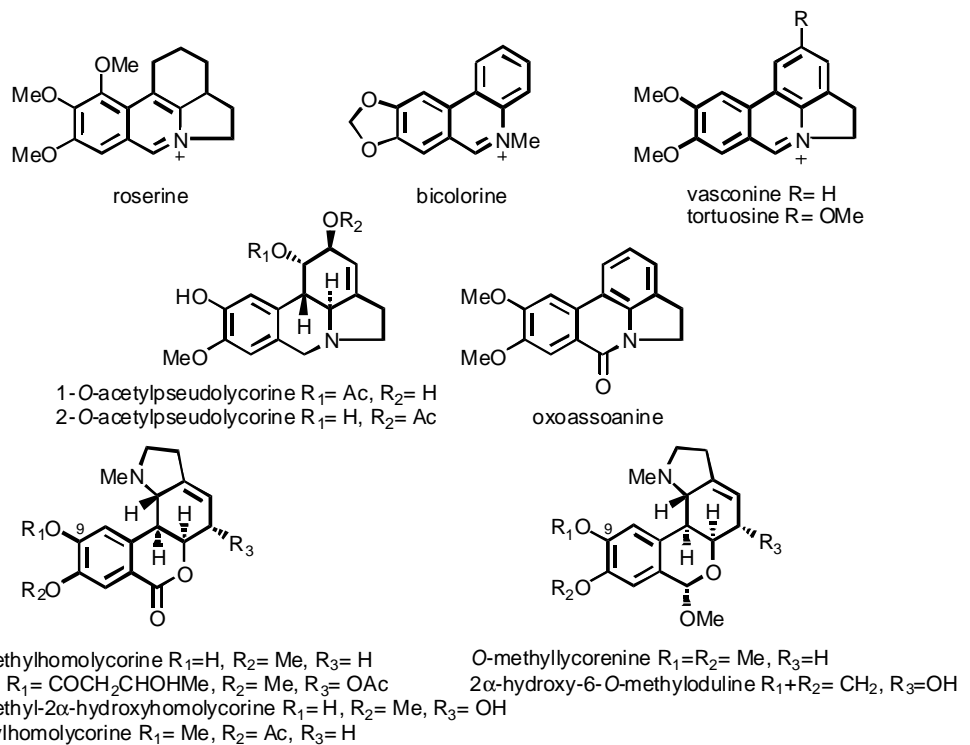
galanthamine



# Metodología

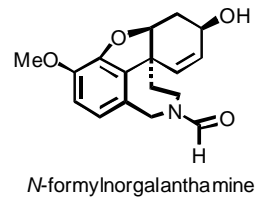
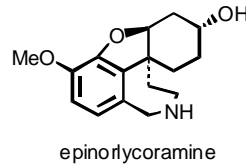
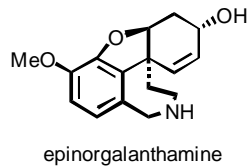
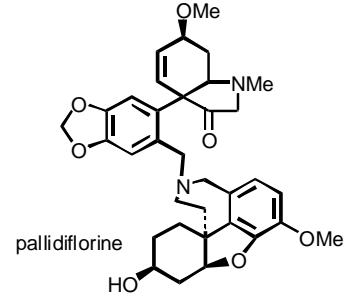
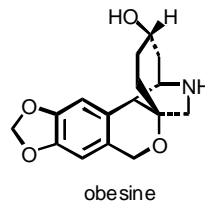
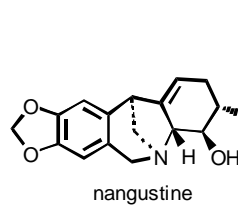
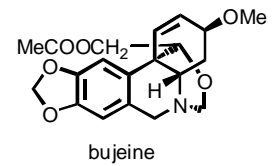
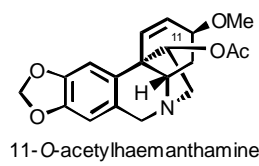
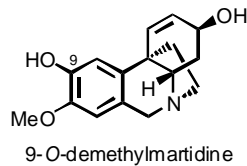
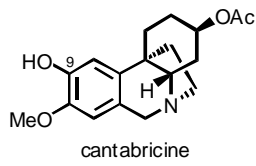


# Nuevos alcaloides: *Narcissus*



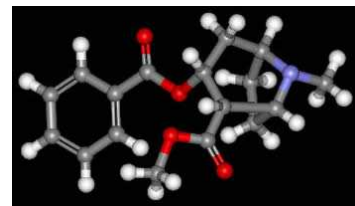
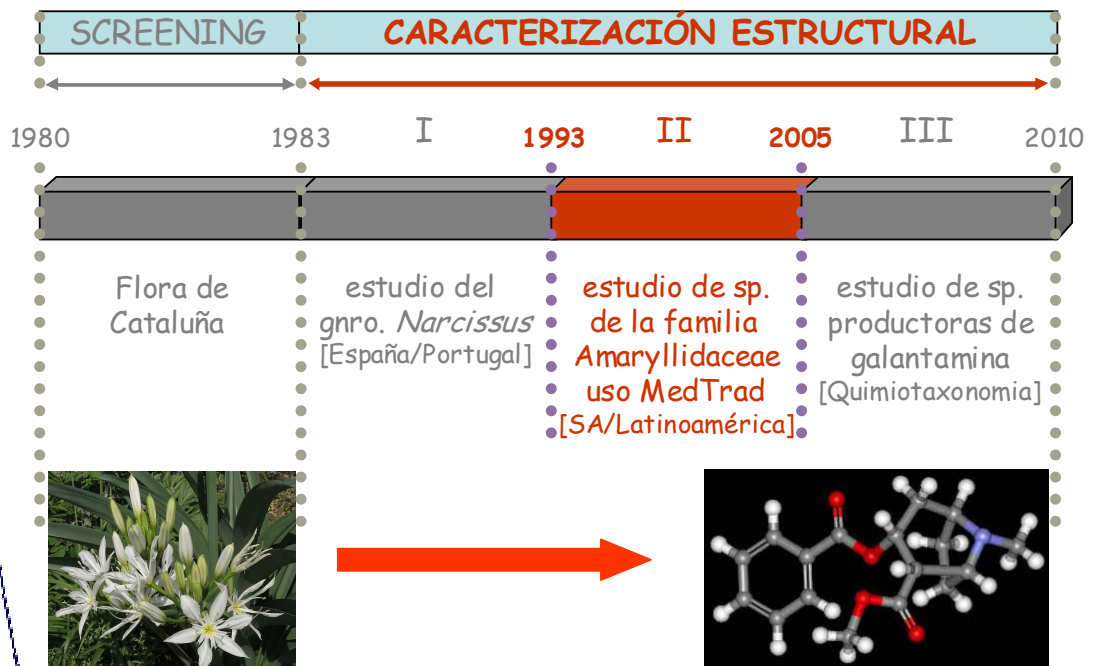


# Nuevos alcaloides: *Narcissus*



Bastida, Lavilla, Viladomat. *The Alkaloids* **2006**, 63, 87-179

## Investigación en Moléculas Activas



UNIVERSITAT DE BARCELONA



## II) Amaryllidaceae en Medicina Tradicional



UNIVERSITAT DE BARCELONA



## II) Amaryllidaceae en Medicina Tradicional



*Brunsvigia*  
*B. josephinae*  
*B. orientalis*  
*B. radulosa*  
*B. littoralis*  
*B. bosmeniae*

problemas  
urinaros



*Crinum*  
*C. stulmanii*  
*C. kirkii*  
*C. delagoense*  
*C. macowanii*

enfermedad trs. sexual  
 $\Delta$  lactación



*Cyrtanthus*  
*C. elatus*  
*C. sanguineus*  
*C. obliquus*

dolor estómago  
 área afectada lepra



*Nerine*  
*N. filifolia*

embarazo  
 (facilitar parto)



UNIVERSITAT DE BARCELONA



## II) Amaryllidaceae en Medicina Tradicional



*Ammocharis*  
*A. tinneana*



*Boophane*  
*B. flava*

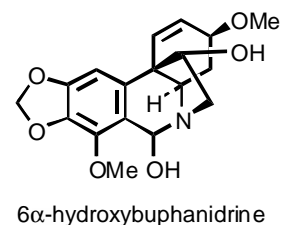
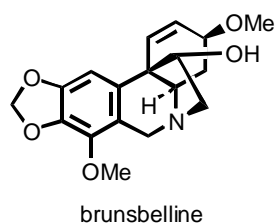
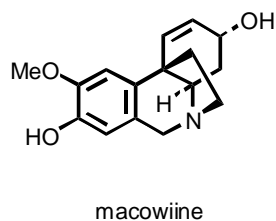
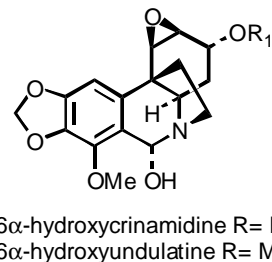
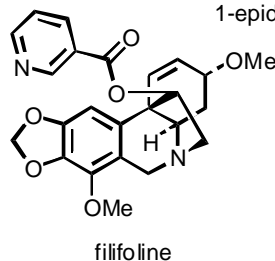
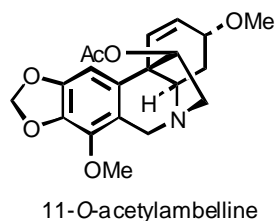
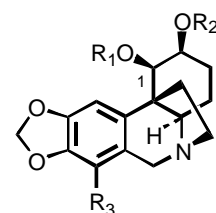
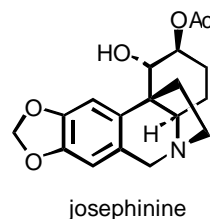
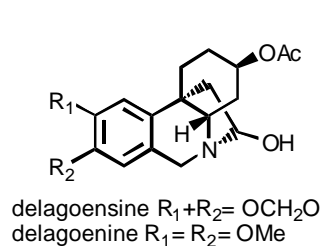
Utilización por la población indígena (Xhosa, Shoto, San, Zulu ...) de bulbos en infusiones [200 años]. Muchas especies de los gnrros *Boophane*, *Brunsvigia*, *Crinum* y *Nerine* para tratar infertilidad ♀



UNIVERSITAT DE BARCELONA

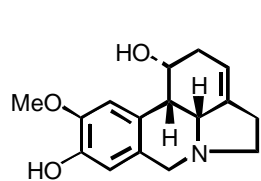


## Amaryllidaceae Sudáfrica (1)

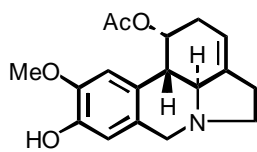




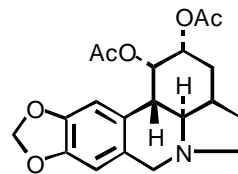
## Amaryllidaceae Sudáfrica (2)



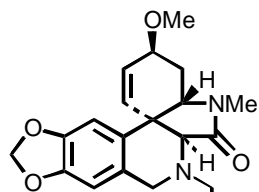
kirkine



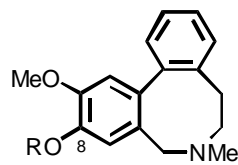
1-O-acetylnorpluviine



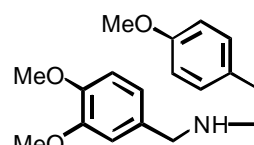
1,2-O-diacetylzephyranthine



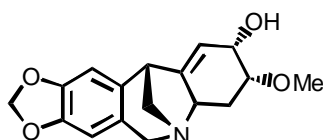
obliquine



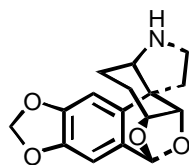
buflavine R= Me  
8-O-demethylbuflavine R= H



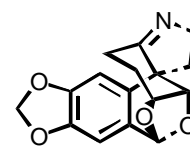
N-demethylbelladine



montabuphine

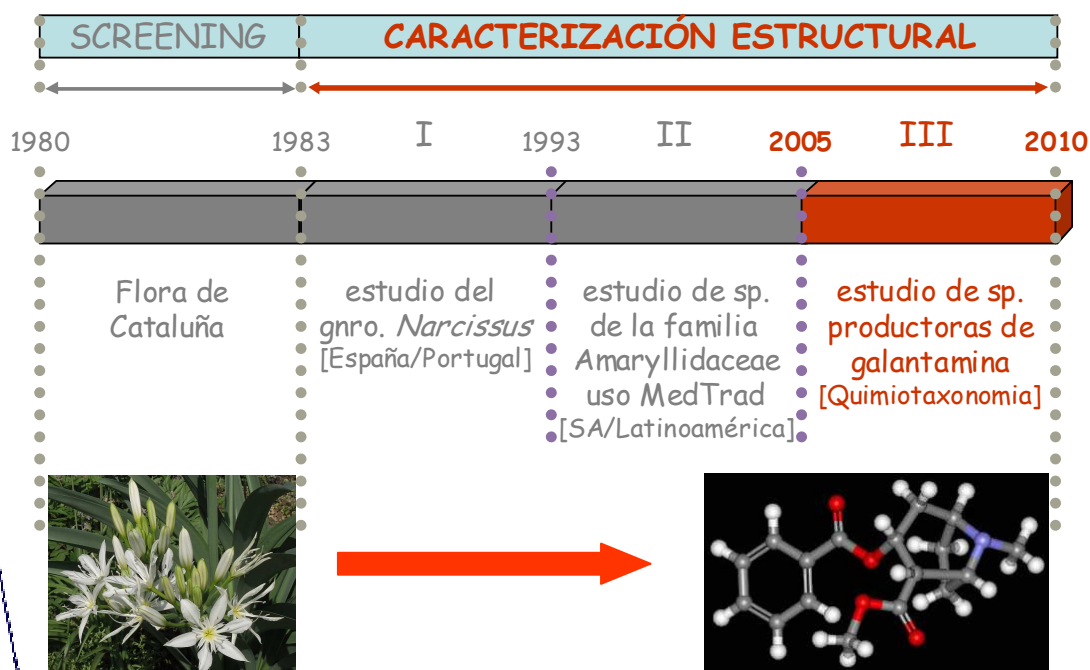


noraugustamine



4a-dedihydronoraugustamine

## Investigación en Moléculas Activas



## III) Galantamina



## Quimiotaxonomía → GC-MS

**GC-MS: software AMDIS**

**Automatic Mass Spectral  
Deconvolution and  
Identification System**

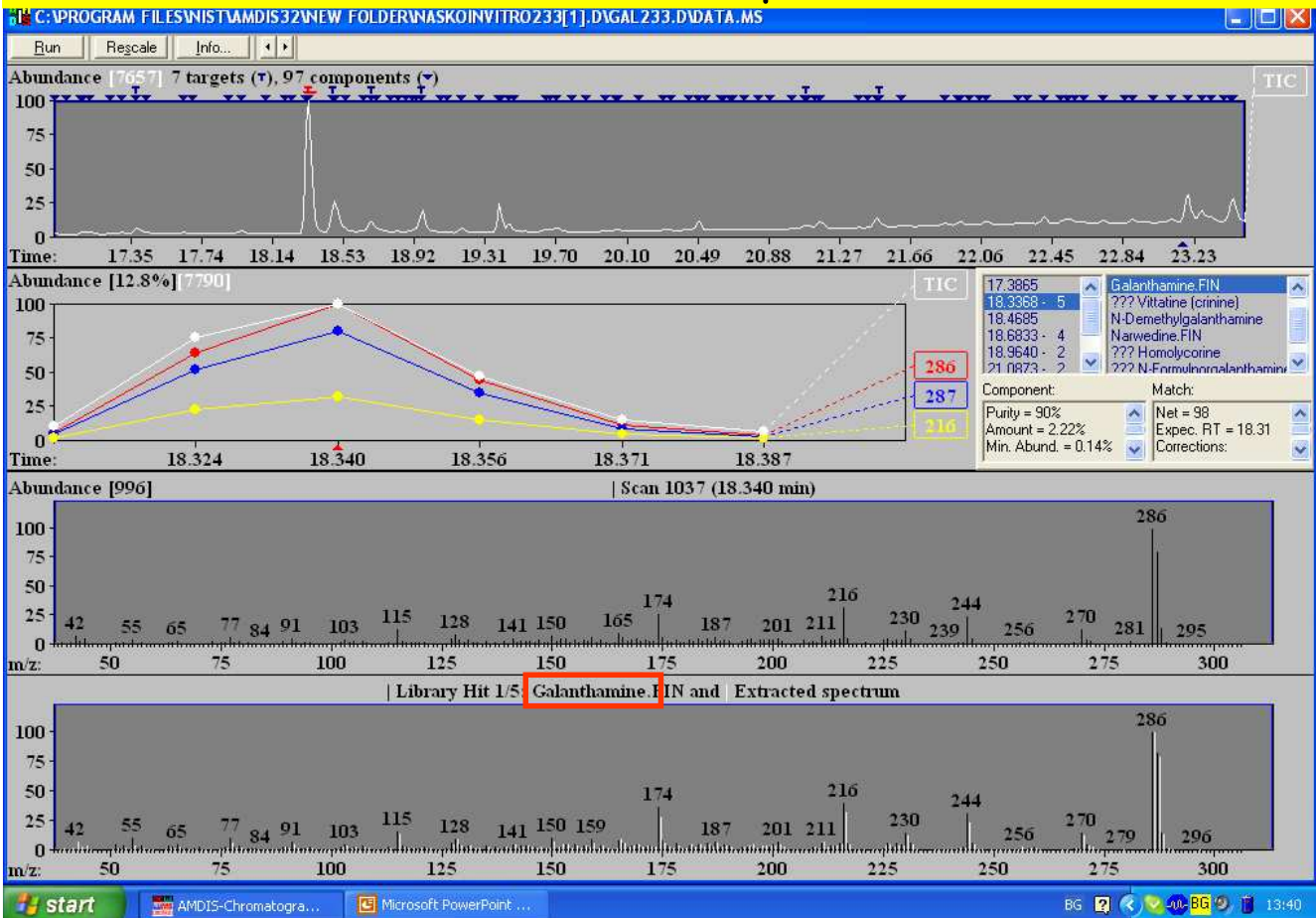
- Separación/identificación de mezclas complejas de alcaloides Amaryllidaceae
- Gran sensibilidad del detector de MS → trazas
- Identificación de compuestos que coeluyen
- Información estructural de compuestos nuevos



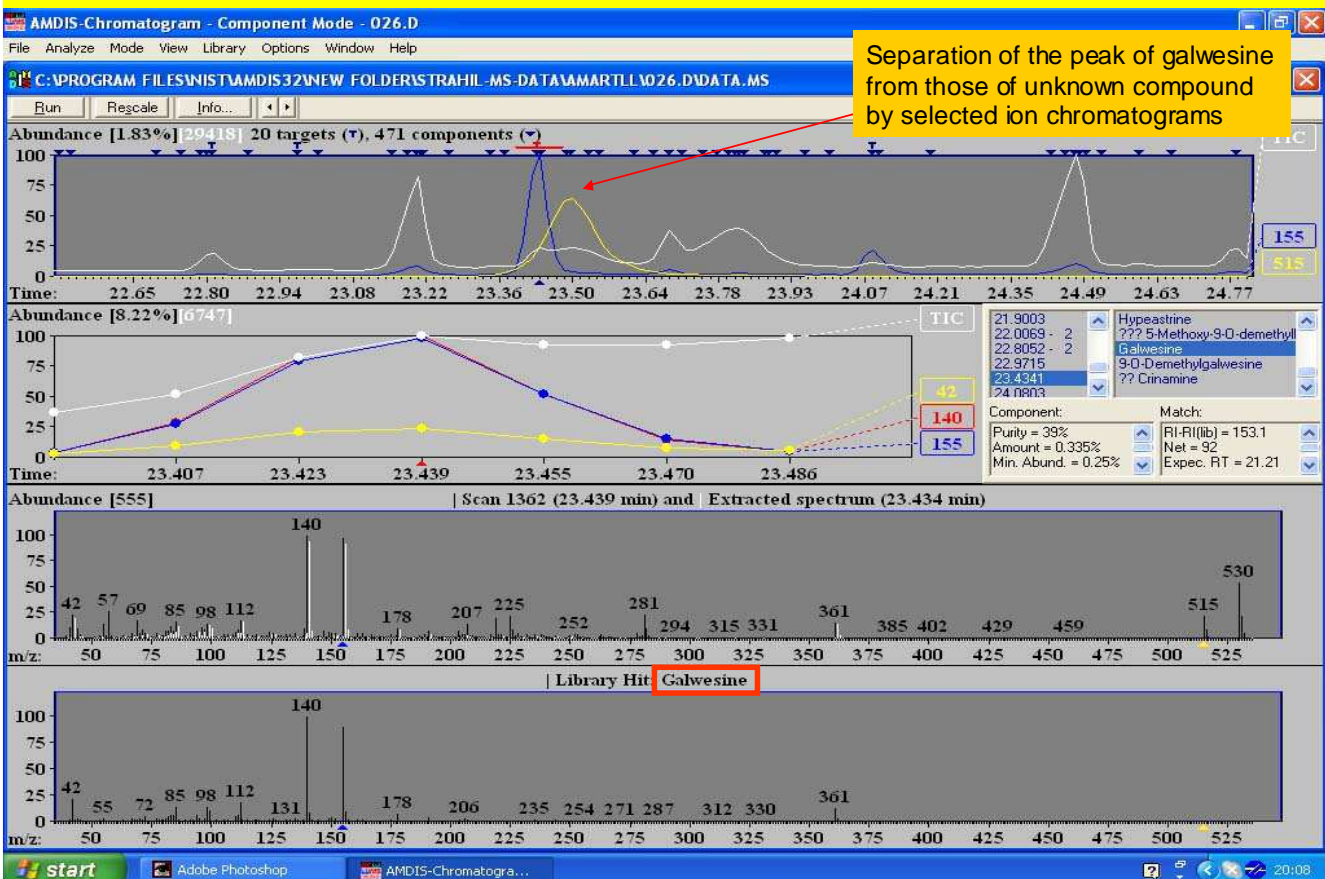
**Identificación Compuesto**

- Tiempo de Retención
- Tiempo de Retención Relativo
- Índice de Retención. Kovats

# encontrar nuevas fuentes de productos de interés

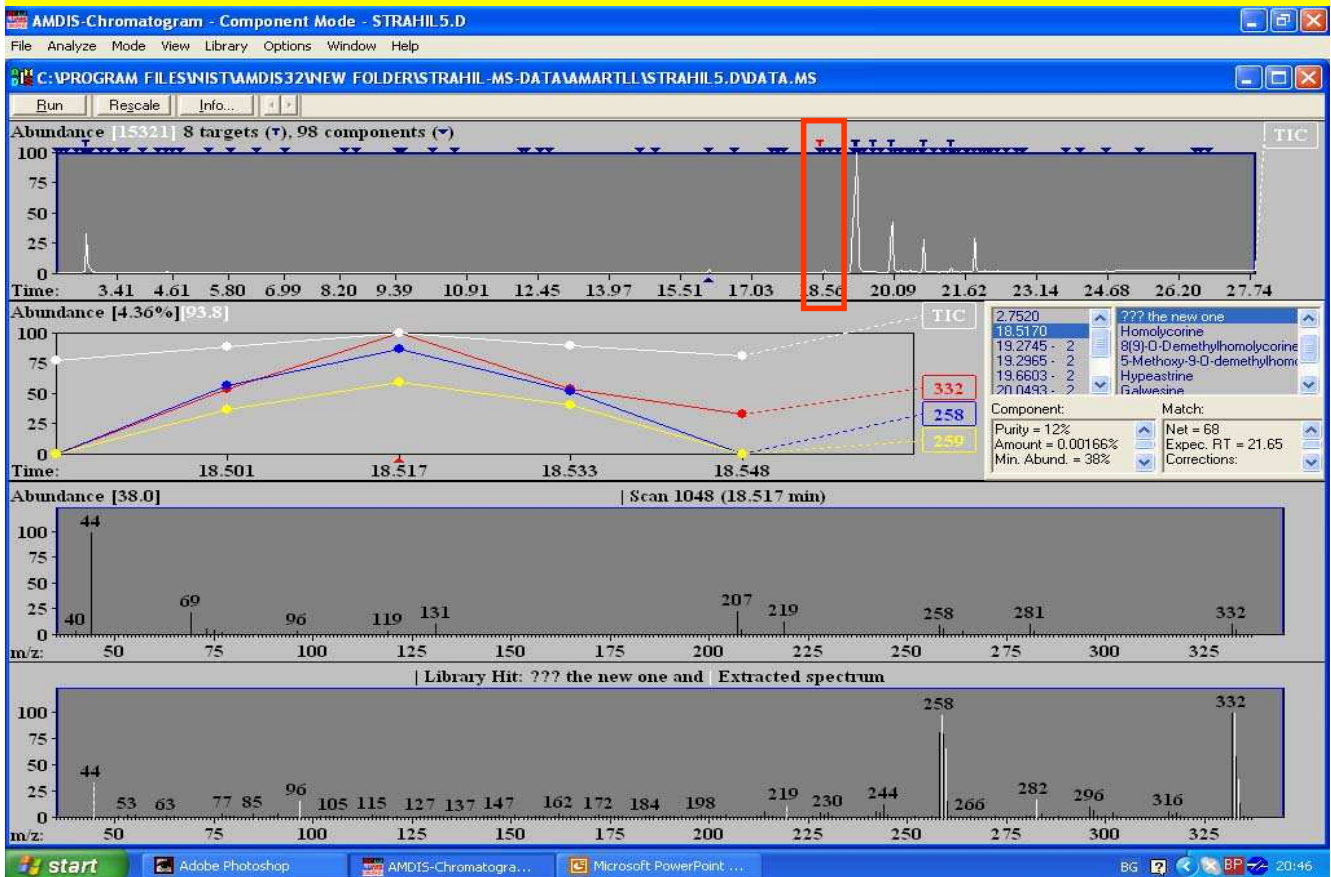


# identificar compuestos que coeluyen





# detección de compuestos nuevos minoritarios → dirigir aislamiento y caracterización



## Actividades Biológicas/Farmacológicas

- Interés reciente por este grupo de compuestos
- Estudio de sus propiedades biológicas en las últimas décadas al observarse que **lycorine** inhibía la síntesis de ácido ascórbico *in vivo*
- Propiedades antitumorales y antivirales
- Propiedades analgésicas atribuibles al parecido con los alcaloides morfínicos
- Nuestro grupo ha tenido interés por áreas terapéuticas deficitarias





# Ensayos: Antitumorales /Citotoxicidad

**Antecedentes** → Amaryllidaceae utilizadas en  
síntomas identificables como cáncer

- El ensayo de actividad en un organismo animal,  
*Artemia salina*, nos permite hacer una evaluación  
previa siendo los valores obtenidos reproducibles  
y extrapolables

- En caso de productos activos, NCI  
realiza un estudio completo con 60 líneas  
celulares



UNIVERSITAT DE BARCELONA



# Ensayos: Antitumorales NCI



DEPARTMENT OF HEALTH & HUMAN SERVICES

Public Health Service

Prefix NSC	Concentration	Compound ID	Growth Percentages			Activity
			(Lung) NCI-H460	(Breast) MCF7	(CNS) SF-268	
S 709871	1.00E-04Molar	KIRKINE	104	105	108	Inactive
S 709872	1.00E-04Molar	AMABILINE	112	99	105	Inactive
S 709873	1.00E-04Molar	11-ACETYLBABELLINE	111	94	97	Inactive
S 709874	1.00E-04Molar	11-ACETYLEPOXYAMBELLINE	118	94	105	Inactive
S 709875	1.00E-04Molar	EPOXYAMBELLINE	108	97	98	Inactive
S 709876	1.00E-04Molar	6-HYDROXYUNDULATINE	47	27	85	Active
S 709877	1.00E-04Molar	CRINAMIDINE	83	73	88	Inactive
S 709878	1.00E-04Molar	6-HYDROXYCRINAMIDINE	110	92	101	Inactive
S 709879	1.00E-04Molar	STERNBERGINE	105	89	52	Inactive

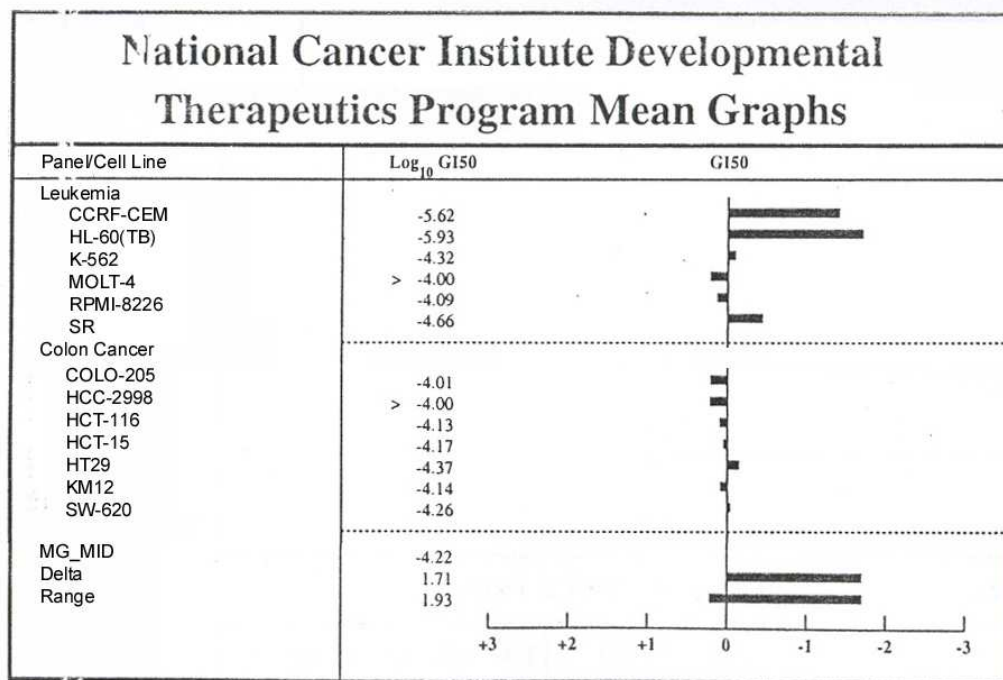
Los compuestos que reducen el crecimiento de cualquiera de  
las 3 líneas celulares a un 32% o menos, pasan a evaluarse en  
un panel de 60 líneas celulares



UNIVERSITAT DE BARCELONA

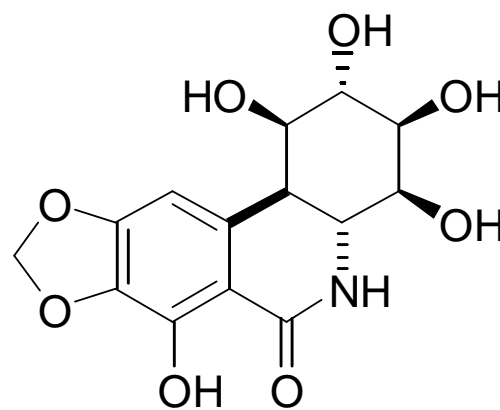


## Ensayos: Antitumorales NCI



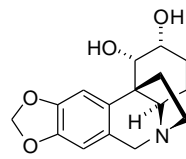
## Apoptosis: estudios SAR

- ✓ Apoptosis selectiva de células tumorales
- ✓ Efectos mínimos en células normales
- ✓ Activación temprana de Caspasa-3
- ✓ Rápida Apoptosis células Linfoma Humano

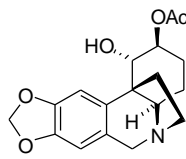


Pancreatistatin

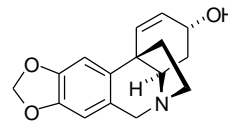
# Apoptosis Selectiva: Hepatoma (5123tc)



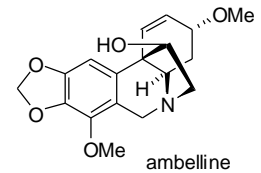
amabiline  
(3)



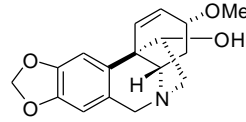
josephinine  
(4)



crinine  
(5)

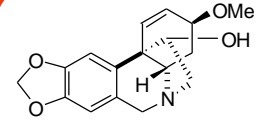
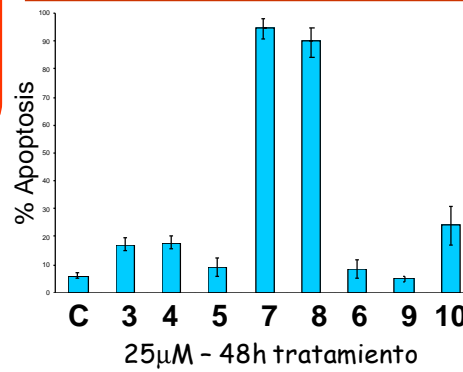


ambelline  
(6)

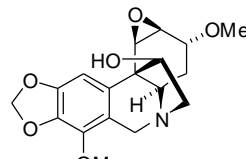


crinamine  
(7)

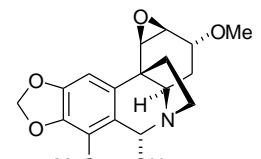
## CRININE-HAEMANTHAMINE



haemanthamine  
(8)



epoxyambelline  
(9)



6 $\alpha$ -hydroxyundulatine  
(10)

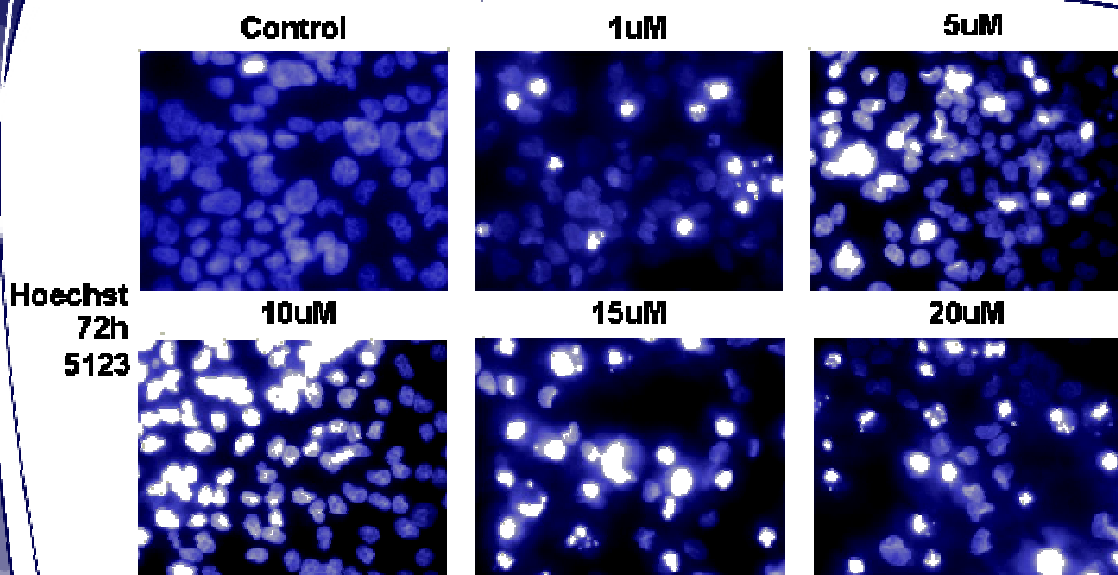
McNulty, Nair, Codina, Bastida, Pandey, Gerasimoff, Griffin. *Phytochemistry*, 2007, 68, 1068-1074



UNIVERSITAT DE BARCELONA



# Apoptosis Selectiva: Hepatoma (5123tc)



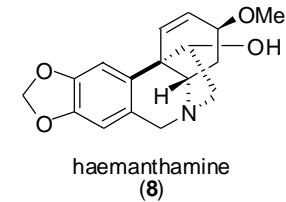
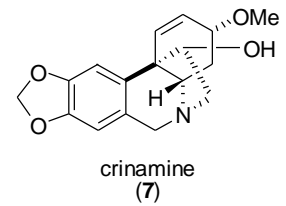
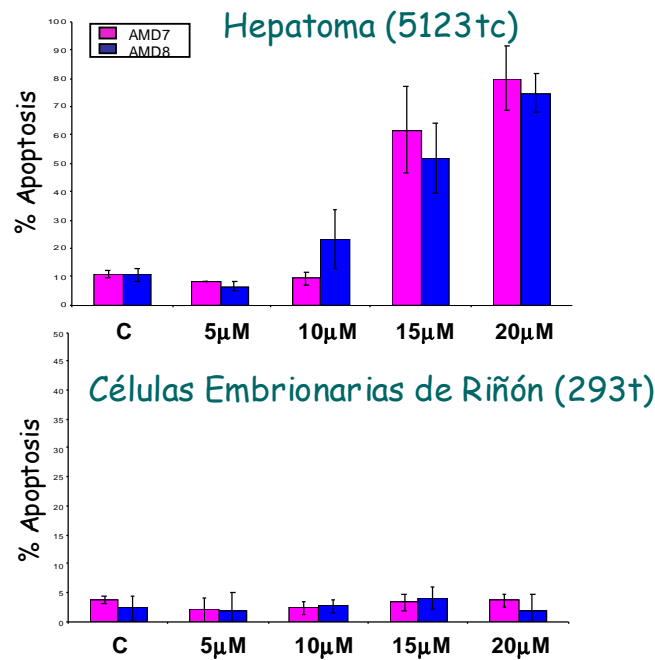
Tinción de Hoechst para determinar ED<sub>50</sub> of crinamine.  
núcleos apoptóticos: + brillantes y + fragmentados



UNIVERSITAT DE BARCELONA



## Apoptosis Selectiva



UNIVERSITAT DE BARCELONA

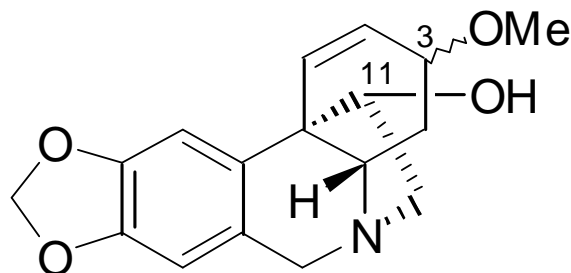


## Apoptosis Selectiva

### Requerimientos estructurales del farmacóforo

#### Crinane-Haemanthamine:

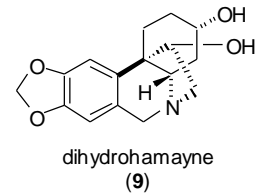
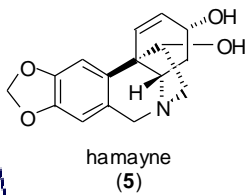
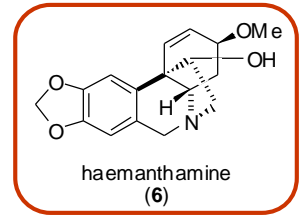
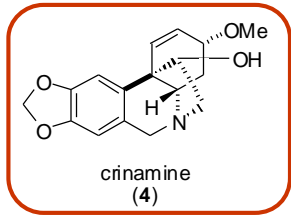
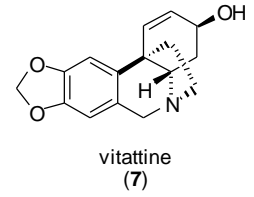
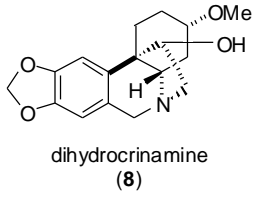
- ✓ presencia de un puente etano  $\alpha$ -5,10b
- ✓ tolerancia de un grupo metoxilo en  $\alpha$  o  $\beta$  en C-3
- ✓ grupo hidroxilo en posición 11



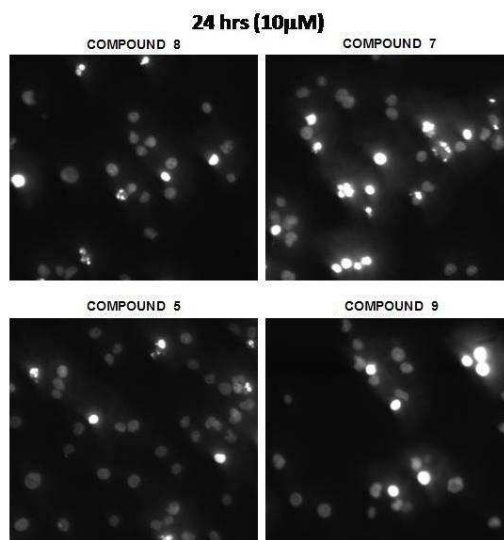
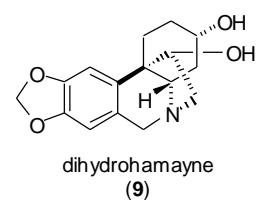
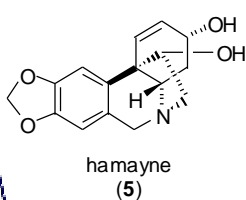
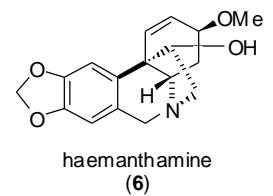
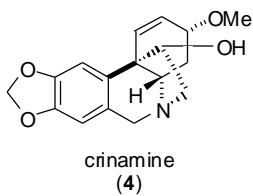
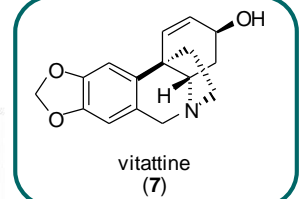
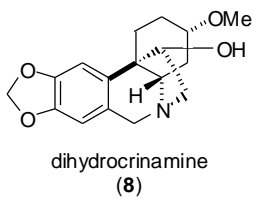
UNIVERSITAT DE BARCELONA



# Apoptosis: Leucemia Humana (Jurkat)



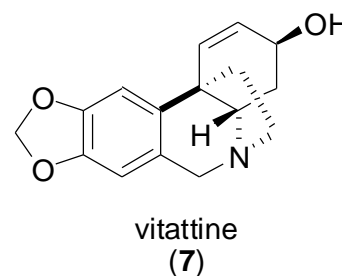
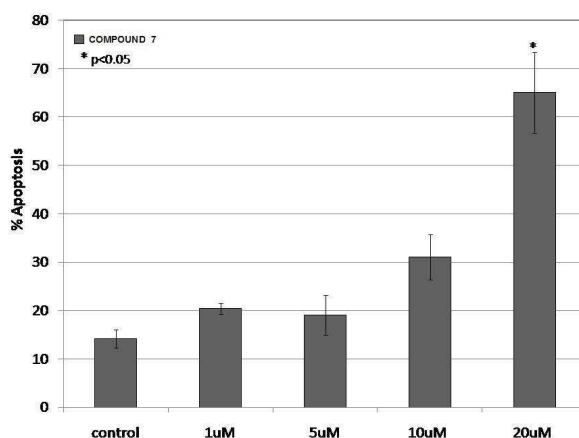
# Apoptosis: Leucemia Humana (Jurkat)



Tinción de Hoechst



## Apoptosis: Leucemia Humana (Jurkat)

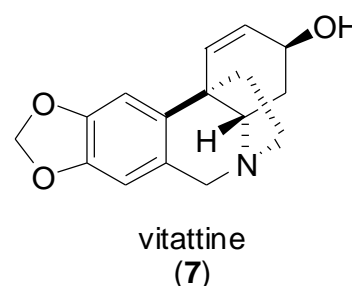
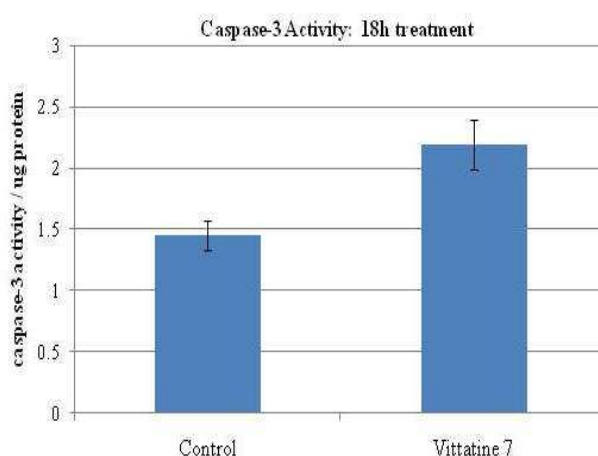


Crinamine y Haemanthamine inducen Apoptosis en células de Jurkat a dosis 25 $\mu$ M a las 24h entre 85 a >90%

McNulty, Nair, Bastida, Pandey, Griffin.  
*Nat. Prod. Commun.*, 2009, 4, 483-488



## Activación de la Caspasa-3

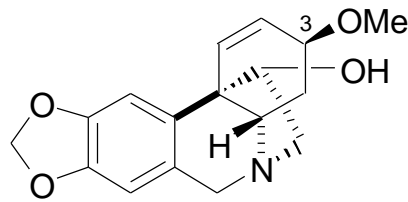


El tratamiento de células de Jurkat con vitattine (7) a 10  $\mu$ M, causa, a las 18h, un marcado incremento de la actividad de la Caspasa-3 per  $\mu$ g de proteína, comparado con el control

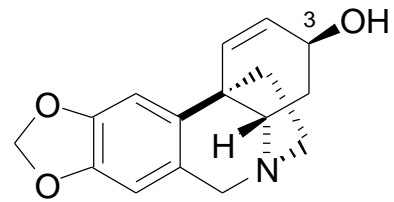
McNulty, Nair, Bastida, Pandey, Griffin.  
*Nat. Prod. Commun.*, 2009, 4, 483-488



## Apoptosis: requerimientos estructurales

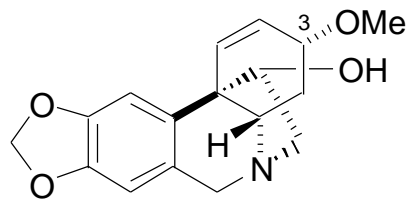


haemanthamine

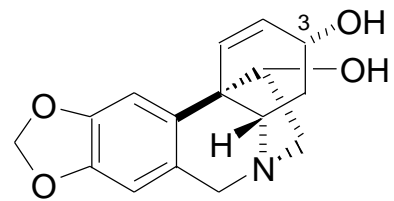


vitattine

- ✓ derivados con **punte etano  $\alpha 5,10b$**  y sustituyentes  $3\beta$ , con independencia de C-11



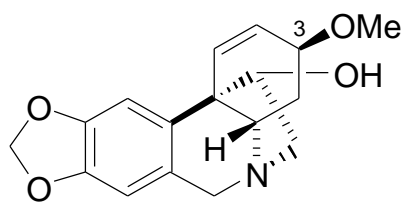
crinamine



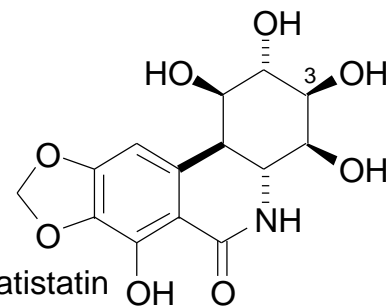
hamayne

- ✓ derivados con sustituyente OMe en  $3\alpha$ ; un grupo OH disminuye algo  $\rightarrow$  **se requiere un aceptor de protones en C-3** aunque posición correcta es flexible en cierto grado

## Apoptosis: requerimientos estructurales

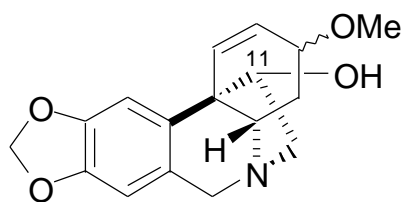


haemanthamine

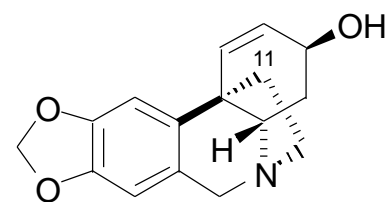


pancratistatin

- ✓ congruencia resultados con pancratistatin, grupo OH/ $3\beta$  conocido farmacóforo para inducir apoptosis



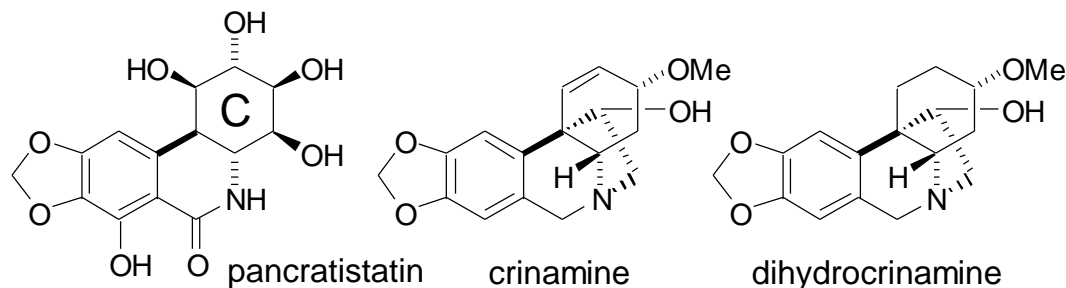
haemanthamine/crinamine



vitattine

- ✓ OH/C-11 o  $CH_2$ /C-11 tolerado, pero no mayor volumen  $\rightarrow$  sustituyente C-11 tiene un reducido espacio en lugar activo

## Apoptosis: requerimientos estructurales

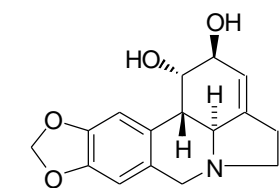
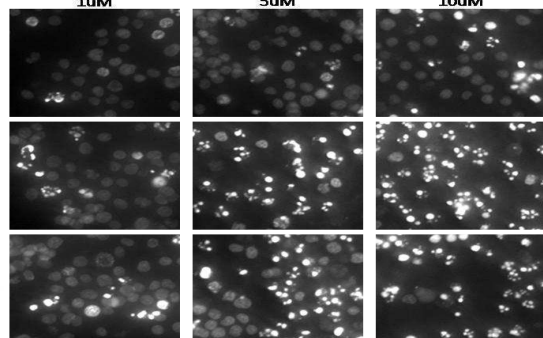
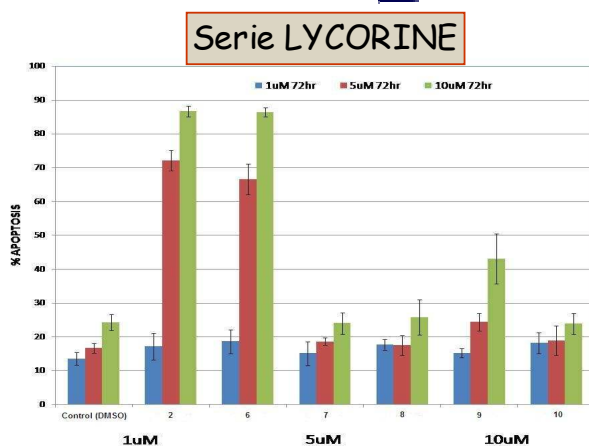


- ✓ posibilidad olefina como elemento pro-farmacofórico que *in vivo* se transformaran en epóxido o diol  
 → anillo C similar a pancratistatine.  
 dihydrocrinamine disminuye actividad respecto crinamina; dihydrohamayne aumenta con respecto a hamayna (baja actividad)  
 → olefina  $\Delta^{1,2}$  no es requerimiento crítico

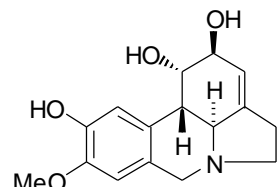
McNulty, Larichev, Pandey. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2005**, 15, 5315-5318

McNulty, Nair, Bastida, Pandey, Griffin. *Nat. Prod. Commun.*, **2009**, 4, 483-488

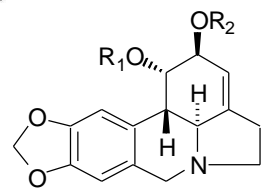
## Apoptosis: Leucemia Humana (Jurkat)



2: lycorine



6: pseudolycorine

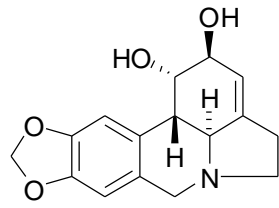


- 7:  $R_1=H$ ,  $R_2=TBS$
- 8:  $R_1=Ac$ ,  $R_2=TBS$
- 9:  $R_1=Ac$ ,  $R_2=H$
- 10:  $R_1=Ac$ ,  $R_2=Ac$

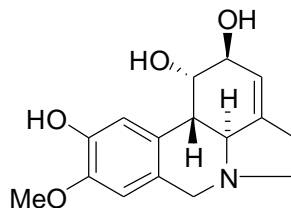
McNulty, Nair, Bastida, Pandey, Griffin.

*Phytochemistry*, **2009**, 70, 913-919

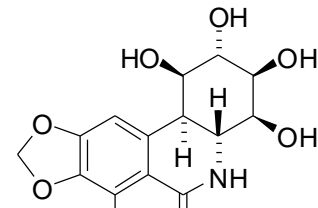
## Apoptosis: requerimientos estructurales



lycorine



pseudolycorine



pancratistatin

### Requerimientos farmacóforo lycorine:

- ✓ 2 OH libres en anillo C (1,2-diol)
- ✓ los grupos OH de lycorine y pseudolycorine tienen configuración opuesta a la encontrada en pancratistatin en las mismas posiciones, siendo la fusión entre los anillos B y C también opuesta a la encontrada para pancratistatin

McNulty, Nair, Bastida, Pandey, Griffin.  
*Phytochemistry*, 2009, 70, 913-919



## Antiprotozoarios



PARÁSITO	ENFERMEDAD	NUM. PERSONAS INFECTADAS	ENSAYO / DETECCIÓN
<i>Plasmodium falciparum</i>	Malaria	300 millones (2 millones muertes/año)	Incorporación Hipoxantina H <sup>3</sup>
<i>Leishmania</i> sp.	Leishmaniosis	12 millones	Microscopía
<i>Trypanosoma brucei-rhodesiense</i>	Enfermedad del sueño	300.000 (100% mortalidad)	Azul de Alamar Colorimetría
<i>Trypanosoma cruzi</i>	Enfermedad de Chagas	18 millones	Colorimetría

Spencer *et al.*, *Lloydia* 1947, 10, 145-174

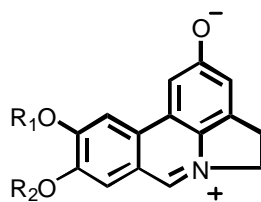


# Antiprotozoarios

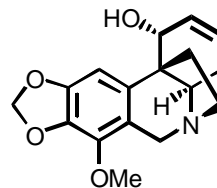
Parasite:	strain:	stage:	reference drug:
T. b. rhodesiense	STIB 900	trypomastigotes	Melarsoprol
T. cruzi	Tulahuen C4	amastigotes	Benznidazole
L. donovani	MHOM-ET-67/L82	amastigotes	Miltefosine
P. falciparum	K1	IEF	Chloroquine
Cytotoxicity	L6		Podophyllotoxin

All values as:  $\mu\text{g} / \text{mL}$

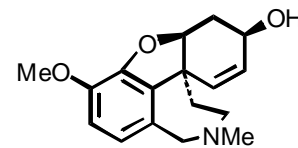
ID No	T. b. rhod.		T. cruzi		L. don. axen.		P. falc. K1		Cytotox. L6	
	IC-50	ref drug	IC-50	ref drug	IC-50	ref drug	IC-50	ref drug	IC-50	ref drug
Ungeremine	0,979	0,003	0,85	0,22	>30	0,17	0,0933	0,0321	17,3	0,008
Buphanamine	28,75	0,003	>30	0,22	>30	0,17	4,31	0,046	>90	0,008
Zefbetaine	39,22	0,003	>30	0,22	>30	0,17	>5	0,046	>90	0,008
Galanthamine	37,92	0,003	>30	0,22	>30	0,17	>5	0,046	>90	0,008
Pdub Extract	27,43	0,003	>30	0,22	>30	0,17	>5	0,046	>90	0,008



Ungeremine:  $R_1 + R_2 = \text{CH}_2$   
Zefbetaine:  $R_1 = R_2 = \text{Me}$



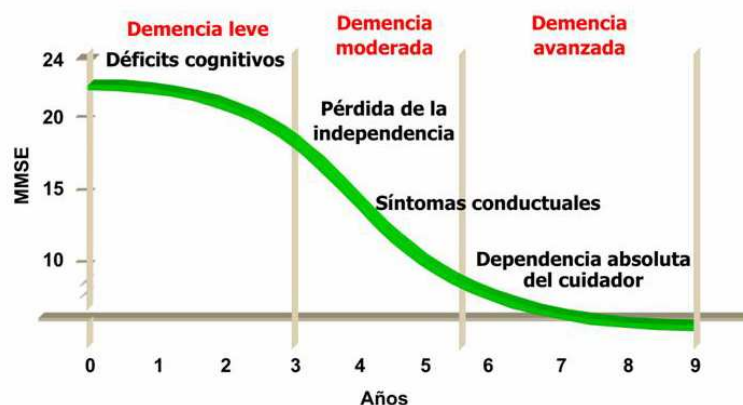
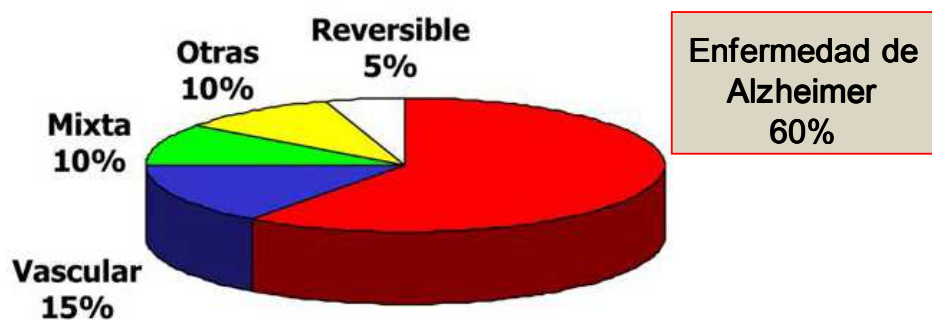
Buphanamine



Galanthamine

Osorio, Robledo, Bastida. *The Alkaloids* 2008, 66, 113-190

# Demencia: Enfermedad de Alzheimer





# Enfermedad de Alzheimer

**Enfermedad de Alzheimer**, caracterizada por el deterioro mental progresivo → incapacidad funcional → muerte

**Estrategia Terapéutica** → fármacos que potencien la actividad del sistema colinérgico central

**Galantamina** (Reminyl®) → mecanismo dual: inhibidor reversible de la acetilcolinesterasa y puede también actuar a nivel de los receptores nicotínicos del cerebro liberando una mayor cantidad de acetilcolina

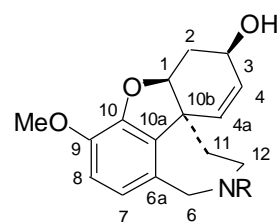
# Ensayo: Inhibición Acetilcolinesterasa

ALCALOIDE	Esqueleto Tipo	IC <sub>50</sub>
Assoanina	Licorina	3.9 x 10 <sup>-6</sup>
Oxoassoanina		4.7 x 10 <sup>-5</sup>
Pseudolicorina		1.5 x 10 <sup>-4</sup>
Sanguinina	Galantamina	1.01 x 10 <sup>-7</sup>
11-Hidroxigalantamina		1.6 x 10 <sup>-6</sup>
Epinorgalantamina		9.6 x 10 <sup>-6</sup>
Galantamina		1.1 x 10 <sup>-6</sup>

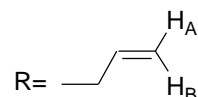
# Ensayo: Inhibición Acetilcolinesterasa



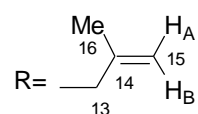
*Leucojum aestivum*



1: *N*-allylnorgalanthamine,



2: *N*-(14-methylallyl)norgalanthamine,



Berkov, Codina, Viladomat, Bastida.  
*Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18, 2263-2266



UNIVERSITAT DE BARCELONA



## Equipo y Colaboraciones

Dr. C. Codina / Dr. F. Viladomat / Dr J. Bastida / Dra. L. Torras  
Dr. Manuel Serrano, Dra. M. Galobardes (†), Dr. J.M. Llabrés,  
Dr. J.M. Fernández, Dr. S. Bergoñón, Dra. M. Sellés,  
Dra. R. Riera, Dra. G. Almanza, Dr. E. Ellington, Dra. S. López,  
Dr. R. Colque, Dr. J.C. Alarcón, Dr. A.K. Machocho, Dr. J.J. Nair,  
Dra. M. Herrera, Dra. I. Parejo, Dr. F. Sánchez, Dr. S. Berkov,  
Dr. R. Reyes, Dr. E.J. Osorio, Dra. M. Nappo, J.P. Andrade,  
N.B. Pigni, G. Morán

Prof. O. de Bolós (†), Dr. J. Fdez-Casas, Dr. A. Susanna,  
Dr. J. Molero, Dr. M. Rubiralta  
Societat Catalana de Micologia

Dr. M. Feliz / Dra. M.A. Molins (RMN-PC)  
Dra. A. Linares (RMN) / Dra. A. Marín (GC-MS)



UNIVERSITAT DE BARCELONA





## Colaboraciones

**Alemania** – Prof. I. Merfort  
**Argentina** – Dr. A.A. Tapia, Dra. G.E. Feresin  
**Bolivia** – Dra. G. Almanza, Dr. R. Colque  
**Brasil** – Dr. J.A.S. Zuanazzi, J.P. Andrade  
**Bulgaria** – Dr. S. Berkov, Dr A. Paulov  
**Canada** – Prof. J. McNulty  
**Chile** – Dr. G. Schmeda-Hirshmann  
**China** – Prof. G.E. Ma  
**Colombia** – Dr. F. Cabezas, Dr. J.C. Alarcón, Dr. E. Osorio  
**Costa Rica** – Dr. R. Murillo, Dr. B. Lomonte  
**Cuba** – Dra. M.R. Herrera  
**Francia** – Prof H.P. Husson, Prof. J.C. Quirion, Dr. B. Weniger  
**Gran Bretaña** – Prof. J.D. Phillipson, Dr. C.W. Wright  
**Guatemala** – Dr. E. Ellington  
**Kenia** – Prof. S. Chaabra, Dr. A. Machocho  
**Marruecos** – Prof. M. Benaissa, Dr Elamrani  
**México** – Dr. R. Reyes-Chilpa, Dr. J.L. León, Dra. E. López  
**Sudáfrica** – Prof. W.C. Campbell, Prof. D. Mulholland, Dr. J.J. Nair  
**Suiza** – Prof. R. Brun (STI)  
**Turquía** – Dra. N. Unver, B. Sarikaya  
**USA** – Dr. A. Meerow, Dr. V.L. Narayanan & E. Sausville (NCI)

**Moltes gràcies**