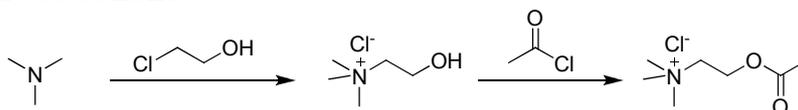


Diseño y síntesis de Fármacos

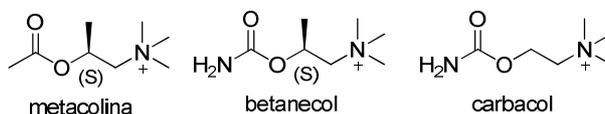
Receptores de Membrana

1. Derivados de acetilcolina

La acetilcolina puede sintetizarse fácilmente por formación del éster mediante el uso del cloruro de etanoilo.

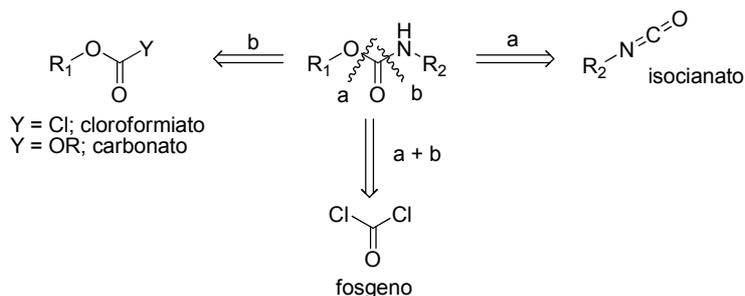


Los derivados de acetilcolina se caracterizan por tener sustituyentes en el puente etilénico como en el caso de la metacolina y por tener la función carbamato como en carbacol y betanecol.

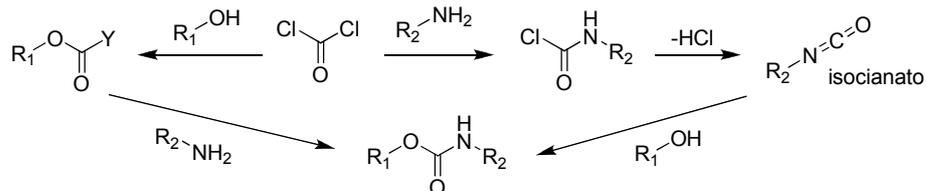


La función carbamato se obtiene por la reacción de un cloroformiato con una amina o amoniaco cuando se desea un carbamato no sustituido sobre el átomo de nitrógeno. A su vez, el cloroformiato procede de la reacción de un equivalente de alcohol con fosgeno. Aunque menos empleados, los isocianatos son también precursores de carbamatos con alcoholes. En este caso se obtienen carbamatos sustituidos sobre el átomo de nitrógeno. Es interesante mencionar que los isocianatos proceden de la alquilación del cianato, que pese a tratarse de un anión bidentado da a lugar a reacciones de *N*-alquilación con haluros de alquilo.

retrosíntesis

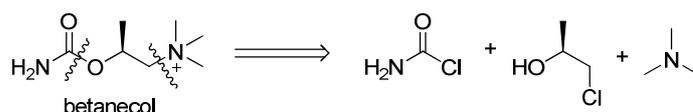


síntesis

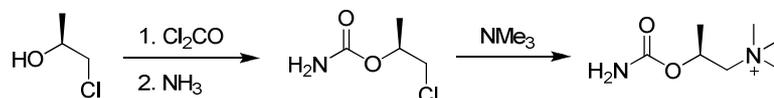


Por ejemplo, la síntesis del betanecol utiliza el fosgeno para la síntesis del carbamato.

retrosíntesis



síntesis

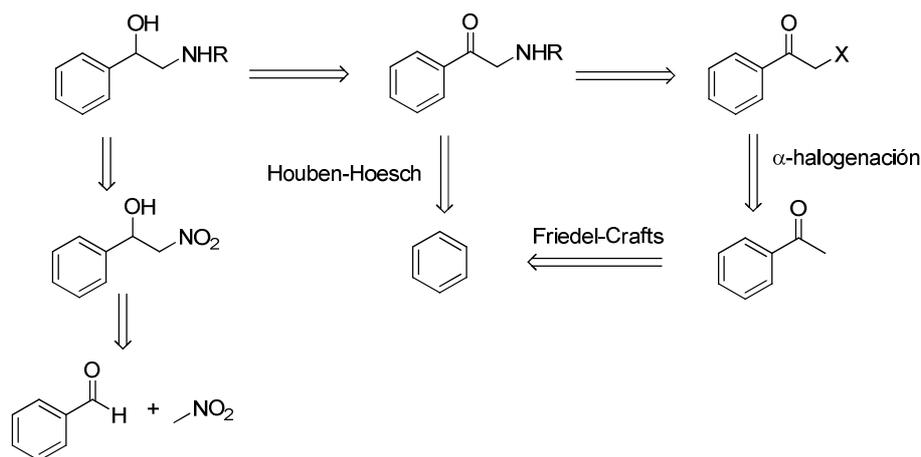


2. Síntesis de 1-Aril-2-aminoetanol (ariletanolaminas)

Bajo esta denominación se reúne una familia heterogénea de fármacos con capacidad de modificar las respuestas del sistema adrenérgico. Por ello sus aplicaciones terapéuticas son numerosas. Esta familia de compuestos tiene en general una actividad adrenérgica, preferentemente agonistas α y β . En general tienen funciones vasoconstrictora, descongestivo nasal, antihipotensivo, midriático (agonistas α), y broncodilatador (agonistas β).

Una de las claves sintéticas que tienen estos compuestos es la presencia de un hidroxilo en posición bencílica que convierte a esa posición en un centro estereogénico. El enantiómero más activo (eutómero) suele ser el de configuración R. Sin embargo muchos de los fármacos se suministran como mezclas racémicas. Pueden existir más de un centro asimétrico cuando en la posición 2 existe sustitución por lo que pueden obtenerse dos pares de enantiómeros.

La presencia del grupo hidroxilo en posición bencílica abre varias rutas sintéticas. La función alcohol puede generarse por reducción de la acetona correspondiente y ésta podría obtenerse por sustitución. El grupo amino puede formar parte del electrófilo o introducirse por sustitución nucleófila.



A diferencia de los principios activos que se extraen de fuentes naturales que suelen contener un única forma enantiomérica, aquellos que proceden de un proceso sintético convencional suelen ser mezclas racémicas. En este caso, para poder desarrollar comercialmente uno de los enantiómeros, se suelen utilizar dos estrategias

fundamentales: la *resolución de racémicos*, o bien abordar la *síntesis asimétrica*, selectiva del enantiómero deseado. Ambas estrategias tienen sus limitaciones y ventajas.

Resolución por cristalización

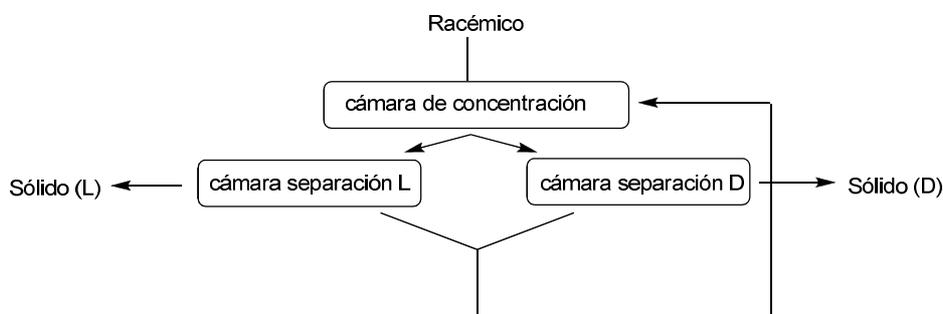
Existen diversas técnicas para llevar a cabo la resolución de mezclas de enantiómeros. Las más clásicas son las que implican un proceso de cristalización parcial. No obstante, la separación cromatográfica sobre fases estacionarias quirales y los procesos de resolución enzimática son cada vez más utilizados. Una característica obvia es que los rendimientos no pueden ser superiores al 50% para una mezcla racémica.

En fase gaseosa o líquida los enantiómeros puros son indistinguibles de sus mezclas. Esto no es cierto si se consideran los sistemas cristalinos y sus equilibrios sólido-líquido o sólido gas. Los sistemas sólidos de enantiómeros pueden pertenecer a tres categorías bien definidas sobre la base de criterios estructurales y termodinámicos.

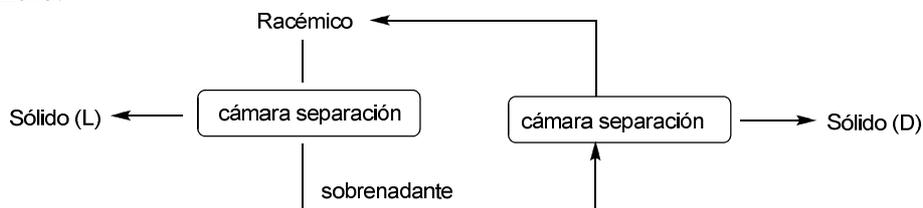
Compuesto racémico: la mezcla forma un único cristal formando un complejo 1:1 diferente al que formarían cada enantiómero puro. Representan el 90% de los casos. No se puede separar por cristalización la mezcla al 50% pero si se puede cuando se enriquece la mezcla con uno de los enantiómeros.

Compuesto pseudorracemato: la mezcla forma un empaquetamiento desordenado, es una disolución sólida de los enantiómeros. No pueden separarse.

Conglomerado: los enantiómeros cristalizan en cristales separados. Representa entre 5 y 10% de los casos. Pueden separarse por cristalización directa. Existen dos métodos industriales. La cristalización simultánea dispone de dos tanques con núcleos de cristalización, uno de cada enantiómero.

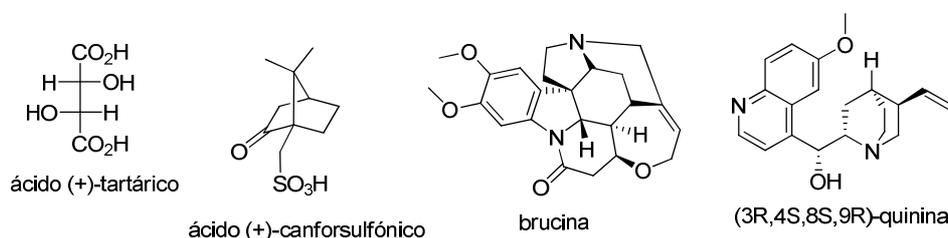


Mientras en la cristalización preferencial se usa una única cámara de precipitación en la que precipita un único enantiómero mientras el sobrenadante está enriquecido del otro enantiómero.

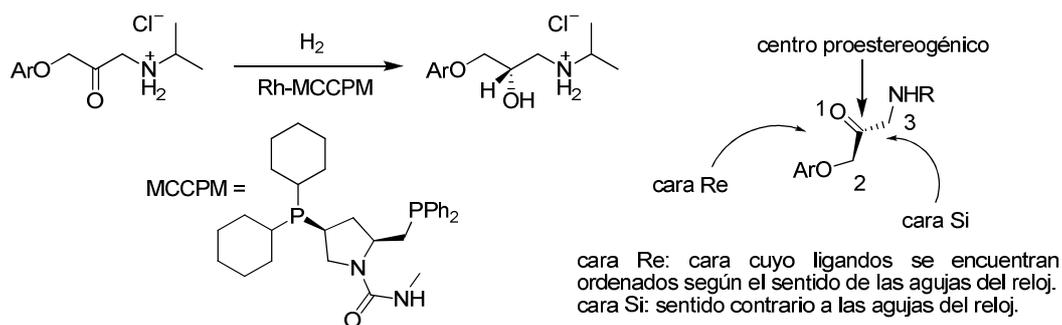


La formación de conglomerados aumenta con compuestos iónicos por los que ácidos y aminos se pueden separar mejor en forma de sales con ácidos y bases tanto orgánicos como inorgánicos no quirales.

La mejor forma de separar enantiómeros consiste en la formación y separación de diasterómeros formados a partir de la mezcla de enantiómeros a separar y un agente de resolución enantioméricamente puro. La derivatización más utilizada, dada su fácil reversibilidad, consiste en la formación de sales.

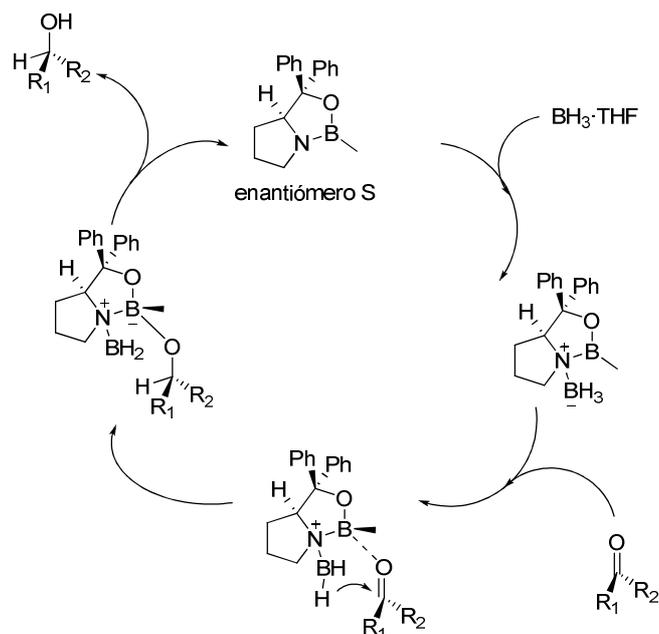


Una aproximación alternativa se basa en el empleo de metales de transición como catalizadores de procesos enantioselectivos. Cada proceso catalítico se caracteriza por un ciclo catalítico que describe de forma secuencial el curso que sigue el catalizador y el sustrato a lo largo del proceso que conduce al producto/s finales. La hidrogenación asimétrica de cetonas catalizadas por complejos quirales de rodio se ha empleado con éxito en numerosas síntesis enantioselectivas de ariletanolamina y de ariloxipropanolaminas.

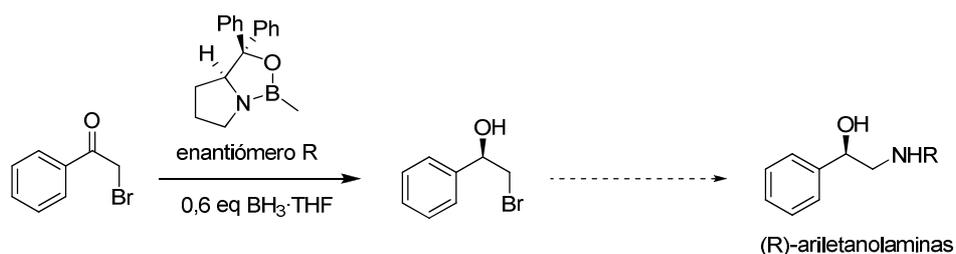


La presencia del grupo amino en la posición α del carbonilo es fundamental para la enantioselectividad del proceso. Ello se ha explicado por la coordinación adicional del grupo amino con el metal, lo que permite la formación de una especie intermedia relativamente rígida.

Una aproximación alternativa a la reducción de cetonas proquirales consiste en el empleo de boranos modificados con ligandos quirales. Un método es el desarrollado por Corey, que consiste en la utilización de $BH_3 \cdot THF$ como agente reductor en presencia de cantidades catalíticas de la oxazaborolidina (*S*)-A, que actúa como inductor de la quiralidad. Dado que ambos enantiómeros de la oxazaborolidina son accesibles es posible obtener ambas series enantioméricas del alcohol resultante.



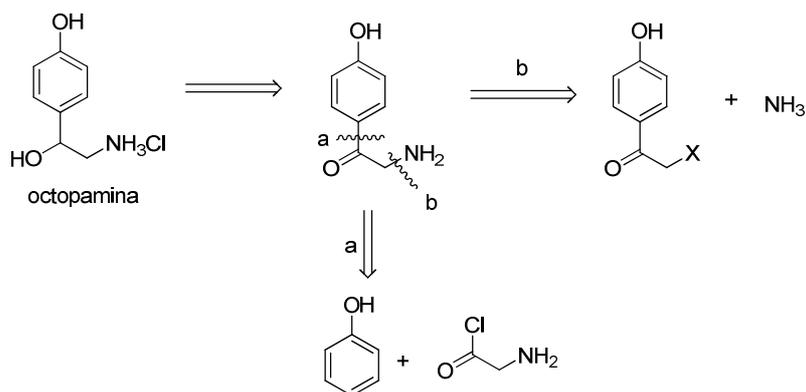
Esta reacción se ha llevado con éxito en la síntesis de diversas ariletanolaminas adrenérgicas enantioméricamente puras.



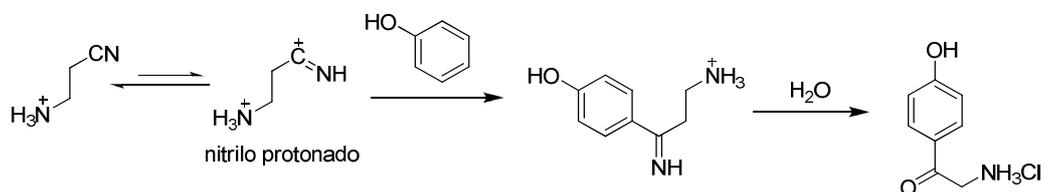
Octopamina

La octopamina es una amina biogénica endógena relacionada con la noradrenalina, y que tienen efectos en los sistemas adrenérgicos y dopaminérgicos. La función mejor conocida de la octopamina es durante el salto de la langosta. Modula la actividad muscular, mejorando la contracción muscular de las patas. Esto se debe en parte al aumento de la velocidad de contracción y relajación. En la abeja y la *Drosophila*, la octopamina tiene una función en el aprendizaje y la memoria. En la luciérnaga, la octopamina se libera durante la producción de luz.

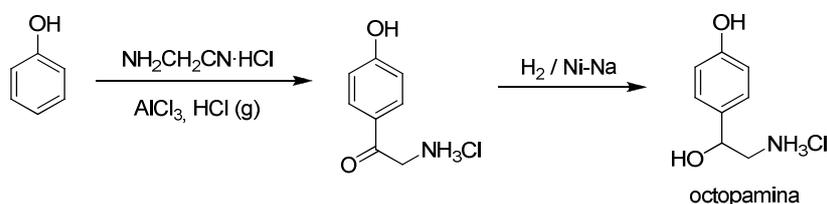
La retrosíntesis de la octopamina puede llevarse a cabo mediante dos desconexiones. La primera de ellas lleva directamente a usar como producto de partida el fenol y un síntón cuyo equivalente químico sería un nitrilo protonado, producto de partida para la reacción de Houben-Hoesch. La segunda desconexión es una síntesis clásica con halogenación en α a un grupo carbonilo. Esta ruta está limitada por la presencia del grupo fenol.



La especie electrófila en la reacción de Houben-Hoesch es un nitrilo protonado (electrófilo débil) que reacciona con sistemas aromáticos activados (fenoles) dando una imina intermedia, cuya hidrólisis da la cetona correspondiente.



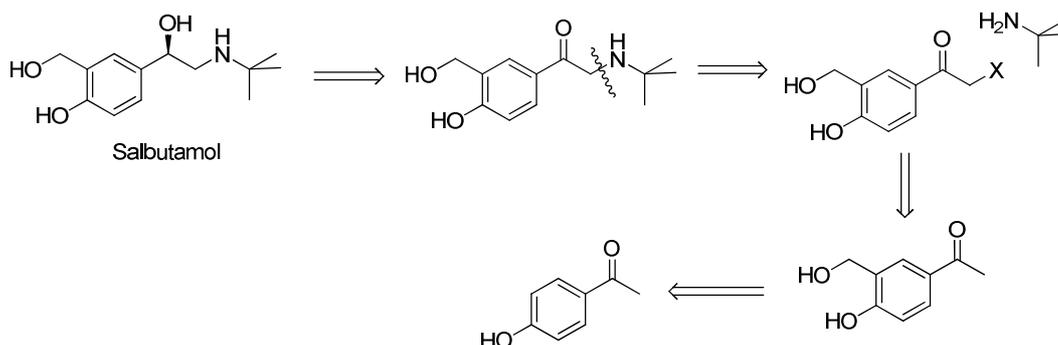
La síntesis tiene una etapa final de reducción con hidrógeno. En esta reacción se obtiene mezcla racémica.



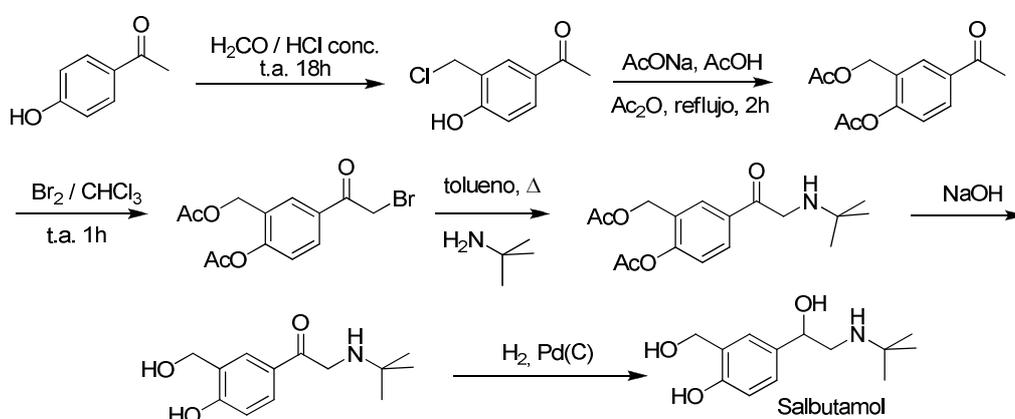
Salbutamol

El salbutamol (albuterol) es un agonista adrenérgico con un grupo hidroximetilo en el anillo bencénico. Esta modificación le hace resistente a la reacción metabólica de la enzima COMT.

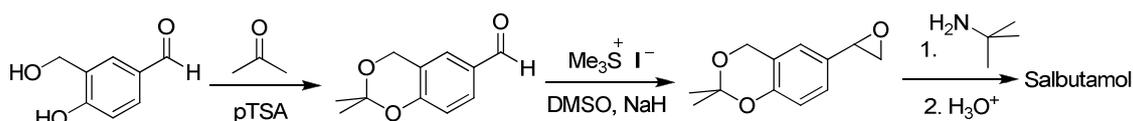
En esta síntesis, el sustituyente hidroximetilo se introduce por reacción de clorometilación (SE aromática). La sustitución del cloro por hidroxilo, se efectúa en dos etapas: sustitución por un grupo hidroxilo e hidrólisis en una etapa posterior. La reacción de sustitución del cloro por acetoxi se efectúa en presencia del anhídrido acético, con lo que a la vez se esterifica el hidroxilo fenólico. La bromación de la posición α -cetónica necesaria para poder introducir la función amina se lleva a cabo con el grupo fenol protegido para evitar posible bromación del anillo demasiado activado. La bromación se lleva a cabo en medio ácido, ya que en medio básico, la reacción no se detiene en la monobromación (reacción del yodoformo).



Utilizando un exceso de *tert*-butilamina (volátil y barata) se garantiza la monoación. La hidrogenación catalítica de la cetona da el correspondiente alcohol que, por ser bencílico, en condiciones más energéticas podría ser reducido para dar finalmente la ariletilamina correspondiente.



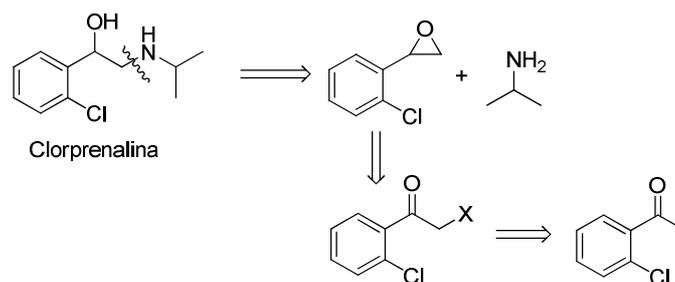
Una ruta alternativa para este compuesto y que puede ser extensible a compuestos similares es la adición de una amina sobre un arilepóxido. Esta ruta es preferible para ariletanolamina no sustituidas en la cadena lateral.



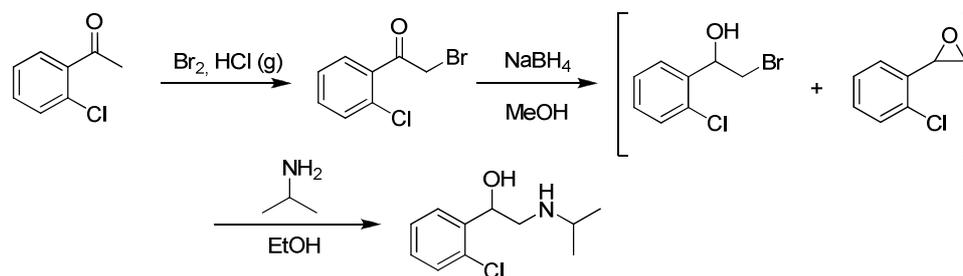
El epóxido puede formarse a través de la adición a un aldehído de un iluro de azufre. El mecanismo de esta reacción consiste en el ataque del carbono polarizado negativamente del iluro al grupo carbonilo. El resultado del ataque es la formación de una sal de sulfonio que cicla a oxaciclopropano mediante un mecanismo de sustitución bimolecular aprovechando que el azufre positivo es muy buen grupo saliente.

Clorprenalina

La clorprenalina posee un sustituyente cloro en el anillo bencénico pero tiene la estructura básica de las ariletanolaminas. La retrosíntesis básicamente es igual a las anteriores.

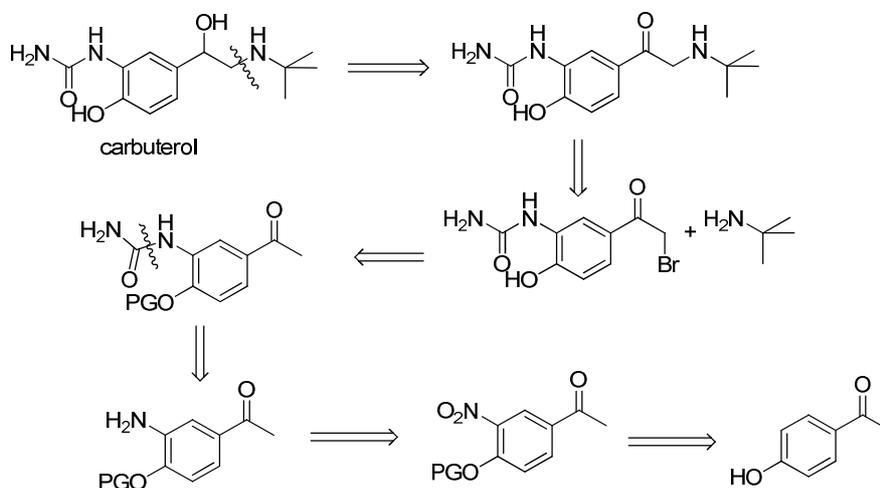


En esta síntesis, se invierte el orden de las etapas de sustitución nucleófila que introduce el grupo amino y reducción de cetona formando un intermedio parcialmente desplazado a la formación del arilepóxido. Ambos intermedios dan a lugar a la clorprenalina por lo que no hay que separar la mezcla.

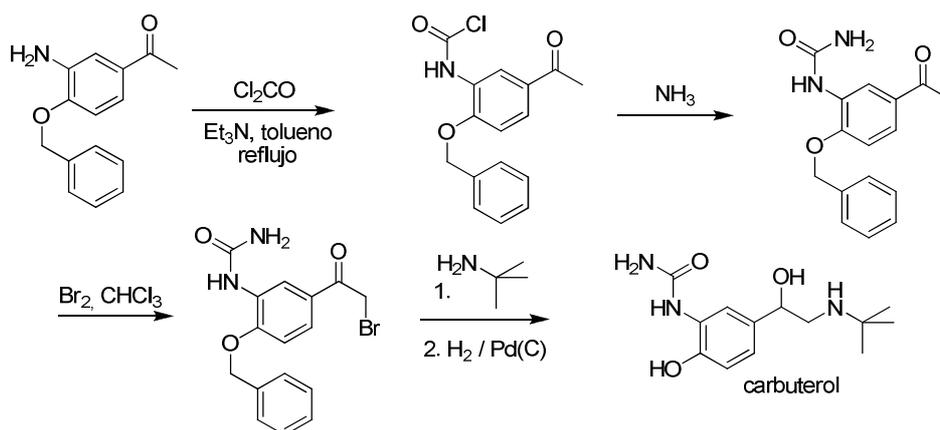


Carbuterol

Este fármaco contiene varios grupos funcionales, lo que exige una elección adecuada del orden de introducción de los diversos sustituyentes.

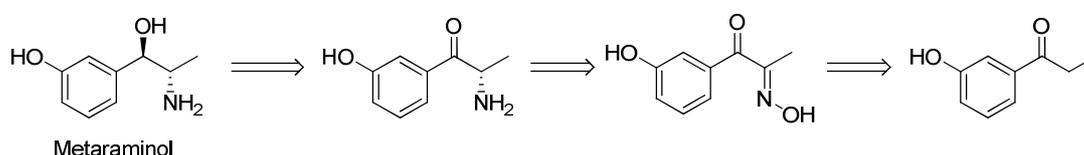


El producto de partida elegido va a ser el derivado de acetofenona con la función fenólica protegido. Este puede sintetizarse por una ruta simple de sustitución electrófila aromática. En la síntesis del carbuterol es necesario formar primero el derivado de urea para evitar complicaciones con la nucleofilia del amino.

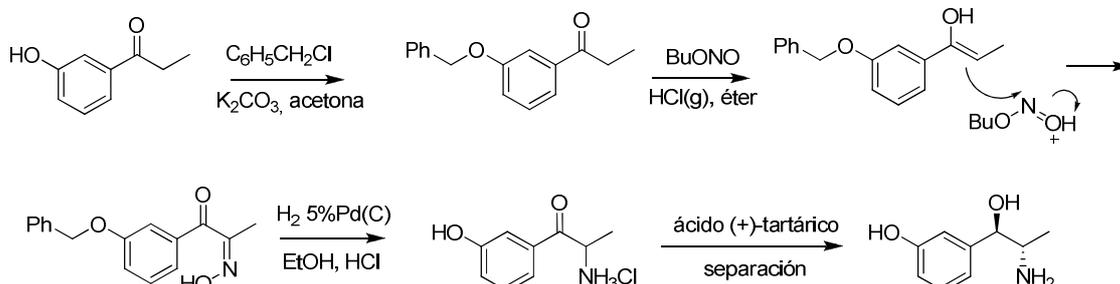


Metaraminol

La síntesis de metarraminol ilustra un método diferente para introducir la función amina en posición α carbolínica.



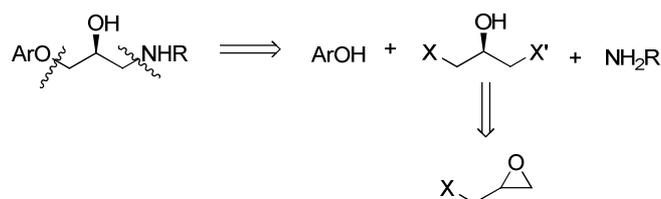
La reacción de la 3-benciloxifenona con nitrito de butilo en medio ácido es análoga a la condensación de Claisen de los ésteres o incluso a la condensación aldólica.



La posterior reducción de la oxima a amina, de la cetona a alcohol y desprotección del hidroxilo fenólico da metaraminol como mezcla de estereoisómeros. La separación de la mezcla racémica mayoritaria a través de las sales de diastereoméricas con ácido (+)-tartárico conduce al metaraminol enantiopuro.

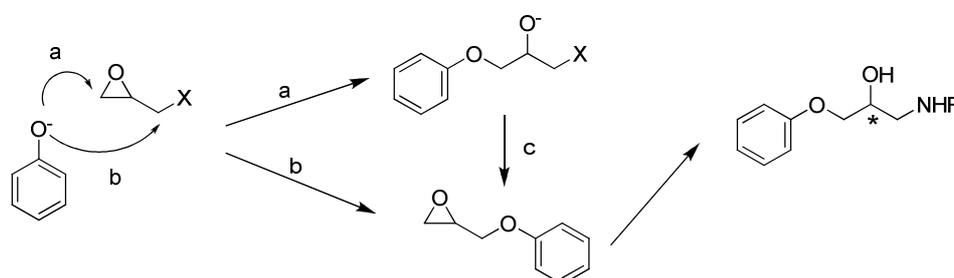
3. Síntesis de 1-ariloxi-3-amino-2-propanoles (ariloxipropanolaminas)

Los fármacos de esta familia contienen un solo centro asimétrico, el carbono portador del grupo hidroxilo, siendo el eutómero el enantiómero de configuración S. Muchos fármacos de esta familia se administran como mezclas racémicas, y algunos de ellos (levobunolol, pendutolol, timolol, prenalterol) en forma enantiopuro (enantiómero S). Los enlaces clave desde el punto de vista de la síntesis de fármacos de esta familia son los enlaces en las posiciones α al hidroxilo.

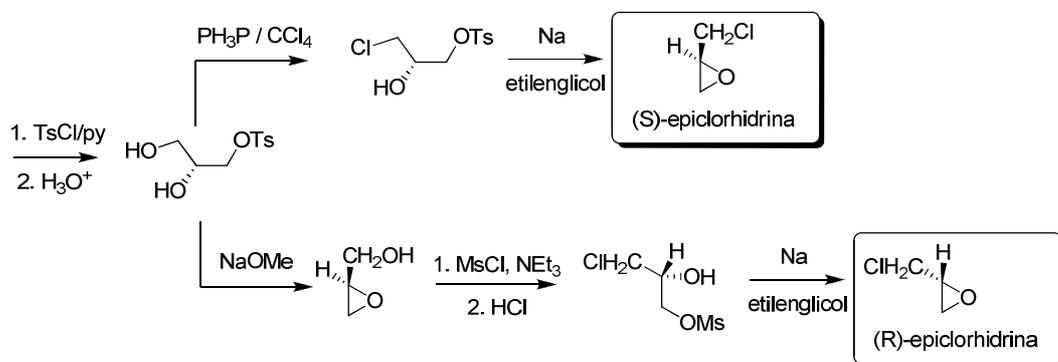
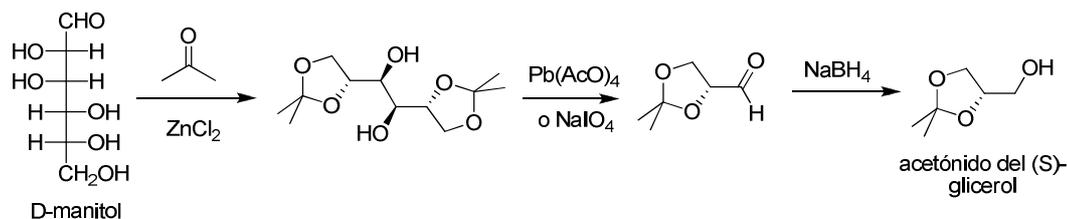


Los reactivos requeridos para su síntesis son un derivado de fenol, una amina primaria y un sintón que aporte tres átomos de carbono con dos posiciones funcionarizadas y que puedan reaccionar de manera independiente. Unos reactivos muy convenientes que cumplen estos requisitos son derivados de oxirano como epiclorhidrina y similares.

La reacción de un fenóxido y epiclorhidrina es un proceso más complejo de lo que a primera vista pudiera parecer. Si se tiene en cuenta la reactividad de la epiclorhidrina con nucleófilos, la reacción puede darse a través de dos mecanismos.

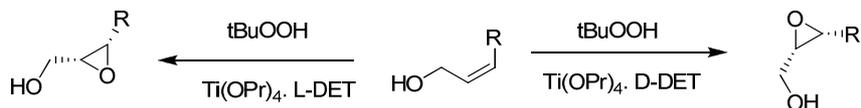


Es importante tener en cuenta los epóxidos intermedios que resultan de cada uno de los mecanismos para poder controlar la regioquímica de la reactividad de la epiclorhidrina. Este compuesto forma parte de la denominada reserva quiral. Ésta comprende una serie de compuestos enantiómericamente puros que suelen obtenerse de manera asequible y en gran cantidad a partir de fuentes naturales. Durante muchos años ha sido la manera más fácil de obtener moléculas quirales. No obstante, una de sus limitaciones es el elevado número de transformaciones que suele requerir el proceso. Entre de la reserva quiral, los compuestos de tres átomos de carbonos obtenidos por degradación de carbohidratos más comunes (hexosas) y un único centro asimétrico resultan de gran interés.

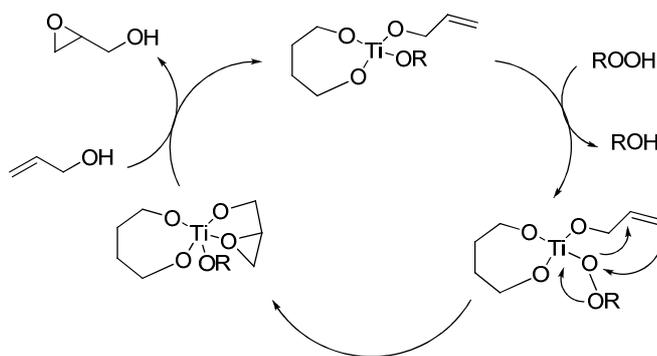
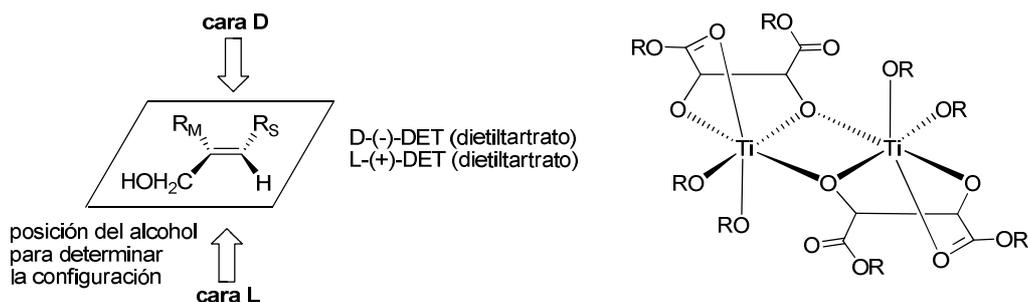


Hoy en día, los compuestos quirales de tres átomos de carbono son accesibles también a través de otras metodologías como la resolución enzimática de los esteres racémicos del glicidol o la epoxidación de Sharpless del alcohol alílico. Ambos resultan más rápidos que la obtención a partir del manitol.

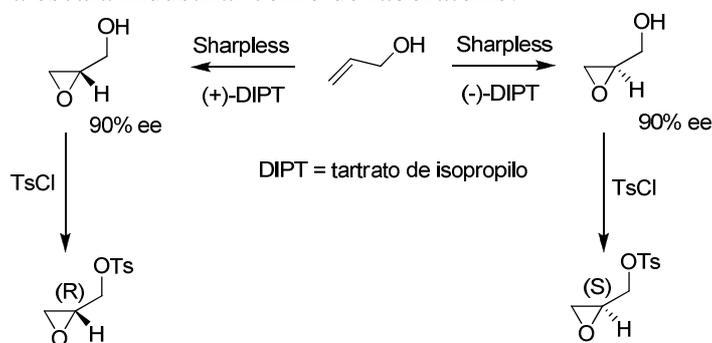
La reacción de epoxidación de Sharpless es una reacción enantioselectiva para preparar 2,3-epoxialcoholes a partir de alcoholes alílicos. La estereoquímica del epóxido resultante está determinada por el catalizador formado por tetraisopropóxido de titanio (Ti(OⁱPr)₄) y un diéster de D o L-tartrato (por lo general tartrato de dietilo o tartrato de diisopropilo) empleados en la reacción. El agente oxidante es el *t*-BuOOH.



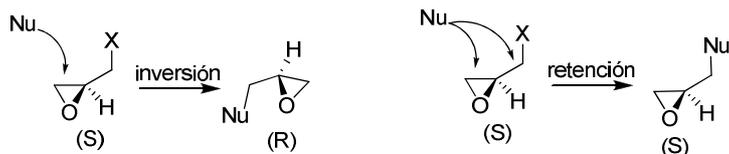
Desde un punto de vista mecanístico el alcohol alílico es fundamental en la reacción como punto de anclaje del catalizador por lo que la epoxidación de Sharpless no es eficaz ni sobre olefina aisladas ni sobre alcoholes homoalílicos o superiores. Es necesario un medio anhidro lo que se consigue añadiendo tamices moleculares.



El éxito de la epoxidación reside en varios factores. La versatilidad química de los epóxidos que pueden ser convertidos fácilmente en dioles, aminoalcoholes o éteres. La formación de enantiómeros con un alto exceso enantiomérico (e.e.) muy importante para la síntesis de productos naturales. La formación de estos enantiómeros es predecible atendiendo al modelo de Sharpless. El uso de reactivos asequibles y baratos. La epoxidación de Sharpless se ha utilizado en innumerables procesos de síntesis asimétrica, tanto a escala industrial como de laboratorio.



Una cuestión a tener en cuenta a la hora de utilizar estos reactivos es el mantenimiento de la configuración del centro estereogénico durante el proceso sintético. Si el centro asimétrico se ve involucrado en la reacción, éste puede sufrir inversión o en caso negativo, retención.

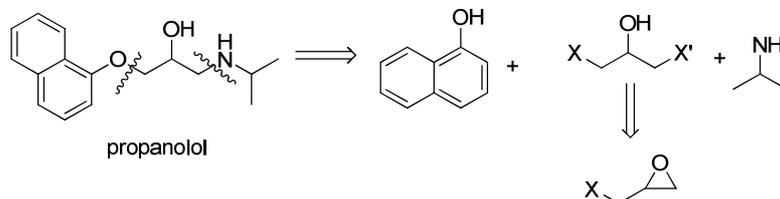


Que se de una ruta u otra dependerá de varios factores tales como grupo saliente, disolventes, tipo de nucleófilo. En general, los sulfonatos dan altos grados de retención

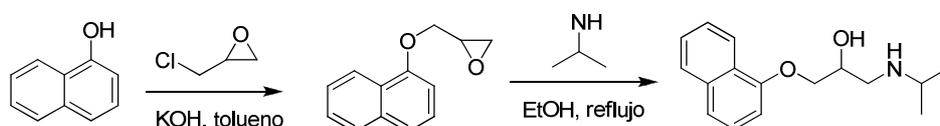
de la configuración. En cambio los halogenuros dan una mayor producción de inversión de la configuración y en todo caso una reducción del exceso enantiomérico.

Propranolol

El propranolol muestra una retrosíntesis representativa de este grupo de fármacos.

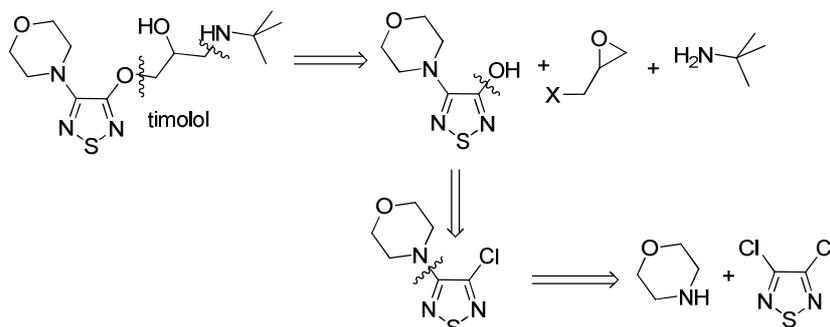


La síntesis tampoco reviste especial importancia en el orden de las reacciones.

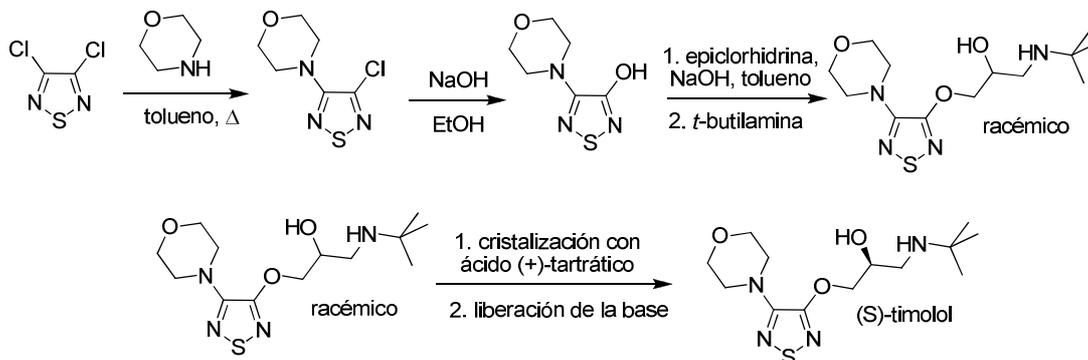


Timolol

El método general de los ariloxipropanolaminas es válido para obtener compuestos que contienen núcleos heterocíclicos como la síntesis del timolol. En la retrosíntesis hay que tener en cuenta la reactividad del ciclo.

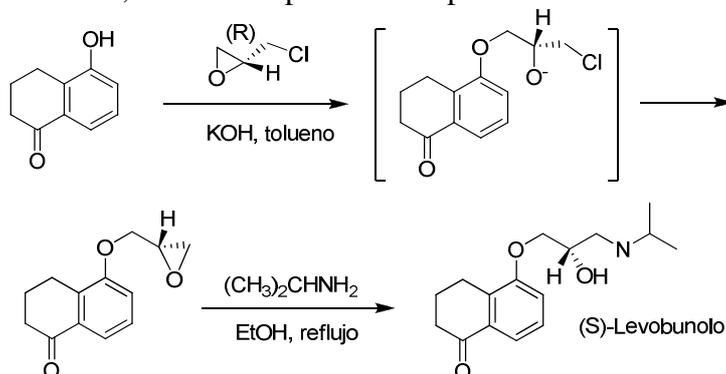


En este caso hay que destacar la reactividad de los átomos de cloro del producto de partida (3,4-dicloro-1,2,5-tiadiazol) puede equipararse a un cloruro de ácido pero con menos reactividad. La sustitución de estos átomos de cloro por diversos nucleófilos puede tener lugar fácilmente por el mecanismo de adición/eliminación. La primera sustitución es más rápida que la segunda por lo que se puede sustituir selectivamente.

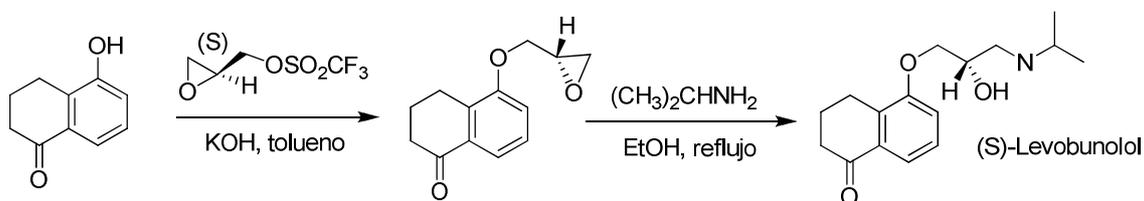


(S)-Levobunolol

Para obtener el levobunolol enantiopuro, de configuración S, teniendo en cuenta el mecanismo de la síntesis, deberemos partir de la epiclorhidrina de configuración R.



En cambio para obtener levobunolol a partir de triflato de glicidilo enantiopuro, deberemos partir del compuesto de configuración S.



Bibliografía utilizada

- 1) Fundamentos de Síntesis de Fármacos, P. Camps García, S. Vázquez Cruz, C. Escolano Mirón, Ed. Universitat de Barcelona, 2005. ISBN: B-84-475-2876-6.
- 2) Principles of Medicinal Chemistry, D. A. Williams, T. L. Lemke, Ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2002. ISBN: 0-683-30737-1.
- 3) Introducción a la Síntesis de Fármacos, A. Delgado, C. Minguillón, J. Joglar, Ed. Síntesis, 2002. ISBN: 84-9756-029-9.
- 4) Contemporary Drug Synthesis, D. S. Johnson, J. Jack Li, D. R. Sliskovic, B. D. Roth, Ed. John Wiley & Sons, 2004. ISBN: 0-47-21480-9.