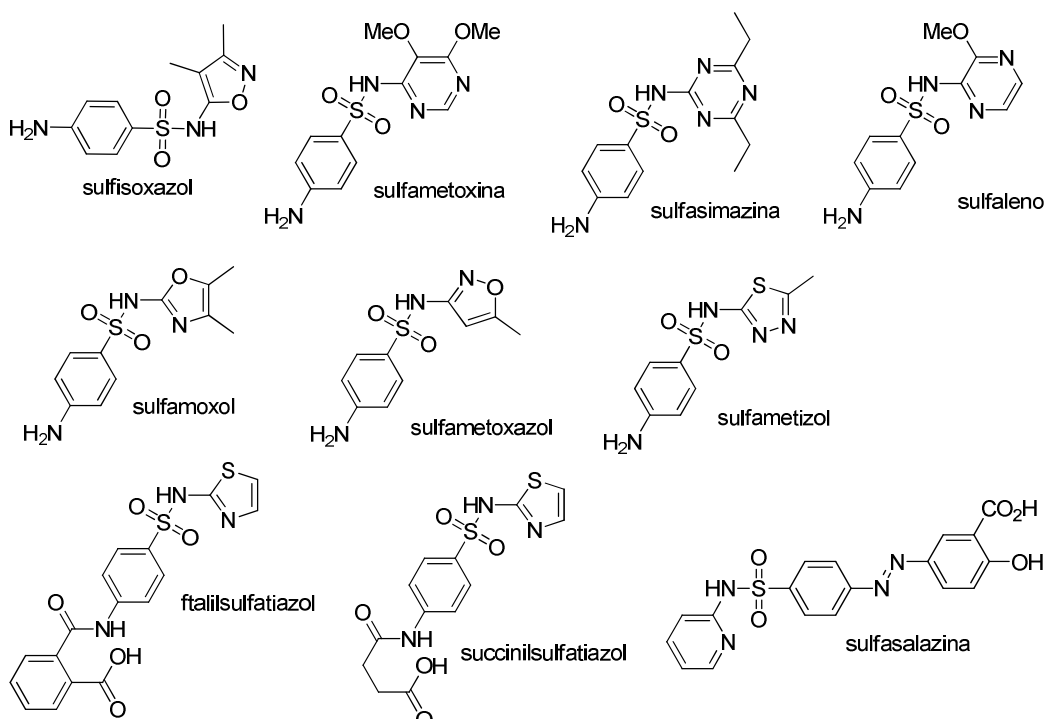


# Diseño y síntesis de Fármacos

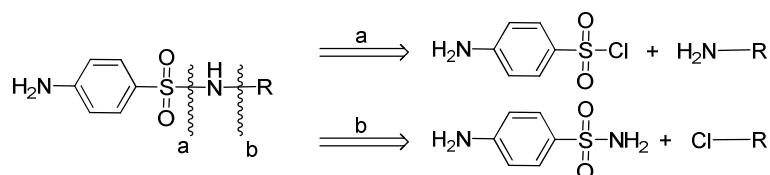
## Inhibidores de la Ruta del ácido Fólico

### 1. Sulfonamidas

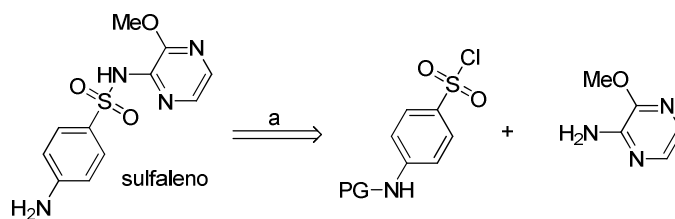
Un número alto de fármacos con actividad antibacteriana son amidas derivadas del ácido sulfanílico (ácido *p*-aminobenzenosulfónico). Normalmente la amina implicada en el grupo sulfonamida es una amina primaria unida a un resto heterocíclico. Algunos ejemplos.



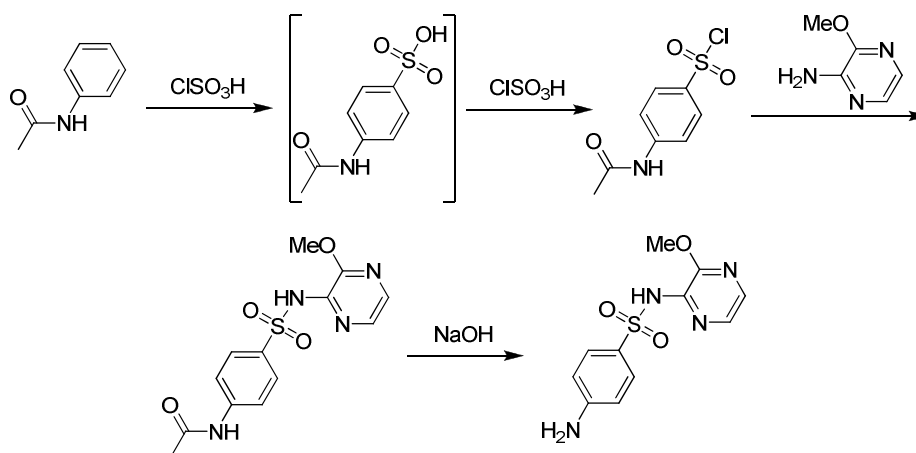
El análisis retrosintético de la estructura general de las sulfonamidas involucra la ruptura de los enlaces entorno al nitrógeno del grupo sulfonamida con dos desconexiones (*a* y *b*). Ambos caminos sintéticos son viables, bien a través del cloruro de ácido correspondiente o bien a través de la amida desprotonada ( $pK_a = 10$ ).



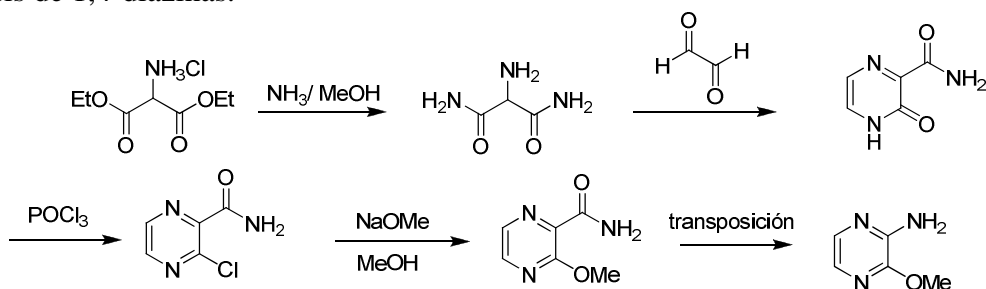
La ruta sintética a seguir dependerá de la facilidad de obtención de los correspondientes equivalentes químicos. En el caso particular del sulfaleno se prefiere la desconexión *a*.



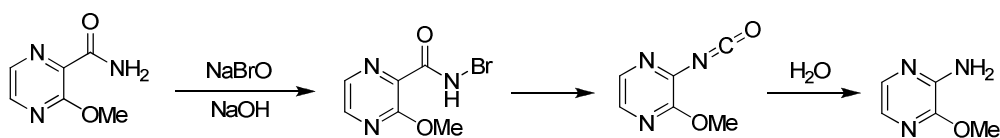
Los productos de partida son una amina aromática y un derivado activado del ácido sulfónico (cloruro de ácido) con el grupo funcional amina protegido (GP) normalmente acetilado. La síntesis del sulfaleno puede resumirse en el esquema siguiente:



El derivado sulfanílico se obtiene por sulfonación con ácido clorosulfónico a partir de la acetanilida mediante una reacción  $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$  en la que el electrófilo es  $\text{SO}_3$  como la en la sulfonación aromática usando  $\text{H}_2\text{SO}_4$  conc. El producto inicialmente formado (un ácido sulfónico) por reacción con otro equivalente de ácido clorosulfónico ( $\text{ClSO}_3\text{H}$ ) se transforma en el cloruro de ácido correspondiente. La formación de la amida es una reacción convencional en presencia de una base (acetona /  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ). La hidrólisis de la función acetamida se efectúa en medio básico fuerte, condiciones en las la sulfonamida no es hidrolizada. El heterociclo aromático puede sintetizarse a partir de una ruta de síntesis de 1,4-diazinas.

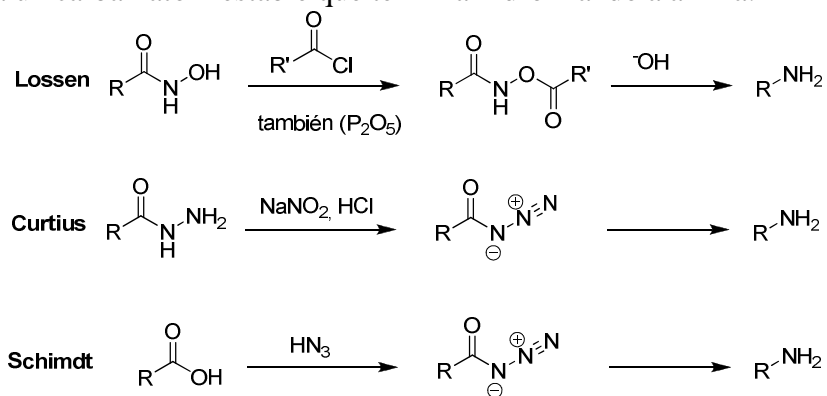


La última etapa es una reacción de transposición tipo Hoffman o alguna de sus variantes, transposición de Lossen, Curtius o Schmidt.

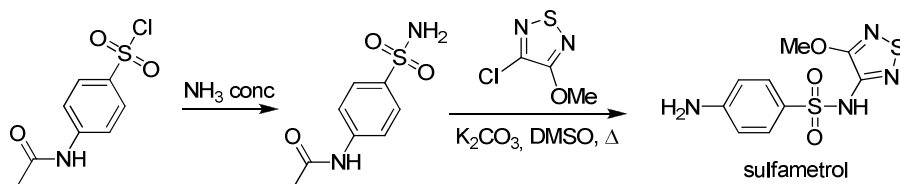


transposición de Hoffman

Todas ellas se caracterizan por la formación de un isocianato intermedio que tras hidrólisis da un carbamato inestable que termina hidrolizando a amina.

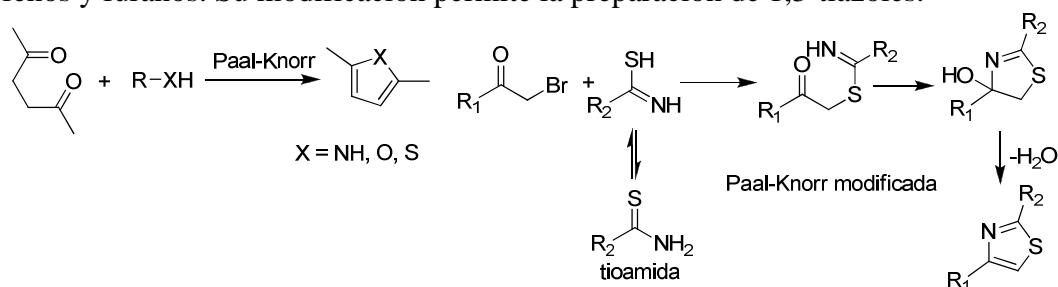


Este procedimiento es general para la mayoría de las sulfonamidas convencionales. Sin embargo en algunos casos se prefiere la desconexión *b* como es el caso de sulfametrol.

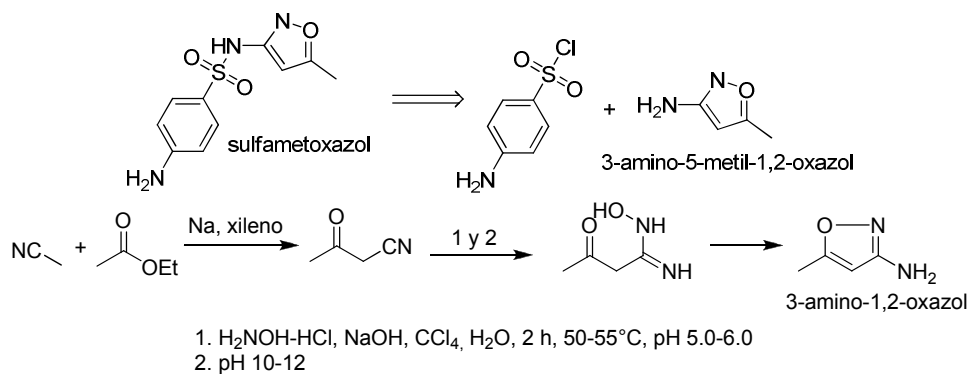


Esta síntesis parte de la 4-aminobencenosulfonamida y se introduce el sustituyente sobre el nitrógeno sulfonamídico mediante  $S_NAr$ . El átomo de cloro en el 3-cloro-4-metoxi-1,2,5-tiadiazol tiene una reactividad similar a del 2-cloropiridina. Por ello, a través de un mecanismo de adición-eliminación es desplazable por nucleófilos.

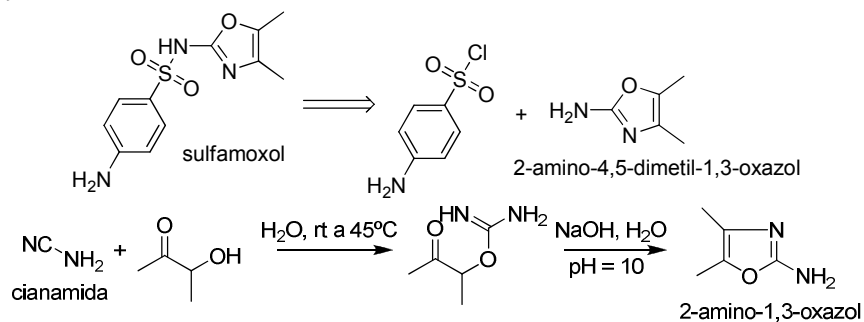
Las reacciones de formación de las sulfonamidas no revisten especial dificultad siendo el proceso de diseño del heterociclo el más complejo. Hay varias rutas de síntesis de sistemas heterocíclicos. La síntesis de Paal-Knorr permite la obtención de pirroles, tiofenos y furanos. Su modificación permite la preparación de 1,3-tiazoles.



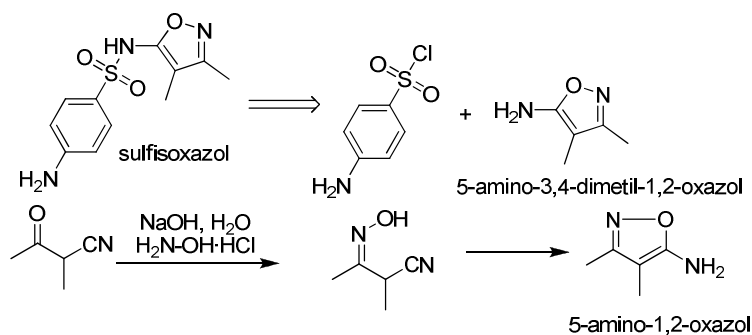
En el caso de sulfametoxazol se necesita un heterociclo de 3-amino-1,2-oxazol. Este se sintetiza mediante métodos generales de adición sobre aldehídos y cetonas.



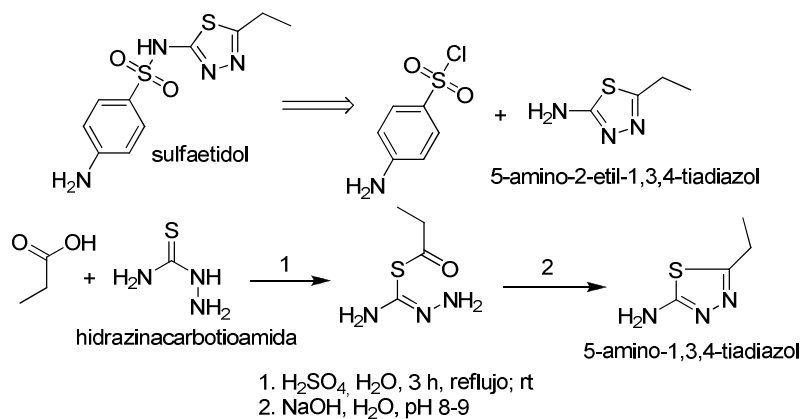
### Sulfamoxol



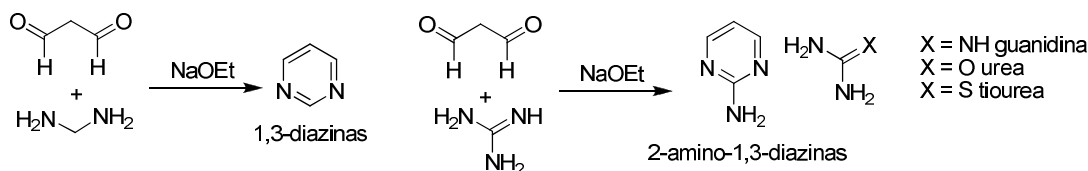
### Sulfisoxazol



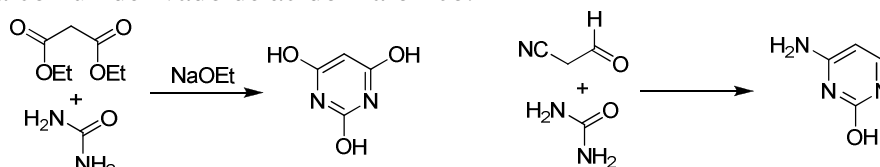
### Sulfaetidol



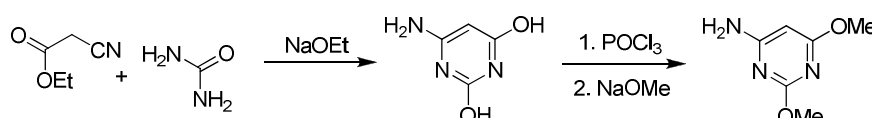
*Síntesis de heterociclos de seis miembros.* Las pirimidinas se sintetizan a partir de la condensación de una 1,1-metanodiamina con propanodial.



Debido a que las diaminas son muy inestables se prefiere el uso de urea, tiourea o guanidina con un derivado de ácido malónico.

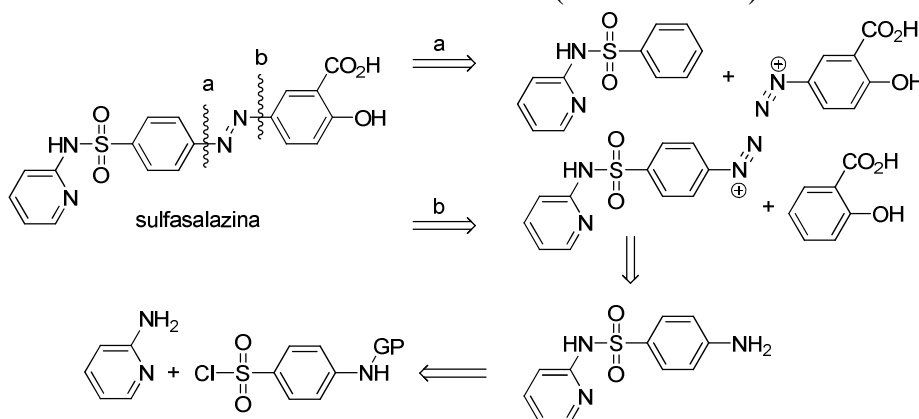


Si partimos de nitrilos tenemos variaciones del método de Pinner:

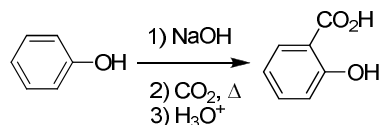


### Sulfasalazina

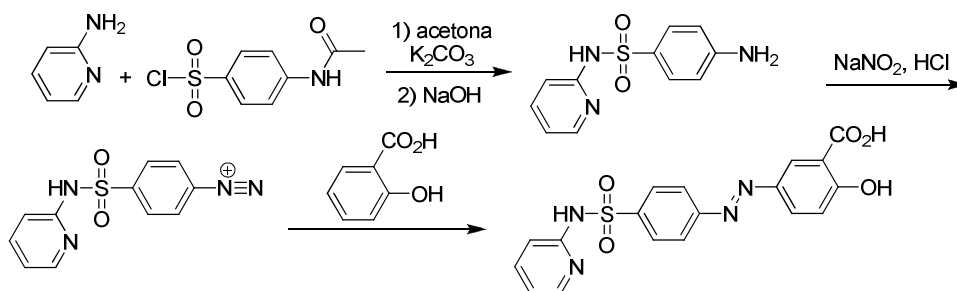
La sulfasalazina presenta un grupo diazo en su estructura. La preparación de los diazocompuestos aromáticos implica la reacción de acoplamiento de una sal de diazonio aromáticas con un anillo aromático rico en electrones. En consecuencia, de la dos posibles desconexiones para el grupo diazo solo la que conduce al ácido salicílico y a la sal de diazonio del derivado sulfonamida es viable (desconexión b).



El ácido salicílico se obtiene la reacción de Kolbe con dióxido de carbono y fenol como producto inicial.

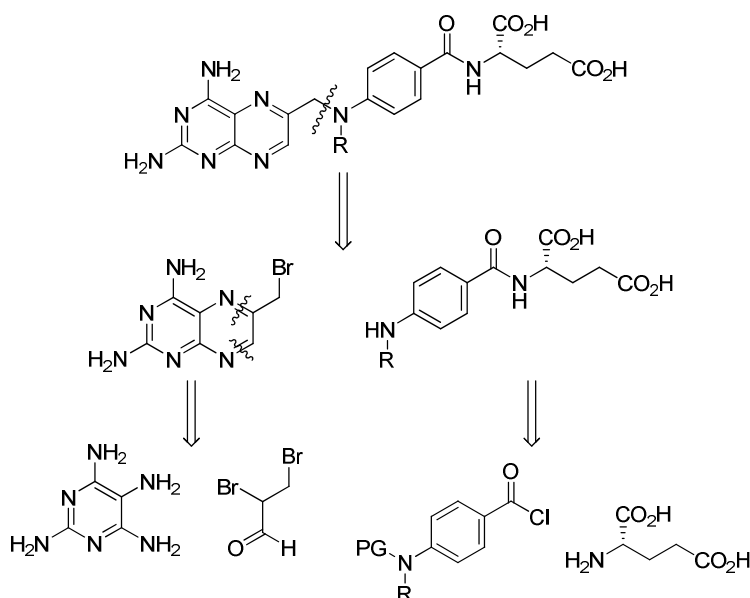


La secuencia total de reacción de obtención de la sulfasalazina sería la siguiente:

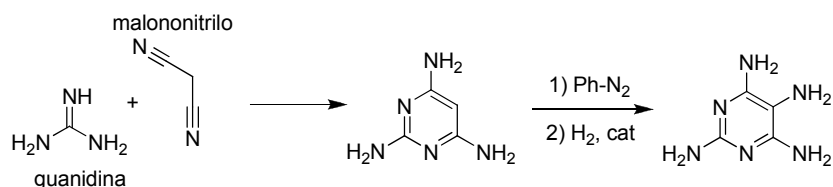


## 2. Inhibidores de la hidrofolato reductasa

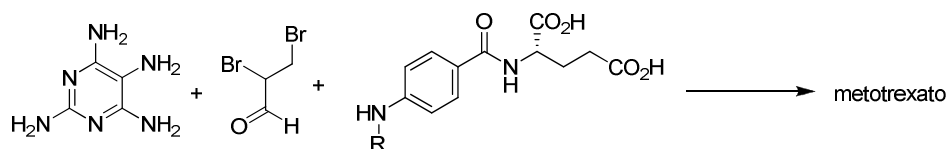
Los inhibidores de la hidrofolato reductasa son agentes anticancerígenos o antibacterianos dependiendo de la selectividad que presenten respecto a la enzima bacteriana y la humana. En todos ellos el anillo de pirimidina es común. Desde un punto de vista químico el metotrexato tiene interés porque puede prepararse en un único paso a partir de la tetraaminopirimidina, ácido *p*-(*N*-metilamino)-benzoil glutámico, y dibromopropionaldehído o 1,1,3-tribromoacetona.



La ruta comenzaría por la formación de la base pirimidínica mediante guanidina y malononitrilo seguida por introducción del nuevo grupo amino mediante acoplamiento diazoico y posterior reducción.

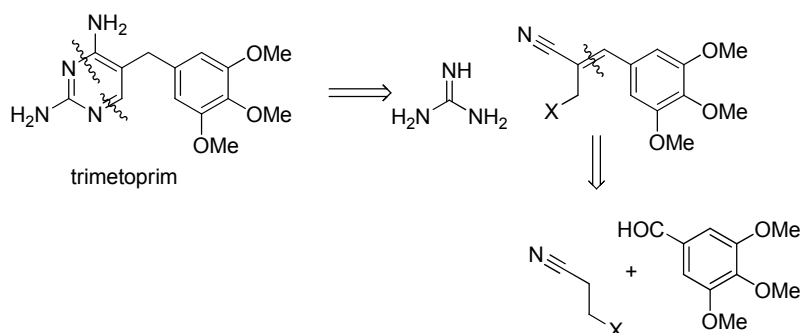


El siguiente paso permite construir la molécula en una única etapa.

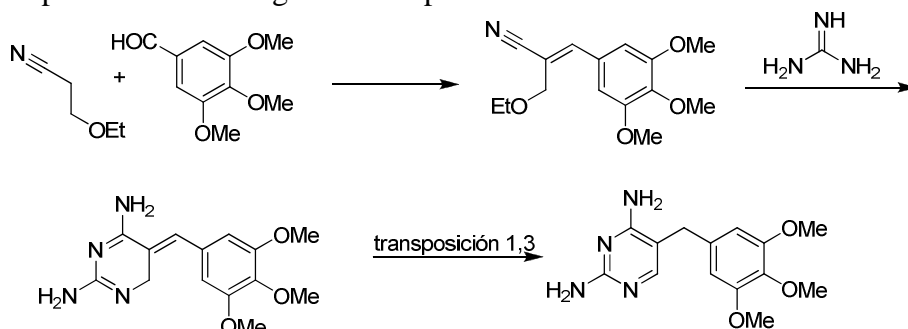


### Trimetoprim

La síntesis del fármaco antibacteriano trimetoprim se da mediante la condensación 3 + 3. La síntesis empieza con una condensación aldólica del derivado de benzaldehído con 3-etoxipropionitrilo. El grupo etoxi en una posición alílica puede ser desplazado por un nucleófilo. Un grupo amino de la guanidina es el nucleófilo en este desplazamiento, mientras el segundo grupo amino se adiciona al grupo ciano. La transposición de protón 1,3 da a lugar al fármaco.

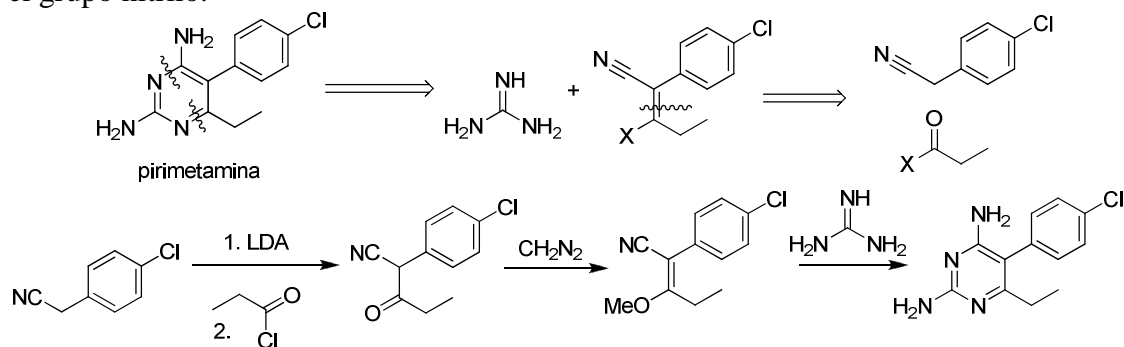


La síntesis puede llevar las siguientes etapas:



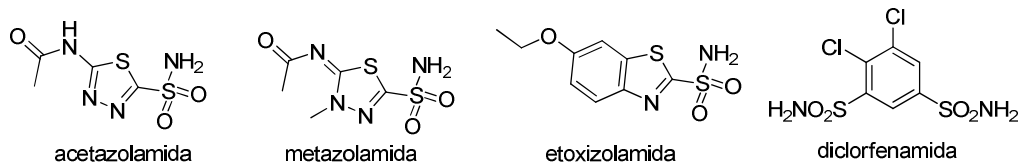
### Pirimetamina

En ese caso es necesario generar el nucleófilo en la posición bencílica estabilizada por el grupo nitrilo.



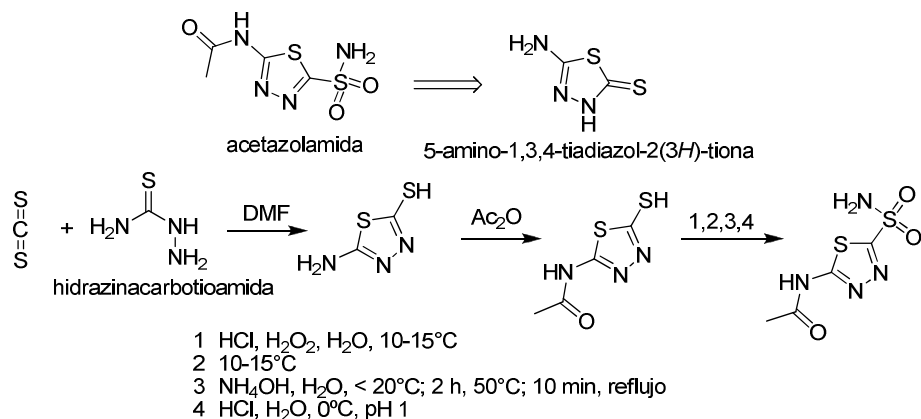
### Diseño y síntesis de Inhibidores de la anhidrasas Carbónica

Derivados de las sulfanamidas, los inhibidores de la anhidrasa carbónica se utilizan en medicina como diurético así como en el tratamiento del glaucoma, epilepsia, hipertensión intracraneal benigna, mal de montaña, cistinuria y ectasia ductal. Todas ellas relacionadas con el paso de  $\text{CO}_2$  a  $\text{H}_2\text{CO}_3$ . Entre los fármacos más comunes tenemos la acetazolamida que está disponible en forma genérica.



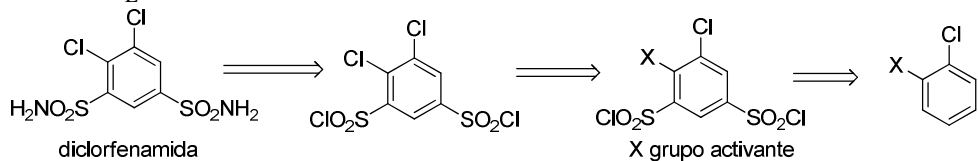
### Acetazolamida

La síntesis de la acetazolamida se centra en la construcción del anillo de tiodiazol con los sustituyentes adecuados. Posterior protección del grupo amino y oxidación del tior a función sulfonamida.

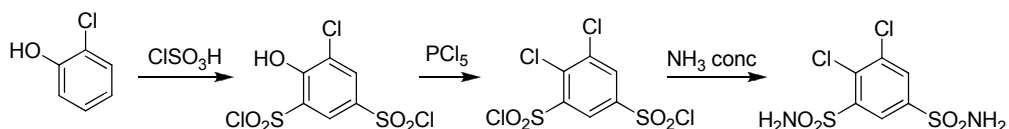


### Diclorfenamida

En este caso los grupos sulfanamida son dos situados en posiciones relativas 1,3. La ruta sintética que permite introducir grupos sulfonatos en ciclos aromáticos es mediante reacciones de  $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$  con el ácido clorosulfónico.



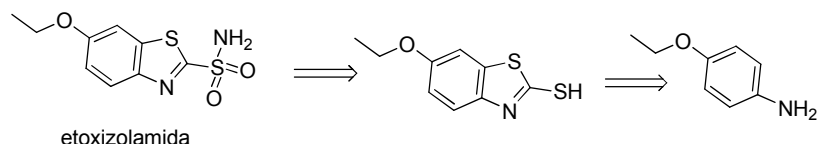
Como producto de partida hay que elegir un anillo con grupo activante necesario activar el anillo para que la sustitución electrofílica aromática tenga lugar. Además debe ser transformado fácilmente en cloro. Por ello se parte del 2-clorofenol.



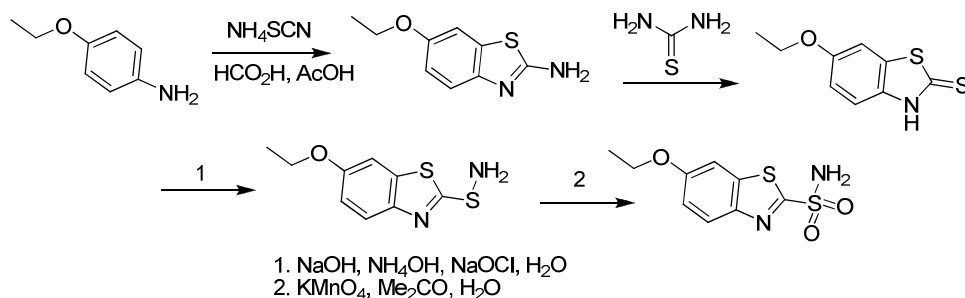
### Etoxicolamida

La etoxicolamida es un derivado benzotiazol con la función sulfonamida. Esta función se obtiene a partir de la oxidación del correspondiente tior o tiona.





La síntesis comienza a partir de la anilina sustituida que al reaccionar con el tiocianato amónico da a lugar al ciclo benzotiazol. Posterior sustitución de amino por tiol mediante tiourea. La función sulfonamida se obtiene previa formación del tiolamina y posterior oxidación con permanganato.

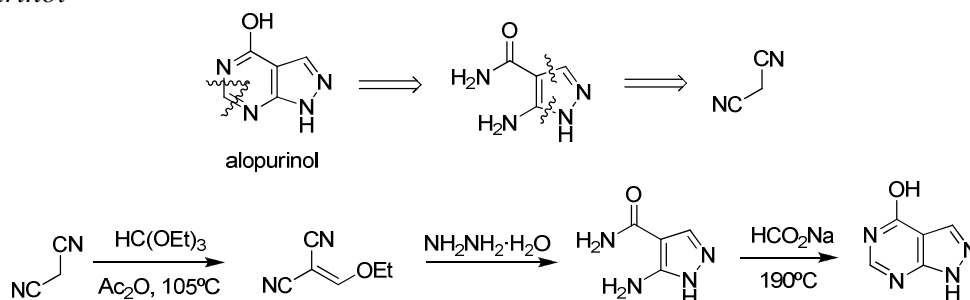


### *Inhibidores del metabolismo del ácido úrico*

Los requerimientos metabólicos para los nucleótidos y sus bases relacionadas pueden lograrse tanto por la ingesta dietética o por la síntesis de novo a partir de precursores de bajo peso molecular. El metabolismo de los nucleótidos de purina conduce en última instancia a la producción de ácido úrico que es insoluble y es excretado en la orina como cristales de urato de sodio. La acumulación de sales de urato (ácido úrico) en el cuerpo, sobre todo en las articulaciones, en los riñones y tejidos blandos produce problemas reumáticos y en algunos degenera a la enfermedad gotosa.

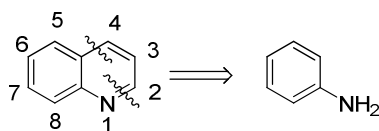
El alopurinol es un inhibidor de la xantina oxidasa, que se utiliza en el tratamiento de la gota. Se puede administrar por vía oral o intravenosa. Se absorbe en un 90% en el tracto digestivo. Los niveles plasmáticos son máximos aproximadamente a las 1.5 y 4.5 horas para el alopurinol y el oxipurinol, respectivamente.

### *Alopurinol*



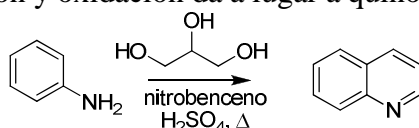
### *Inhibidores de la ADN-girasa*

Un número importante de antibacterianos que inhiben la ADN-girasa y la topoisomerasa de bacterias tienen estructura de quinolona. Éstas se obtienen de la síntesis de la quinolina. El análisis retrosintético de las quinoleínas muestra que los enlaces más fáciles de formar son N-C2 y C4-C4a.

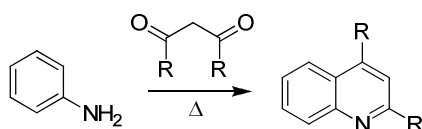


La formación del primero de ellos implicará, en general, la condensación entre una anilina y un carbono electrófilo. La formación del segundo enlace puede llevarse a cabo mediante una reacción  $S_EAr$ .

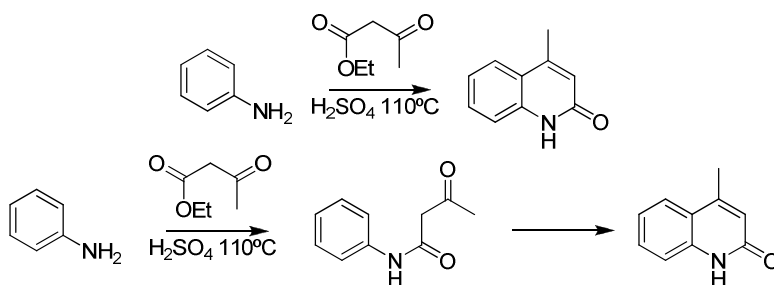
La síntesis de Skraup implica la reacción de anilina, glicerina y ácido sulfúrico en presencia de un oxidante (nitrobenceno, m-nitrobenenosulfonato, óxido de arsénico). En estas condiciones se forma acroleína por deshidratación de la glicerina que tras condensación, deshidratación y oxidación da a lugar a quinolina.



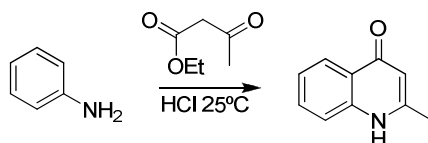
La síntesis de Combes hace reaccionar la anilina con un compuesto 1,3-dicarbonílico en medio ácido. La reacción implica la formación de una imina que tautomeriza a la correspondiente enamina, la cual cicla y deshidrata para dar quinolinas 2,4-disustituidas.

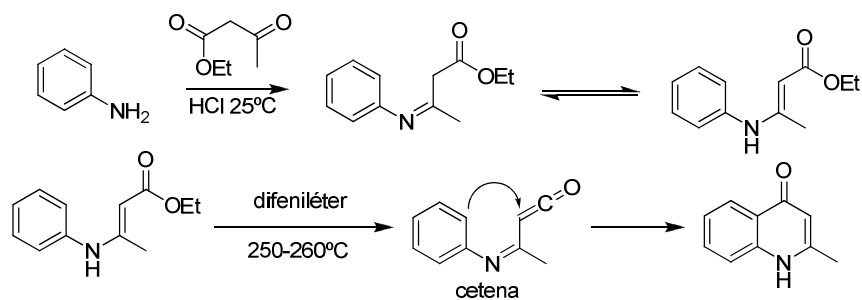


La síntesis de Conrad-Limpach-Knorr procede de la reacción de la anilina con un  $\beta$ -cetoéster en medio ácido. En este caso puede obtenerse una 2-quinolona o una 4-quinolona dependiendo de las condiciones de la reacción. Si la reacción se inicia a elevadas temperaturas se obtiene el producto termodinámico, una 2-quinolona, como consecuencia del ataque de la anilina al éster.

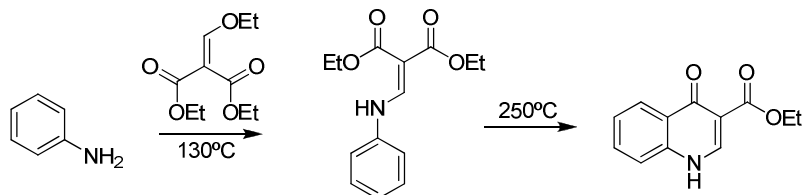


A baja temperatura se obtiene el producto cinético como consecuencia del ataque de la anilina al carbono cetónico más reactivo. La ciclación de la  $\beta$ -aminoacrilato debe realizarse a elevadas temperaturas en una reacción electrocíclica a través de un intermedio cetena.



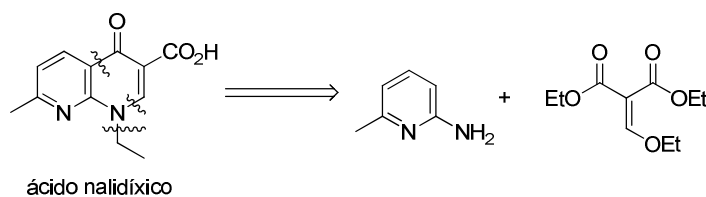


Si se desea obtener 4-quinolonas, los  $\beta$ -aminoacrilatos necesarios se pueden preparar por reacción de anilina con etoximetilmalonato de dietilo.

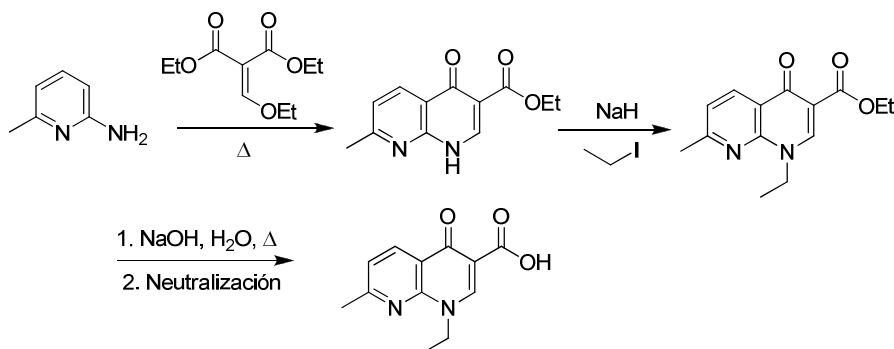


### Ácido nalidíxico

La síntesis del ácido nalidíxico parte de la 2-amino-6-metilpiridina necesaria para obtener una 1,8-naftiridin-4-ona.

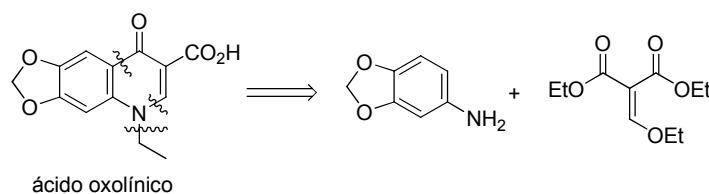


La síntesis sigue la siguiente ruta:

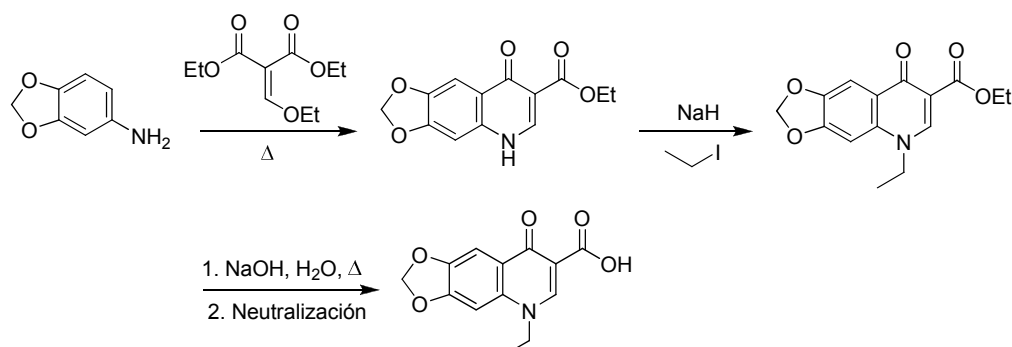


### Ácido oxolínico

La síntesis del ácido oxolínico es similar a la anterior.

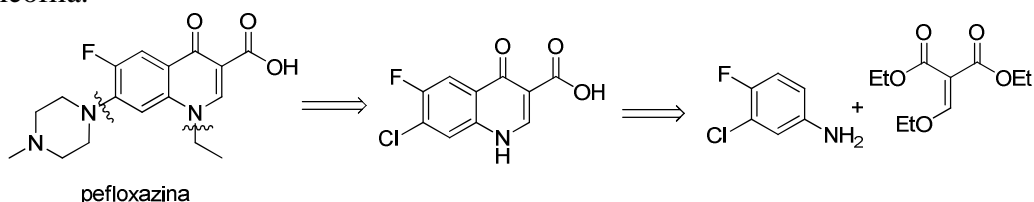


La condensación de la 3,4-metilendioxianilina con etoximetilenmalonato proporciona un intermedio cuya ciclación conduce a una quinolona que se alquila como en el caso anterior. La última etapa de la síntesis es la hidrólisis del éster en medio básico seguido de neutralización.

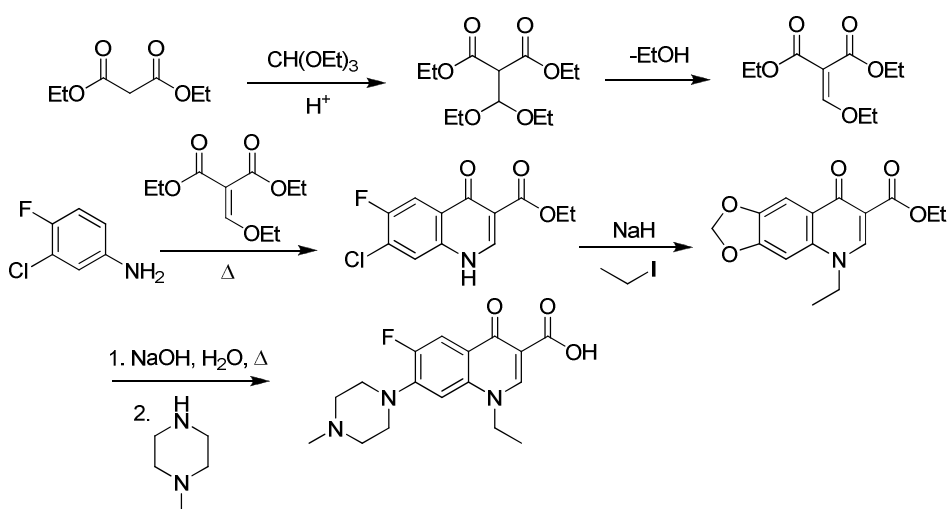


### Pefloxazina

El análisis retrosintético de la pefloxazina puede aplicarse al de las otras quinolinas antibacterianas que veremos a continuación. El sustituyente nitrogenado de la posición 7 puede introducirse por sustitución nucleófila aromática (vía un mecanismo de adición-eliminación). El grupo alquilo sobre la posición 1 puede introducirse por sustitución nucleófila.

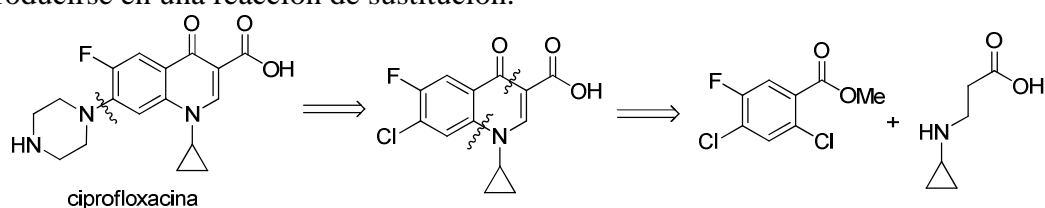


La preparación de la quinolona implica la reacción de 3-cloro-4-fluoroanilina con etoximetilenmalonato de etilo en caliente lo que conduce a una enamina que por ciclación conduce exclusivamente a la 4-quinolona indicada, no observándose el producto de ciclación sobre la posición 2 de la anilina, probablemente como consecuencia del impedimento estérico ejercido por el átomo de cloro en la posición 3.

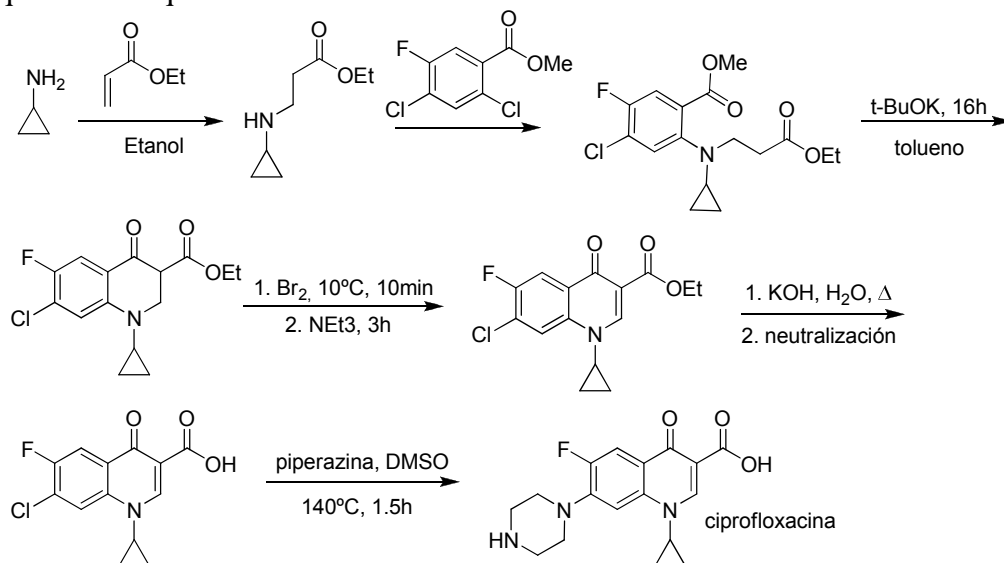


### Ciprofloxacina

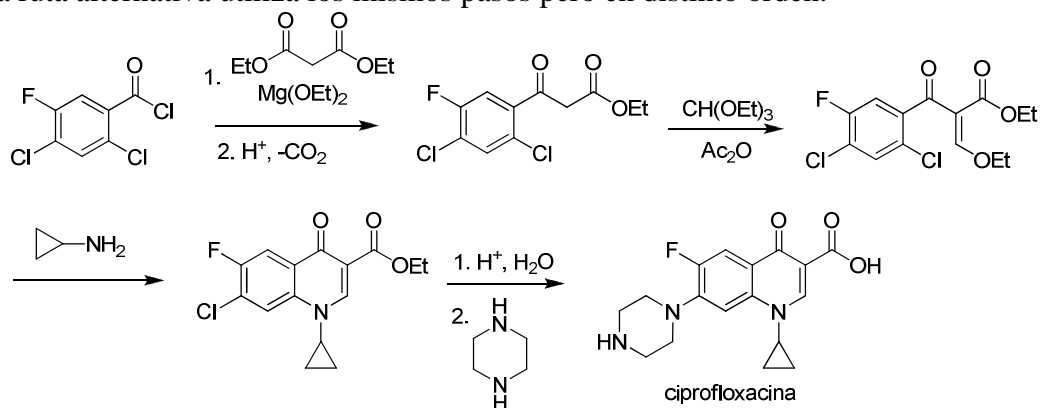
Ciprofloxacina es un antibiótico de considerable interés. Entre otros usos, está prescrito para el tratamiento de la infección del ántrax. Está formado por dos ciclos: piperazina y aziridina. Su síntesis es diferente a las anteriores debido a que el ciclopropil no puede introducirse en una reacción de sustitución.



La formación del anillo de quinolona implica dos etapas: en primer lugar una reacción de Claisen intramolecular (Dieckmann) proporciona una dihidroquinolona que se oxida a la quinolona requerida mediante una reacción de bromación-eliminación de HBr.



Una ruta alternativa utiliza los mismos pasos pero en distinto orden.

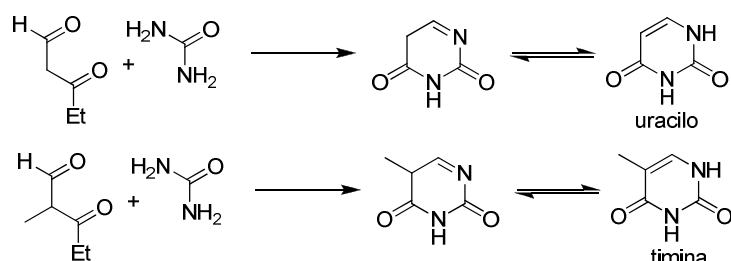


El grupo CH<sub>2</sub> es introducido mediante el uso de trietilortoforato en forma de enoléter. El cloro en posición orto está suficientemente activado para sufrir el ataque nucleófilo de la ciclopropilamina.

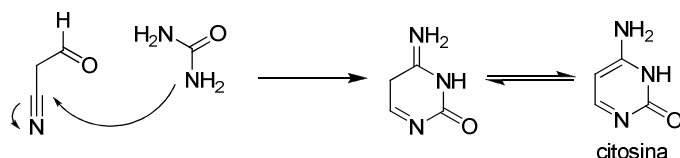
*Inhibidores basados en pirimidinas y purinas*

La familia de compuestos basados en anillos de pirimidinas es uno de los más importantes en el campo de la química de heterociclos. Pirimidinas se encuentran en las bases de los ácidos nucleicos. Una reacción común de síntesis utiliza compuestos  $\beta$ -dicarbonílicos con grupos 1,3-diamino como la urea, tiourea y guanidina.

Una síntesis útil de 4-alkilpirimidinas consiste en el uso de  $\beta$ -cetoesteres con los derivados de la urea. Las bases uracilo y timina se pueden sintetizar así.

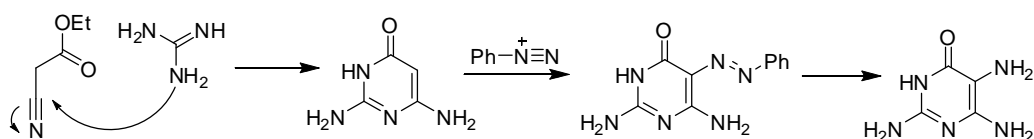


Otra combinación es con grupos nitrilo, grupos con urea o derivados amidina. A partir de nitrilos se puede generar grupos amina como son necesarios para la citosina.

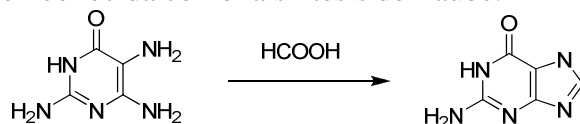


Las purinas son compuestos con un alta importancia en estudio bioquímicos y medicinales. Los compuestos naturales o sintéticos presentan grupos amino o grupos carbonilos debido al tautomerismo del grupo OH. La capacidad de formar puentes de hidrógeno especialmente fuertes hace que sean poco solubles en agua y tengan altos puntos de fusión.

En el caso de las purinas, la numeración no sigue las reglas de la IUPAC y se considera un caso excepcional. Para obtener las diaminopirimidinas necesarias como punto de partida, se preparan monoaminopirimidinas seguido de una secuencia de acoplamiento con iones benzenodiazonio y posterior reducción o nitrosación con  $\text{NaNO}_2$  y reducción.

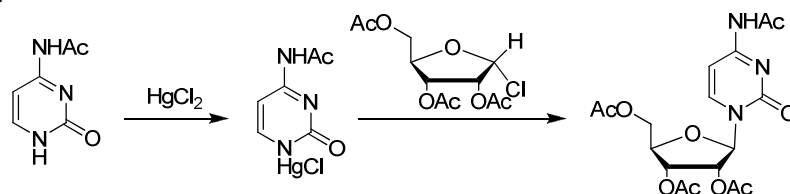


Los diaminopirimidinas reaccionan con ácidos carboxílicos o ésteres para dar las bases púricas en una reacción conocida como la síntesis de Taube.



La síntesis de nucleósidos se lleva a cabo mediante la conversión del anillo de pirimidina a un derivado metálico en la posición NH del ciclo y después empleando e anión en una reacción de sustitución con una ribosa o desoxiribosa con un cloro en

posición 1. Esta reacción es una  $S_N2$  y se produce una inversión de la configuración en el carbono 1.



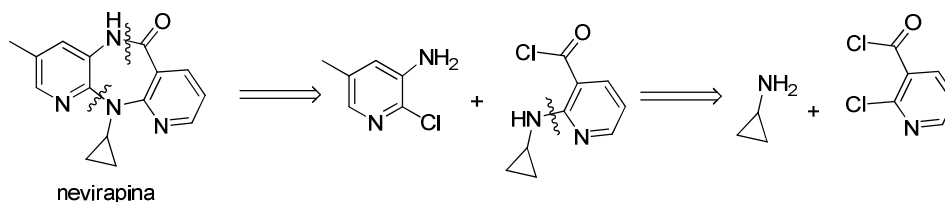
Actualmente, se descarta el uso de cloruro mercúrico y se prefiere otros agentes alquilantes como derivados *N*-trimetilsilil.

#### *Inhibidores no análogos a nucleósidos*

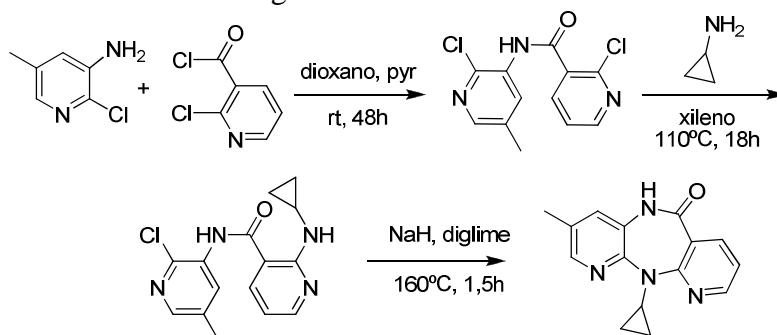
La enzima transcriptasa reversa es la enzima primaria responsable de la conversión de la cadena simple de ARN vírico a la doble cadena de ADN. Los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa más usados actualmente contra el sida son la nevirapina, delavirdina y efavirenz.

#### *Nevirapina*

Nevirapina fue inventada y sintetizada por los científicos de la compañía Boehringer Ingelheim Pharmaceuticas. Es un sistema tricíclico dipiridodiazepinona y un inhibidor no competitivo de la transcriptasa reversa.

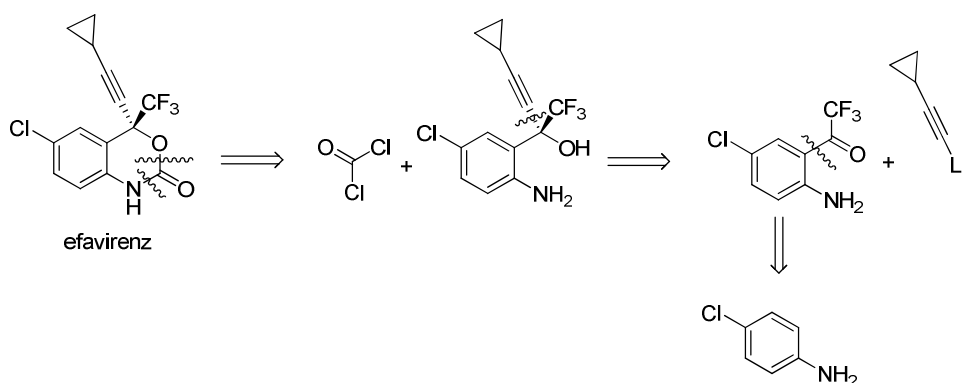


La síntesis de nevirapina usa la acilación de 3-amino-2-cloro-4-metilpiridina con el cloruro de 2-cloronicotilonilo para dar 2,2'-dicloroamida. La activación del cloro en posición 2 debido a la presencia del grupo carbonilo facilita el desplazamiento con ciclopropilamina. Si observa sustitución en el cloro del otro anillo si posee grupos desactivantes. La ciclación intramolecular se favorece formando el anión aumentando la nucleofilia sobre el átomo de nitrógeno.

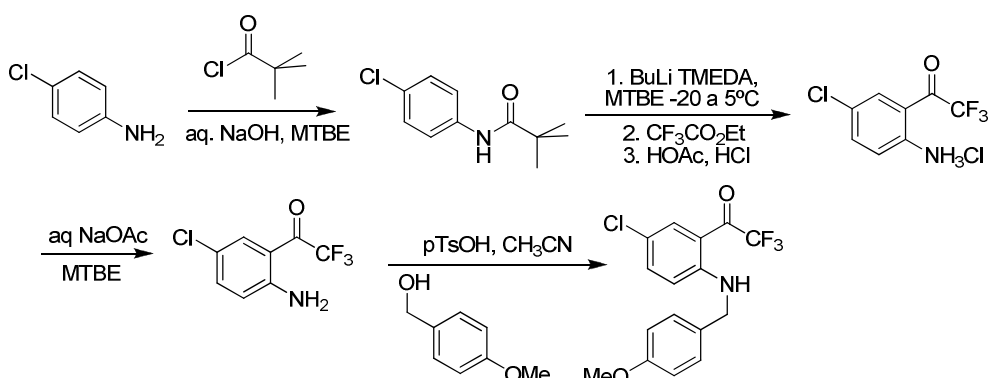


#### *Efavirenz*

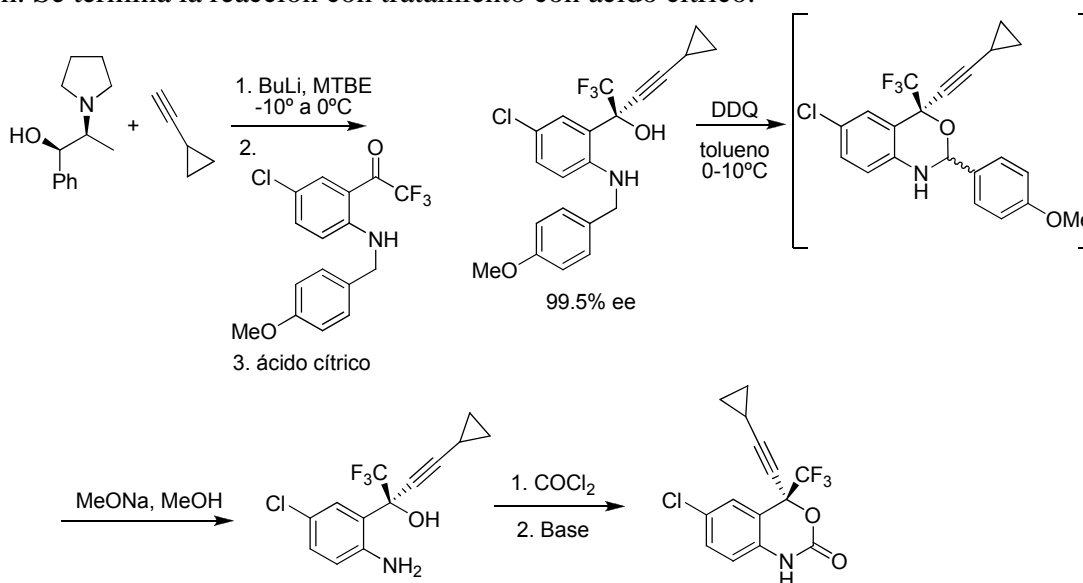
Efavirenz fue descubierto por científicos de Merck para el tratamiento de la infección por HIV. La presencia del centro quiral en efavirenz es un reto sintético para los químicos.



La síntesis empieza con la preparación a partir de 4-cloroanilina con cloruro de pivaloilo en condiciones bifásicas de la amida inicial.



Orto metalación con dos equivalentes de BuLi a través del enlace amida en tetrametiletilamina (TMEDA) en metil-tertbutiléter (MTBE). El anión resultante se adiciona al trifluoacetato de etilo y posteriormente se desprotege la amida mediante hidrólisis. Esta se hace reaccionar con 4-metoxibencilalcohol en medio ácido catalítico. La condición inicial para la adición asimétrica del alquino a la trifluorocetona se inicia por tratamiento del auxiliar quiral, (*1R,2S*)-*N*-pirrolidinilnorefedrina, con ciclopropilacetileno con BuLi a  $-10^{\circ}\text{C}$ . La reacción con la amina se da a  $-50^{\circ}\text{C}$  durante 1h. Se termina la reacción con tratamiento con ácido cítrico.





La eliminación del grupo *p*-metoxibencilo se lleva a cabo por tratamiento con diclorodicianoquinona (DDQ) y posterior hidrólisis con MeONa en MeOH. El paso final es la ciclación del anillo de benzoxazinona. La ruta más simple y económica es el uso del fosgeno en THF-heptano a 0-25°C. Otros reactivos útiles son los cloros formiatos ya sea metilo o *p*-nitrofenilo.

#### *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) The Art of Drug Synthesis, D. S. Johnson, J. Jack Li, Ed. ISBN: 978-0-471-75215-8.