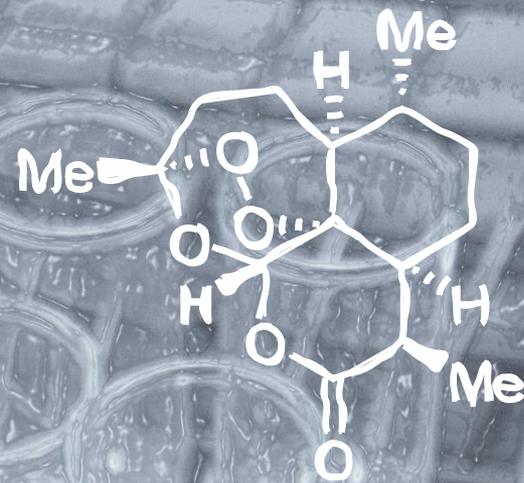
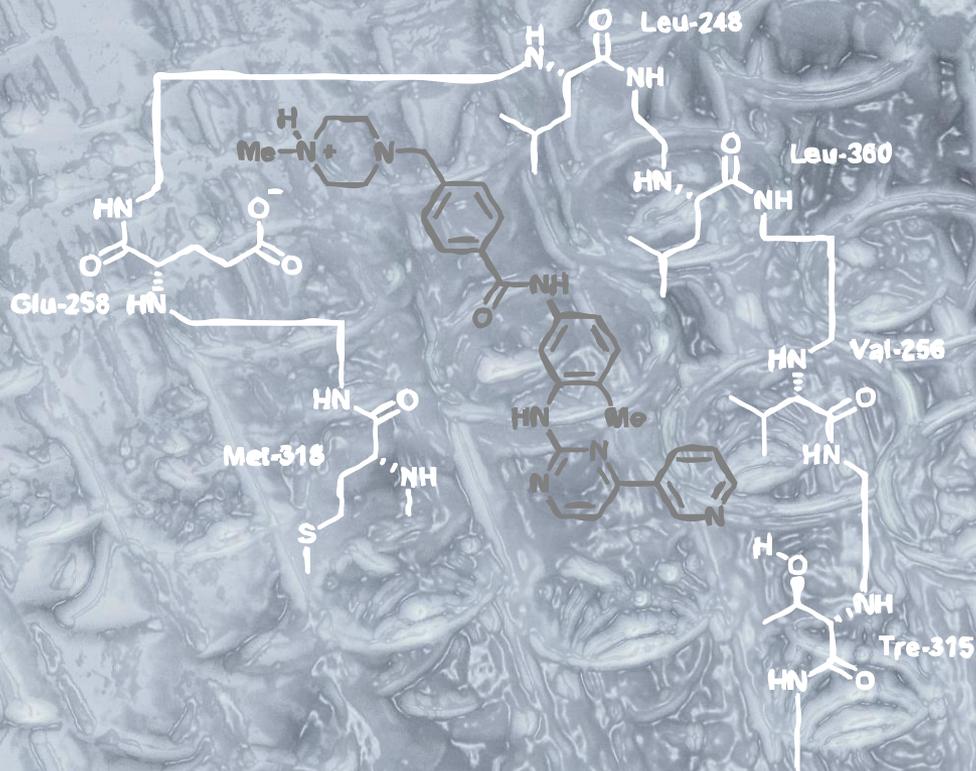
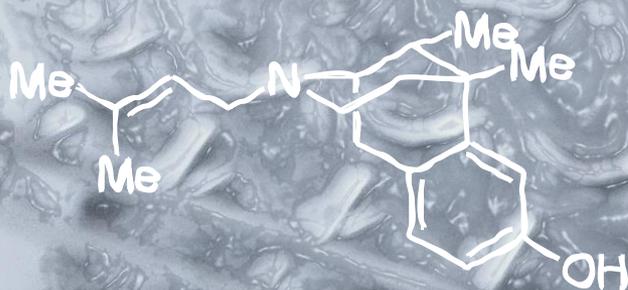


Interacción fármaco-receptor



artemisinina
anti-malárico



pentazocina
analgésico

Productos Orgánicos de Interés Farmacéutico

Productos Orgánicos de Interés Farmacéutico

- Tema 1. Introducción a los Fármacos
- Tema 2. El Fármaco y su Desarrollo
- Tema 3. Interacciones Fármaco-Receptor
- Tema 4. Estrategias Sintéticas de Fármacos
- Tema 5. Fármacos y Quiralidad
- Tema 6. Productos Naturales Medicinales
- Tema 7. Síntesis Combinatoria
- Tema 8. Antibióticos

Nota del equipo docente

Salvo que se indique lo contrario a pie de foto, todas las imágenes contenidas en este archivo han sido creadas por el equipo docente de este curso y deberán utilizarse en los términos de la licencia Creative Commons CC BY-NC-SA



Productos Orgánicos de Interés Farmacéutico

- Tema 1. Introducción a los Fármacos
- Tema 2. El Fármaco y su Desarrollo
- Tema 3. Interacciones Fármaco-Receptor
- Tema 4. Estrategias Sintéticas de Fármacos
- **Tema 5. Fármacos y Quiralidad**
- Tema 6. Productos Naturales Medicinales
- Tema 7. Síntesis Combinatoria
- Tema 8. Antibióticos

Nota del equipo docente

Salvo que se indique lo contrario a pie de foto, todas las imágenes contenidas en este archivo han sido creadas por el equipo docente de este curso y deberán utilizarse en los términos de la licencia Creative Commons CC BY-NC-SA

Tema 5. Fármacos y Quiralidad

- Interacciones con Receptores Biológicos
- Mercado de Fármacos Quirales
- Obtención de Fármacos Quirales
- Determinación de la Pureza Enantiomérica

Nota del equipo docente

El presente material de estudio ha sido adaptado del material bibliográfico recomendado para este curso. Para una profundización se recomienda una lectura de la fuente original, en especial de las siguientes obras:

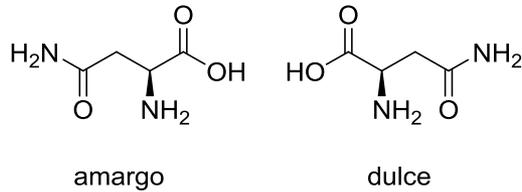
- [G. L. Patrick](#), *An Introduction to Medicinal Chemistry*, 5ª ed., Oxford, 2013
- [C. G. Wermuth](#), *The Practice of Medicinal Chemistry*, 3ª ed., Academic Press, 2008
- [C. Escolano](#), [P. Camps](#), [S. Vázquez](#), *Química Farmacéutica I Tomos 1 y 2*, Univ. de Barcelona, 2010

Introducción

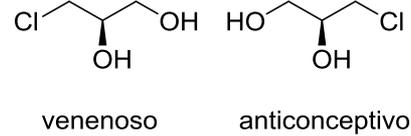
La mayor parte de los receptores biológicos son quirales. Interacciones de un fármaco con un receptor produce interacciones diastereoméricas. La consecuencia es que dos enantiómeros pueden tener diferente interacción con un receptor biológico

Ejemplos:

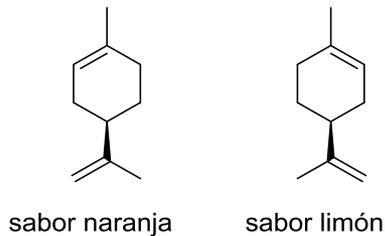
Asparragina



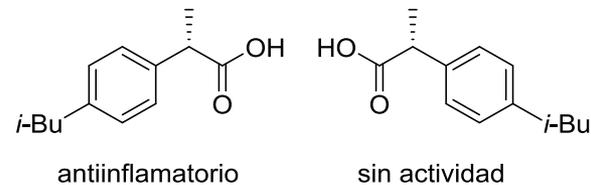
3-cloropropane-1,2-diol



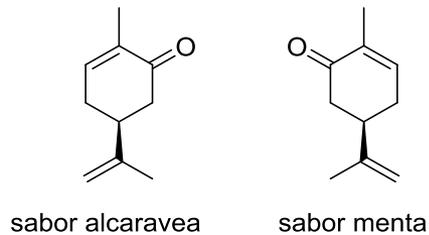
Limoneno



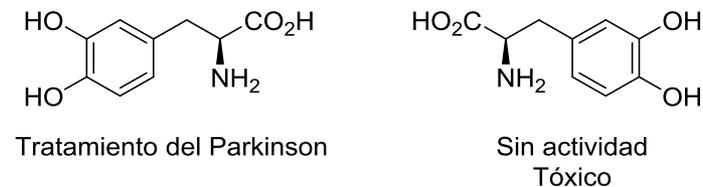
ibuprofeno



Carvona



Dopa



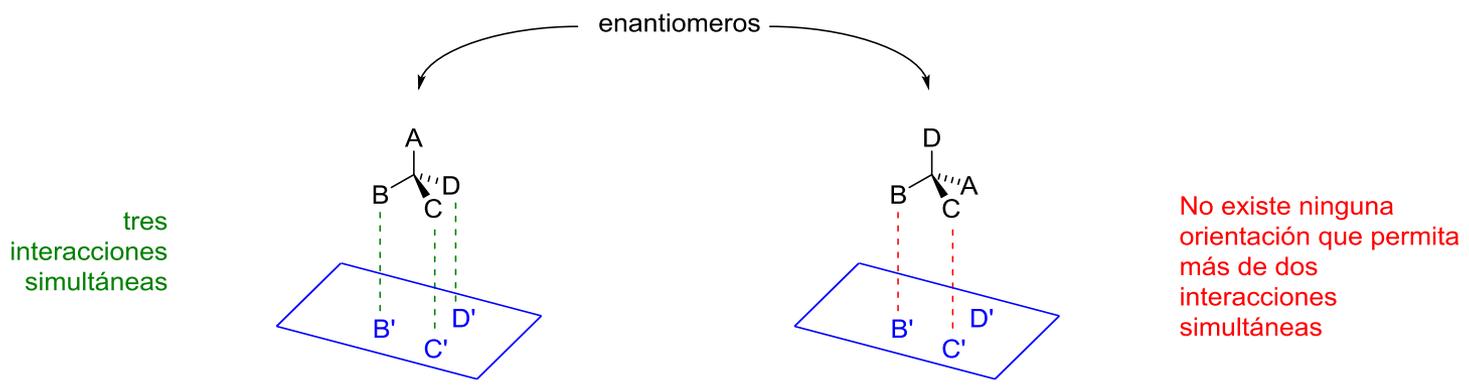
Eutómero y Distómero

El enantiómero con mayor afinidad se denomina **eutómero**; el enantiómero con la afinidad más baja se conoce como **distómero**

Relación Eudísmica RE = eutómero / distómero

Cociente Eudísmico CE = $\text{Actividad}_{\text{eutómero}} / \text{Actividad}_{\text{distómero}}$

Modelo de contacto en tres puntos (hipótesis de Easson-Stedman): Si para la interacción de un compuesto que contiene un centro estereogénico al receptor se requiere al menos la interacción de tres puntos, sólo uno de los enantiómeros podrá establecer simultáneamente dichas interacciones

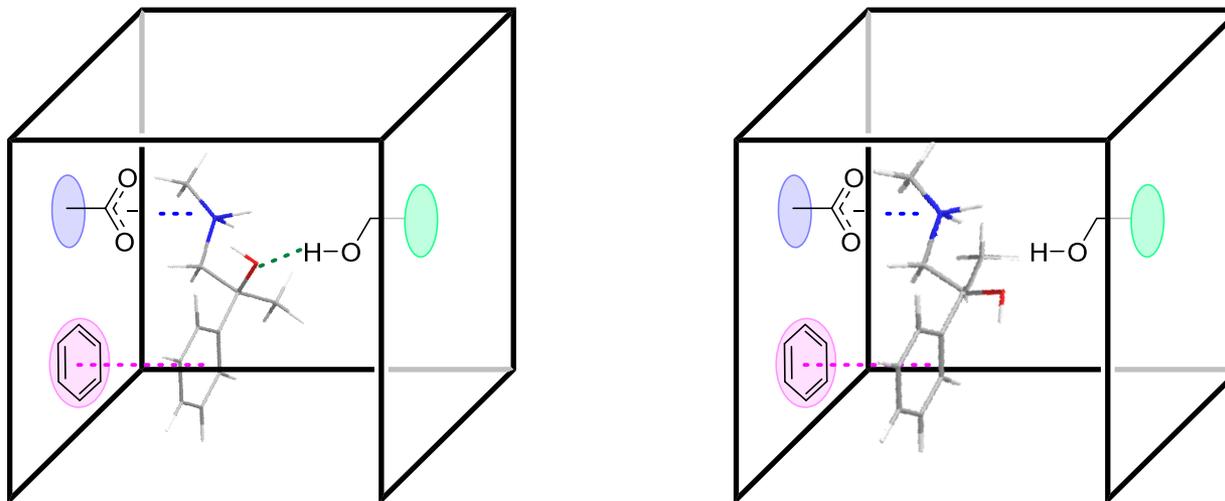


Eutómero y Distómero

Considerando un fármaco quiral hipotético para un mismo receptor, ambos enantiómeros son imágenes especulares y podrán tener un comportamiento diferente



Los principios activos de muchos medicamentos están formados por moléculas quirales y su acción terapéutica se debe a interacciones con centros activos de las biomoléculas quirales. Uno de los enantiómeros puede ser el responsable de los beneficios buscados mientras que el otro puede ser inactivo, menos activo o incluso perjudicial.

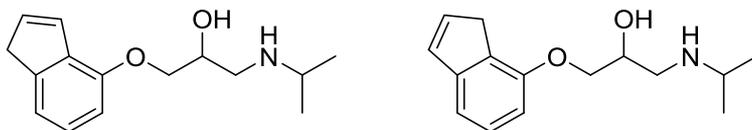


Actividades del eutómero y distómero

La quiralidad juega un papel importante no sólo en la fase farmacodinámica sino también en la farmacocinética ya que en ocasiones en los procesos metabólicos, en los que están implicados enzimas, cuando las sustancias son proquirales se producen reacciones enantioselectivas. A diferencia de los fármacos obtenidos de fuentes naturales, los que se preparan en el laboratorio pueden ser quirales, o si son quirales se suelen producir y vender como mezclas racémicas

Isómeros en los cuales la actividad farmacológica sólo reside en uno de ellos aunque se comercializa como mezcla de racematos regioisoméricos

Ejemplo:

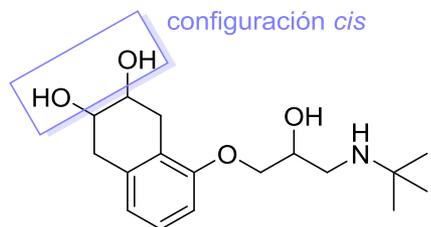


indenolol
bloqueante β -adrenérgico

Indenolol: antagonista no selectivo de los receptores adrenérgicos beta, con dos isómeros de posición en proporción 1:2

Isómeros en los cuales la actividad farmacológica sólo reside en uno de ellos aunque se comercializa como mezcla de racematos diastereoisoméricos

Ejemplo:



nadolol
antihipertensivo

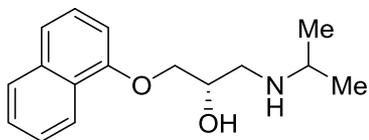
Nadolol: se comercializa como mezcla racémica de dos isómeros (*RSR*-, *SRS*-, *RRS*- y *SSR*-)

Actividades del eutómero y distómero

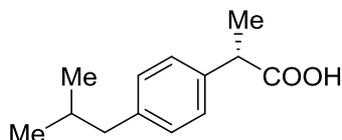
Enantiómeros en los cuales la actividad farmacológica sólo reside en uno de ellos

Ejemplos:

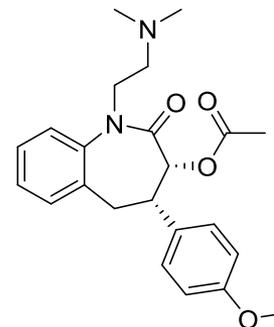
Ibuprofeno: el enantiómero *R* es inactivo por lo que la forma racémica es simplemente un medicamento que es 50% puro y contiene un 50% de "ingredientes inertes", aunque en el organismo se convierte despacio en el enantiómero *S*, que es el activo.



(*S*)-propranolol
antihipertensivo

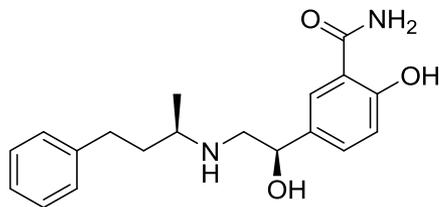


ibuprofeno
analgésico

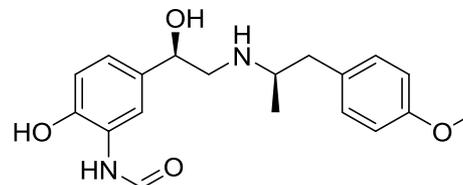


diltiazem
vasodilatador

Labetalol presenta actividades simultáneas, pero diferenciadas, aunque solo el isómero (*R,R*) de los cuatro posibles presenta actividad; Arformoterol es el enantiómero activo del formoterol



(*R,R*)-labetalol
antihipertensivo

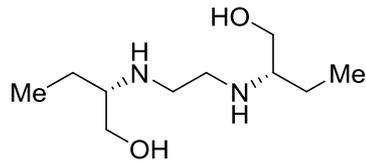


(*R,R*)-formoterol o arformoterol
broncodilatador

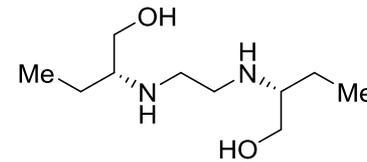
Actividades del eutómero y distómero

Enantiómeros que presentan actividades muy diferentes siendo uno de ellos tóxico o perjudicial para la salud

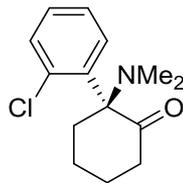
Ejemplos:



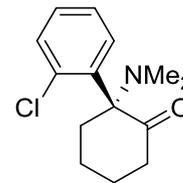
(*S,S*)-etambutol
tuberculostático



(*R,R*)-etambutol
produce ceguera



(*S*)-Ketamina
anestésico

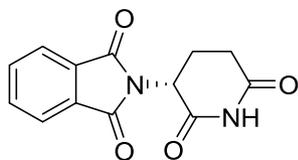


(*R*)-Ketamina
alucinógeno

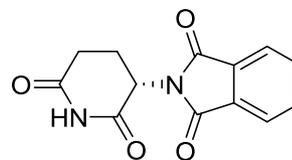
Antecedentes

En algunos casos ya se ha visto que ambos enantiómeros presentan actividades muy diferentes

Talidomida fue el primer gran desastre en la industria farmacéutica. A partir de ese momento químicos farmacéuticos se dieron cuenta de que la quiralidad era un tema muy relevante en el diseño de medicamentos



(*R*)-talidomida
sedante



(*S*)-talidomida
teratogénico

En los años 60, se administró talidomida a mujeres embarazadas para aliviar las náuseas matutinas en los primeros meses de embarazo. Este fármaco se comercializó como un racemato y como consecuencia varios cientos de niños nacieron con malformaciones severas (también se atribuyeron muchas muertes prematuras al mismo tratamiento)

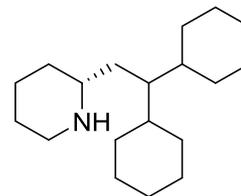
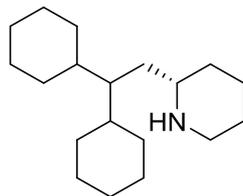
La estereoisomería no había sido considerada como un tema relevante para la actividad de fármacos hasta ese momento

Desde 1992, se recomienda la comercialización de fármacos de enantiómeros individuales y se prohíben los racematos (FDA) en aquellos casos en que ambos enantiómeros puedan entrar en el ciclo de vida proporcionando actividades diferentes. En 1998 la talidomida fue aprobada por la FDA para reducir la respuesta inflamatoria del sistema inmune en una serie de enfermedades, incluyendo artritis, lupus, cáncer, lepra y SIDA

Comercialización de fármacos enantiopuros para evitar efectos secundarios

Ejemplo:

En la perhexilina un enantiómero se metaboliza mas rápidamente que el otro y por ello el segundo se acumula; causó muertes en la década de 1980



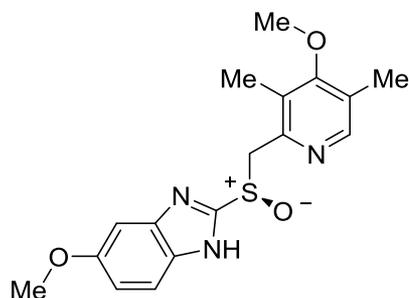
(*R*)-perhexilina
regulador del ritmo cardiaco

Actualmente se comercializa el enantiómero puro

Comercialización de fármacos enantiopuros para evitar efectos secundarios

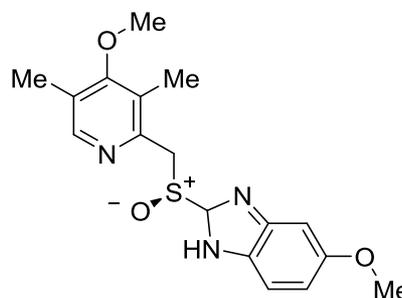
Mejora de la farmacocinética

Ejemplo:



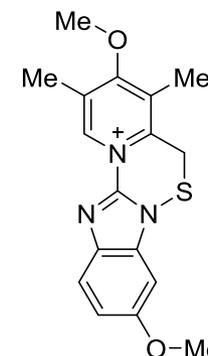
esomeprazol

y



Omeprazol
mezcla de enantiómeros
tratamiento de úlcera gástrica
profármaco

metabolismo



fármaco activo

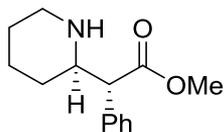
El omeprazol es un profármaco. El fármaco real es el tioéter que genera el cuerpo a través de las vías metabólicas

Los dos enantiómeros se metabolizan a velocidades diferentes (y variables) según el paciente. El esomeprazol (enantiómero R) muestra un comportamiento más homogéneo

Comercialización de fármacos enantiopuros para evitar efectos secundarios

Mejora de la **selectividad**

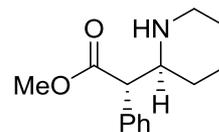
Ejemplo:



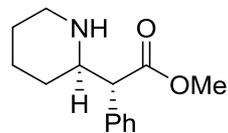
ritalin

(*R,R*)
anti-ADHD

(ADHD: Attention defect by hyperactivity disease
síndrome de deficit de atencion por hiperactividad)



(*S,S*)
antidepresivo

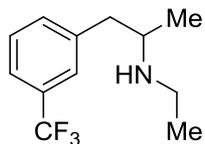


focalin
(Patente 2001-2004)

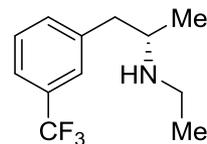
Comercialización de fármacos enantiopuros para evitar efectos secundarios

En algunos casos un **fármaco aquiral** puede ser más efectivo que análogos quirales (incluso enantiopuros)

Ejemplo:



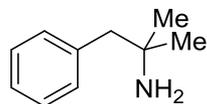
fenfluramina
supresor de apetito
(American Home Products)



dexenfluramina
(enantiómero activo)

La fenfluramina y dexenfluramina presentaban efectos secundarios

La fentermina se utiliza también como supresor de apetito y no tiene tantos efectos secundarios



fentermina
supresor de apetito

Comercialización de fármacos racémicos frente a enantiopuros

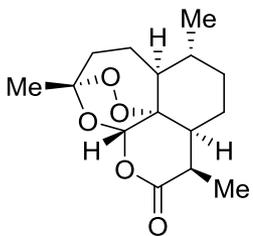
El **mercado de fármacos enantiopuros encuentra algunas dificultades** hoy en día. Del mismo modo, comercializar un racemato se encuentra estrictamente vigilado. Por tanto la comercialización de uno u otro dependerá de varios factores:

1. Es necesario estudiar y considerar las **propiedades** intrínsecas del fármaco (actividad, potencia, toxicidad, etc.), es decir, para **ambos enantiómeros**
2. La preparación del fármaco enantiopuro puede conllevar procesos mas costosos en síntesis, desarrollo y producción.
3. Existe una tendencia general a comercializar enantiómeros puros (**FDA, EMA**)
4. **Regulación más estricta para la comercialización de racematos**
 - En un racemato, un enantiómero podría considerarse como una impureza obligando que el racemato necesite un estudio cuidadoso del rendimiento de ambos enantiómeros
 - La pureza enantiomérica se utiliza como un promotor de venta (pureza superior)
 - Los gastos en I+D son significativamente más altos cuando se pasa de un racemato a un medicamento enantiopuro. En algunos casos, cuesta más que comenzar el desarrollo de un medicamento completamente nuevo

Introducción

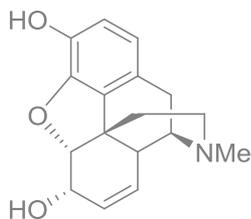
Métodos generales para acceder a un fármaco enantiopuro clasificados según el **método de obtención**

Aislamiento de Fuentes Naturales



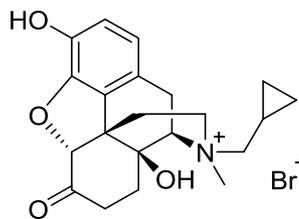
artemisinina
antimalárico
(extraído de *Artemisia annua*)

Semisíntesis



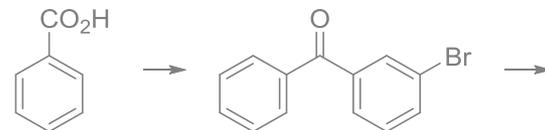
morfina
analgésico
(extraído de *Papaver somniferum*)

varias etapas

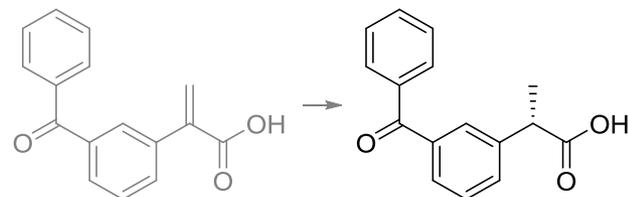


metilnaltrexona
analgésico

Síntesis de Laboratorio



(obtenido artificialmente)



dexketoprofeno

Lectura recomendada (en inglés)

Título: Natural Products and Natural Product Derived Drugs in Clinical Trials

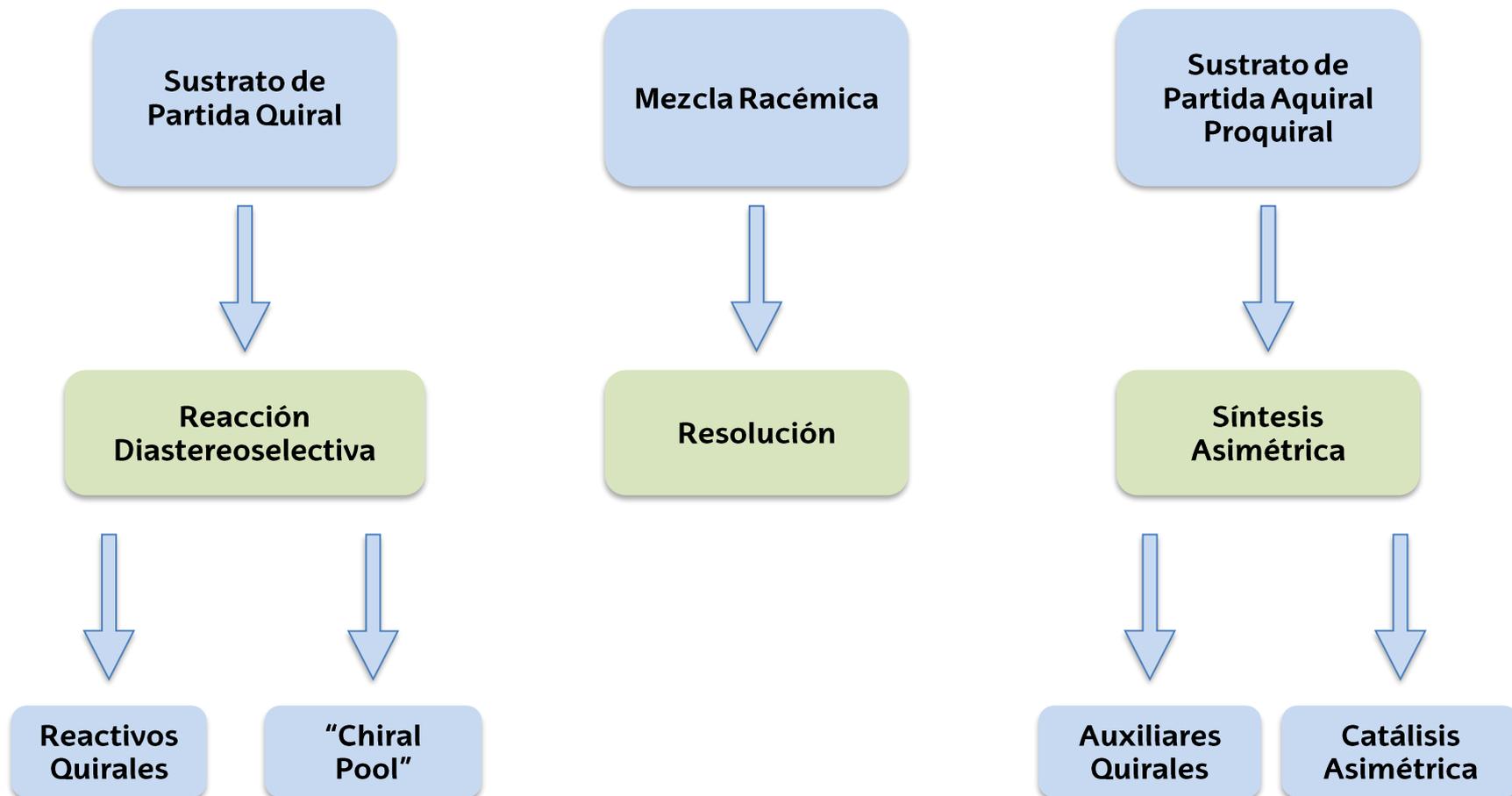
Autores: Mark S. Butler, Abril A. B. Robertson y Matthew A. Cooper

Revista: *Nat. Prod. Rep.* 2014, 31, 1612–1661

Introducción

Métodos generales para acceder a un fármaco enantiopuro clasificados según el **sustrato de partida**

Síntesis de Compuestos Enantioméricamente Puros (EPC Synthesis)



Resolución de racematos. Cristalización preferencial

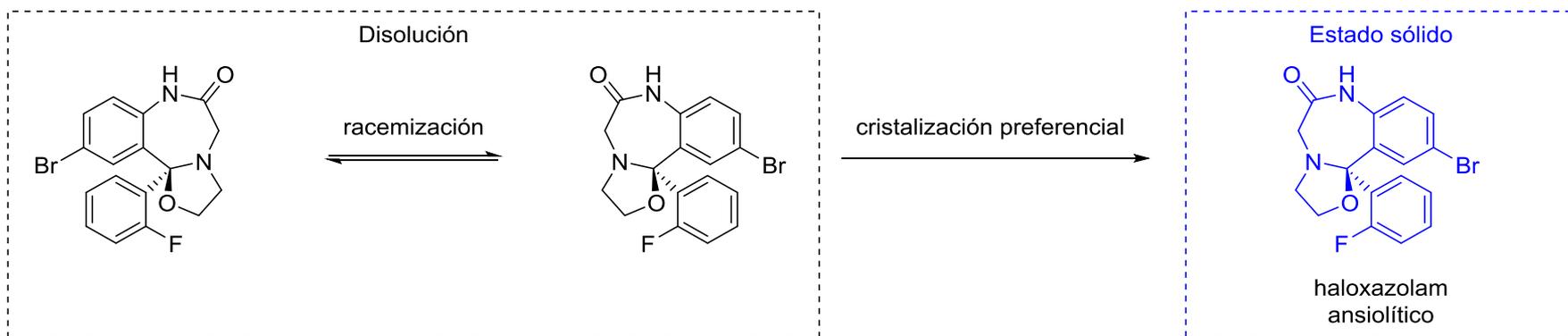
Se lleva a cabo cuando el racemato es un **conglomerado** (mezcla equimolecular de enantiómeros en los que cada cristal contiene moléculas de un sólo enantiómero)

Los compuestos racémicos en los que cada cristal contiene un nº igual de moléculas de cada enantiómero no son separables por cristalización preferencial

La cristalización preferencial tiene gran interés práctico cuando ocurre con racemización *in situ*: rendimiento superior al 50%

Ejemplo:

Haloxazolam



Resolución de racematos. Cristalización vía formación de diastereoisómeros

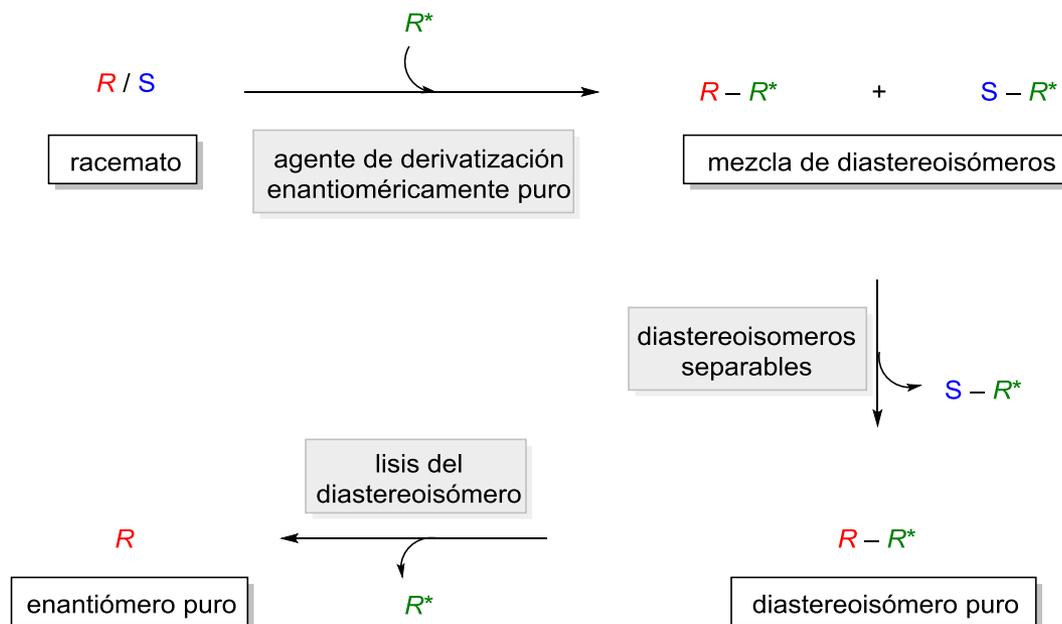
Conversión de un racemato en una mezcla diastereomérica por reacción con un agente de resolución. Los diastereoisómeros se pueden separar (diferentes propiedades físicas) y acabado el proceso se recuperan los enantiómeros por separado tras un proceso de desanclaje del agente de resolución

Suelen implicar reacciones ácido-base (formación de sales) de tal manera que se da interacción iónica entre el sustrato y el agente de resolución aunque también pueden unirse covalentemente

Características del agente de resolución

- Ser enantioméricamente puro
- La reacción de acoplamiento de ambos enantiómeros debe alcanzar el 100%
- Las condiciones de acoplamiento no deben racemizar ningún centro estereogénico
- Los enantiómeros deben contener punto de unión

Esquema general:

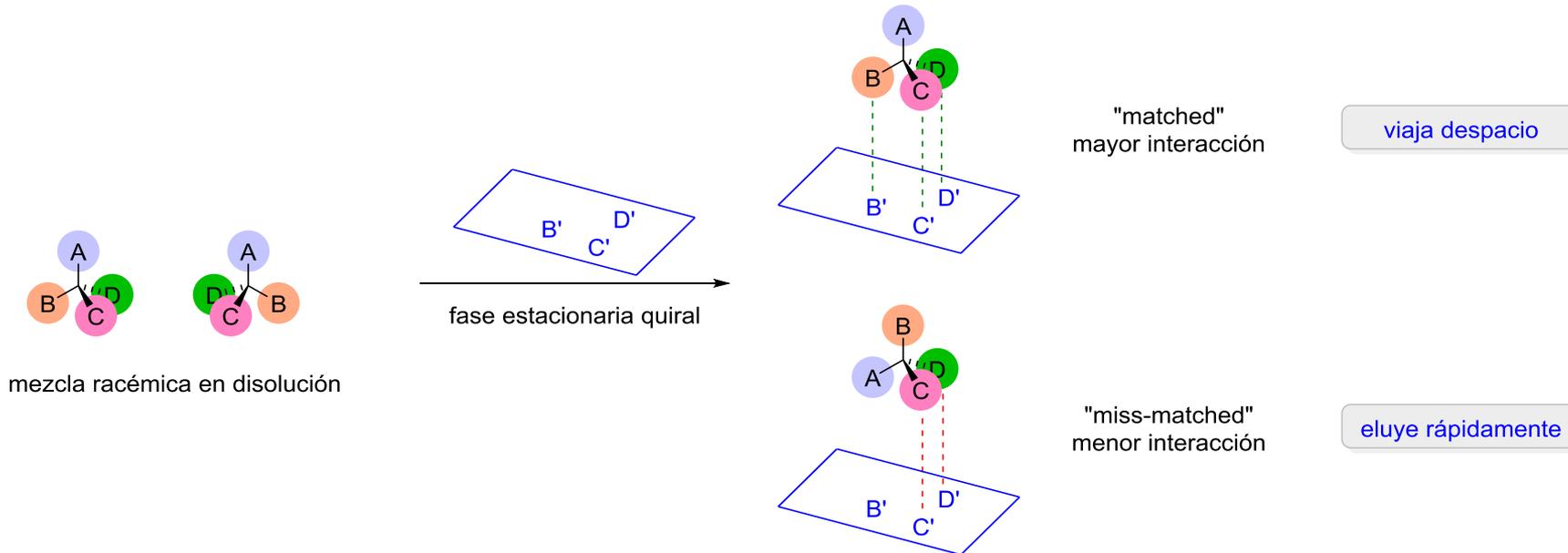


Resolución de racematos. Cromatografía quiral

La resolución se realiza directamente por **separación de enantiómeros** de una mezcla racémica o enantioméricamente enriquecida

La cromatografía quiral se realiza normalmente usando **HPLC y GC**

El método consiste en hacer pasar una mezcla racémica sobre una **fase estacionaria quiral**. En tal caso, los enantiómeros dan lugar a **interacciones diastereotópicas** con la fase estacionaria



Si la separación es buena, cada complejo tiene una estabilidad diferente mientras se dan las interacciones sustrato-fase estacionaria

Resolución de racematos. Cromatografía quiral

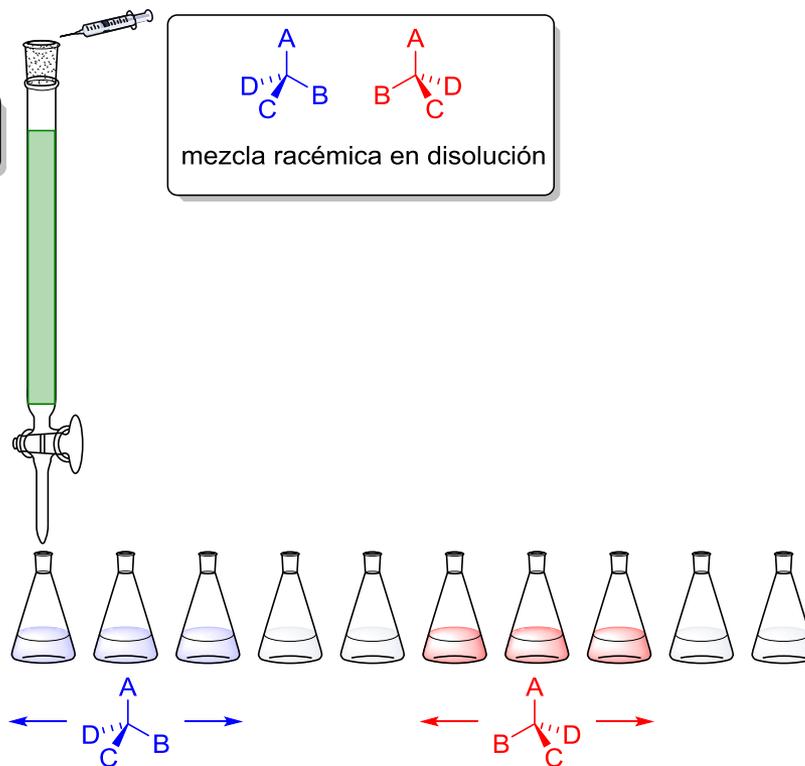
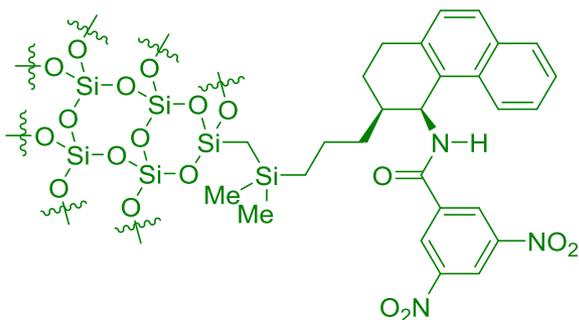
Ventajas:

- Mediciones de e.e. por HPLC y GC de manera rápida y precisa ($\pm 0.05\%$)

Desventajas:

- Las fases estacionarias quirales suelen ser específicas para tipos limitados de compuestos
- Las columnas son caras ($>1500 \text{ €}$)
- Es necesario disponer de ambos enantiómeros para establecer un método preciso de separación

Columna quiral preparada a partir de una fase estacionaria quiral adecuada (muchos tipos diferentes)

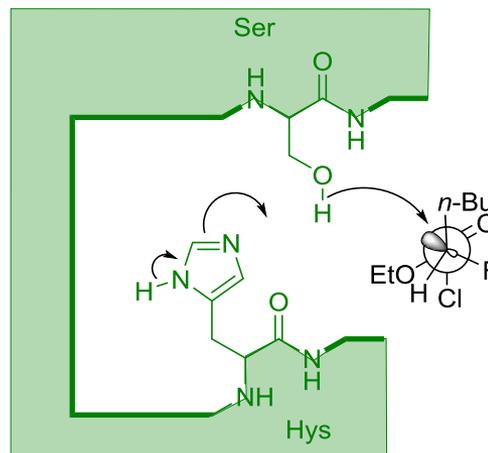
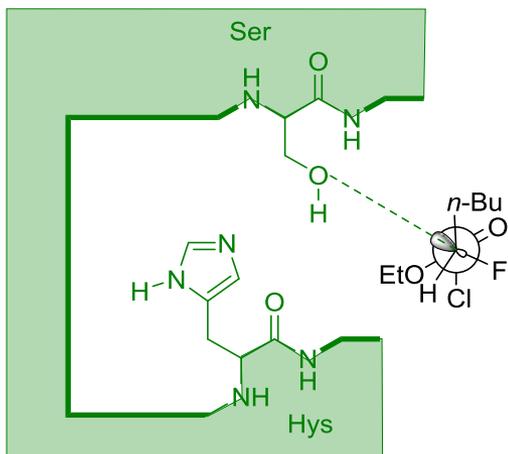
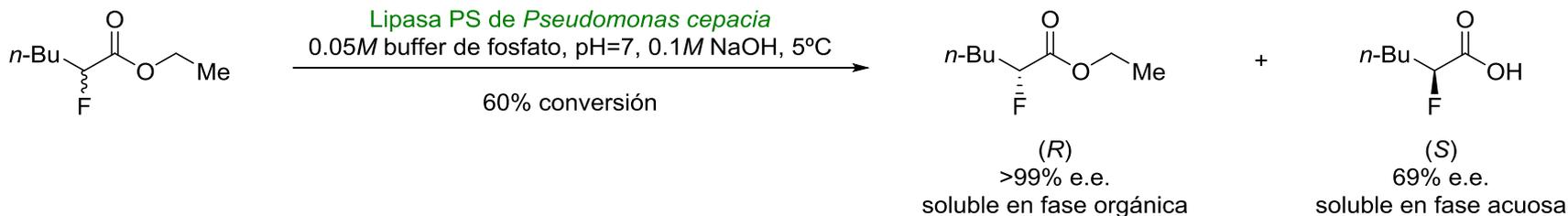


Resolución de racematos. Resolución enzimática

Los enzimas son muy útiles para la resolución de ciertos compuestos y con frecuencia muestran alta **selectividad**

La limitación principal del método viene gobernada por la **solubilidad** del enzima (generalmente limitado a fases acuosas)

Los **enzimas existen como un enantiómero** por lo que no puede disponerse del enzima enantiomérico

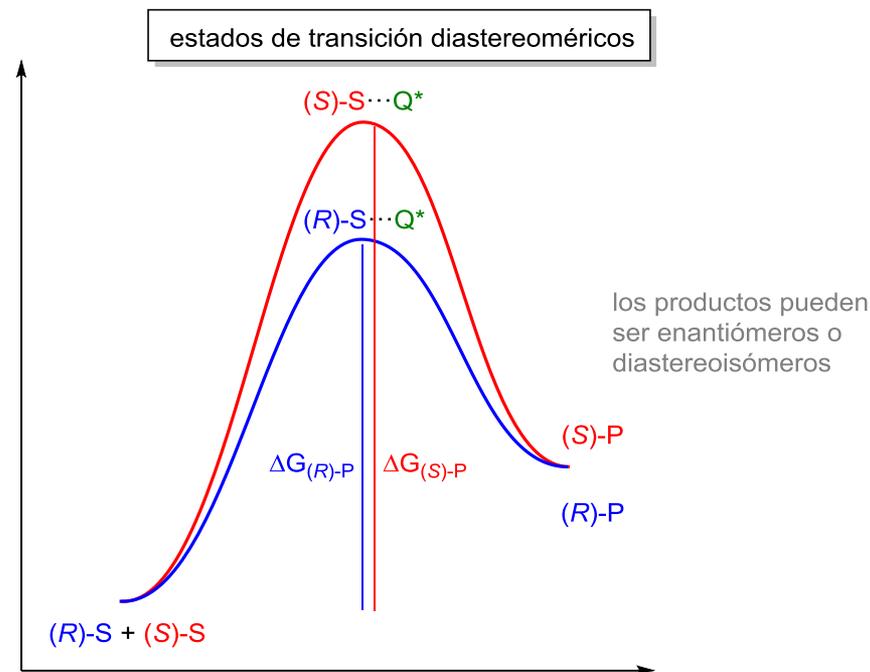
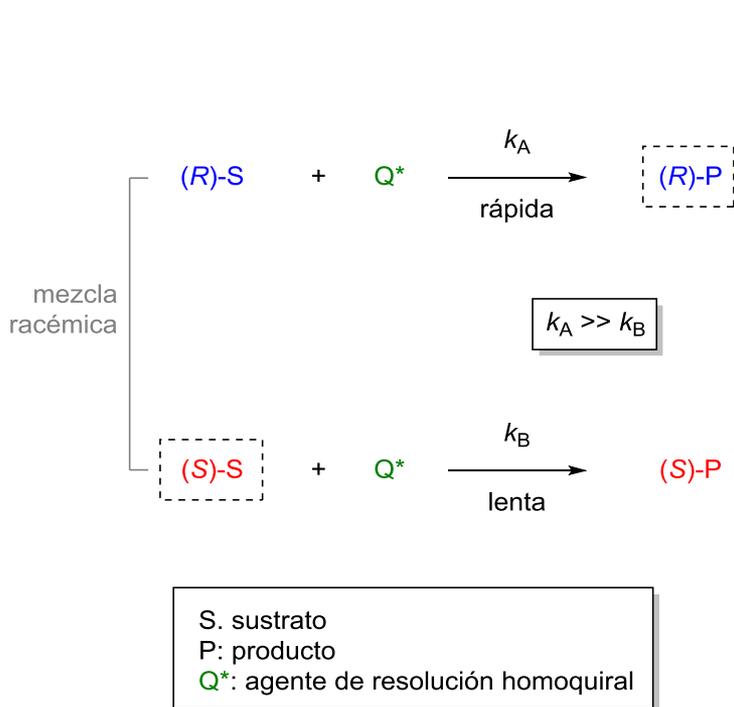


La interacción diastereomérica del par solitario de electrones en el enzima con el orbital σ^* del enlace C-F del enantiómero (S) se ve favorecida sobre la misma interacción con el enantiómero (R)

Resolución de racematos. Resolución cinética química (KR)

El fundamento se basa en que las **velocidad de reacción** de dos enantiómeros de un racemato con un reactivo quiral son diferentes dado que los correspondientes estados de transición (ET) son diastereoisoméricos, es decir, tienen contenidos energéticos diferentes

El **rendimiento máximo** teórico es de 50%



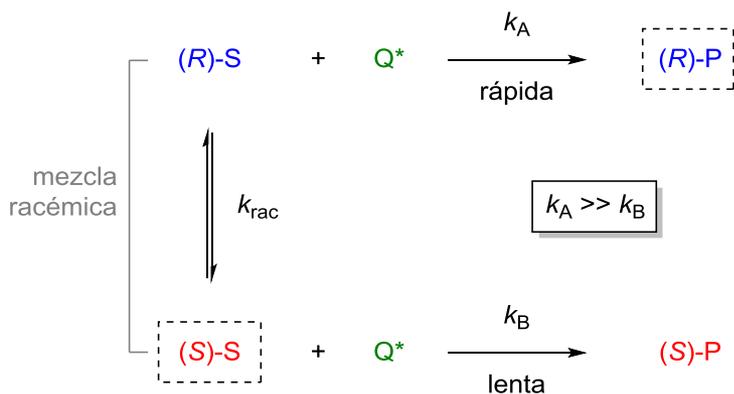
Si $\Delta\Delta G = 5.7 \text{ KJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ a 25°C se formará 10 veces más un producto que otro

Resolución de racematos. Resolución dinámica-cinética (DKR)

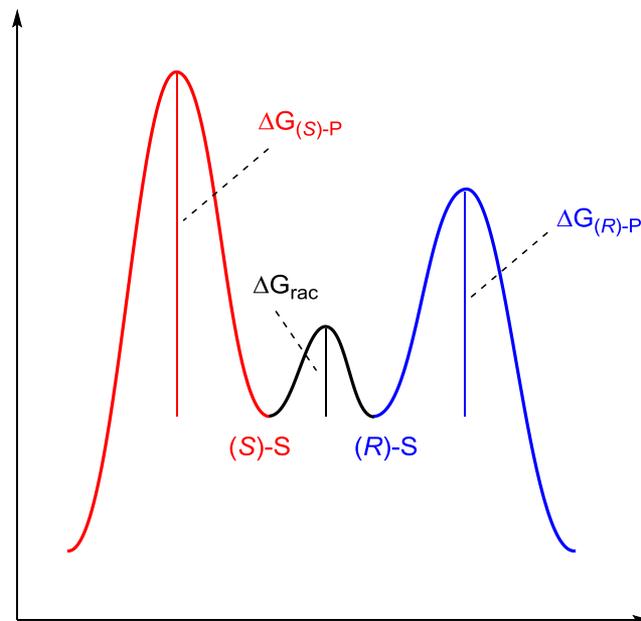
Se diferencia de la anterior en que los dos **enantiómeros de partida son interconvertibles** en las condiciones de reacción.

Existen dos subtipos:

- **Resolución dinámica-cinética clásica:** es el catalizador el responsable de la racemización
- **Resolución dinámica cinética no-clásica:** la racemización es realizada por una base y el catalizador es responsable de la resolución



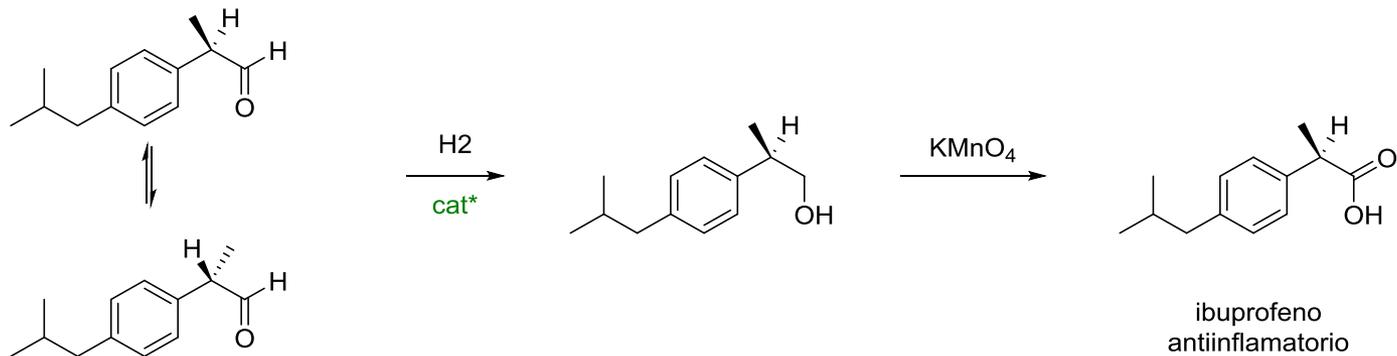
S: sustrato
 P: producto
 Q*: agente de resolución homoquiral



Resolución de racematos. Resolución dinámica-cinética (DKR)

Ejemplo:

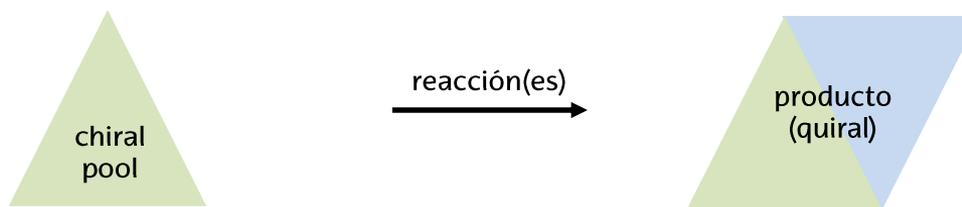
Resolución dinámica-cinética de ibuprofeno



Síntesis a partir de sustratos quirales. Estrategia *chiral pool*

"*Chiral pool*": compuestos procedentes de **fuentes naturales** asequibles y existentes en ambas formas enantioméricas

Toda o parte de su estructura, incluidos los estereocentros, **quedan incorporados** en el producto final. Se usa material de partida enantioméricamente puro y las reacciones involucradas son estereoespecíficas



Ventaja: constituyen una fuente de quiralidad barata y fácilmente disponible

Desventajas:

- A menudo resulta en síntesis largas.
- No siempre está disponible el compuesto necesario

Chiral Pool extendido o *ex-chiral pool*: compuestos sintéticos enantiopuros que pueden producirse a gran escala y que están disponibles en el mercado a precios asequibles

Síntesis a partir de reactivos quirales

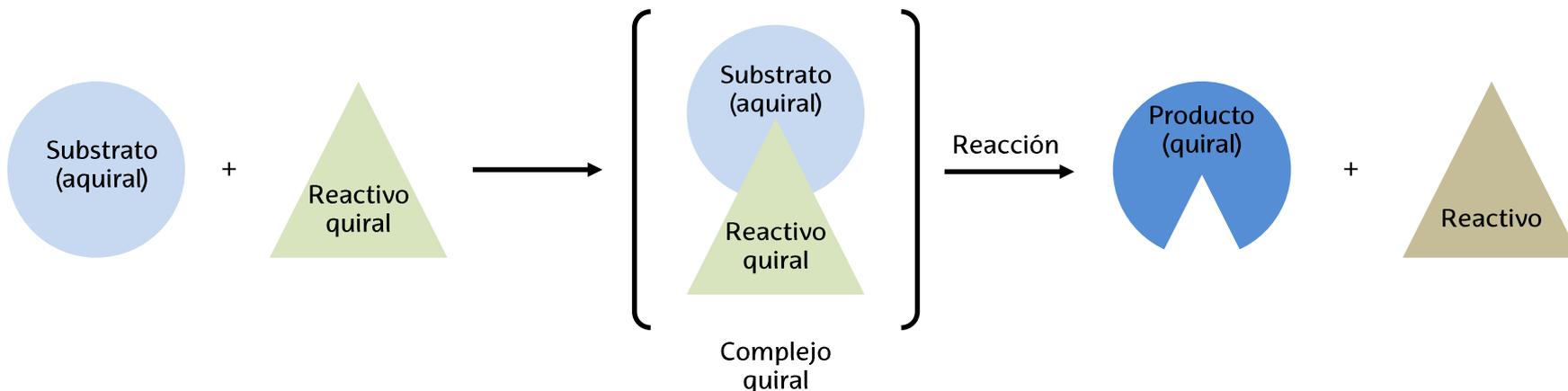
La estereoquímica reside inicialmente en el reactivo.

Ventajas:

- No se requieren pasos de acoplamiento/escisión

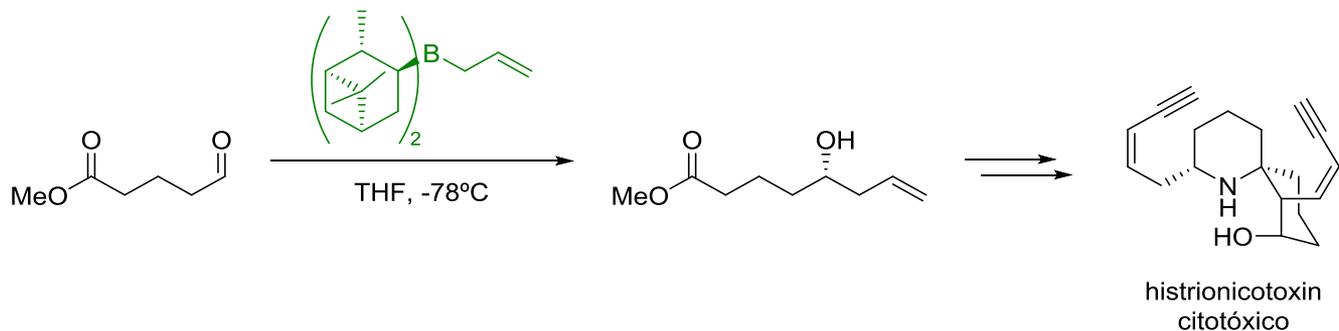
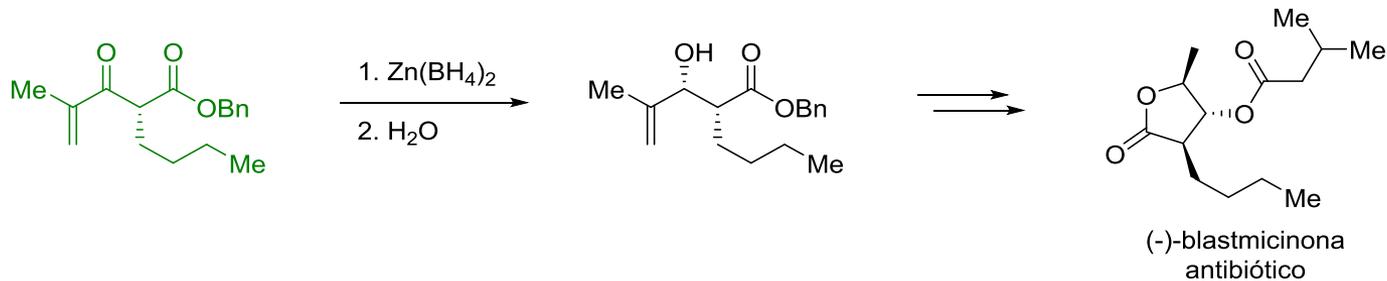
Desventajas:

- Necesita una cantidad estequiométrica (no economía de átomos)
- Frecuentemente caro
- Elaboraciones problemáticas



Síntesis a partir de reactivos quirales

Ejemplos:



Síntesis asimétrica. Auxiliares quirales

¿Qué se entiende por auxiliar quiral? Un compuesto quiral enantioméricamente puro que se une covalentemente al sustrato aquiral y permanece mientras se lleva a cabo la reacción controlando, mediante inducción asimétrica, la formación de un nuevo centro estereogénico. Finalizada la reacción el auxiliar se retira completamente del producto de reacción

Proceso global enantioselectivo (a través de reacciones diastereoselectivas)

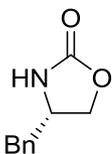
Características de un Auxiliar Quiral

- Barato (se emplea en cantidades estequiométricas)
- Disponible en ambas formas enantioméricas.
- Debe unirse al sustrato y retirarse por un procedimiento sencillo.
- Debe ejercer un buen control estereoquímico de la reacción (e.d. >95%). (Selectividad facial)
- Debe poder reciclarse. Si es barato no imprescindible (proceso inmolativo)

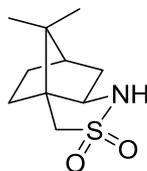
Ejemplos



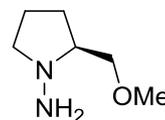
fenilmentol
Corey



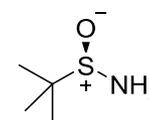
oxazolidinonas
Evans



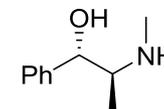
alcanforsultamas
Oppolzer



SAMP/RAMP hidrazinas
Enders



sulfnamidas
Ellmann



seudoefedrina
Myers

Síntesis asimétrica. Auxiliares quirales

Un auxiliar quiral permite una síntesis enantioselectiva mediante reacción diastereoselectiva

Ventajas

- Agrega una unidad quiral para favorecer llevar a cabo control de sustrato

Desventajas

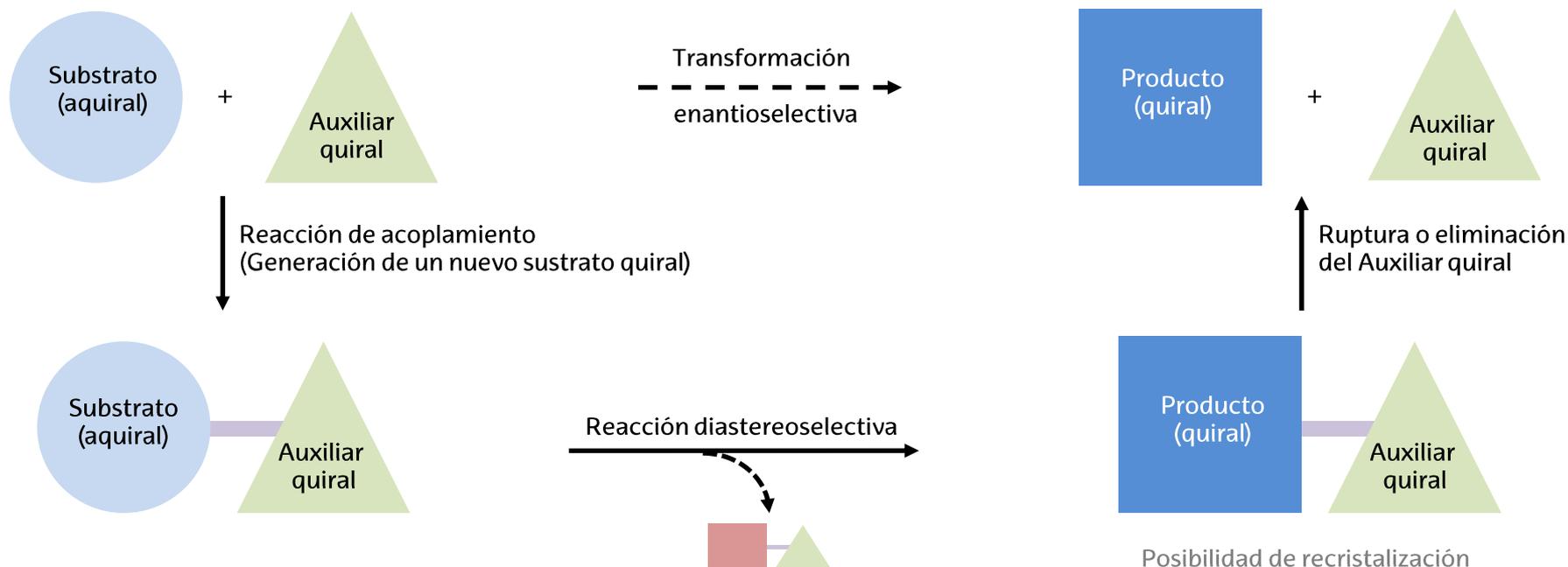
- Necesidad de punto de unión.
- Agrega pasos adicionales
- Las condiciones de escisión no deben dañar el producto ni afectar la estereoselectividad

Lectura recomendada (en inglés)

Título: Asymmetric Synthesis of Active Pharmaceutical Ingredients

Autores: Vittorio Farina, Jonathan T. Reeves, Chris H. Senanayake, and Jinhua J. Song

Revista: *Chem. Rev.* 2006, 106, 2734-2793

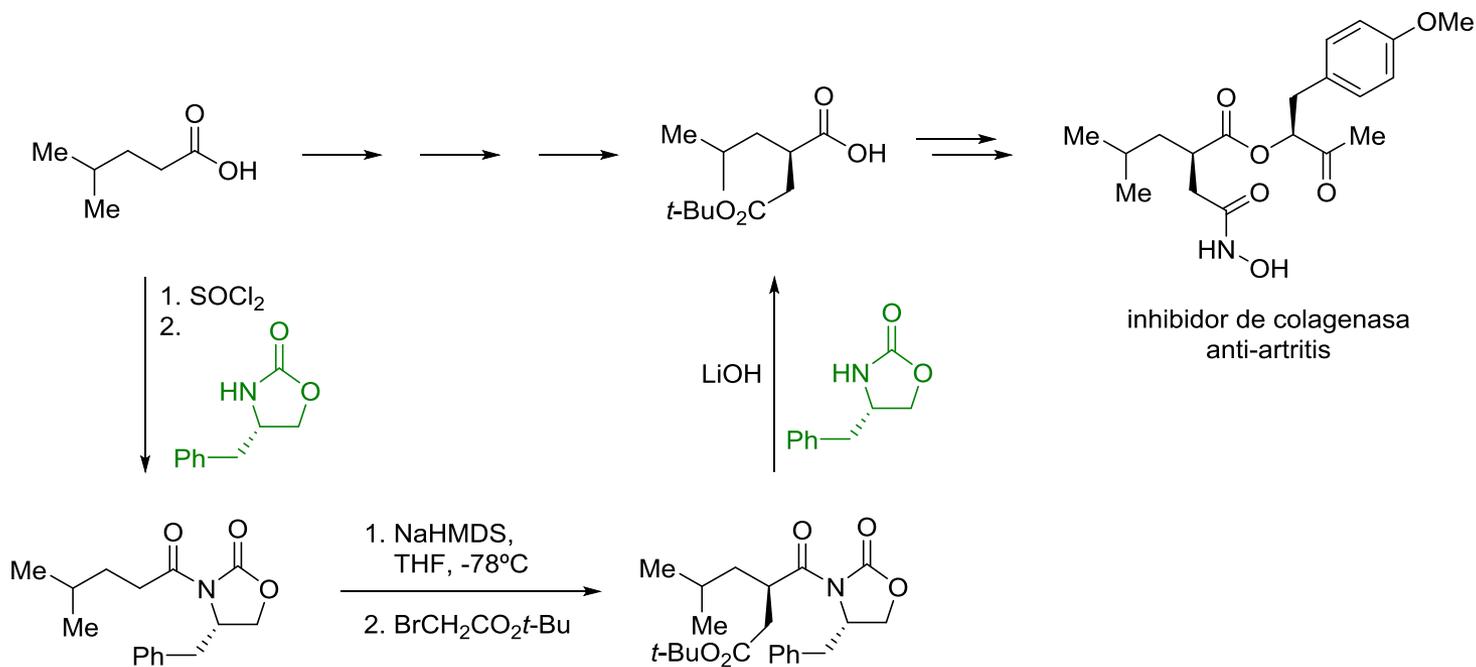


Síntesis asimétrica. Auxiliares quirales

Uno de los más empleados es el auxiliar de Evans (oxazolidinona de Evans)

Ejemplo:

Síntesis de un inhibidor de colagenasa

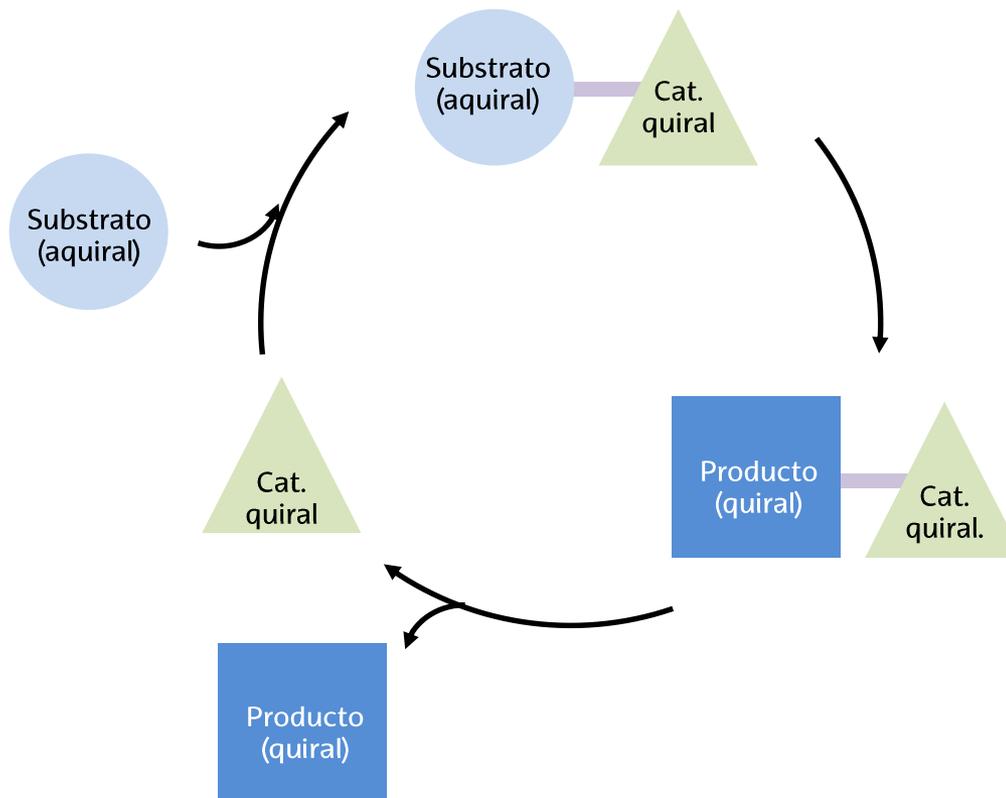




Catálisis asimétrica

Un compuesto quiral y enantioméricamente puro (**Catalizador**) se une al sustrato, de manera reversible, activándolo para llevar a cabo una reacción concreta. Una vez ocurrida la reacción, el catalizador se libera del producto de reacción para formar parte de un nuevo ciclo catalítico. La información quiral que contiene el catalizador controla la configuración de los nuevos centros estereogénicos creados

Se lleva a cabo una reacción enantioselectiva a través de un estado de transición diastereoselectivo



Catálisis asimétrica homogénea. Hidrogenación catalítica

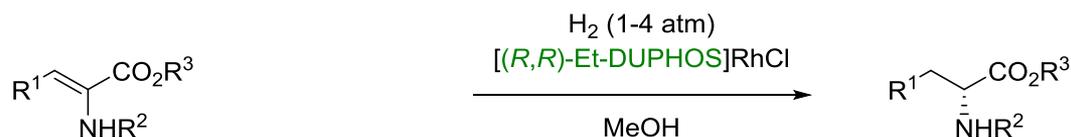
Reacción muy empleada, sobre todo en la industria

- Limpia (economía de átomos).
- Altos rendimientos.
- Reproducible
- Medioambientalmente sostenible (disolvente: alcohol...)

R. W. Knowles y R. Noyori ganaron el **premio Nobel en 2001** por sus investigaciones en este campo

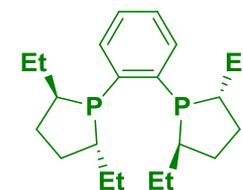
La mayoría de los catalizadores están formados por el metal, **Rh(I)** o **Ru(II)**, y una **fosfina quiral** como ligando

Hidrogenación catalítica en aminoésteres y derivados de cetoácidos

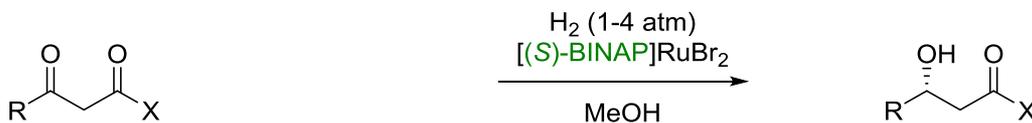


R^1 : H, Alquil, Aril, Heteroaril, Alquenil
 R^2 : Ac, Boc, Cbz

95-95% e.e.



(R,R)-Et-DUPHOS



X = OH, OR, NR₂

95-95% e.e.



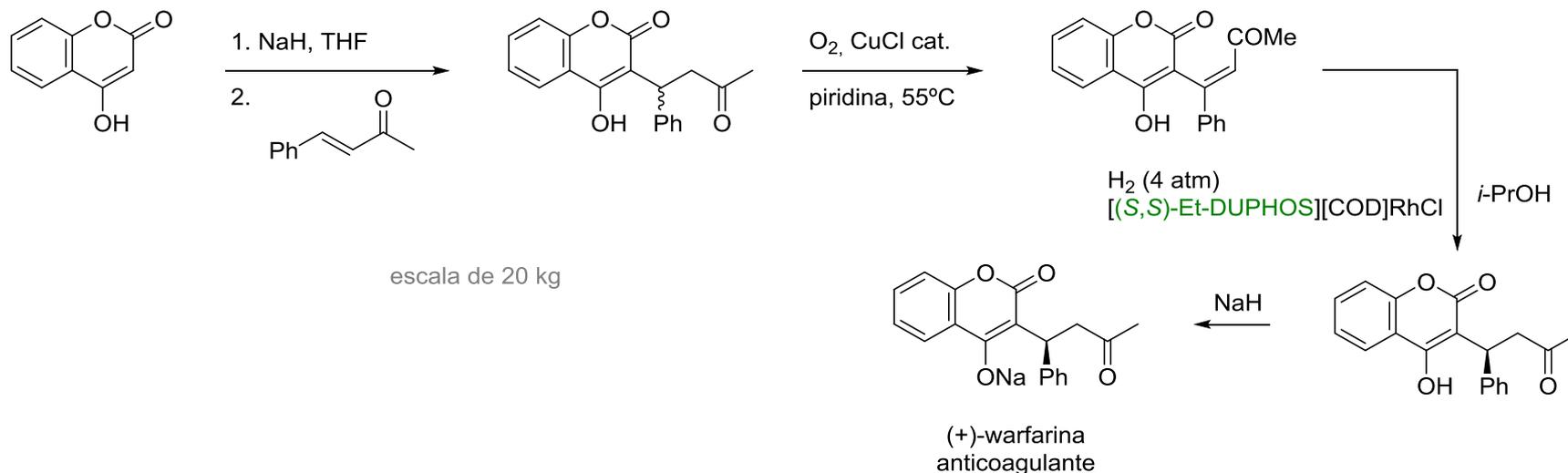
(S)-BINAP

Catálisis asimétrica homogénea. Hidrogenación catalítica

Ejemplo:

Medicamento para el tratamiento de la trombosis y embolias pulmonares

Isómero (*R*) 15 veces más activo que el (*S*)





Determinación de la enantioselectividad por RMN

Los espectros de RMN de los enantiómeros son indistinguibles pero los de los diastereoisómeros son distintos.

Los métodos se basan en la transformación de la mezcla de enantiómeros en mezcla de diastereoisómeros. A continuación, la relación se puede determinar mediante la integración de señales del espectro de RMN

Métodos habituales:

- Preparación de diastereoisómeros con un reactivo quiral (Agente de derivatización quiral)
- Empleo de disolventes quirales
- Empleo de reactivos quirales de desplazamiento químico

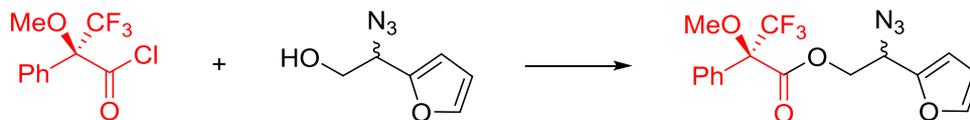
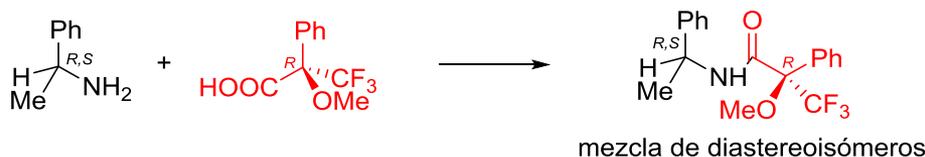
Determinación de la enantioselectividad por RMN. Agente de Derivatización Quiral

Se realiza la preparación de diastereoisómeros por reacción con un reactivo quiral:

- Reacción química de la mezcla enantiomérica con un reactivo quiral. Conversión en mezcla de diastereoisómeros
- El reactivo quiral debe ser ópticamente puro
- La transformación debe ser cuantitativa
- Típicamente : Esterificación, amidificación
- Determinación del exceso por RMN

Ejemplo:

Análisis de mezclas de enantiómeros de aminas o alcoholes por formación de derivados con el ácido de Mosher ((*R*) o (*S*)-2-fenil-2-trifluorometil-2-metoxiacético)



Los diastereoisómeros muestran diferentes señales en RMN

Determinación de la Enantioselectividad por Cromatografía en Fase Quiral

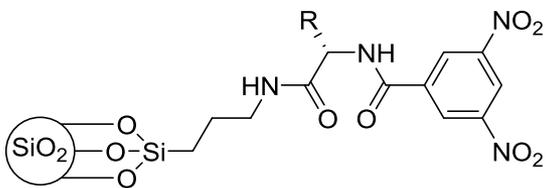
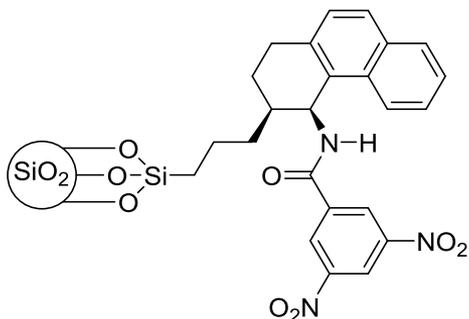
Se basa en el **diferente tiempo de elución de los enantiómeros** a través de una fase estacionaria quiral

Requiere de un **estándar racémico** para identificar las condiciones que separan los dos enantiómeros

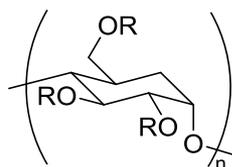
Los materiales empleados como fase estacionaria se **unen o cubren el soporte de gel de sílice**

Los materiales empleados suelen ser proteínas, ciclodextrinas, polímeros (**celulosa, amilosa**) o glicopéptidos macrocíclicos

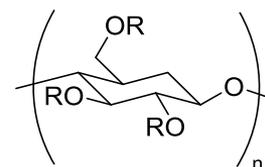
Las **interacciones** entre la fase estacionaria y el analito ocurre a través de enlaces de hidrógeno, fuerzas hidrofóbicas o electrostáticas



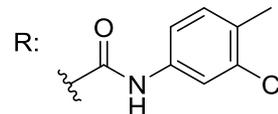
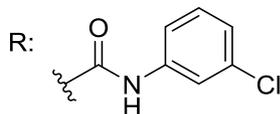
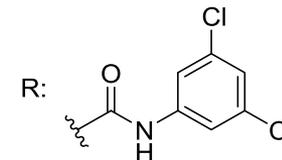
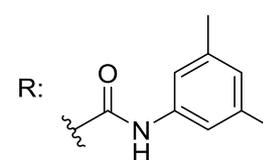
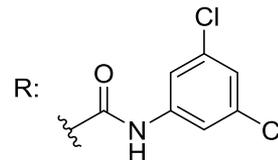
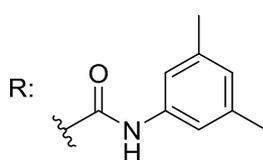
derivadas de varios aminoácidos



basados en amilosa



basados en celulosa



Chiralpak IA, IE, ID, IF respectivamente

Chiralpak IB, IC respectivamente