

BLOQUE TEMÁTICO 7.- Fármacos que actúan sobre Receptores de Membrana

Síntesis química de fármacos que actúan sobre receptores de Membrana

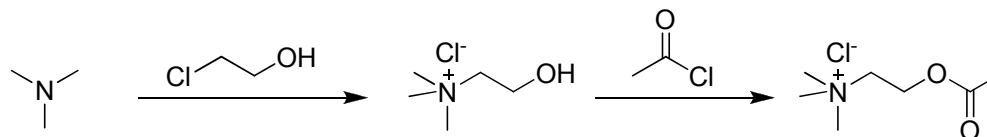
Daniel Collado Martín

*Departamento de Química Orgánica
Facultad de Ciencias*

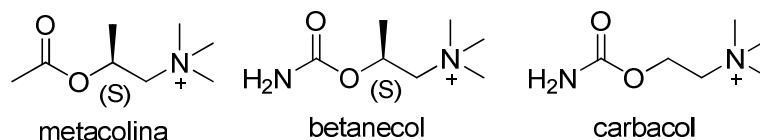


Sinapsis colinérgica

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

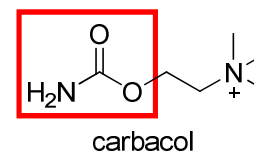
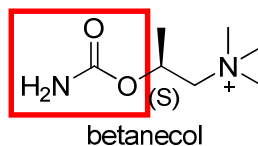


Los derivados de acetilcolina se caracterizan por tener sustituyentes en el puente etilénico como en el caso de la **metacolina** y por tener la función carbamato como en **carbacol** y **betanecol**.



**Fármacos agonistas
receptores muscarínicos**

Función carbamato

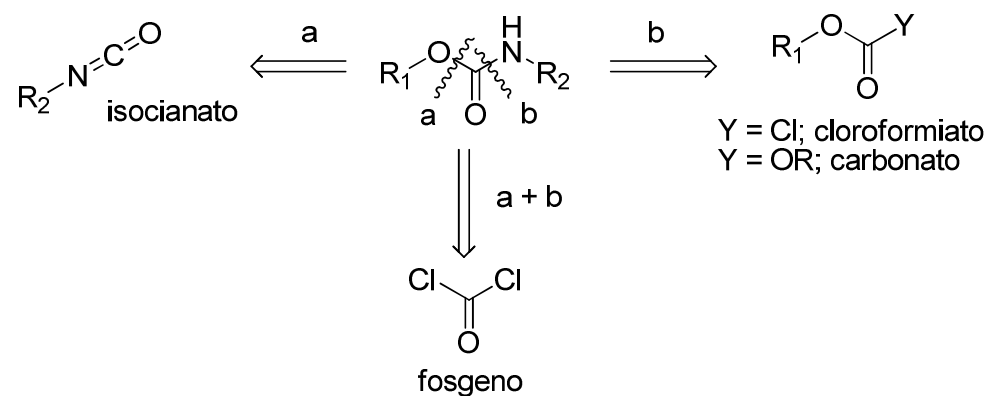




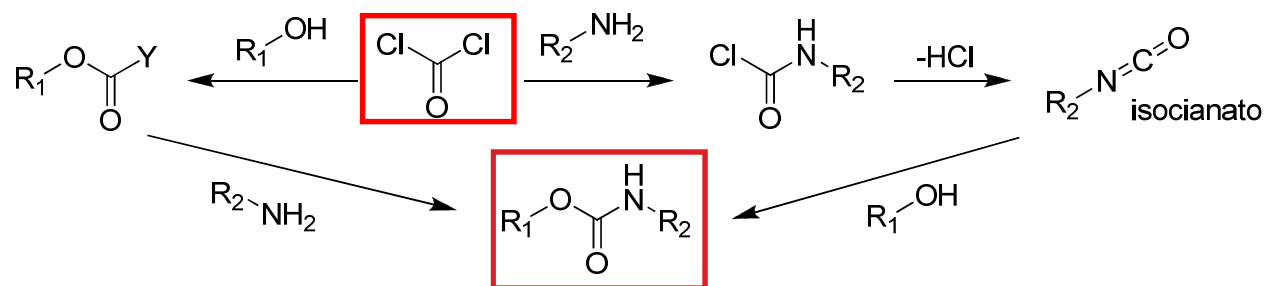
Sinapsis colinérgica

Métodos de obtención de carbamatos

retrosíntesis



síntesis

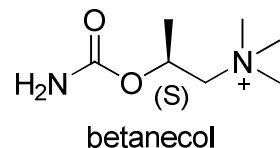


Sinapsis colinérgica

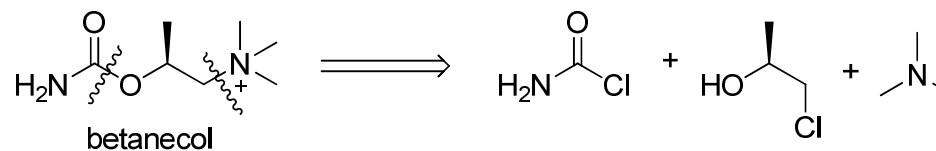


Métodos de obtención de carbamatos

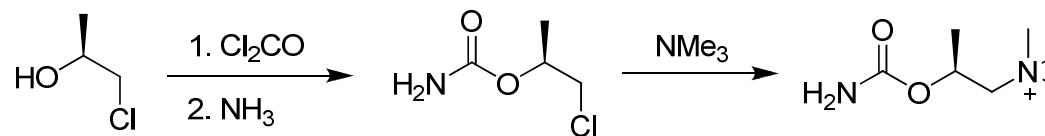
La síntesis del **betanecol** utiliza el fosgeno para la síntesis del carbamato.



retrosíntesis



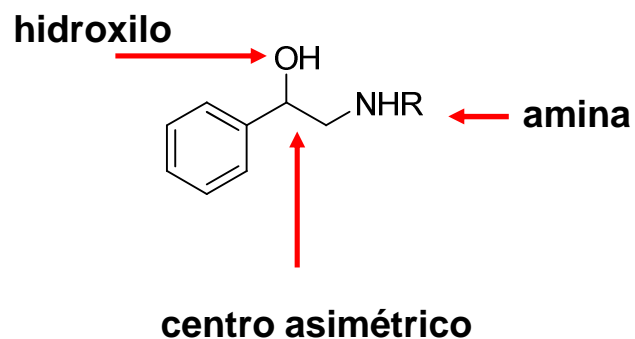
síntesis



Sinapsis adrenérgica



1. 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).

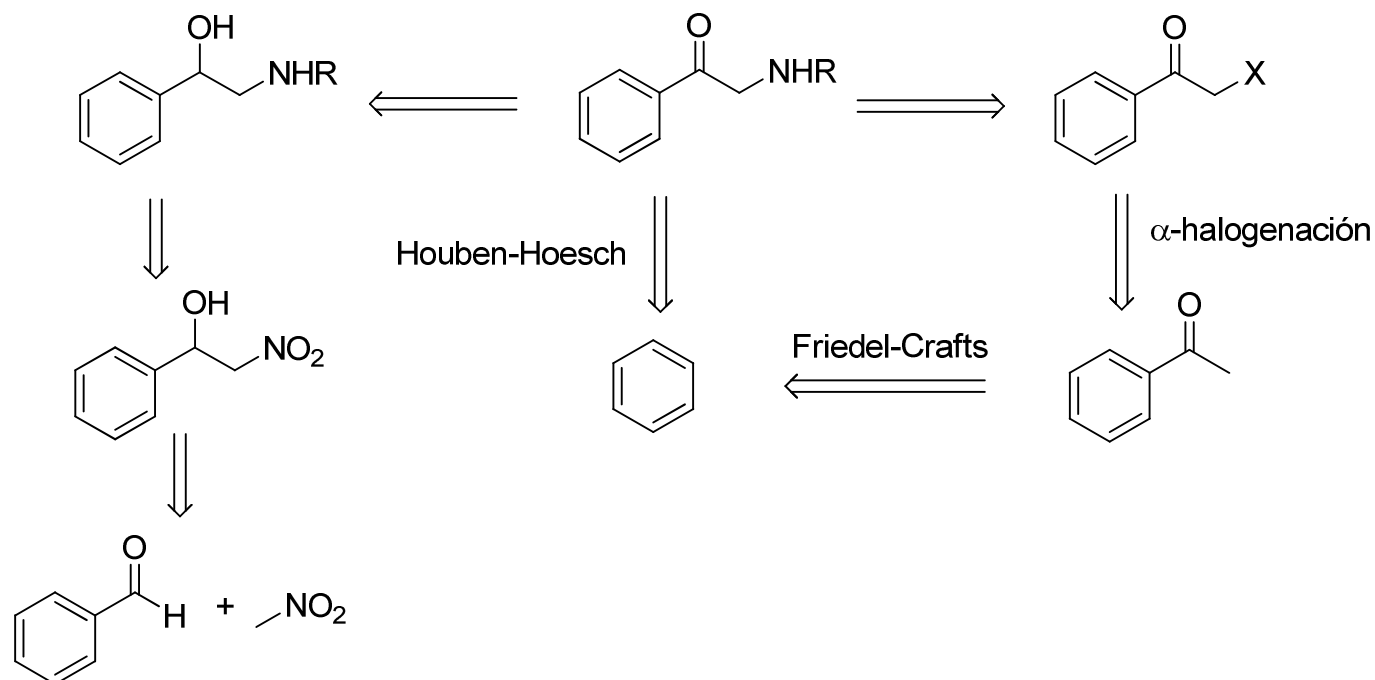
El enantiómero más activo (**eutómero**) suele ser el de configuración R. Sin embargo muchos de los fármacos se suministran como mezclas racémicas. Pueden existir más de un centro asimétrico cuando en la posición 2 existe sustitución por lo que pueden obtenerse dos pares de enantiómeros.

Sinapsis adrenérgica



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

Análisis retrosintético





Preparación de fármacos quirales



Los fármacos con centros asimétricos 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:

1.- *resolución de racémicos*

2.- *síntesis asimétrica*

3.- *la separación cromatográfica sobre fases estacionarias quirales*

4.- *procesos de resolución enzimática*



Preparación de fármacos quirales



1.- resolución de racémicos

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. 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 pseudoracemato: 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 y la preferencial.

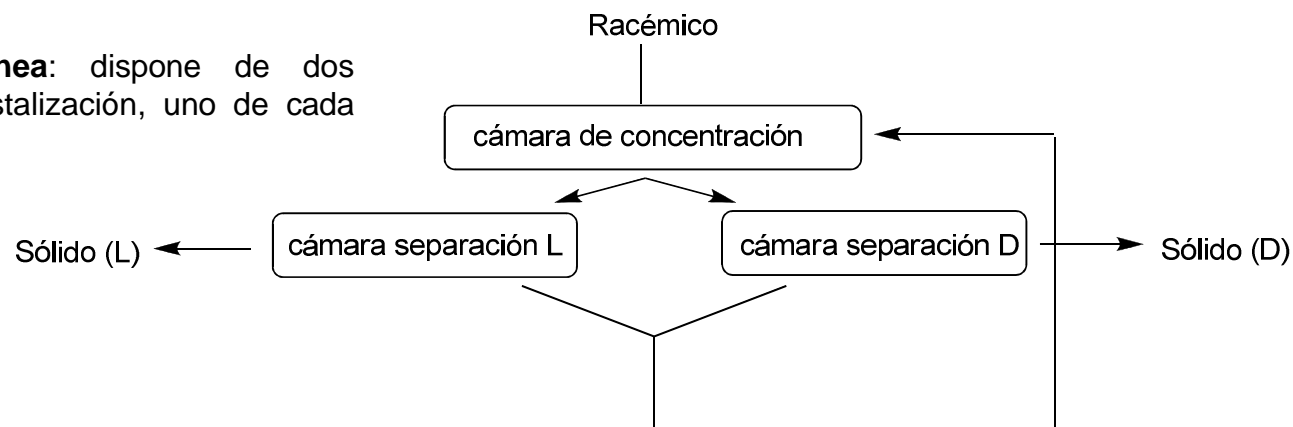


Preparación de fármacos quirales

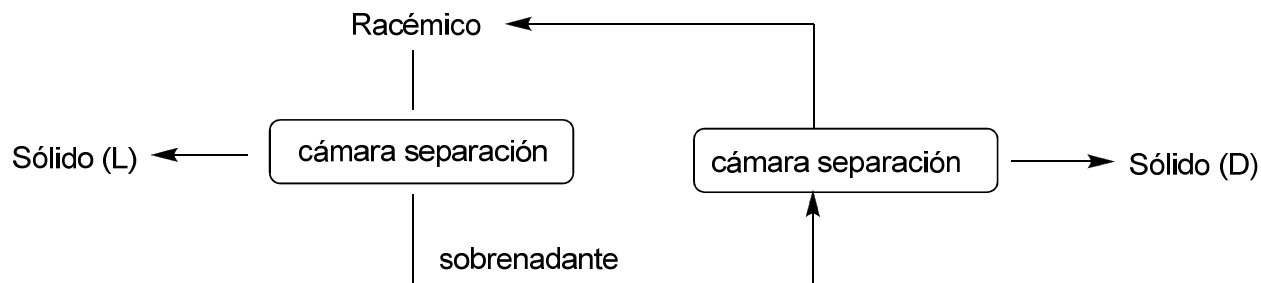


1.- resolución de racémicos

La **crystalización simultánea**: dispone de dos tanques con núcleos de cristalización, uno de cada enantiómero.



La **crystalización preferencial**: se usa una única cámara de precipitación en la que precipita un único enantiómero mientras el sobrenadante está enriquecido del otro enantiómero.



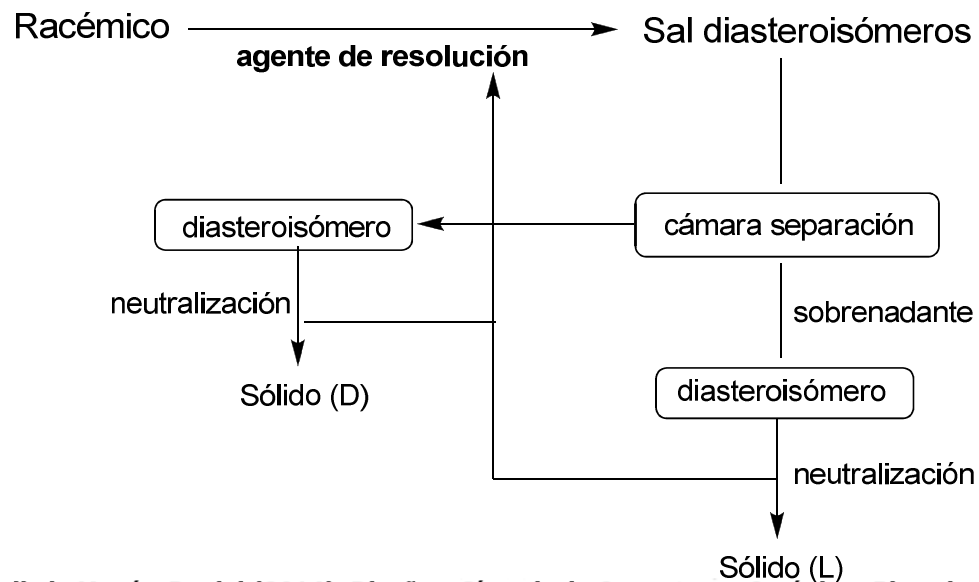
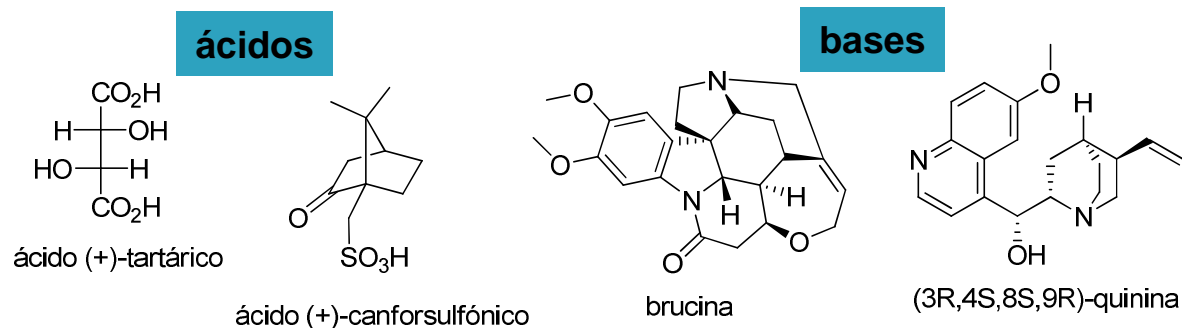


Preparación de fármacos quirales



1.- resolución de racémicos

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.





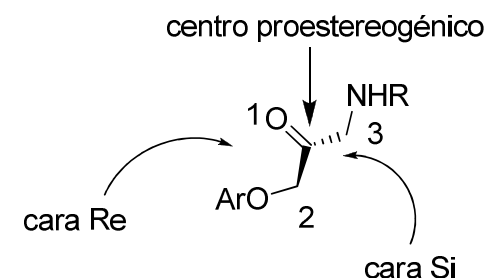
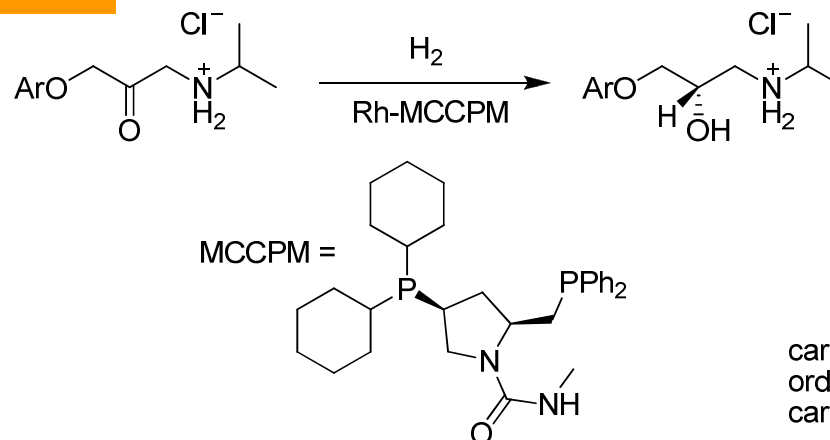
Preparación de fármacos quirales



2.- síntesis asimétrica

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.

Hidrogenación Cetonas



cara Re: cara cuyo ligandos se encuentran ordenados según el sentido de las agujas del reloj.
cara Si: sentido contrario a las agujas del reloj.

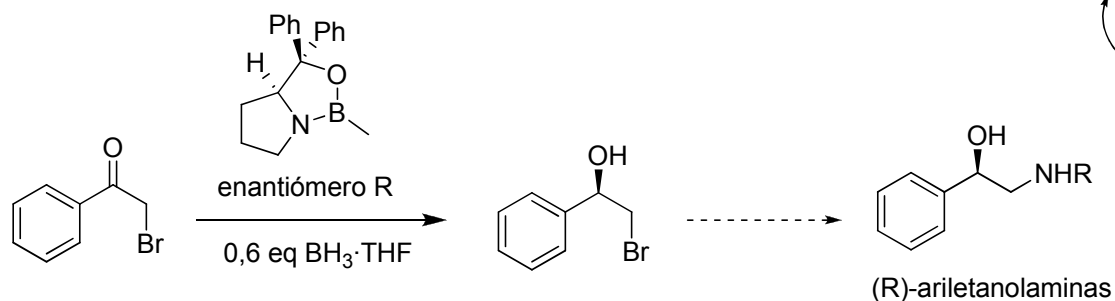


Preparación de fármacos quirales

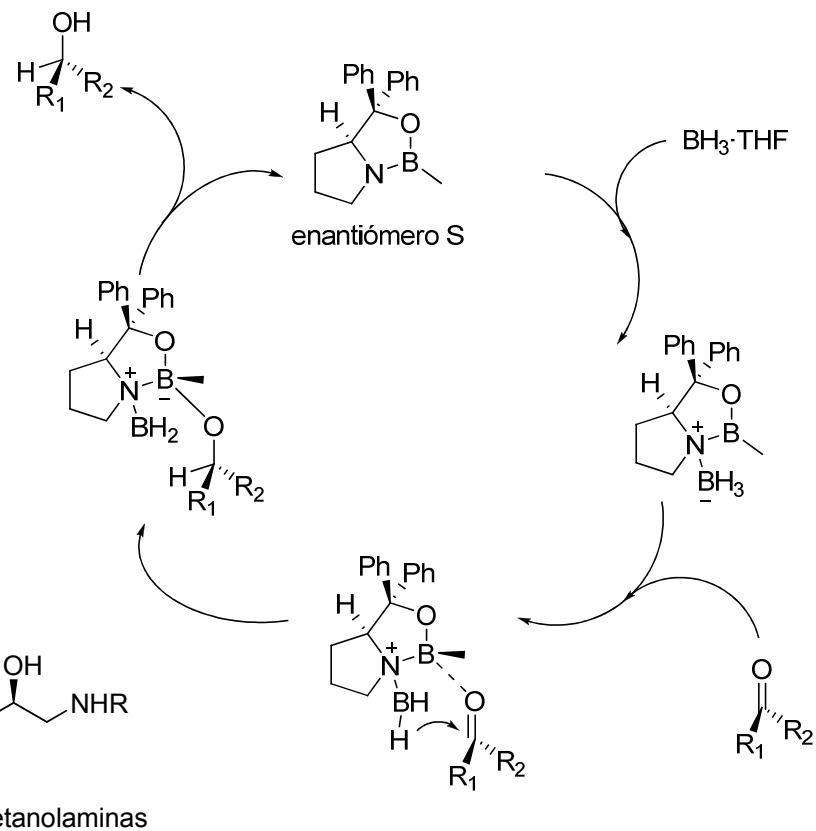


2.- síntesis asimétrica

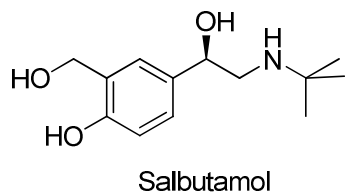
Una aproximación alternativa a la reducción de cetonas proquirales consiste en el empleo de **boranos modificados con ligandos quirales**. Un método es el desarrollado por Corey, que consiste en la utilización de $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ como agente reductor en presencia de cantidades catalíticas 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 entioméricas del alcohol resultante.



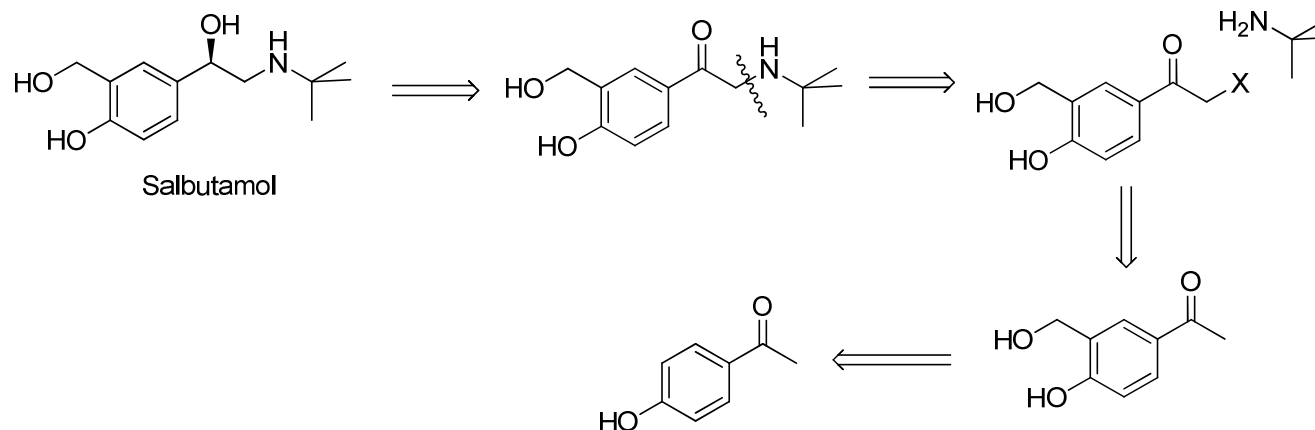
Reducción Cetonas



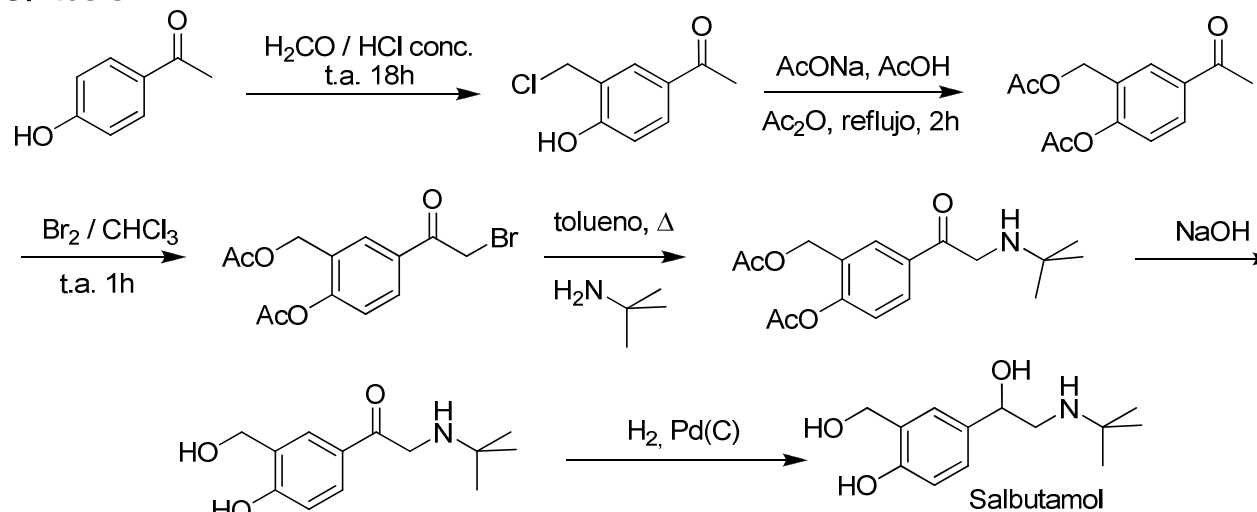
1. Síntesis de 1-Aril-2-aminoetanol (ariletanolaminas)



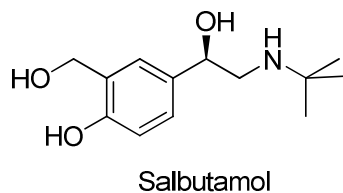
Análisis retrosintético



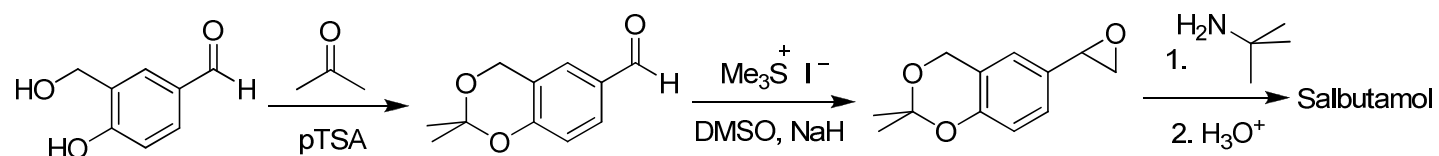
Síntesis



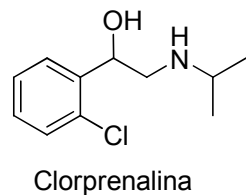
1. Síntesis de 1-Aril-2-aminoetanol (ariletanolaminas)



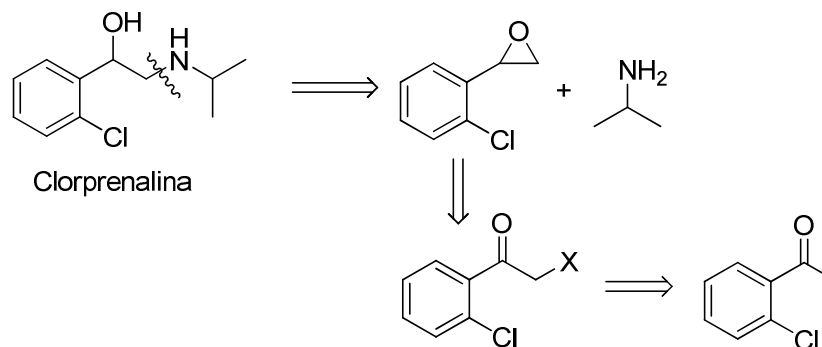
Una ruta alternativa para este compuesto y que puede ser extensible a compuestos similares es la adición de una amina sobre un **arilepóxido**. Esta ruta es preferible para ariletanolamina no sustituidas en la cadena lateral.



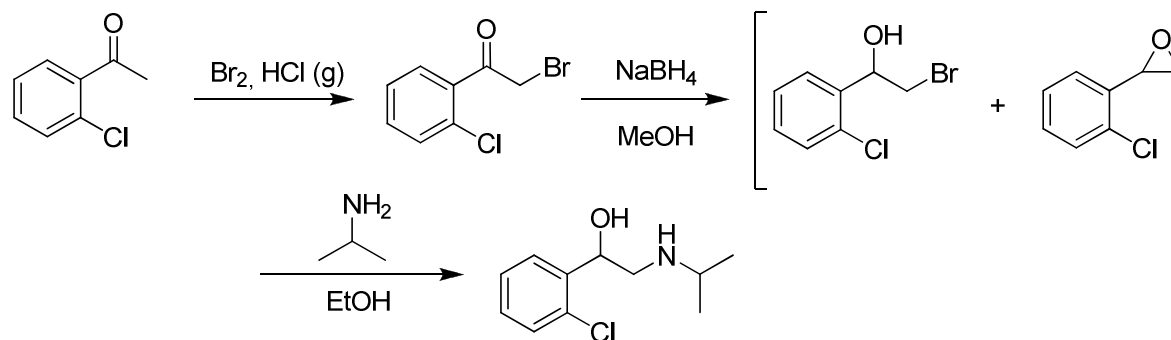
1. Síntesis de 1-Aril-2-aminoetanol (ariletanolaminas)



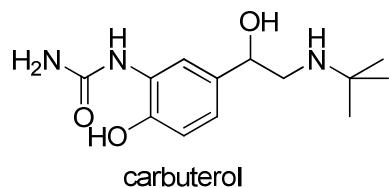
Análisis retrosintético



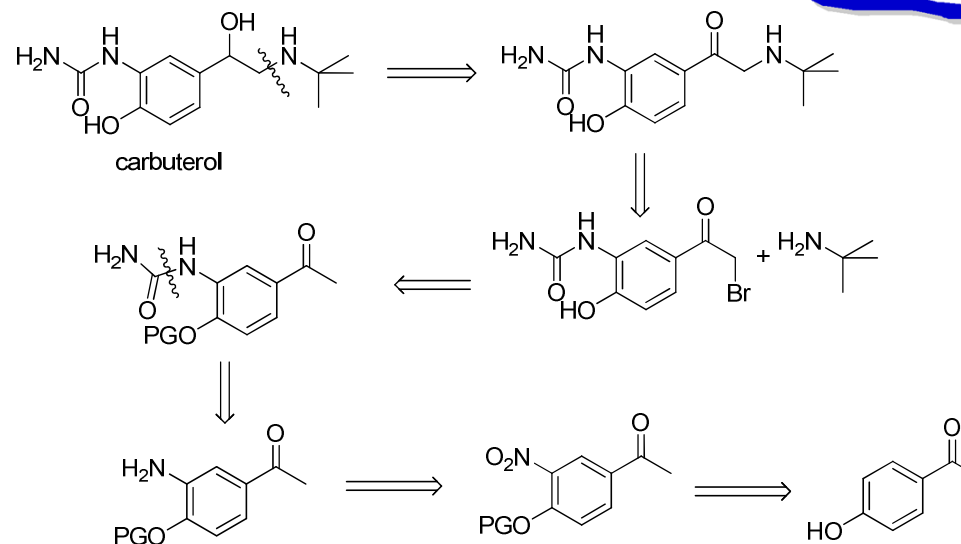
Síntesis



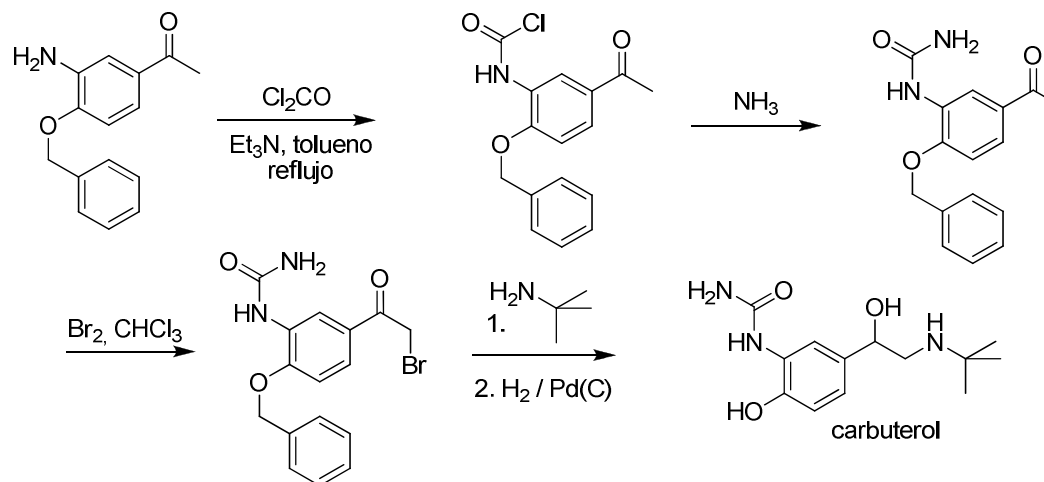
1. Síntesis de 1-Aril-2-aminoetanol (ariletanolaminas)



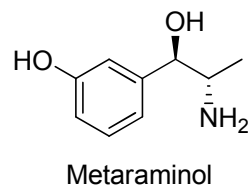
Análisis retrosintético



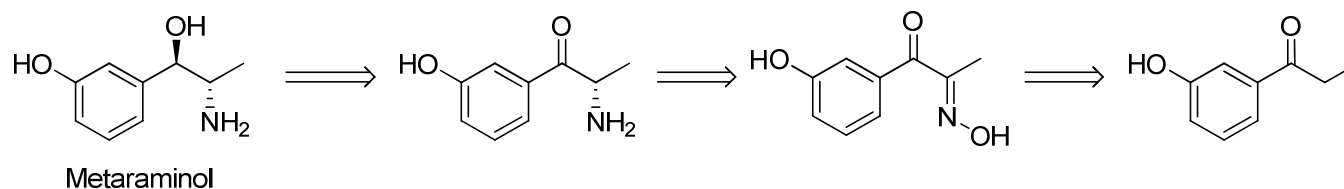
Síntesis



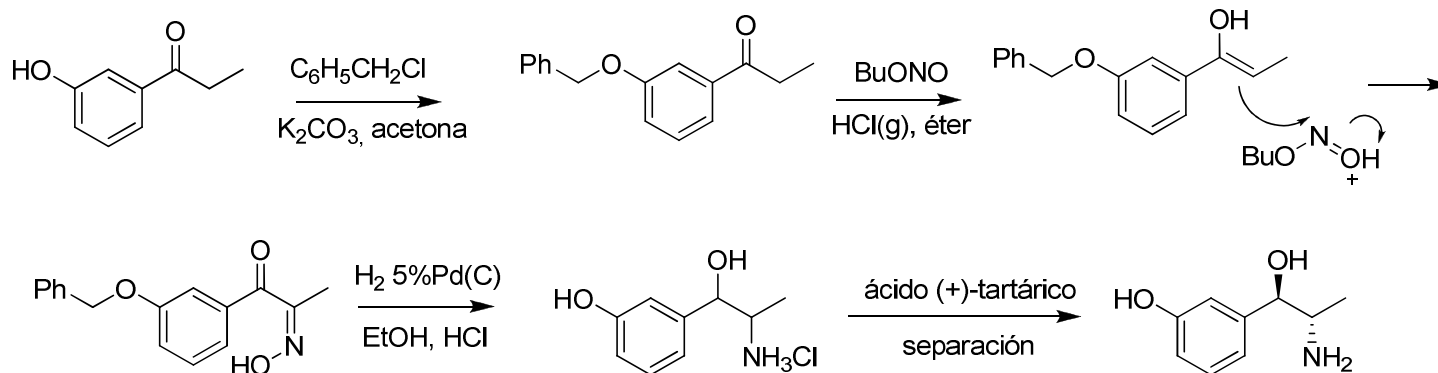
1. Síntesis de 1-Aril-2-aminoetanol (ariletanolaminas)



Análisis retrosintético



Síntesis

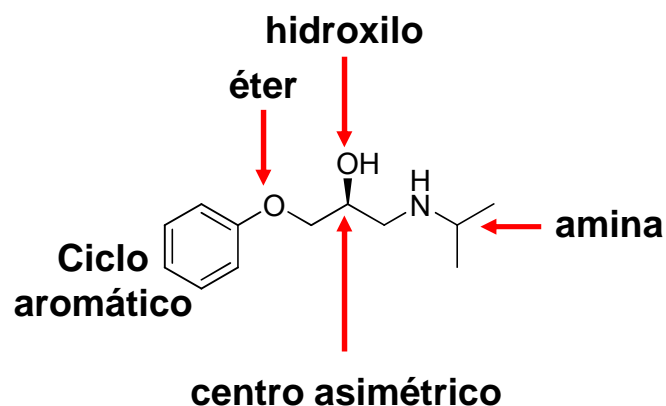




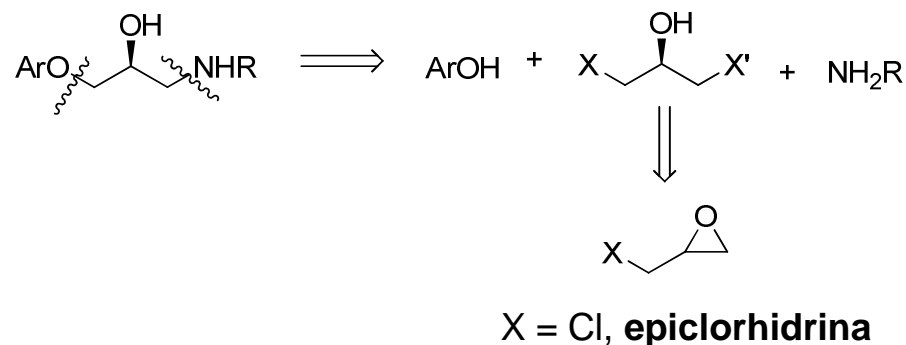
Sinapsis adrenérgica

2. 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.



Análisis retrosintético

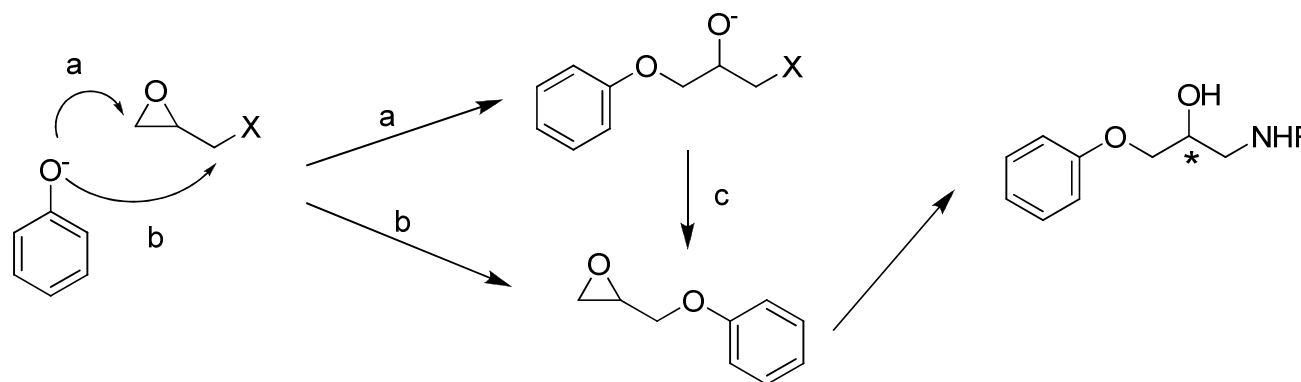




Sinapsis adrenérgica

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

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.

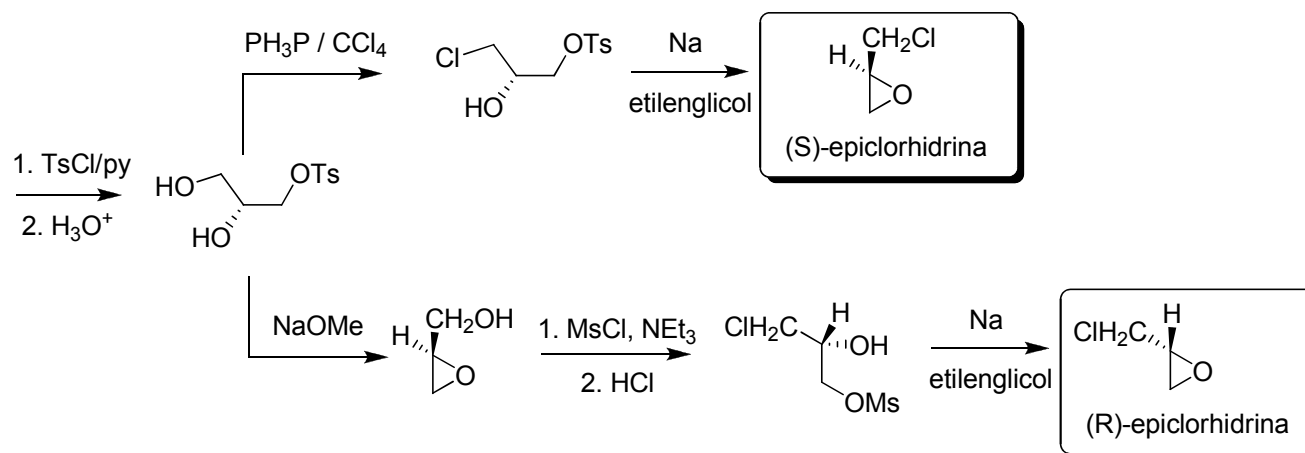
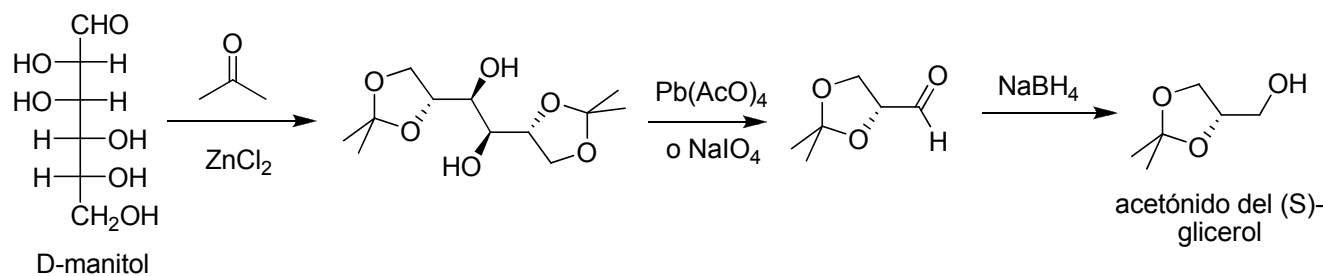




Preparación de fármacos quirales



La **epiclorhidrina** 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.





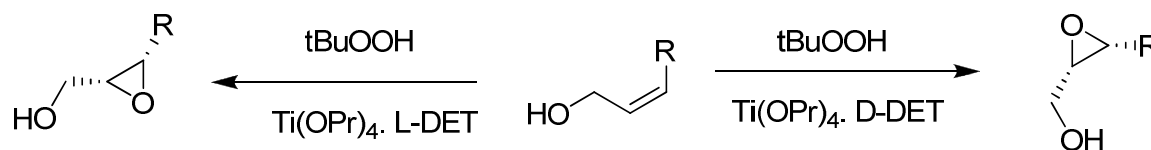
Preparación de fármacos quirales



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.

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 ($\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$) 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.



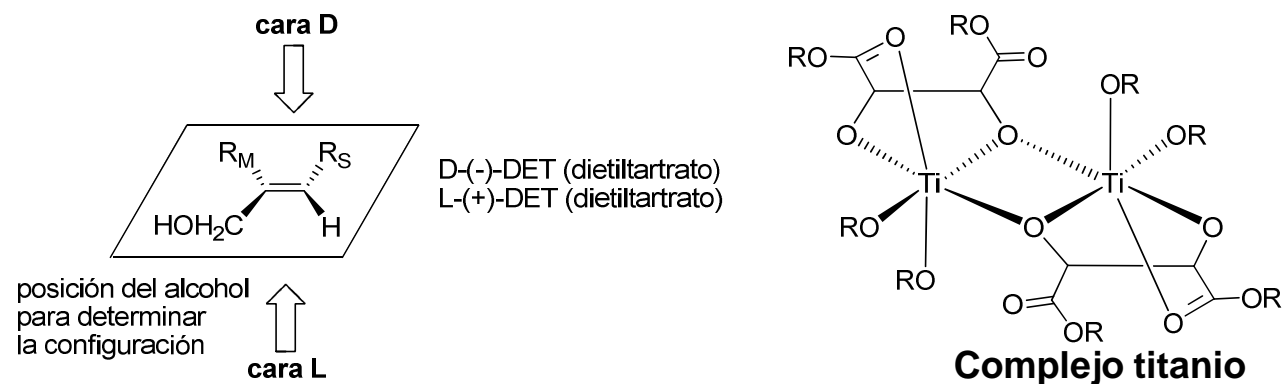


Preparación de fármacos quirales

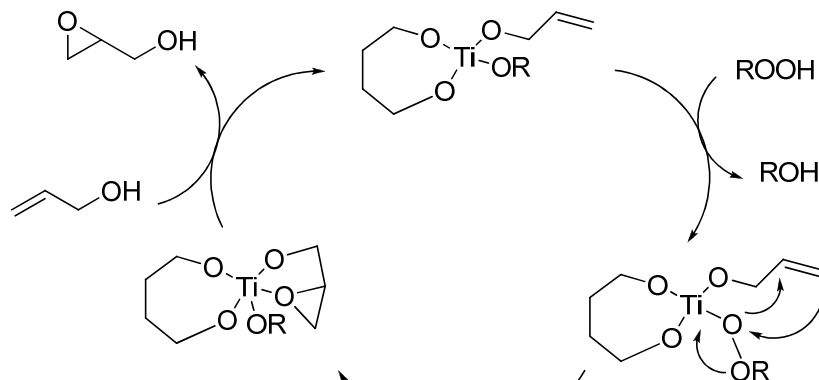


epoxidación de Sharpless

Desde un punto de vista mecanístico el alcohol arílico 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**.



Ciclo catalítico





Preparación de fármacos quirales

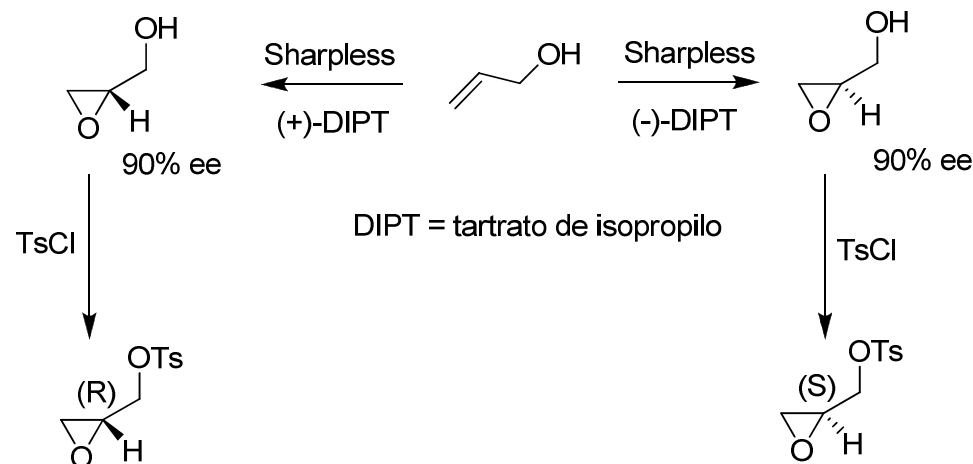


epoxidación de Sharpless

El éxito de la epoxidación reside en varios factores.

1. La versatilidad química de los epóxidos que pueden ser convertidos fácilmente en dioles, aminoalcoholes o éteres.
2. La formación de enantiómeros con un alto exceso enantiomérico (e.e.) muy importante para la síntesis de productos naturales.
3. La formación de estos enantiómeros es predecible atendiendo al modelo de Sharpless.
4. 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.

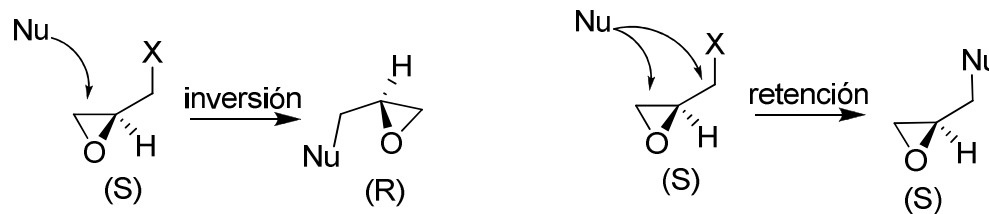




Preparación de fármacos quirales



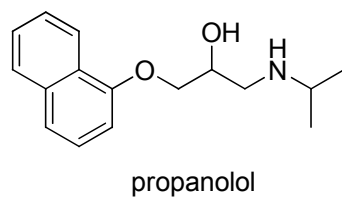
Una cuestión a tener en cuenta a la hora de utilizar estos reactivos es el mantenimiento de la configuración del centro estereogénico durante el proceso sintético. Si el centro asimétrico se ve involucrado en la reacción, éste puede sufrir **inversión** o en caso negativo, **retención**.



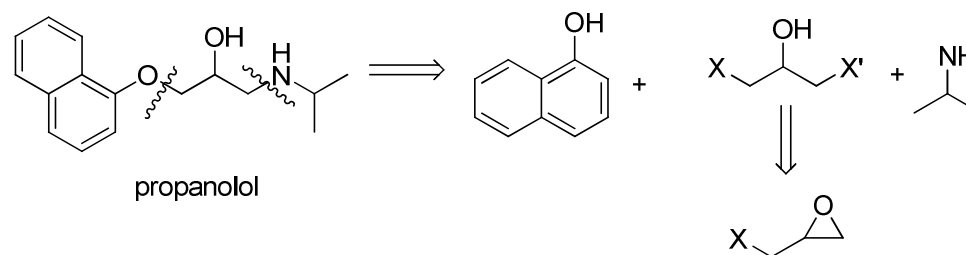
Que se de una ruta u otra dependerá de varios factores tales como grupo saliente, disolventes, tipo de nucleófilo. En general:

- 1.- los **sulfonatos** dan altos grados de retención de la configuración
- 2.- los **halogenuros** dan una mayor producción de inversión de la configuración y en todo caso una reducción del exceso enantiómero.

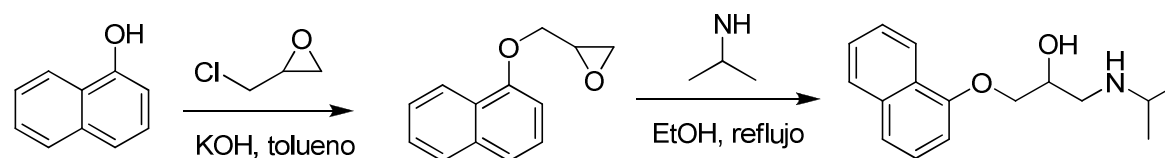
2. Síntesis de 1-ariloxi-3-amino-2-propanoles (ariloxipropanolaminas)



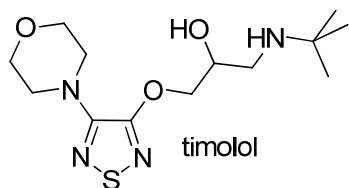
Análisis retrosintético



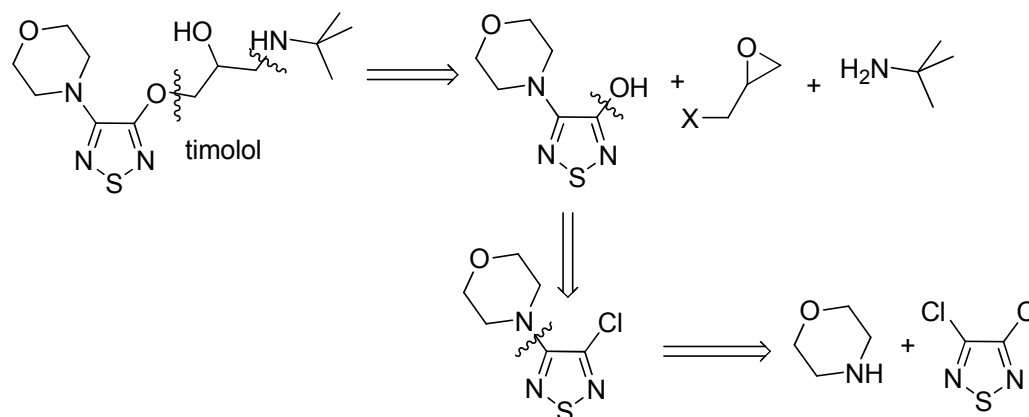
Síntesis



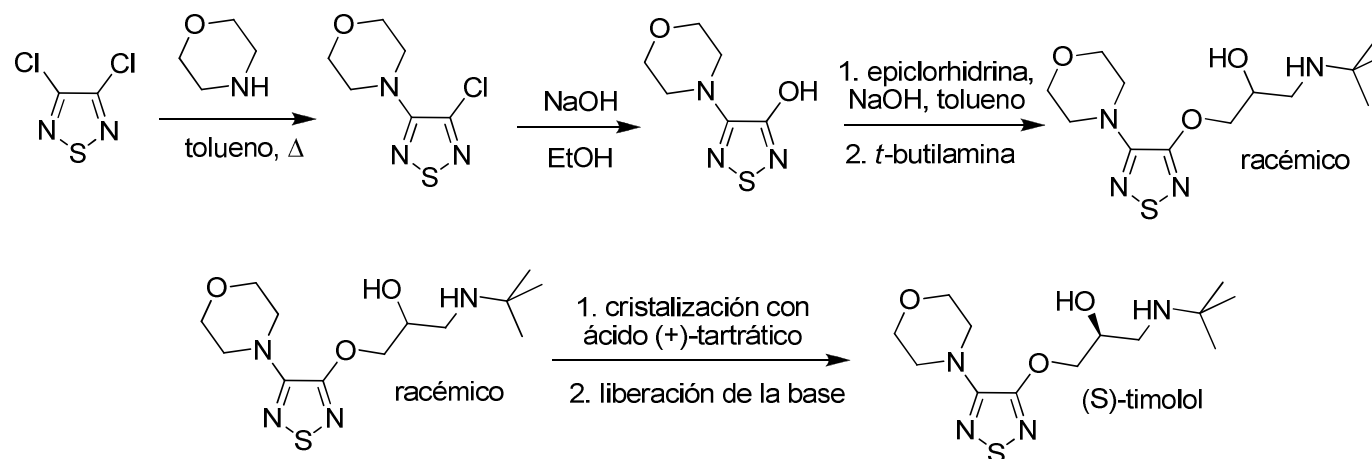
2. Síntesis de 1-ariloxi-3-amino-2-propanoles (ariloxipropanolaminas)



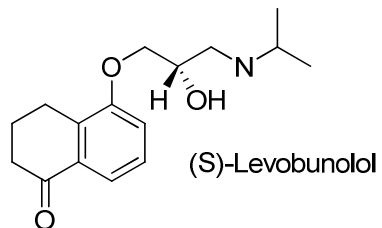
Análisis retrosintético



Síntesis



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



Síntesis

