



Tema 2

Enfermedades cardiovasculares:

síntesis de antihipertensivos

**Máster en Química Aplicada y
Farmacológica**

Universidad Jaume I

Tema 2. Enfermedades cardiovasculares: síntesis de antihipertensivos

2.1. Introducción	1
2.2. Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs)	1
2.2.1. Revisión histórica	2
2.3. Sistema renina-angiotensina-aldosterona	3
2.3.1. Funciones de la Enzima Convertidora de Angiotensina (ECA)	6
2.3.2. Efectos de los inhibidores ECA	7
2.4. Bradiquinina	8
2.5. Fármacos IECAS	9
2.6. Efectos secundarios	11
2.6.1. Interacciones medicamentosas	11
2.7. Importancia económica de los IECAs	12
2.8. Alternativas a los IECAs	12
2.9. Antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II)	12
2.9.1. Estructura del receptor AT₁	13
2.9.2. Efectos de la unión de la angiotensina II al receptor AT₁	16
2.9.3. Efectos de los fármacos ARA-II	16
2.9.4. Prescripción de los ARA-II	17
2.10. Variantes de la angiotensina	18
2.11. Aspectos químicos en las interacciones de los IECAs con ECA	18
2.12. Estructuras de los fármacos inhibidores de la ECA	21
2.13. Síntesis de IECAs	23
2.13.1 Síntesis de captopril	23
2.13.1.1a. Análisis retrosintético	23
2.13.1.1b. Síntesis	24
2.13.1.1c. Cuestiones	25
2.13.1.2b. Síntesis	26
2.13.1.2c. Cuestiones	27
2.13.2. Síntesis de enalapril	27
2.13.2.a. Análisis retrosintético	27
2.13.2.b. Síntesis	28
2.13.2.c. Cuestiones	28
2.13.3. Síntesis de lisinopril	29
2.13.3.a. Análisis retrosintético	30
2.13.3.b. Síntesis	30
2.13.3.c. Cuestiones	31
2.13.4. Síntesis de ramipril	31
2.13.4.a. Análisis retrosintético	31

2.13.4.b. Síntesis	32
2.13.4.c. Cuestiones	33
2.13.5. Síntesis de benazepril	34
2.13.5.a. Análisis retrosintético	35
2.13.5.b. Síntesis	36
2.13.5.c. Cuestiones	38
2.14. Descubrimiento y desarrollo de los fármacos ARA-II	40
2.14.1. Efectos fisiológicos de la activación de los receptores AT ₁	41
2.14.2. Desarrollo de los fármacos ARA-II	45
2.15. Síntesis de fármacos ARA-II	50
2.15.1. Síntesis de irbesartan	50
2.15.1.a. Análisis retrosintético	51
2.15.1.b. Síntesis	52
2.15.1 c. Cuestiones	53
2.15.2. Síntesis de valsartan	54
2.15.2.a. Análisis retrosintético	54
2.15.2.b Síntesis	55
2.15.2.c. Cuestiones	56
2.15.3. Síntesis de losartan	57
2.15.3.a. Análisis retrosintético	57
2.15.3.b. Síntesis	58
2.15.3.c. Cuestiones	61
2.15.4. Síntesis de telmisartan	61
2.15.4.a. Análisis retrosintético	61
2.15.4.b. Síntesis	62
2.15.4.c. Cuestiones	63
2.15.5. Síntesis de olmesartan medoxomil	64
2.15.5.a. Análisis retrosintético	64
2.15.5.b. Síntesis	65
2.15.5.c. Cuestiones	66
2.16. Fármacos bloqueantes de los receptores β-adrenérgicos	67
2.16.1. Prescripción de los fármacos beta-bloqueantes	68
2.16.2. Activación de los receptores β-adrenérgicos	69
2.16.3. Tipos de receptores β-adrenérgicos	70
2.17. Relaciones estructura-actividad de los fármacos beta-bloqueantes	73
2.18. Unión de las catecolaminas a los receptores β-adrenérgicos	75
2.19. Síntesis de fármacos bloqueantes de receptores β-adrenérgicos	77

2.19.1. Síntesis de propranolol	77
2.19.1.a. Análisis retrosintético	78
2.19.1.b. Síntesis	78
2.19.1.c. Cuestiones	80
2.19.2. Síntesis de atenolol	91
2.19.2.a. Análisis retrosintético	91
2.19.2.b. Síntesis	92
2.19.3. Síntesis de metoprolol	96
2.19.3.a. Análisis retrosintético	96
2.19.3.b. Síntesis	96
2.19.3.c. Cuestiones	98
2.19.4. Síntesis de carvedilol	98
2.19.4.a. Análisis retrosintético	99
2.19.4.b. Síntesis	99
2.19.4.c. Cuestiones	102
2.19.5. Síntesis de timolol	102
2.19.5.a. Análisis retrosintético	103
2.19.5.b. Síntesis	103
2.19.5.c. Cuestiones	105
2.19.6. Síntesis de celiprolol	106
2.19.6.a. Análisis retrosintético	106
2.19.6.b. Síntesis	107
2.19.6.c. Cuestiones	108
2.19.7. Síntesis de penbutolol	108
2.19.7.a. Análisis retrosintético	108
2.19.7.b. Síntesis	108
2.19.8. Síntesis de labetalol	110
2.19.8.a. Análisis retrosintético	110
2.19.8.b. Síntesis	110
2.19.9. Síntesis de landiolol	111
2.19.9.a. Análisis retrosintético	112
2.19.9.b. Síntesis	112
2.19.9.c. Cuestiones	113
2.20. Fármacos bloqueantes de los canales de calcio	114
2.20.1. Canales de calcio	114
2.20.2. Tipos de fármacos bloqueantes de los canales de calcio	116
2.21. Síntesis de fármacos tipo DHP	119

2.21.1. Síntesis de amlodipino	119
2.21.1.a. Análisis retrosintético	119
2.21.1.b. Síntesis	119
2.21.1.c. Cuestiones	120
2.21.2. Síntesis de felodipino	121
2.21.2.a. Análisis retrosintético	121
2.21.2.b. Síntesis	121
2.21.2.c. Cuestiones	122
2.21.3. Síntesis de nimodipino	123
2.21.3.b. Síntesis	123
2.21.4. Síntesis de nicardipino	124
2.21.4.a. Análisis retrosintético	124
2.21.4.b. Síntesis	125
2.21.5. Síntesis de lercanidipino	126
2.21.5.a. Análisis retrosintético	126
2.21.5.b. Síntesis	126

2.1. Introducción

La hipertensión arterial es una de las principales causas de enfermedad cardiovascular ya que el corazón responde aumentando su masa muscular (hipertrofia ventricular izquierda) para hacer frente al sobreesfuerzo que supone la presión arterial alta. Este incremento de la masa muscular acaba siendo perjudicial porque no viene acompañado de un aumento equivalente del riego sanguíneo y porque puede producir insuficiencia coronaria y angina de pecho, patologías que además pueden ir acompañadas de irritación del músculo cardíaco y arritmias.

En aquellos pacientes que ya han tenido un problema cardiovascular, la hipertensión puede intensificar el daño, propiciando la aterosclerosis (acúmulos de colesterol en las arterias, véase la Figura 2.1) y fenómenos de trombosis que pueden producir infarto de miocardio o infarto cerebral. En el peor de los casos, la hipertensión arterial puede reblandecer las paredes de la aorta y provocar su dilatación (aneurisma) o rotura, lo que inevitablemente causa la muerte.

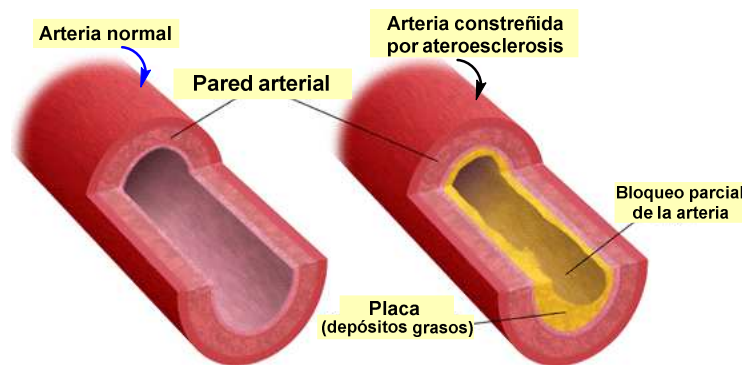


Figura 2.1. Arteria normal y arteria afectada por aterosclerosis

Las principales clases de fármacos empleados en los tratamientos antihipertensivos son:

- Diuréticos
- Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina
- Antagonistas del Receptor de Angiotensina II
- Bloqueantes beta-adrenérgicos
- Bloqueantes de canales de calcio
- Otros (alfa antagonistas, fármacos de acción central, vasodilatadores directos)

2.2. Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs)

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs o inhibidores ECA, en inglés *Angiotensin Converting Enzyme = ACE*) son una clase de medicamentos que se emplean principalmente en el tratamiento de la hipertensión arterial y de la insuficiencia cardíaca crónica y forman parte de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona, responsable de regular la presión sanguínea.

Las primeras sustancias capaces de inhibir a la enzima convertidora de angiotensina se descubrieron en venenos de serpientes. Hoy en día los inhibidores ECA más importantes utilizados en tratamientos antihipertensivos son el captopril, el enalapril, el lisinopril y el

ramipril. Por su gran importancia terapéutica estos fármacos se cuentan entre los más vendidos.

2.2.1. Revisión histórica

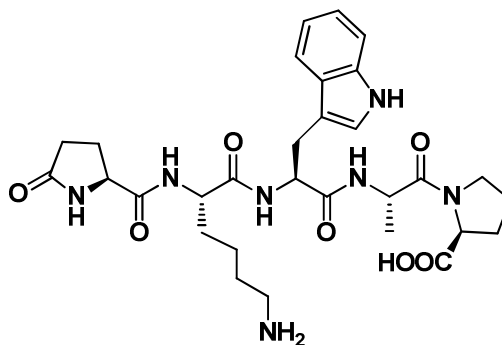
En 1956 se sentaron las bases para el desarrollo de los inhibidores ECA cuando Leonard T. Skeggs consiguió aislar la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) y explicar su funcionamiento.¹

En 1965 el farmacólogo Sergio H. Ferreira descubrió que el veneno de la jararaca, o víbora lanceolada (*Bothrops jararaca*), serpiente venenosa endémica de Brasil, Paraguay y Argentina, era capaz de inhibir *in vitro* a la ECA.²



Figura 2.2. *Bothrops jararaca*, serpiente de la que se extrajo el primer inhibidor ECA

Uno de los componentes del veneno de la jararaca, el pentapéptido BPP_{5a} (PyroGlu-Lys-Trp-Ala-Pro), denominado de este modo por sus siglas en inglés *Bradykinin Potentiating Peptide*, demostró tener acción inhibitoria de la ECA.



Pentapéptido BPP_{5a} (PyroGlu-Lys-Trp-Ala-Pro)

Figura 2.3. Estructura de BPP_{5a}

La inestabilidad del BPP_{5a} en el organismo llevó a la búsqueda de inhibidores más potentes y estables de la ECA. En 1970 se demostró el efecto inhibitor de ECA del nonapéptido teprótido, otro de los componentes peptídicos del veneno de la jararaca.³

¹ T. L. Skeggs, J. R. Kahn, N. P. Shumway. *J. Exp. Med.* **1956**, *103*, 295-299.

² S. H. Ferreira. *Brit. J. Pharm.* **1965**, *24*, 163-169.

³ S. H. Ferreira, D. C. Bartelt, L. J. Greene. *Biochemistry* **1970**, *9*, 2583-2593.

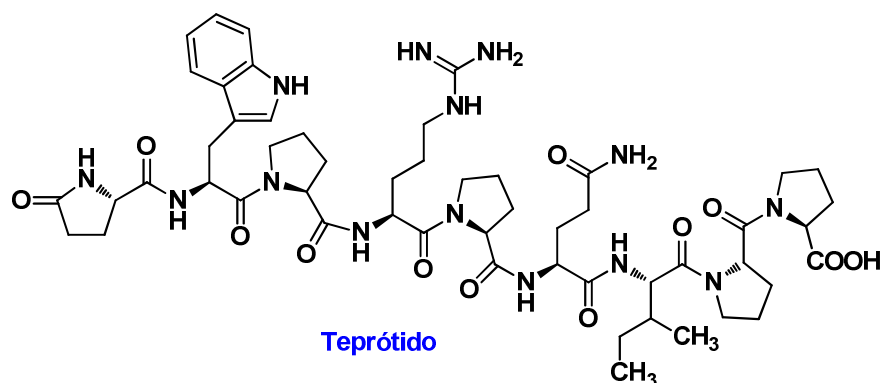


Figura 2.4. Estructura del tepróido

En 1974 se describió, por parte de la empresa farmacéutica Squibb, el captopril, el primer inhibidor sintético de ECA, que se comercializó en 1981.⁴ Dos años más tarde siguió la comercialización del enalapril, un segundo inhibidor ECA. Con el fin de minimizar los efectos adversos y aprovechar el éxito terapéutico y económico de los fármacos captopril y enalapril se desarrolló una segunda generación de inhibidores ECA de la que forman parte el ramipril y el lisinopril, que estuvieron disponibles en el mercado farmacéutico a principios de los años 1990.

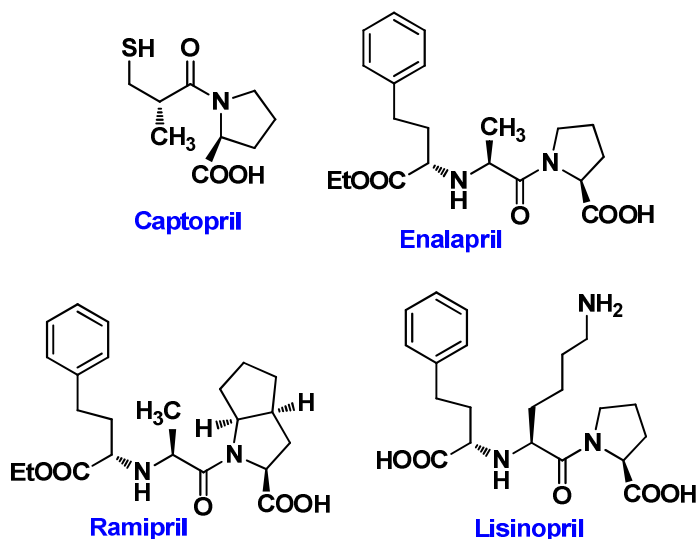


Figura 2.5. Estructuras del captopril, enalapril, ramipril y lisinopril

2.3. Sistema renina-angiotensina-aldosterona

El sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) es un sistema hormonal que ayuda a regular a largo plazo la presión sanguínea y el volumen extracelular corporal. En la figura 2.6 se representan los órganos, enzimas y metabolitos implicados en el sistema renina-angiotensina-aldosterona.

⁴ Para el desarrollo del captopril y de otros inhibidores enzimáticos véase: D. W. Cushman, M. A. Ondetti. *Hypertension* **1991**, *17*, 589-592.

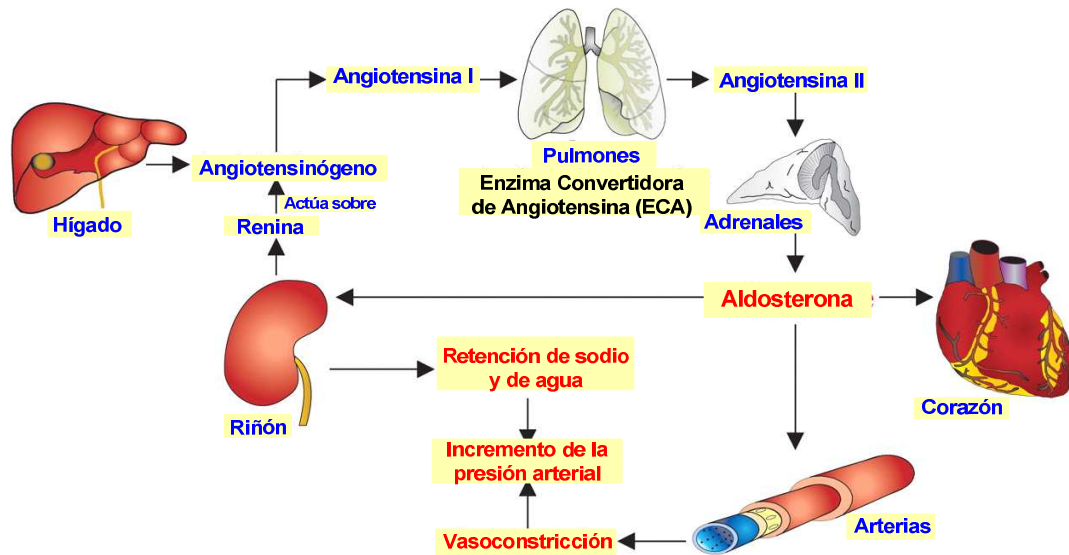


Figura 2.6. Esquema de la acción biológica del SRAA

El SRAA actúa del siguiente modo:

- 1) La renina, proteasa producida en el riñón, es secretada por las células granulares del aparato yuxtaglomerular.⁵
- 2) La renina cataliza la conversión del angiotensinógeno⁶ (proteína secretada en el hígado) en angiotensina I, un decapeptido que no tiene ninguna actividad fisiológica. En la parte de la izquierda de la figura 2.7 se indica la estructura del angiotensinógeno y en la parte de la derecha el complejo que forma esta proteína con la renina.⁷

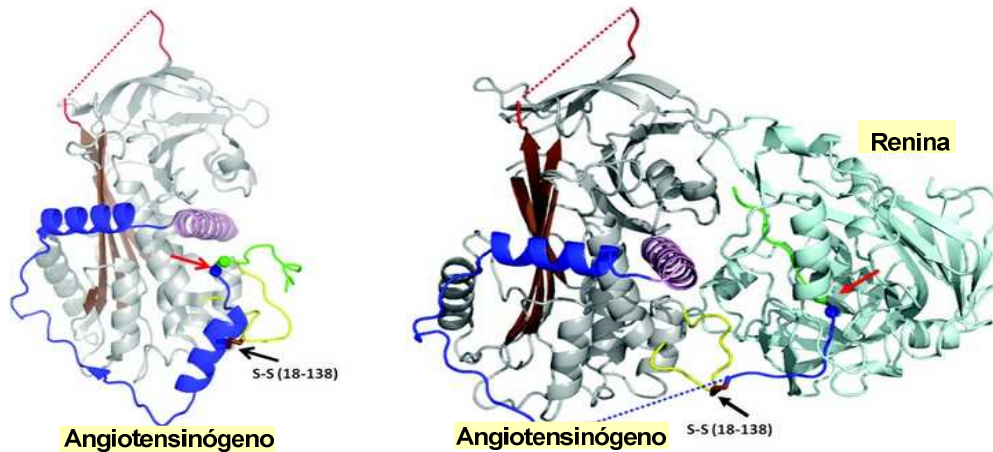


Figura 2.7. Estructuras del angiotensinógeno y del complejo angiotensinógeno-renina

⁵ El aparato yuxtaglomerular es una estructura renal que regula el funcionamiento de cada nefrona.

⁶ El angiotensinógeno es una proteína formada por unos 450 aminoácidos. Se engloba dentro de la familia de las serpinas, proteínas capaces de inhibir otras enzimas del grupo de las proteasas.

⁷ <http://www.diamond.ac.uk/Home/Beamlines/MX/casestudies/casestudy30.html>.

3) La *Enzima Convertidora de Angiotensina* (ECA) es secretada por las células endoteliales de los pulmones y separa dos aminoácidos del extremo C-terminal de la angiotensina I y la convierte en angiotensina II (octapéptido).

4) Uno de los efectos de la Ang-II es la liberación de aldosterona, hormona mineralocorticoide producida en la zona glomerular de la corteza suprarrenal.

La aldosterona se biosintetiza a partir del colesterol mediante reacciones de oxidación en las que intervienen enzimas como la colesterol desmolasa (CYP11A), 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa-2 (3 β -HSD2), 21-hidroxilasa (CYP21A), 11 β -hidroxilasa (CYP11B1) y aldosterona sintasa (CYP11B2), las cuales están acompañadas de citocromos 450 (CYP) para completar las reacciones correspondientes. Estas enzimas aceptan electrones del NADPH a través de proteínas accesorias y del uso de oxígeno molecular, lo que facilita las hidroxilaciones y otras conversiones oxidantes.

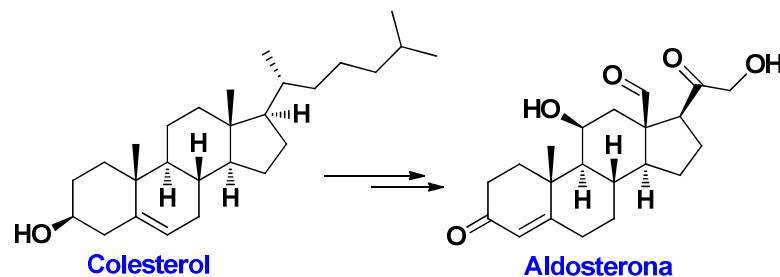


Figura 2.8. Estructuras del colesterol y de la aldosterona

5) La aldosterona activa la reabsorción de agua y sodio por los túbulos renales.

6) La retención de sodio y de agua produce un incremento de volumen sanguíneo, lo que tiene como resultado un aumento en la tensión arterial.

El SRAA puede activarse cuando hay pérdida de volumen de sangre, o una caída en la presión sanguínea, como ocurre en las hemorragias. En la figura 2.9 se representa la vía metabólica que conduce a la conversión del angiotensinógeno en angiotensina II y a la liberación final de aldosterona, con indicación de los enzimas implicados y del punto de acción de los fármacos antihipertensivos. Así, la angiotensina I al pasar por los pulmones se convierte, por acción de la ECA, en angiotensina II. La angiotensina II es, después de la endotelina, el vasoconstrictor más potente del organismo. Esta hormona tiene las siguientes funciones:

- a) Estimula la secreción de la vasopresina, también llamada hormona antidiurética (ADH del inglés *AntiDiuretic Hormone*).
- b) Interviene en la neurohipófisis, la cual a su vez estimula la reabsorción a nivel renal de agua y produce la sensación de sed.
- c) Interviene en la secreción de la aldosterona por las glándulas suprarrenales. La aldosterona aumenta la reabsorción de sodio a nivel renal.
- d) Estimula la actividad del sistema simpático, que tiene también un efecto vasoconstrictor

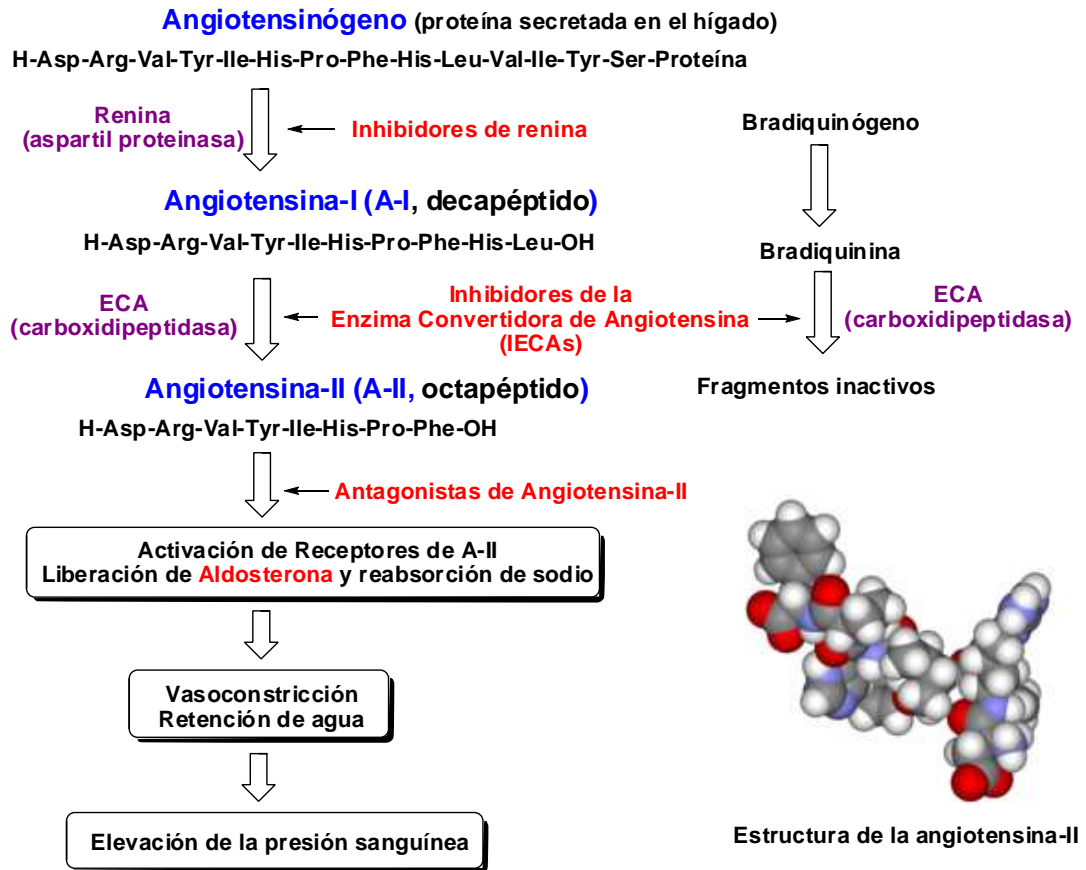


Figura 2.9. Puntos de acción de peptidasas y de fármacos antihipertensivos

2.3.1. Funciones de la Enzima Convertidora de Angiotensina (ECA)

La ECA es al mismo tiempo una exopeptidasa y una endopeptidasa y sus principales funciones en el organismo son:

- La síntesis de la angiotensina II a partir del decapeptido inactivo angiotensina I, mediante separación de dos aminoácidos del extremo C-terminal de esta molécula.
- La conversión del nonapéptido bradiquinina en productos inactivos (véase la parte de la derecha de la figura 2.9). La bradiquinina ejerce su acción vasodilatadora mediante la secreción de prostaciclina.

El centro activo de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) es dependiente de los iones zinc y cloruro. Existen dos tipos de ECA, la ECA-1 y la ECA-2, aunque es la ECA-1 la responsable de los efectos de vasoconstricción, inflamación y proliferación celular. La ECA contiene dos dominios metaloproteínasa: dominio N-terminal y dominio C-terminal, aunque es este último el que juega un papel relevante en la regulación de la presión arterial. La estructura de la denominada forma tECA (forma *testis-específica*) sólo contiene el dominio C-terminal y adopta una estructura de hélice elipsoidal con un canal central de 30 Å que se adentra en el interior de la estructura, dividiendo la proteína en dos subdominios denominados S1 (en verde en la figura 2.10) y S2 (en púrpura en la figura 2.10). En la parte superior del surco se encuentra una tapa constituida por las hélices 1, 2 y 3, que impide el acceso al centro activo de ligandos voluminosos.

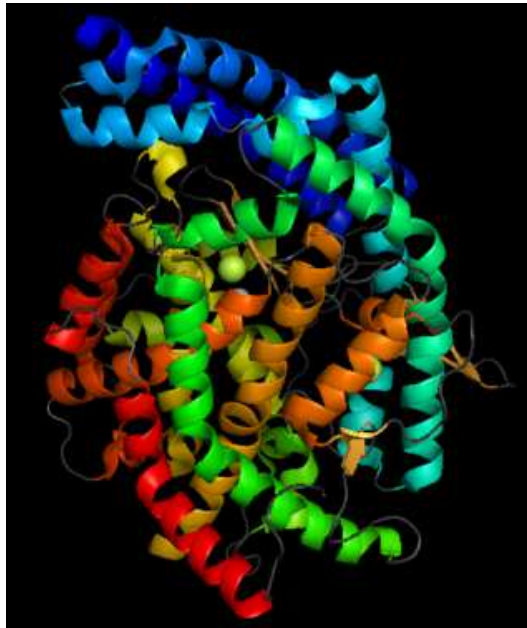


Figura 2.10. Estructura de tECA

El ion zinc es vital en el funcionamiento de la ECA-1. Este catión se encuentra coordinado con el aminoácido His-383 y con His-387 de la hélice 13 y con el Glu-411 de la hélice 14. En la figura 2.11 se representa el centro activo de ECA-1 con el catión zinc en gris y el anión cloruro en verde.

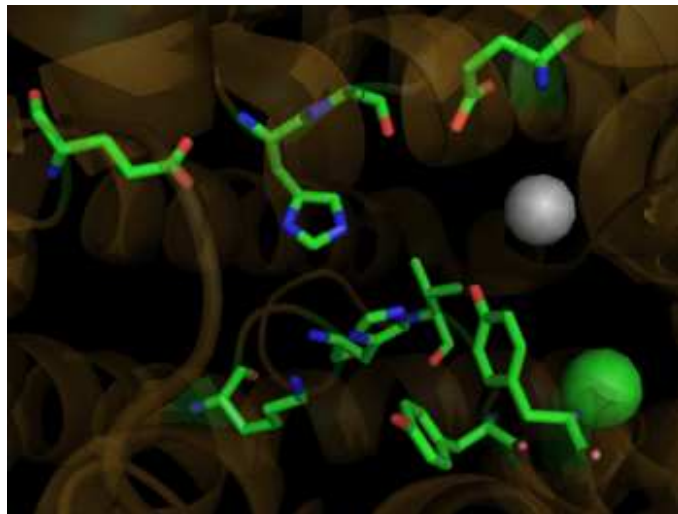


Figura 2.11. Centro activo de ECA-1 con el catión zinc en gris y el anión cloruro en verde

2.3.2. Efectos de los inhibidores ECA

Los inhibidores ECA provocan dos efectos principales, independientes el uno del otro:

- Por un lado disminuyen la producción de angiotensina II (octapéptido) a partir de la angiotensina I (decapéptido).

b) Por otro lado inhiben la eliminación del vasodilatador bradiquinina, provocando su acumulación.

El mecanismo de acción de los inhibidores ECA se basa en la similitud de éstos con uno de los extremos de la cadena peptídica de la angiotensina I. De este modo la enzima convertidora de la angiotensina I en la angiotensina II confunde a los IECAs con la angiotensina I y queda bloqueada por éstos.

2.4. Bradiquinina

La bradiquinina fue descubierta por tres fisiólogos y farmacólogos brasileños que trabajaban en el Instituto de Biología de Sao Paulo bajo la dirección del Dr. Mauricio Rocha e Silva. Este investigador, junto con sus colegas Wilson Teixeira Beraldo y Gastao Rosenfeld, demostró en 1948 los potentes efectos hipotensores de la bradiquinina en modelos animales.

La bradiquinina provoca la contracción de músculo liso no vascular, aumenta la permeabilidad vascular y también está relacionada con el mecanismo del dolor. En ciertos aspectos actúa de manera similar a la histamina y, al igual que ésta, se secreta en las vénulas⁸ y no en las arteriolas.⁹ La bradiquinina aumenta los niveles internos de calcio en los astrocitos¹⁰ neocorticales provocando que éstos liberen glutamato.

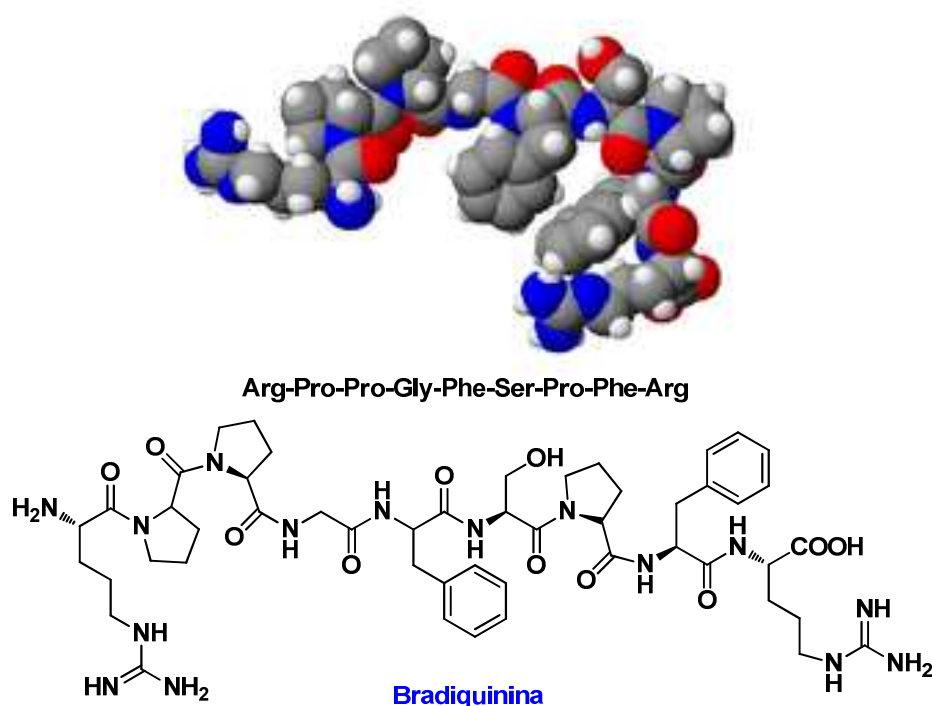


Figura 2.12. Estructura de la bradiquinina

⁸ Las vénulas son uno de los cinco tipos de vasos sanguíneos (arterias, arteriolas, capilares, vénulas y venas) a través de las cuales comienza a retornar la sangre hacia el corazón después de haber pasado por los capilares.

⁹ Una arteriola es un vaso sanguíneo de pequeña dimensión que se forma en las ramificaciones de las arterias. Su misión es liberar la sangre hacia los capilares.

¹⁰ Los astrocitos son células gliales y desempeñan, de forma principal, la función de soporte de las neuronas.

Se cree que la bradiquinina también es la causa de la tos seca en algunos pacientes sometidos a tratamientos con fármacos IECAs. Esta tos refractaria puede provocar la interrupción del tratamiento con inhibidores ECA.

La bradiquinina se elimina por la acción de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), y también por acción de la aminopeptidasa P (APP) y de la carboxipeptidasa N (CPN). Estas tres enzimas rompen las uniones peptídicas de la bradiquinina en las posiciones 7-8, 1-2 y 8-9, respectivamente.

En los mamíferos, se conocen dos tipos de receptores de la bradiquinina denominados B₁ y B₂. El receptor B₁ se expresa únicamente como el resultado de una herida en el tejido y se cree que puede tener cierta relevancia en el dolor crónico. El receptor B₂ es constitutivamente activo y actúa en la función vasodilatadora de la bradiquinina.

2.5. Fármacos IECAs

Algunos compuestos naturales como las casoquininas y lactoquininas, que son productos de la descomposición de la caseína y del suero de leche, pueden tener un papel en el control de la tensión arterial similar a los IECAs. Los compuestos tri-peptídicos *Val-Pro-Pro* e *Ile-Pro-Pro* producidos por el *Lactobacillus helveticus* probiótico se han asociado también a funciones antihipertensivas mediante el mecanismo de inhibición de la ECA.

La mayoría de IECAs disponibles en la actualidad son profármacos, lo que significa que tras su absorción deben activarse por la acción de enzimas presentes en el cuerpo (véanse las estructuras de IECAs en la figura 2.13). Los únicos que no necesitan el paso de activación son el captopril y el lisinopril. Al cabo de 1 a 8 horas se alcanza el nivel máximo en plasma de las formas efectivas. La vida media de eliminación oscila entre 2 horas para el captopril y 40 horas para el espirapril. La duración del efecto varía según el fármaco entre 8 a 48 horas.

Los inhibidores ECA se eliminan principalmente por los riñones. Además, el fosinopril, el moexipril y el espirapril muestran una importante eliminación por la bilis. Los inhibidores ECA se emplean principalmente para el tratamiento de la hipertensión, ya sea solos (tratamiento único o monoterapia) o en combinación con otros hipotensores (tratamiento combinado, especialmente con diuréticos o bloqueadores de canales de calcio).

Numerosos ensayos clínicos han demostrado que los inhibidores ECA han permitido reducir la morbilidad y prolongar la vida de pacientes con insuficiencia cardíaca crónica, lo que se debe probablemente a la disminución de la postcarga y a la reducción de la tensión de la pared del miocardio mediante la disminución de los niveles de la angiotensina II. Se ha demostrado que el enalapril mejora considerablemente la calidad de vida en pacientes con disfunción ventricular izquierda disminuyendo la velocidad de aparición de agrandamiento ventricular.

Otra indicación de los inhibidores ECA es la nefropatía diabética,¹¹ tanto en la prevención de la enfermedad como en sus estados iniciales.

¹¹ Se denomina nefropatía diabética al daño que el exceso de glucosa en sangre causa a las neuronas.

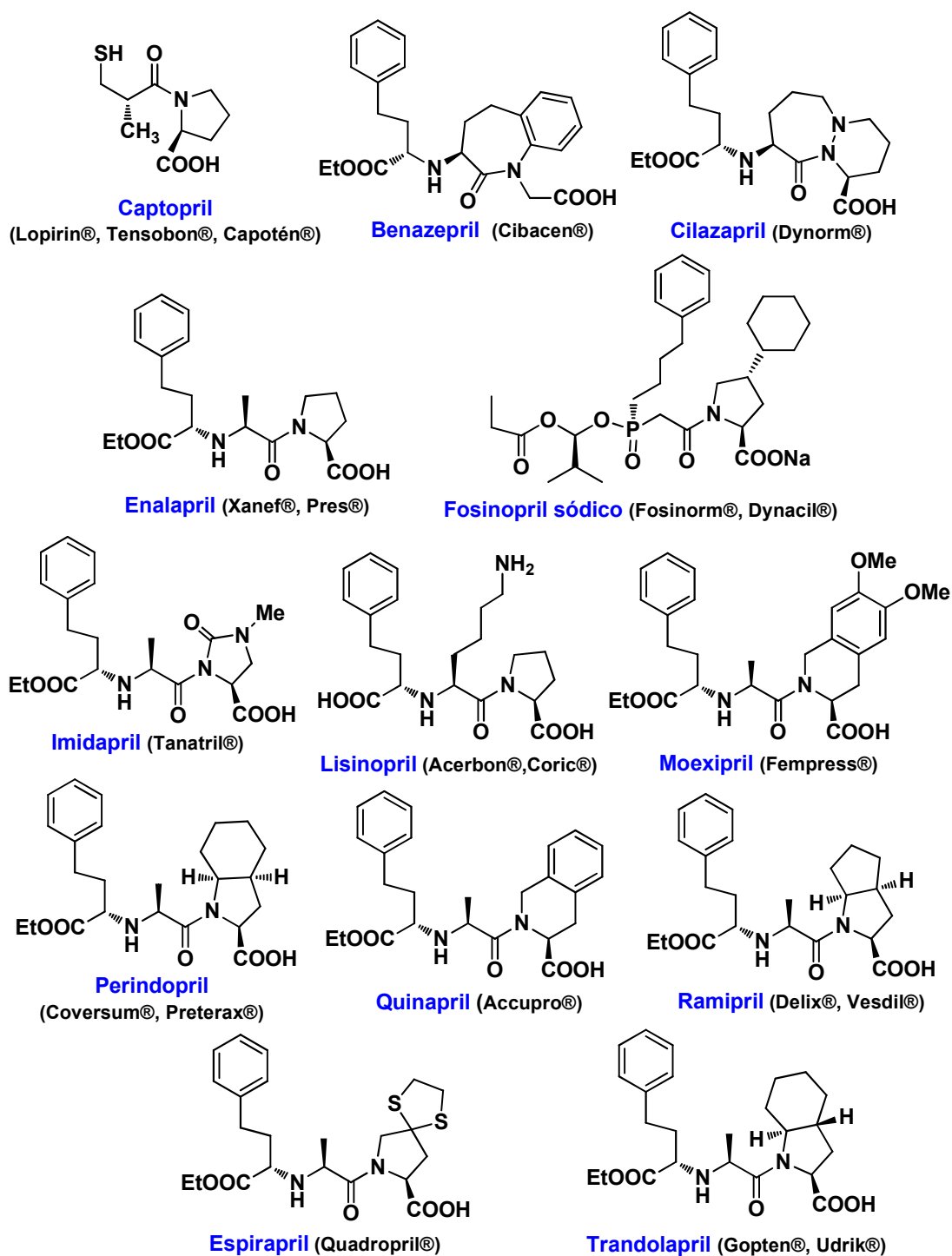


Figura 2.13. Estructuras de fármacos IECAs

Los inhibidores ECA preservan la función renal y disminuyen la proteinuria¹² tanto en pacientes diabéticos normotensos como hipertensos. Aunque no siempre se logra impedir

¹² Se denomina proteinuria a la presencia de proteína en la orina en cuantía superior a 150 mg/dl.

el progreso de una nefropatía diabética, los inhibidores ECA tienden a revertir la fase de microalbuminuria¹³ de la enfermedad.

2.6. Efectos secundarios

La mayoría de los efectos secundarios de los inhibidores ECA se relacionan con la eliminación y acumulación lenta de la bradiquinina. Entre ellas se encuentran reacciones cutáneas como los exantemas (0,1-1%) y la urticaria en hasta un 10% de los pacientes. Por el contrario, raras veces se observan reacciones alérgicas cutáneas graves (< 0,01%). El efecto secundario considerado característico de los inhibidores ECA, la aparición de edemas angioneuróticos,¹⁴ se ha podido observar de forma muy aislada (0,01-0,1%).

La mayoría de efectos secundarios que afectan a las vías respiratorias se relacionan también con la acumulación de bradiquinina. Entre ellas se encuentran la tos seca, la disfonía y el dolor de garganta (0,1-1%). Igualmente, pueden aparecer ataques de asma e insuficiencia respiratoria, si bien también suelen ser inusuales (0,01-0,1%).

Durante el tratamiento con inhibidores de la ECA el paciente puede sufrir una fuerte hipotensión, independientemente de la acción de la bradiquinina. En consecuencia, pueden observarse mareos, dolor de cabeza y sopor (0,1-1%). Sólo en casos aislados se han registrado episodios cardiovasculares graves, como anginas de pecho, infarto de miocardio y síncope. Por razón de su efecto sobre el contenido de agua y electrolitos en el cuerpo, el uso de IECAs puede producir en ciertos pacientes trastornos renales funcionales (0,1-1%). En cambio, muy raras veces se ha observado una proteinuria (0,01-0,1%).

Otro de los efectos secundarios de los IECAs es la reducción de la secreción de aldosterona. Esta hormona potencia, por un lado, la reabsorción de sodio y agua en los riñones y, por el otro, facilita la eliminación de potasio. Una menor concentración de aldosterona produce una mayor eliminación de sodio y agua por los riñones y una mayor retención de potasio, lo que puede provocar hiperpotasemia, peligrosa especialmente para el corazón.

Los IECAs no deben administrarse durante el embarazo porque pueden ocasionar hipotensión fetal, insuficiencia renal, trastornos del crecimiento y de la formación ósea en el bebé.

2.6.1. Interacciones medicamentosas

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina refuerzan los efectos secundarios que transforman el hemograma de los fármacos de efecto inmunosupresor (inmunosupresores, citostáticos y glucocorticoides). Los inhibidores ECA también potencian el efecto de reducción de azúcar en la sangre de los antidiabéticos orales e insulina.

En caso de intervenciones en el contenido de agua y electrolito se puede reducir la velocidad de eliminación del litio. Del mismo modo, puede observarse una potenciación

¹³ La microalbuminuria se refiere a valores de 30 a 299 mg/dl/24 h, en muestra de orina de la proteína albúmina, que es la más abundante en el plasma sanguíneo. Como un riñón sano no excreta proteínas la microalbuminuria se emplea como marcadora de enfermedad renal incipiente.

¹⁴ Se denomina edema angioneurótico a la tumefacción (edema) de la piel, mucosas y tejidos submucosos.

del incremento del nivel de potasio o hiperpotasemia con el uso combinado con diuréticos ahorradores de potasio o con suplementos de potasio.

Los antiinflamatorios no esteroideos tienden a minimizar los efectos hipotensores de los IECAs a través de la bradiquinina.

La ingesta de aspirina conjuntamente con un IECA puede mejorar la supervivencia de pacientes con insuficiencia cardíaca o una cardiopatía isquémica.

2.7. Importancia económica de los IECAs

En Alemania un 20% de la población y una de cada dos personas mayores de 55 años toman fármacos para el tratamiento de la hipertensión. Aproximadamente el 35% de los pacientes hipertensos recibe un tratamiento con un inhibidor ECA en tratamiento único y aproximadamente un 55% en combinación con otro medicamento destinado a reducir la hipertensión.

En el año 2001 se prescribieron en EE.UU. 114 millones de cajas de IECAs, lo que equivale a una facturación total de unos 4,3 millones de dólares. El fármaco mas vendido es el lisinopril (47%), seguido del enalapril (17%), captopril y ramipril (cada uno 9%).

En el mercado alemán, donde los medicamentos genéricos están muy extendidos, domina el fármaco enalapril.

2.8. Alternativas a los IECAs

a) Inhibidores ARA-II.

Las nuevas sustancias del grupo de los antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II) no inhiben a la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), sino que tienen un efecto antagonista bloqueando el receptor AT₁ de la angiotensina II, reduciendo así la aparición de efectos secundarios asociados a los tratamientos con IECAs. Su inconveniente es que son mucho más caros que los IECAs, motivo por el cual no han llegado a sustituir completamente a éstos últimos. La mejor tolerancia a los ARA-II se debe a que no afectan al sistema de la bradiquinina.

b) Inhibidores de la vasopeptidasa.

Los inhibidores de la vasopeptidasa, como el omapatrilato, derivan de los inhibidores ECA clásicos. Además de la inhibición de ECA, los inhibidores de la vasopeptidasa bloquean la endopeptidasa neutra, una enzima responsable de inactivar las atriopeptinas (ANP), cuya función consiste en relajar los vasos sanguíneos.

c) Inhibidores de renina.

Otra novedosa diana terapéutica radica en el empleo de inhibidores de la enzima renina, secretada por los riñones, que es la responsable de sintetizar la angiotensina I a partir del angiotensinógeno.

2.9. Antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II)

Las acciones fisiopatológicas de la angiotensina II son consecuencia de su interacción con receptores específicos localizados en la superficie de la membrana de las células diana. Hoy sabemos que existen, al menos, dos tipos de receptores denominados AT₁ y AT₂. Los

receptores AT₁ se distribuyen por todos los tejidos del adulto, en particular, en el corazón, los vasos, el riñón, el endotelio y el sistema nervioso central. Los AT₂, que predominan en los tejidos fetales, disminuyen tras el nacimiento y en el adulto sano se encuentran en pequeñas cantidades en el riñón, las adrenales, el corazón, el cerebro, el útero y el testículo.¹⁵

Las principales acciones fisiopatológicas de la angiotensina II están mediadas por la estimulación de los receptores AT₁. En contraste, evidencias recientes sugieren que la activación del receptor AT₂ puede atenuar los efectos del receptor AT₁ sobre la regulación de la presión sanguínea, el crecimiento cardiaco y vascular y la regeneración de tejido después de daño por infarto. Además de estas acciones, el receptor AT₂ desempeña un papel crítico en la ontogenia¹⁶ del riñón y ejerce efectos antiproliferativos, antifibróticos y proapoptóticos en vivo. En cultivos celulares, el receptor AT₂ promueve la diferenciación neuronal y la apoptosis e inhibe la proliferación celular inducida por factores de crecimiento. En células vasculares de músculo liso la angiotensina II ejerce efectos antagónicos por activación de sus receptores. Así, mientras que el receptor AT₂ ejerce un efecto antiproliferativo, el subtipo AT₁ promueve el crecimiento celular.

Los fármacos ARA-II producen un bloqueo competitivo y selectivo de los receptores AT₁, inhibiendo las acciones de la angiotensina-II mediadas por ésta. La afinidad de los ARA-II por los receptores AT₁ es 1.000-20.000 veces mayor que por los AT₂, por lo que a concentraciones fisiológicas los ARA-II no bloquean a los receptores AT₂. Como los fármacos ARA-II no actúan sobre la enzima convertidora de angiotensina (ECA) no modifican la vasoconstricción producida por la vasopresina, que se inhibe por los fármacos IECAs, ni la vasodilatación producida por la bradiquinina, que se potencia por los IECAs.

2.9.1. Estructura del receptor AT₁

El receptor AT₁ es un receptor de membrana celular con una estructura con siete dominios transmembrana que actúa acoplado a proteína Gq vía fosfolipasa C. Este tipo de receptores se denominan genéricamente GPCR del inglés *G Protein Coupled Receptors*. La proteína G es un heterotrímero constituido por una subunidad alfa con actividad GTPasa y dos subunidades beta y gamma formando un dímero. En la figura 2.14 se indica esquemáticamente la estructura de un receptor de tipo AT₁ acoplado a proteína G.¹⁷

¹⁵ L. Hein, G. S. Barsh, R. E. Pratt, V. J. Dzau, B. K. Kobika. *Nature* **1995**, 377, 744-747.

¹⁶ La ontogenia es el desarrollo de un organismo desde su formación hasta la senescencia.

¹⁷ Para una animación sobre el funcionamiento de GPCR véase:

<https://wikispaces.psu.edu/download/attachments/46924790/gprotein.swf?version=1&modificationDate=1250886337000>

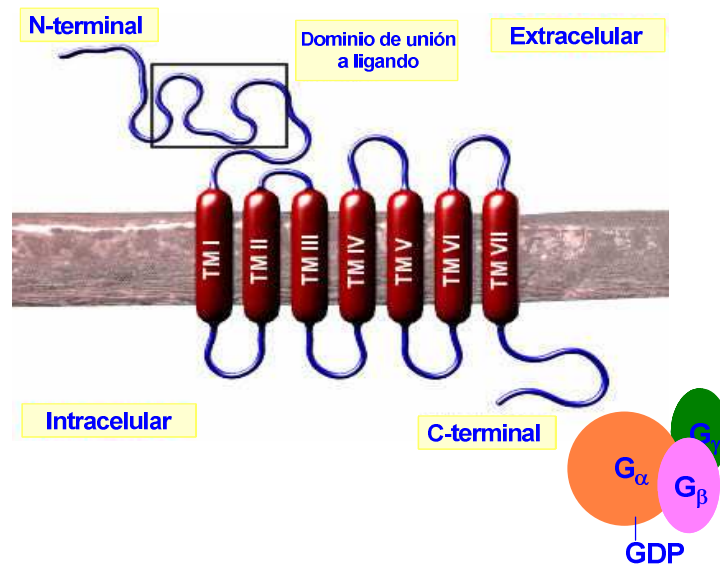


Figura 2.14. Estructura de un receptor de tipo AT₁

La transducción de señales es el conjunto de procesos o etapas que ocurren de forma concatenada y mediante el cual una célula convierte una determinada señal, o estímulo exterior, en otra señal o respuesta específica. En la figura 2.15 se indica el inicio del proceso de transducción de señales que tiene lugar cuando un ligando se une a un receptor GPCR.

En la zona enmarcada en la parte superior de la figura 2.15 se indica, de forma esquemática, el receptor GPCR en su conformación inactiva, el trímero peptídico formado por la asociación de las tres subunidades de proteínas G (G_{α} , G_{β} y G_{γ}) y el efector¹⁸ en su conformación inactiva.

- 1) La unión del ligando al receptor provoca un cambio conformacional en éste (paso 1 de la figura 2.15).
- 2) El cambio conformacional operado en el receptor permite la unión con la subunidad G_{α} del trímero de proteínas $G_{\alpha}/G_{\beta}/G_{\gamma}$ (paso 2 de la figura 2.15).
- 3) La unión del trímero proteico induce un cambio conformacional en la subunidad G_{α} lo que permite el desplazamiento de GDP por GTP en esta subunidad (paso 3 de la figura 2.15).
- 4) La subunidad G_{α} se desprende del trímero y se une al efector activándolo. Al mismo tiempo el ligando se disocia del receptor (paso 4 de la figura 2.15).
- 5) Por último, la hidrólisis del GTP a GDP en la subunidad G_{α} subprovoa la disociación de la subunidad G_{α} del efector y la unión con el dímero G_{β}/G_{γ} , regenerándose el trímero $G_{\alpha}/G_{\beta}/G_{\gamma}$ (paso 5 de la figura 2.15).

¹⁸ Un efector es una sustancia que actúa directamente sobre una segunda provocando una modificación en el comportamiento de ésta.

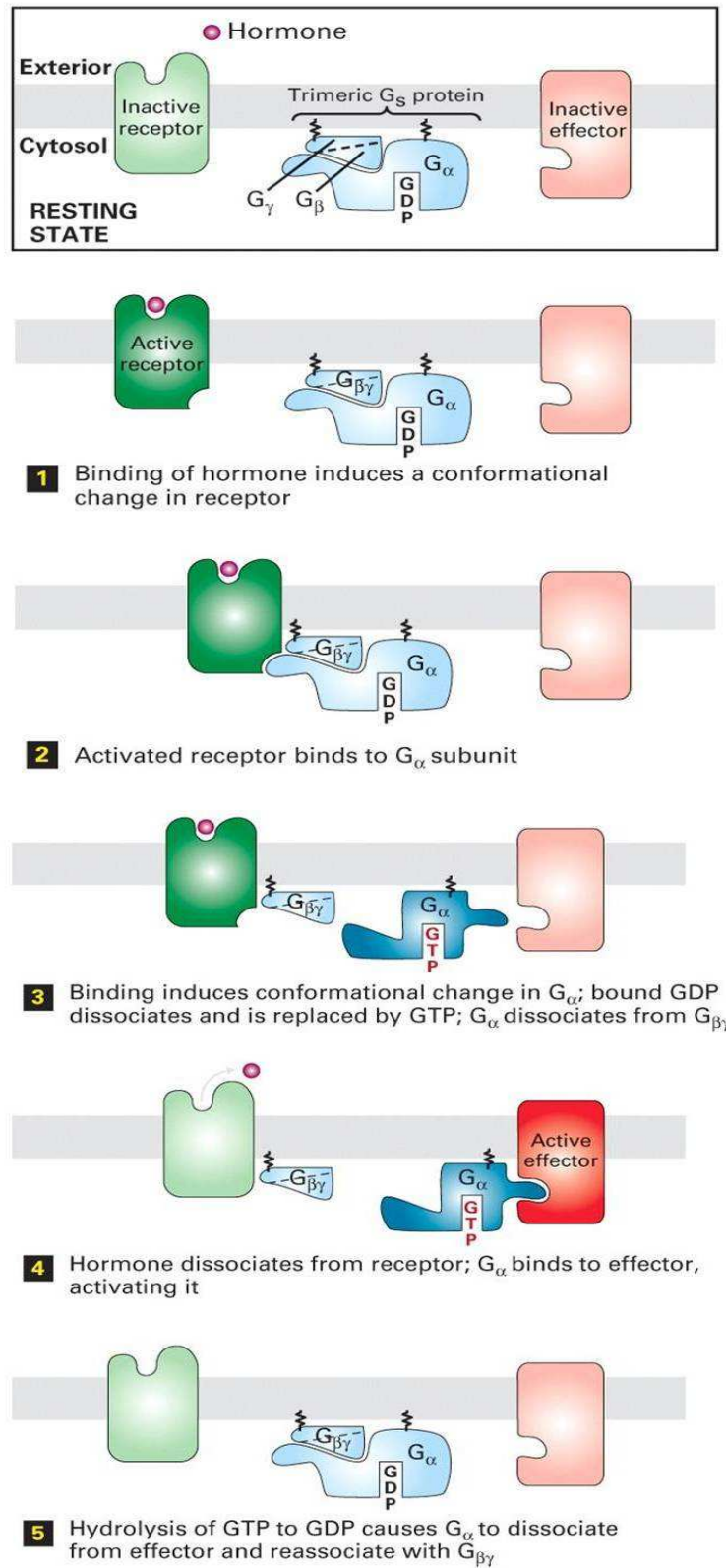


Figura 2.15. Transducción de la señal en un receptor GPCR

2.9.2. Efectos de la unión de la angiotensina II al receptor AT₁

Las consecuencias que provoca la unión de la angiotensina II al receptor AT₁ son:

- 1) Aumento intracelular de la concentración de calcio y una mayor contractilidad de las fibras citoesqueléticas.
- 2) Aumento de la contractilidad y la frecuencia cardíaca (inotropía y cronotropía positivas) y un aumento del tono arterio-venoso.
- 3) Aumento de la síntesis de aldosterona en la capa glomerular de la corteza adrenal.
- 4) Aumento de la reabsorción distal de Na⁺ por aumento de aldosterona.
- 5) Activación del centro de la sed y de la síntesis de vasopresina a nivel del Sistema Nervioso Central.
- 6) Aumento de la liberación de noradrenalina en las terminaciones nerviosas del Sistema Nervioso Vegetativo Simpático.
- 7) Aumento de la vasoconstricción a nivel celular.
- 8) Activación de la fosfolipasa A2, responsable de sintetizar el ácido araquidónico, precursor de los icosanoides.
- 9) Activación de la expresión de genes encargados de la síntesis proteica y de ADN, lo que estimula la proliferación y la diferenciación celular.

2.9.3. Efectos de los fármacos Antagonistas del Receptor de Angiotensina II (ARA-II)

Las estructuras de algunos fármacos ARA-II se indican en la figura 2.16. Los antagonistas del receptor AT₁ de la angiotensina bloquean dicho receptor causando:

- 1) Vasodilatación.
- 2) Reducción de la secreción de la vasopresina.
- 3) Reducción de la producción y secreción de aldosterona.
- 4) Reducción de la presión sanguínea.

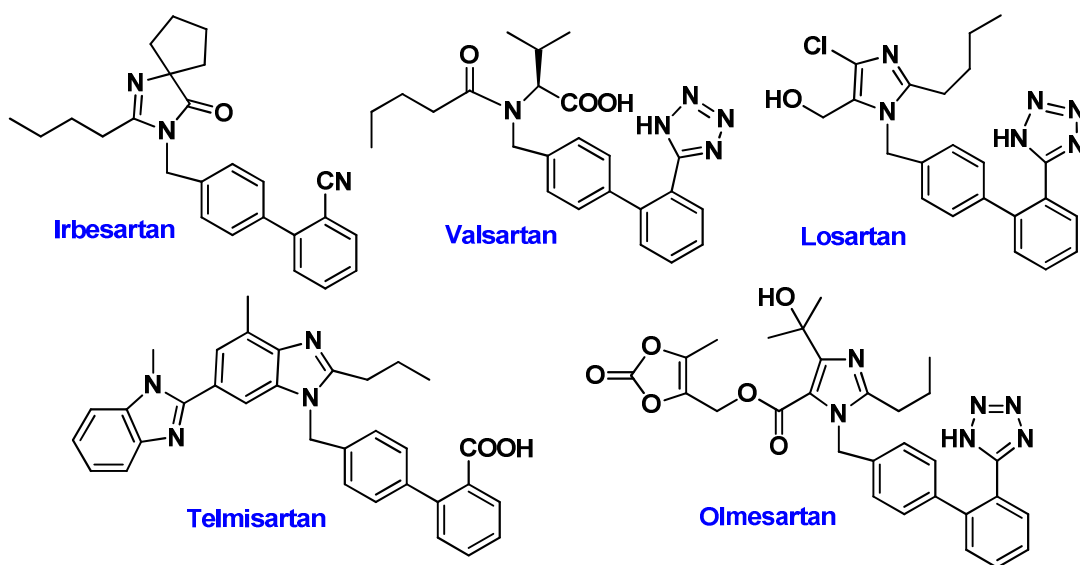


Figura 2.16. Estructuras de fármacos ARA-II

La actividad de cada fármaco ARA-II se logra por la acumulación de una combinación de parámetros farmacodinámicos y farmacocinéticos:

a) Inhibición del fármaco al nivel más bajo o a las 24 horas. Este parámetro relaciona la cantidad de bloqueo, o inhibición del efecto de la angiotensina II, sobre el aumento de la presión sanguínea. A continuación se indican los fármacos ARA-II y el porcentaje de bloqueo de la angiotensina II a las 24 horas en relación con la dosis:

Valsartán	80 mg	30%
Telmisartán	80 mg	40%
Losartán	100 mg	25-40%
Irbesartán	150 mg	40%
Irbesartán	300 mg	60%
Olmesartán	20 mg	61%
Olmesartán	40 mg	74%

b) Afinidad de los ARA-II por el receptor AT₁, en vez del receptor AT₂. Este parámetro indica el grado de atracción por el receptor correcto. La afinidad de algunos inhibidores por el receptor AT₁ sobre el receptor AT₂, es la siguiente:

Losartán	1.000 veces
Telmisartán	3.000 veces
Irbesartán	8.500 veces
Olmesartán	12.500 veces
Valsartán	20.000 veces

c) Vida media del inhibidor. La vida media es un indicador de la cantidad de horas que tarda al medicamento en llegar a la mitad de su concentración efectiva. Algunas de las vidas medias conocidas son:

Valsartán	6 horas
Losartan	6- 9 horas
Irbesartan	11- 15 horas
Olmesartan	13 horas
Telmisartan	24 horas

2.9.4. Prescripción de los ARA-II

Los antagonistas de los receptores de la angiotensina II se usan en medicina principalmente en el tratamiento de la hipertensión arterial cuando el individuo no tolera un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA).

Los ARA-II no inhiben el metabolismo de la bradiquinina u otras quininas, por lo que rara vez se ven asociados con la tos seca y persistente y/o el angioedema, que limita la terapia con los IECAs.

El irbesartán y el losartán han demostrado beneficios en pacientes hipertensos con diabetes mellitus tipo II, y puede que sean eficaces evitando la aparición o el progreso de la nefropatía diabética.

Los ARA-II II tienen diferentes potencias en su efecto controlador de la hipertensión arterial, y por tanto el fármaco escogido en cada caso estará en función del grado de respuesta deseada sobre la presión arterial.

2.10. Variantes de la angiotensina

Angiotensina es el nombre genérico dado a diversos péptidos bioactivos provenientes de la degradación enzimática del angiotensinógeno. Por su importancia biológica, el principal de ellos es la angiotensina II, sin embargo, también se han descrito acciones biológicas para la angiotensina I, la angiotensina (1-7) y la angiotensina (1-9), siendo la función principal de estas hormonas el control de la presión sanguínea. Desde hace ya varias décadas, se sabe que estos péptidos también ejercen acciones reguladoras muy importantes a nivel de procesos inflamatorios y profibróticos.

2.11. Aspectos químicos en las interacciones de los IECAs con ECA

La ECA es estructuralmente una metalopeptidasa de zinc y funcionalmente una ectoenzima¹⁹ unida a membrana que representa el paso enzimático final en la producción de AG-II a partir de AG-I. Existen tres isoformas principales de la ECA: ECA somática, ECA testicular o germinal y ECA plasmática soluble.

1) *ECA somática*: es una glucoproteína de 170 KDa que se encuentra principalmente en los vasos sanguíneos, riñones, corazón y cerebro. Es una ectoenzima bilobulada unida a la membrana celular con una región hemodimérica extracelular, la cual a su vez contiene dos dominios homólogos, presentando cada uno de ellos un sitio catalítico activo (sitio activo N-terminal y sitio activo C terminal), un tallo, un dominio de anclaje transmembrana y una cola corta de carboxilo intracelular (véase la figura 2.17). El sitio activo del C-terminal es el responsable del 75% de la actividad de la ECA y el principal responsable de la conversión de AG-I en AG-II.²⁰

2) *ECA testicular o germinal*: es una glicoproteína de 90 KDa que se encuentra exclusivamente en las células germinales de los testículos. Se diferencia de la ECA somática en que sólo tiene un sitio C-terminal en la región extracelular y por lo tanto solo tiene un sitio catalíticamente activo. El sitio C-terminal de la ECA testicular acaba en una secuencia propia formada por 36 aminoácidos que es la que constituye su dominio N-terminal (véase la figura 2.17).

3) *ECA plasmática o soluble*: la ECA plasmática o soluble corresponde a la región extracelular de la ECA somática y contiene dos sitios activos. Esta enzima deriva de la segmentación proteolítica de la región C-terminal de la ECA somática provocada por la escisión del tallo por una secretasa (véase la figura 2.17).

¹⁹ Una ectoenzima es una enzima adherida a la pared externa de las células.

²⁰ H. Santeliz-Contra, L. Romano-Estrada, A. González-Chávez, H. Hernández-Hernández. *Cardiología* 2008, 19, 21-29.

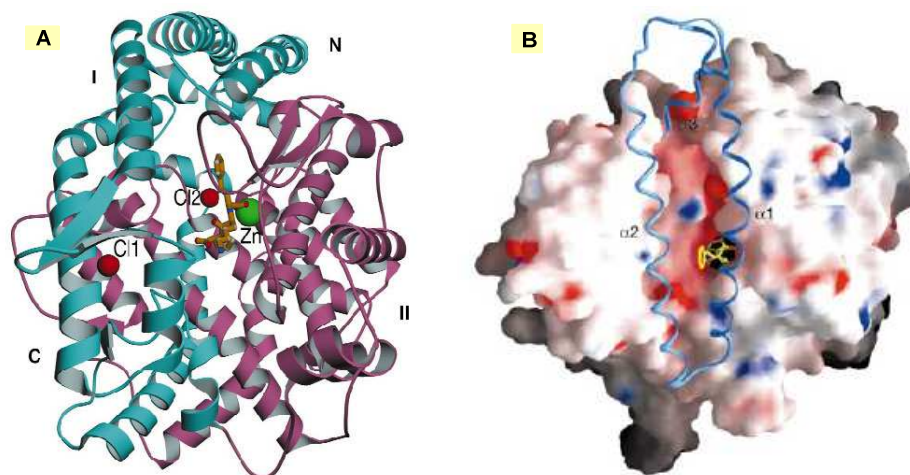


Figura 2.18. Representaciones de t-ECA unida a lisinopril

En la parte B de la figura 2.18 se presenta la superficie molecular de la t-ECA unida a lisinopril. La zona de potencial negativo está coloreada en rojo y la de potencial positivo está coloreada en azul. Se observa perfectamente el surco longitudinal que divide a la enzima en los dos subdominios I y II. El lisinopril es la estructura representada en amarillo colocada en la zona central del surco. Se pueden observar también las hélices $\alpha 1$, $\alpha 2$ y $\alpha 3$ que forman la *tapadera* en la parte superior del surco.

En la figura 2.19 se describe el modo de acción de la ECA en el proceso de hidrólisis de la angiotensina-I. El grupo carbonilo del residuo fenilalanina de la angiotensina I se coordina con el catión Zn^{2+} activándose frente al ataque nucleofílico. Una molécula de agua del centro activo de la ECA es ionizada por glutamato Glu-384 y el anión hidróxido resultante ataca al grupo carbonilo del residuo de fenilalanina (en la figura 2.19 se indica en rojo el enlace peptídico que resulta hidrolizado).²³

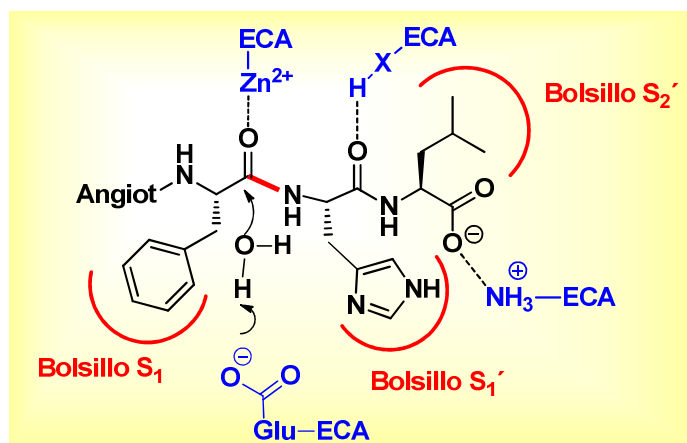


Figura 2.19. Mecanismo de hidrólisis de angiotensina I mediada por ECA

²³ (a) D. W. Cushman, M. A. Ondetti, E. M. Gordon, S. Natarajan, D. S., Karenewsky, J. Krapcho, E. W. Petrillo, *J. Cardiovasc. Pharm.* **1987**, *10*, S17-S30. (b) S. Rohrbach, E. B. Williams, R. A. Rolstad, *J. Biol. Chem.* **1981**, *256*, 225.

El dipéptido resultante de la ruptura del enlace C-N es eliminado del centro activo en su forma protonada. El péptido remanente es estabilizado mediante enlaces de hidrógeno entre los que cabe destacar los del terminal carboxilato con Tyr-520 y Lys-511.

En la figura 2.20 se puede observar la interacción de la estructura del teprótido con el centro activo de la enzima ECA.

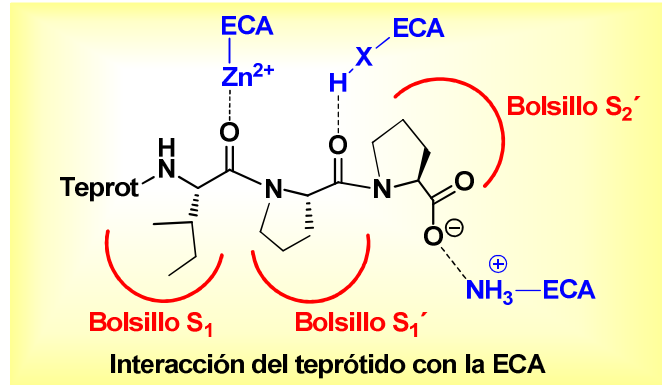


Figura 2.20. Interacción de teprótido con el centro activo de ECA

En la figura 2.21 se indican las interacciones de la estructura del pentapéptido BPP_{5a} con el centro activo del enzima ECA.

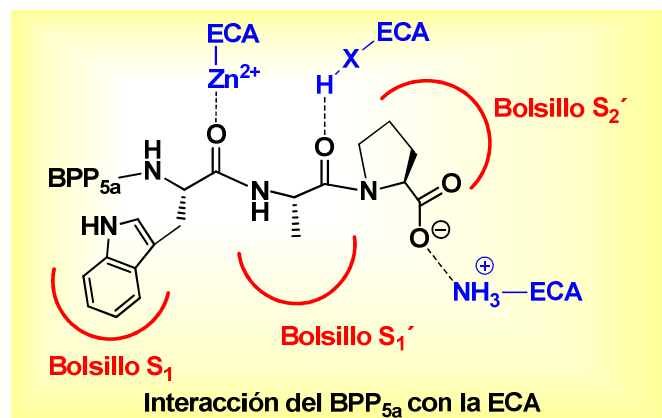


Figura 2.21. Interacción de BPP_{5a} con el centro activo de ECA

Se puede apreciar que las interacciones del teprótido (figura 2.20) y de BPP_{5a} (figura 2.21) con el centro activo de ECA son similares a las que se establecen entre la angiotensina I y esta enzima (figura 2.20).

2.12. Estructuras de los fármacos inhibidores de la ECA

Se ha descubierto que la secuencia tripeptídica triptófano-alanina-prolina, contenida en la estructura del BPP_{5a}, es la responsable de las propiedades hipotensoras de esta molécula. Subsiguientes estudios de estructura-actividad demostraron que el aminoácido prolina era un buen candidato para ocupar el lugar C-terminal del inhibidor de ECA. En la figura 2.22 se dibuja la estructura del pentapéptido BPP_{5a} con la secuencia tripeptídica triptófano-alanina-prolina remarcada en gris.

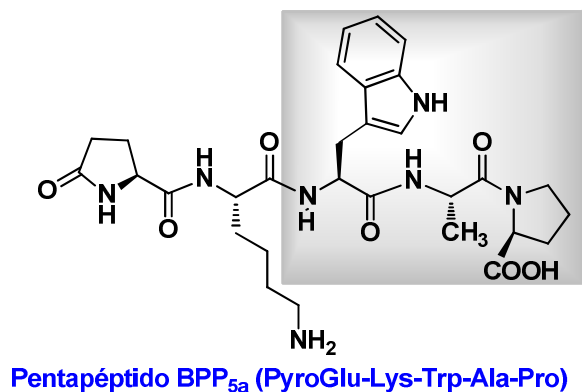


Figura 2.22. Estructura de BPP_{5a}

El organismo elimina con mucha rapidez el BPP_{5a} y, también el tripéptido triptófano-alanina-prolina, lo que ha motivado la síntesis de compuestos con estructuras basadas en la de este tripéptido. El captopril fue el primer fármaco comercializado con propiedades inhibitoras de ECA. El captopril contiene prolina en su parte C-terminal y un grupo tiol como ligando del ión zinc del centro activo del ECA, tal como se aprecia en la figura 2.23.

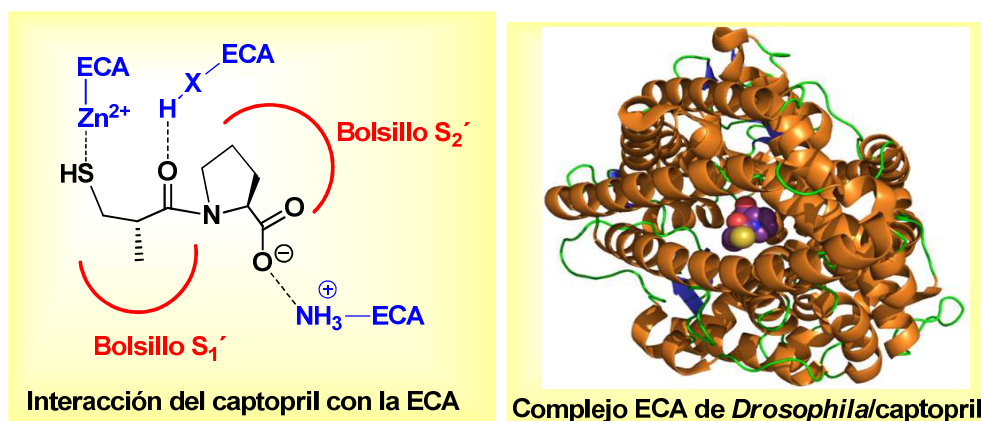


Figura 2.23. Interacción de captopril con el centro activo del ECA

El captopril ($IC_{50} = 1.5 \text{ nM}$) se comercializó en 1981 y desde febrero de 1996 es un fármaco genérico debido a la expiración de la patente que mantenía en exclusiva la empresa Bristol-Myers Squibb.²⁴

Después del captopril se comercializaron otros IECAs que mimetizaban la estructura del tripéptido triptófano-alanina-prolina contenido en el BPP_{5a}. Así, en las estructuras del enalapril, lisinopril, ramipril, quinapril y benazepril se introdujo un residuo de ácido 4-fenilbutanoico, a fin de mimetizar el aminoácido triptófano del tripéptido triptófano-alanina-prolina (para las estructuras de estos fármacos véase la figura 2.13).

En otros fármacos IECAs se sustituyó la parte de prolina por otros aminoácidos no naturales, como en las estructuras del quinapril y del benazepril. Este tipo de

²⁴ S. H. Ferreira, S. H. L. H. Greene, V. A. Alabaster, Y. S. Bakhle, J. R. Vane. *History of the design of captopril and related inhibitors of angiotensin converting enzyme. Nature* **1970**, 225, 379-380.

modificaciones proporciona más estabilidad y refuerza las propiedades de inhibición de la enzima convertidora de la angiotensina.

El enalapril, el lisinopril, el ramipril, el quinapril y el benazepril deben ser considerados como profármacos, puesto que el grupo éster es hidrolizado en el organismo por esterasas y convertido en grupo carboxilato, actuando de esta forma como ligando del catión Zn^{2+} , al igual que lo hace el grupo tiol en el captopril.

En el fosinopril sódico es el grupo de ácido fosfónico el que actúa como ligando del catión Zn^{2+} .

2.13. Síntesis de IECAs

2.13.1. Síntesis de captopril

Las reducciones de presión sanguínea que se consiguen con la administración de captopril son máximas a los 60-90 minutos de la administración oral de una dosis única del fármaco. La duración del efecto es dosis-dependiente. La reducción de la presión sanguínea puede ser progresiva, pudiéndose necesitar varias semanas de tratamiento para alcanzar el efecto terapéutico máximo.

El captopril se absorbe rápidamente del tracto gastrointestinal alcanzándose el pico de niveles plasmáticos aproximadamente en una hora. La absorción mínima es del 75% por término medio. La presencia de alimentos en el tracto gastrointestinal reduce la absorción en un 30-40%, por lo que el captopril debe administrarse una hora antes de la ingesta.

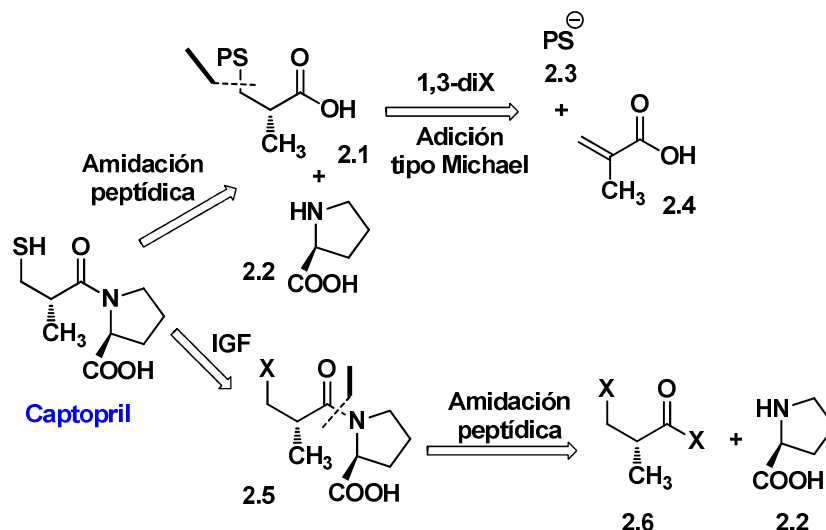
Aproximadamente el 25-30% del fármaco circula unido a las proteínas plasmáticas. La vida media aparente de eliminación sanguínea es probablemente inferior a 3 horas.

Más del 95% de la dosis absorbida se elimina por orina, del 40 al 50% como fármaco inalterado, y el resto como metabolitos en forma de dímeros de captopril (por formación de puentes disulfuro) y captopril y cisteína conjugados mediante una unión disulfuro. La insuficiencia renal puede originar acumulación del fármaco. Los estudios en animales demuestran que el captopril no atraviesa la barrera hematoencefálica en cantidades significativas.

2.13.1.1a. Análisis retrosintético

En el esquema 2.1 se indican dos análisis retrosintéticos para la estructura del captopril. La estructura de este compuesto presenta una función amida cuya desconexión genera el mercapto-acido **2.1** (P=grupo protector) y el aminoácido L-prolina (estructura **2.2**). La presencia del grupo mercapto, en posición 3 con respecto al grupo de ácido carboxílico, permite su desconexión basada en una reacción de adición conjugada Michael. Esta operación forma el sintón azufrado **2.3** y el ácido α,β -insaturado **2.4** (ácido metacrílico).

El análisis retrosintético alternativo comienza con una operación de intercambio sobre el grupo funcional tiol. Esta operación conduce a la estructura **2.5** (X= halógeno), que por escisión del enlace peptídico origina el derivado de ácido el **2.6** y el aminoácido L-prolina.



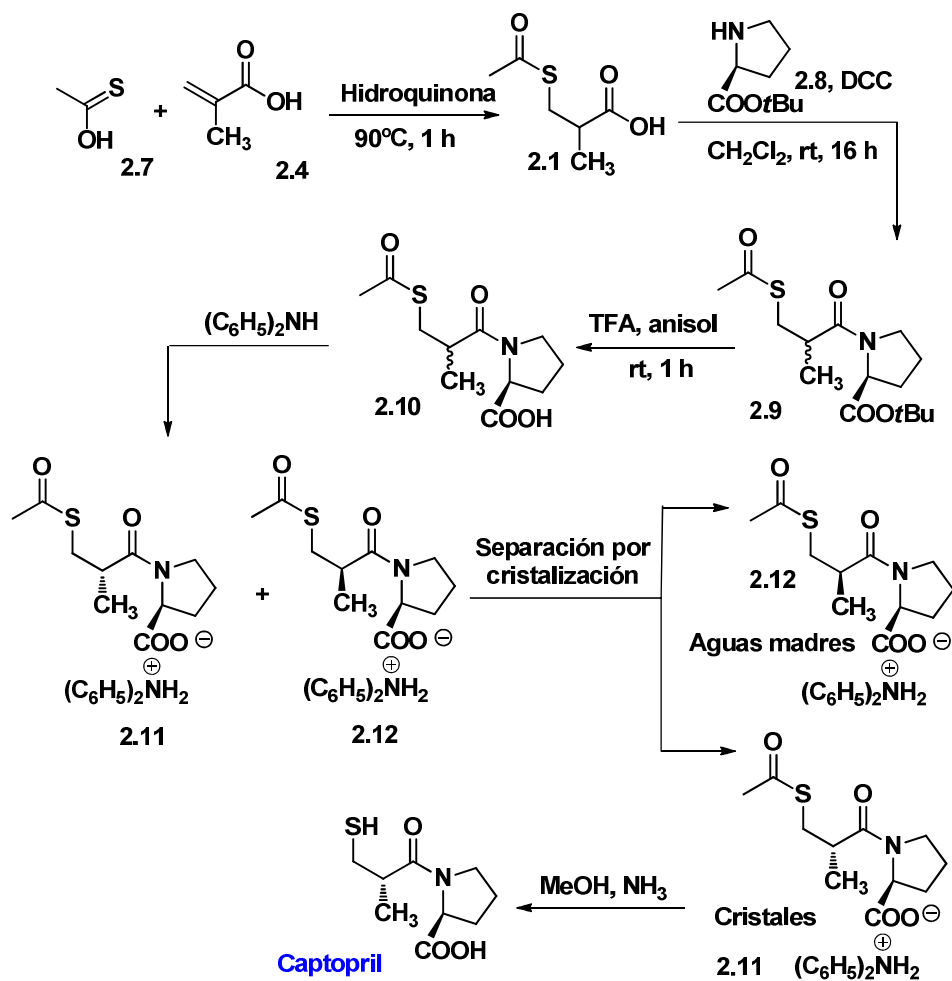
Esquema 2.1. Análisis retrosintético del captopril

2.13.1.1b. Síntesis

La síntesis del captopril ($IC_{50}=15$ nM) basada en el primer análisis retrosintético se resume en el esquema 2.3.²⁵ Como equivalente sintético del sintón aniónico **2.3** se utiliza el enol tioéter **2.7**. Este compuesto se adiciona de forma conjugada al ácido metacrílico **2.4** mediante calentamiento en presencia de hidroquinona. El producto de adición, compuesto **2.1**, se convierte en la amida **2.9** mediante acoplamiento peptídico, mediado por dicitclohexilcarbodiimida (DCC), con el *t*-butiléster del aminoácido L-prolina. Esta reacción proporciona una mezcla de diastereoisómeros, la cual, por reacción con ácido trifluoroacético (TFA), se transforma en la mezcla de amido-ácidos diastereoisoméricos **2.10**.

La separación de los diastereoisómeros se consigue del siguiente modo. La mezcla de amido-ácidos **2.10** se hace reaccionar con dicitclohexilamina. Este tratamiento genera una mezcla de sales diastereoisoméricas **2.11/2.12**, de la cual se obtiene pura la sal **2.11** (configuración *S,S*) mediante cristalización. De las aguas madres se aísla el diastereoisómero **2.12** (*R,S*). La amonólisis de la sal **2.11** proporciona el captopril. Este compuesto es 100 veces más activo que el diastereoisómero *R,S*.

²⁵ J. Saunders. *Top Drugs. Top Synthetic Routes*. Ed. Oxford University Press, 2000.



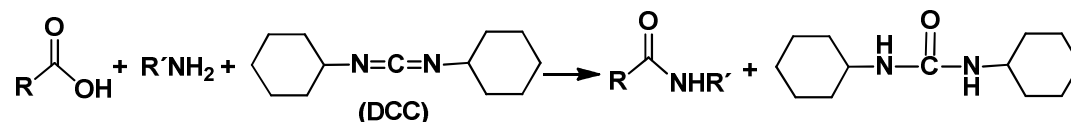
Esquema 2.2. Síntesis de captopril

2.13.1.1c. Cuestiones

1) ¿Cuál es el mecanismo de formación del compuesto **2.1**? ¿Qué papel juega la hidroquinona en la síntesis del compuesto **2.1**?

2) El acoplamiento peptídico es una reacción en la que se genera un enlace de tipo amida. Para conseguir la reacción de amidación en condiciones suaves se han descrito varios métodos, algunos de los cuales se indican a continuación:²⁶

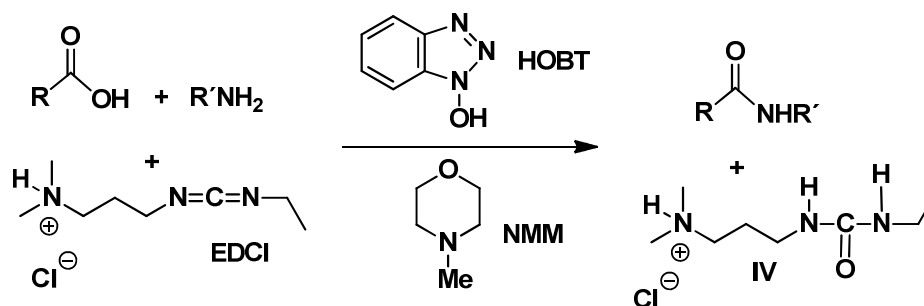
a) Uno de los métodos utiliza diciclohexilcarbodiimida (DCC), que se convierte en diciclohexilurea en la reacción de amidación. La reacción ajustada del proceso se da a continuación:



Esquema 2.3

²⁶ Para una revisión sobre métodos de acoplamiento peptídico véase C. A. G. N. Montalbetti, V. Falque, *Tetrahedron* **2005**, 61, 10827-10852.

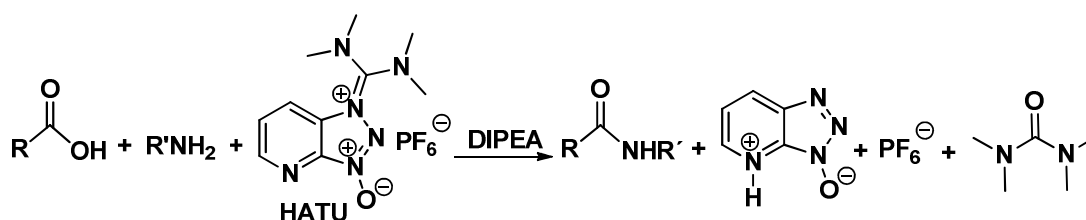
b) Una variante del método anterior emplea clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI) en presencia de cantidades catalíticas de 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) y *N*-metilmorfolina (NMM). La reacción ajustada de este proceso es la siguiente:



Esquema 2.4

La ventaja de este método reside la formación de la correspondiente urea derivada del EDCI, que es soluble en agua, lo que facilita en gran medida la purificación de la amida que se forma en el proceso de acoplamiento peptídico.

c) Un tercer método emplea hexafluorofosfato de *O*-(1*H*-7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N,N*-tetrametiluronio (HATU). La reacción ajustada de este proceso es la siguiente:



Esquema 2.5

Proponga mecanismos que expliquen las reacciones anteriores.

3) ¿Cuántos estereoisómeros se generan en la reacción de formación del compuesto **2.1**? ¿Cuántos estereoisómeros se forman en la reacción de acoplamiento peptídico? ¿Se forma una mezcla racémica en esta reacción? ¿Por qué?

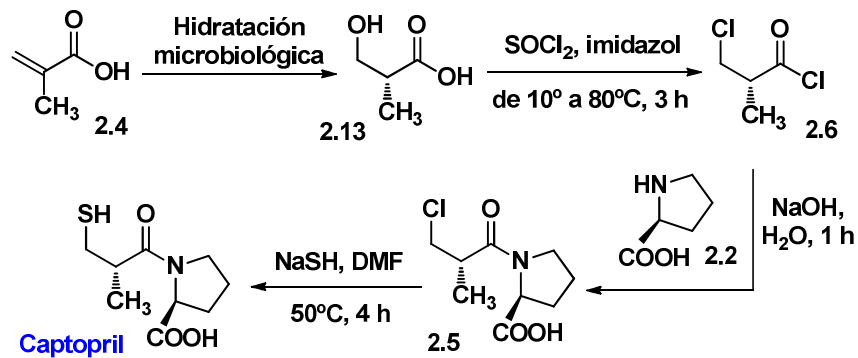
4) ¿Cuál es el mecanismo de hidrólisis ácida de los *t*-butilésteres? ¿Por qué en las condiciones de hidrólisis ácida suave de los *t*-butilésteres, los metilésteres y los etilésteres no reaccionan?

2.13.1.2b. Síntesis

Una síntesis alternativa del captopril se indica en el esquema 2.6. La síntesis se inicia con la hidratación del ácido metacrílico **4** mediada por microorganismos.²⁷ El proceso genera enantio y regioselectivamente el hidroxiaácido **2.13**. La conversión concomitante de la función de ácido carboxílico en cloruro de ácido y de alcohol en cloruro de alquilo se consigue por reacción de **2.13** con cloruro de tionilo. Este proceso proporciona el cloruro

²⁷ J. Hasegawa, M. Ogura, S. Hamaguchi, M. Shimazaki, H. Kawakarada, K. Watanabe, *J. Ferment. Technol.* **1981**, 59, 203-208.

de ácido **2.6**, el cual se convierte en el aminoácido **2.5** por amidación con L-prolina en medio básico. Finalmente el captopril se obtiene por desplazamiento del cloruro en el compuesto **2.5** mediante reacción S_N2 con tiolato sódico.



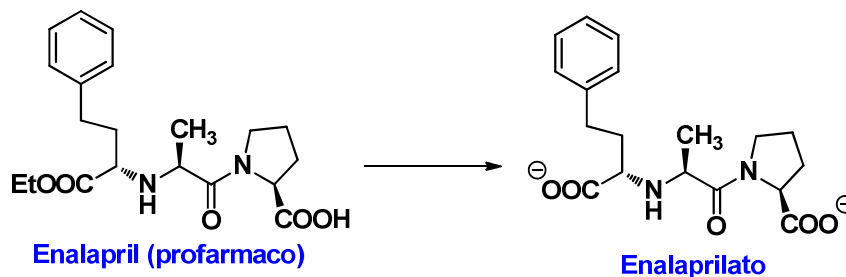
Esquema 2.6. Síntesis alternativa de captopril

2.13.1.2c. Cuestiones

1) ¿Qué ventajas presenta la síntesis del captopril del esquema 2.6 en comparación con la síntesis indicada en el esquema 2.2?

2.13.2. Síntesis de enalapril

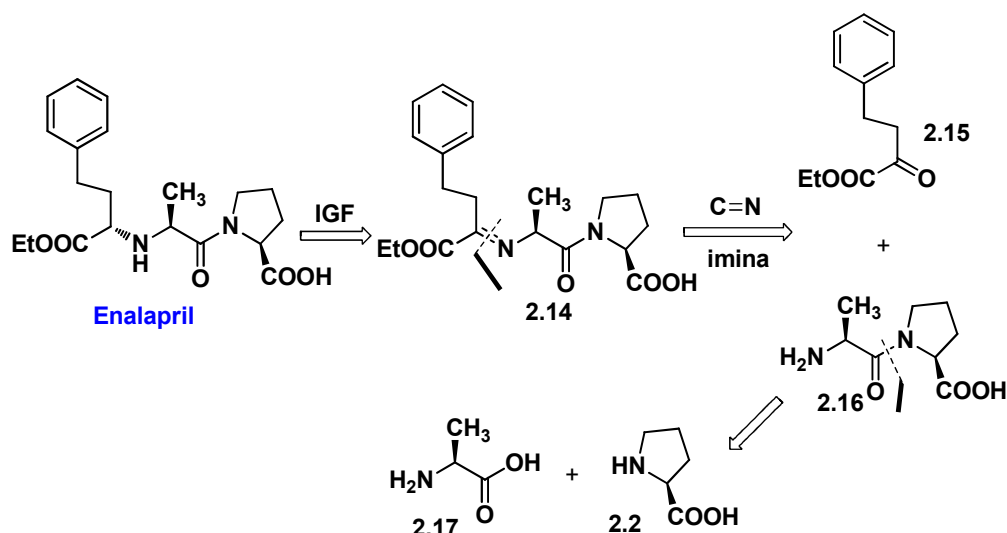
El enalapril ($IC_{50}=1.2$ nM) fue obtenido en los laboratorios Merck en 1970. En relación con la estructura del captopril, el enalapril destaca por la ausencia del grupo sulfidriilo, que es el responsable del tiempo de vida media relativamente bajo del captopril. El enalapril es un pro-fármaco: su grupo éster facilita la absorción oral del medicamento, pero tiene que ser transformado en el organismo en grupo carboxilato (enalaprilato, esquema 2.7), para poder actuar como ligando del Zn^{2+} ubicado en el centro activo del ECA.



Esquema 2.7

2.13.2.a. Análisis retrosintético

En el esquema 2.8 se indica un análisis retrosintético para el enalapril. El proceso se inicia con la conversión del enlace C-N de amina en doble enlace C=N de imina. La operación IGF sobre el enalapril conduce al iminoéster **2.14**, el cual, por escisión del doble enlace C=N, genera el α -cetoéster **2.15** y el dipéptido Ala-Pro **2.16**, que se obtendrá mediante acoplamiento entre la alanina **2.17** y la prolina **2.2**.



Esquema 2.8. Análisis retrosintético del enalapril

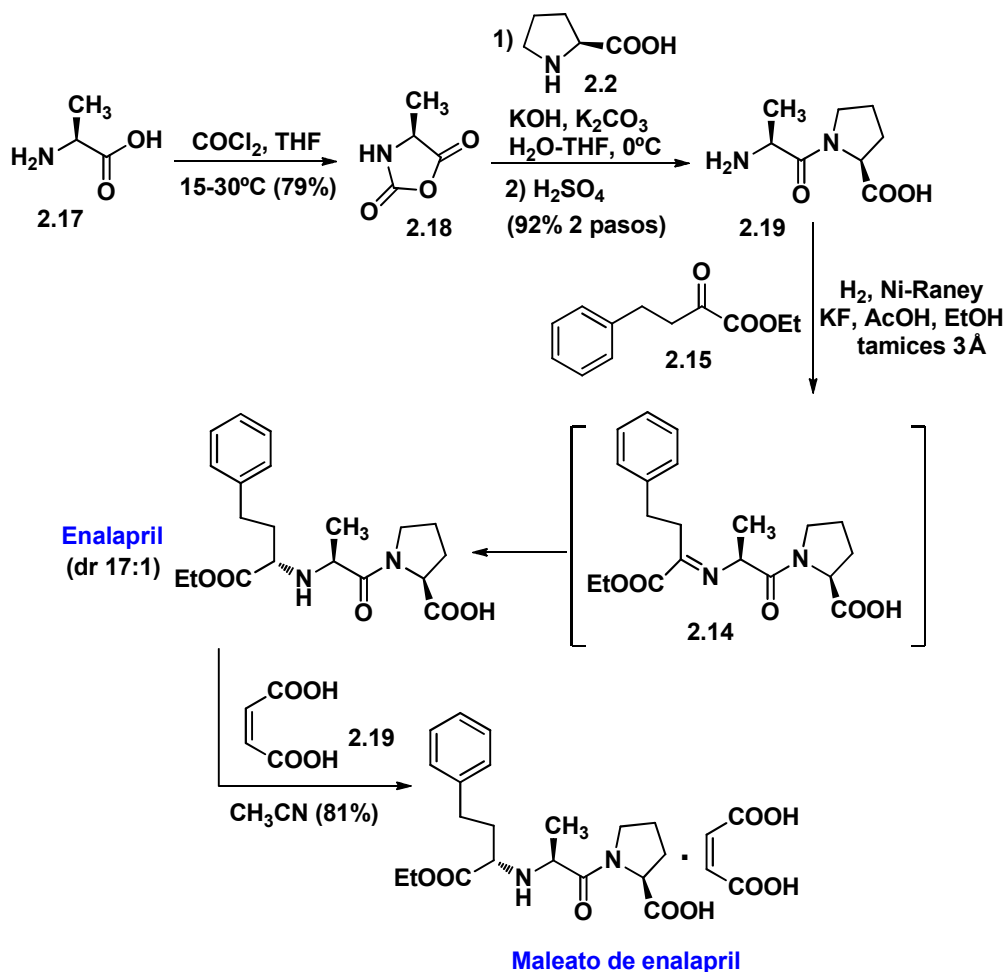
2.13.2.b. Síntesis

La síntesis del enalapril comienza con la conversión de la L-alanina **2.17** en el *N*-carboxianhidrido **2.18**, lo que se consigue por reacción del aminoácido con fosgeno (COCl_2) (esquema 2.9).²⁸ Cuando el anhidrido **2.18** se trata con L-prolina **2.2** en medio básico se obtiene, después del procesado con H_2SO_4 , el dipéptido Ala-Pro **2.16**.

El enalapril se obtiene mediante aminación reductiva del α -cetoéster **2.15** con el dipéptido Ala-Pro **2.16**. La mejor diastereoselectividad (17:1) se consigue mediante hidrogenación en etanol en presencia de Ni-Raney, ácido acético (25%), fluoruro potásico (KF, 4 equiv.) y tamices moleculares de 3\AA .

La cristalización del enalapril en forma de maleato permite obtenerlo en forma diastereoisoméricamente pura.

²⁸ T. J. Blacklock, R. F. Shuman, J. W. Butcher, W. E. Shearin, J. Budavari, V. J. Grenda, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 836-844.



Esquema 2.9. Síntesis de enalapril

2.13.2.c. Cuestiones

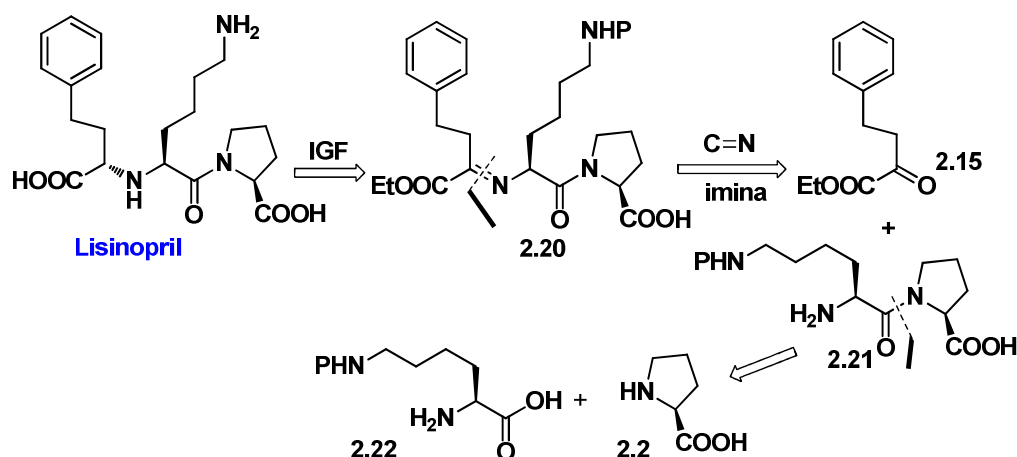
- 1) Proponga un mecanismo para la formación del *N*-carboxianhidrido **2.18**.
- 2) Explique mecanísticamente la formación del dipéptido **2.19**. ¿Por qué el ataque de la L-prolina al *N*-carboxianhidrido es quimioselectivo? ¿Por qué la reacción se lleva a cabo en presencia de KOH?
- 3) ¿Qué ventajas presenta el método de acoplamiento peptídico mediante empleo de carboxianhidridos en relación con los métodos de acoplamiento explicados en la síntesis del captopril?
- 4) Proponga una síntesis general para α -cetoésteres.

2.13.3. Síntesis de lisinopril

El lisinopril ($\text{IC}_{50}=1.2 \text{ nM}$) fue comercializado por los laboratorios Merck en 1987. En estos laboratorios se descubrió que la sustitución del aminoácido alanina por lisina aumentaba la disponibilidad oral del fármaco. De hecho, en la estructura cristalina del lisinopril unido a t-ECA humana (véase la figura 2.13) se ha observado la formación de un puente de hidrógeno entre el aminoácido Glu-162 del bolsillo S1' de la ECA y el grupo amino de la lisina contenida en el fármaco.

2.13.3.a. Análisis retrosintético

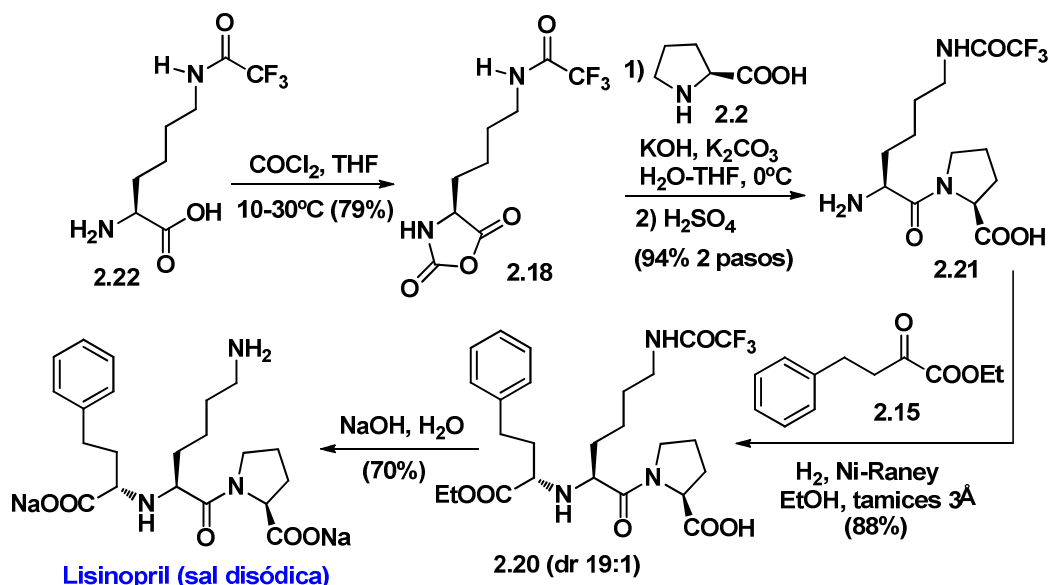
El análisis retrosintético del lisinopril, que se muestra en el esquema 2.10, es conceptualmente similar al del enalapril. De hecho se puede considerar al lisinopril como un análogo de lisina del enalapril. El lisinopril tiene propiedades que lo distinguen de los otros IECAs, puesto que es hidrófilo, tiene un tiempo de vida media relativamente alto y no es metabolizado por el hígado.



Esquema 2.10. Análisis retrosintético de lisinopril

2.13.3.b. Síntesis

En el esquema 2.11 se indica el proceso de síntesis del lisinopril en el que se emplea como material de partida la N^ε-trifluoroacetyl-L-lisina **2.22**.²⁹



Esquema 2.11. Síntesis de lisinopril

²⁹ Para una síntesis de la N^ε-trifluoroacetyl-L-lisina véase: N. B. Pestov, I. A. Okkelman, V. V. Shmanai, A. L. Hurski, A. J. Giaccia, M. S. Shchepinov, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 255-258.

La síntesis del lisinopril es similar a la del enalapril. El grupo protector trifluoroacetamida se libera en el último paso sintético mediante reacción de hidrólisis básica. En este punto también se produce la saponificación de la función de éster etílico, obteniéndose el lisinopril en forma de dihidrato (sal disódica).³⁰

2.13.3.c. Cuestiones

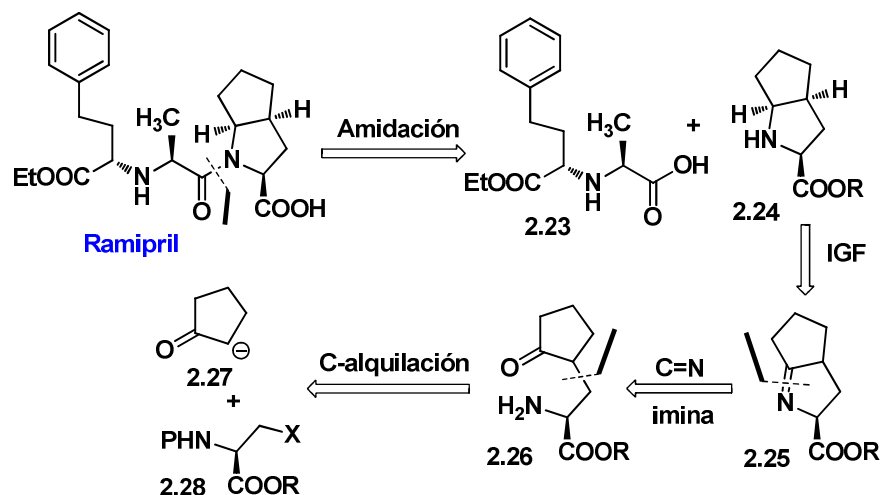
1) ¿Qué ventajas ofrece la protección del grupo amino en forma de trifluoroacetamida en relación con la protección en forma de acetamida?

2.13.4. Síntesis de ramipril

El ramipril se lanzó al mercado en 1991 por la empresa Hoechst (hoy Sanofi-Aventis). En su estructura se aprecia la unidad de 2-amino-4-fenilbutanoato de etilo también presente en las estructuras del enalapril y del lisinopril. La parte correspondiente al aminoácido L-prolina se ha sustituido en el ramipril por un fragmento bicíclico más voluminoso, a fin de optimizar las interacciones hidrofóbicas con el bolsillo S2' del ECA (véase la figura 2.14).

2.13.4.a. Análisis retrosintético

El análisis retrosintético del ramipril se indica en el esquema 2.12 y se inicia con la desconexión del enlace amídico. Esta operación genera el ácido **2.23** y la amida bicíclica **2.24**. El análisis de este compuesto se inicia con una operación IGF en la cual se convierte la función amina en imina. El iminoéster resultante, compuesto **2.25**, por desconexión del enlace imínico se transforma en el cetoaminoéster **2.26**, que se obtendrá por C-alkilación del anión **2.27** (o su equivalente sintético) con el aminoéster funcionalizado **2.28** (X= grupo saliente) que deriva del aminoácido serina.

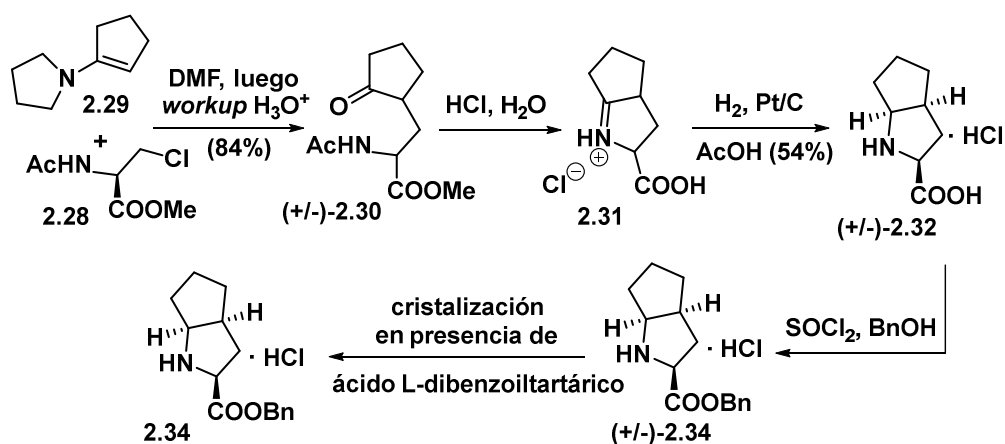


Esquema 2.12. Análisis retrosintético de ramipril

³⁰ (a) E. E. Harris, A. A. Patchett, E. W. Tristram, M. J. Wyvratt. U. S. Patent **1980**, 4,374, 829 (to Merck & Co). (b) M. T. Wu, A. W. Douglas, D. L. Ondeyka, L. G. Payne, T. L. Ikeler, H. Joshua, A. A. Patchett, *J. Pharm. Sci.* **1985**, 74, 352-354.

2.13.4.b. Síntesis

La síntesis del aminoéster bicíclico **2.24** (R=Bn) se indica en el esquema 2.13 y comienza con la reacción de *C*-alquilación de la enamina derivada de ciclopentanona (compuesto **2.29**, equivalente sintético del anión **2.27**) con el (*R*)-2-acetamido-3-cloropropanoato de metilo **2.28**.³¹ Esta reacción proporciona, después del procesado ácido, el cetoéster racémico **2.30**. El tratamiento de **2.30** con HCl acuoso provoca la hidrólisis de las funciones éster y amida y la formación *in situ* de la imina **2.31**. Este compuesto es inmediatamente hidrogenado en presencia de Pt/C en medio ácido, lo que proporciona, después de la cristalización, el clorhidrato del *cis-endo* ácido bicíclico **2.32** en forma racémica. Este compuesto se convierte en el aminoéster bencílico **2.34** (en forma racémica), por esterificación del correspondiente cloruro de ácido con alcohol bencílico. La resolución del racemato se consigue mediante cristalización con el ácido L-dibenzoiltartárico.³²



Esquema 2.13. Síntesis del aminoéster bicíclico

En el esquema 2.14 se indican los últimos pasos en la síntesis del ramipril. En primer lugar se lleva a cabo una reacción de adición conjugada Michael de la alanina bencil éster **2.35** sobre el cetoéster conjugado **2.36**.³³ Esta reacción proporciona una mezcla de diastereoisómeros en relación 3.9:1, de la cual se obtiene puro el diastereoisómero deseado, compuesto **2.37**, después de un proceso de recristalización.³⁴

El grupo carbonilo cetónico en posición bencílica se reduce mediante hidrogenación en medio ácido. En esta reacción también se produce la hidrogenolisis del bencil éster, lo que proporciona directamente el ácidoéster **2.23**.

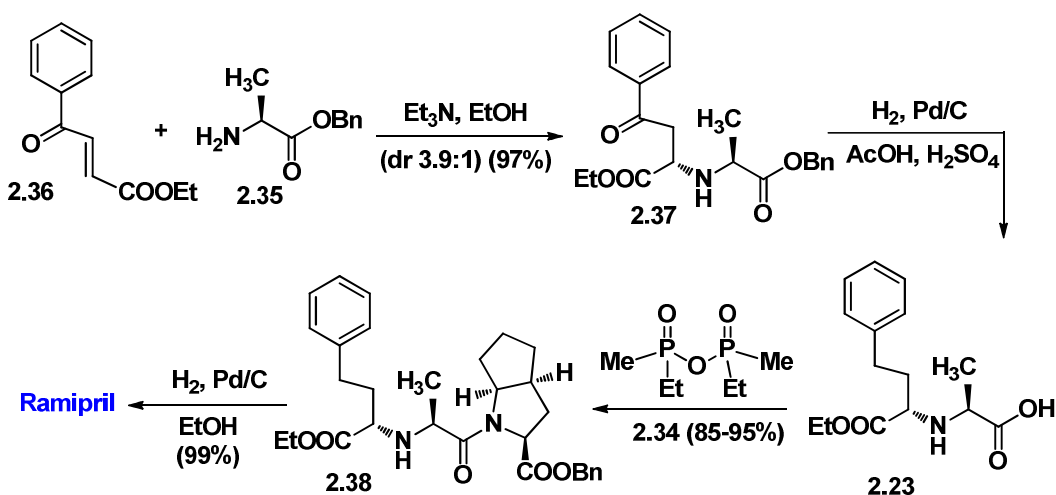
El acoplamiento peptídico entre el aminoácido **2.23** y el aminoéster bicíclico **2.34** se lleva a cabo en presencia del anhídrido del ácido etilmetilfosfínico y conduce al compuesto **2.38**. Finalmente, la hidrogenolisis de **2.38** proporciona el ramipril.

³¹ V. Teetz, R. Geiger, H. Urbach, R. Becker, B. Schölkens. U. S. Patent **1988**, 4, 727,160 (to Hoechst).

³² V. Teetz, R. Seiger, I. Gaul. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 4479-4482.

³³ Para síntesis de (*E*)-4-oxo-2-alquenoatos véase: (a) S. S. Bhella, M. Elango, M. P. S. Ishar. *Tetrahedron* **2009** 65, 240-246. (b) M. K. E. Saïah, R. Pellicciari. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 4497-4500.

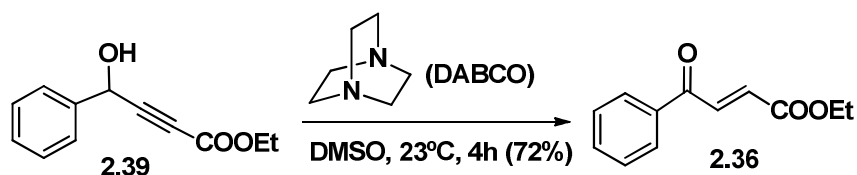
³⁴ H. Urbach, R. Henning. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 1143-1146.



Esquema 2.14. Síntesis de ramipril

2.13.4.c. Cuestiones

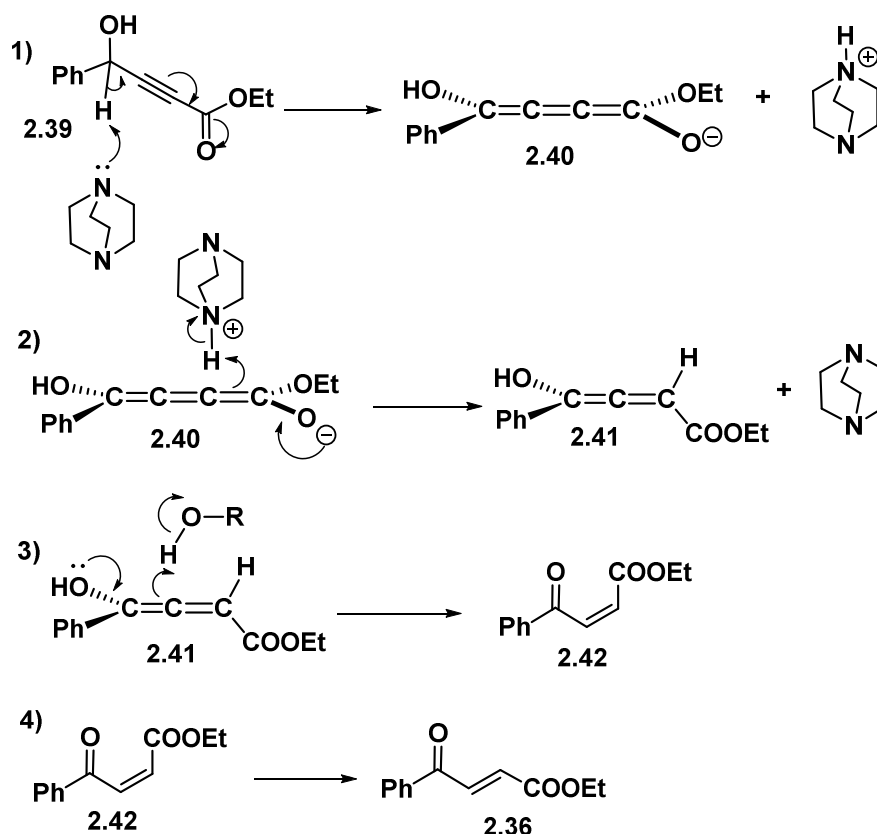
1) Un método que permite la síntesis de (*E*)-4-oxo-2-alkenoatos, como el compuesto **2.36**, se basa en una reacción de isomerización-redox de alcoholes propargílicos electrón-deficientes catalizada por base.³⁵ En el esquema 2.15 se indica esta reacción, que es catalizada por la base 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (DABCO) en dimetilsulfóxido.



Esquema 2.15

En el esquema 2.16 se describe el mecanismo de la reacción anterior. El proceso se inicia con la abstracción del protón propargílico de **2.39** por ataque de la base DABCO. Esta reacción genera el cumuleno **2.40**, que reacciona con el DABCO protonado y se convierte en el alenol **2.41**. Este intermedio tautomeriza al (*Z*)-4-oxo-4-fenil-2-butenato de etilo **2.42**, que se isomeriza al más estable (*E*)-4-oxo-4-fenil-2-butenato de etilo **2.36**.

³⁵ (a) J. P. Sonye, K. Koide. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6254-6257. (b) M. M. Midland, A. Tramontano, J. R. Cable. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 28-29.



Esquema 2.16

¿Cómo se podría sintetizar el alcohol propargílico **2.39**? Proponga un método alternativo para la síntesis de (*E*)-4-oxo-2-alkenoatos.

2) ¿Por qué se produce la adición regioselectiva de la alanina bencil éster **2.35** al doble enlace del cetoéster conjugado **2.36**?

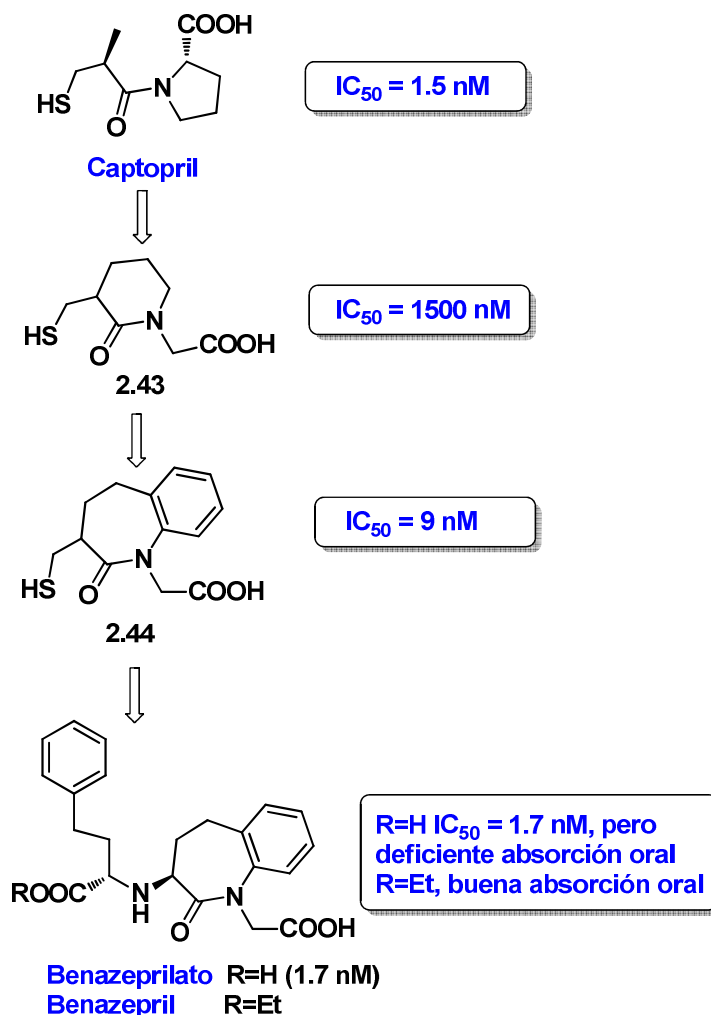
3) Proponga un mecanismo para la reacción de formación de **2.38** a partir de **2.23**.

2.13.5. Síntesis de benazepril

El benazepril se desarrolló en 1980 en los laboratorios de la empresa Ciba-Geigy (ahora Novartis) y se comercializó en 1991 con el nombre de Lotensin. El desarrollo de la estructura del benazepril arranca al descubrir que el análogo de captopril **2.43** (véase el esquema 2.17) presentaba inhibición de ECA.

La modificación de la estructura del compuesto **2.43**, mediante fusión de un anillo bencénico y expansión del anillo de seis a anillo de siete eslabones, condujo al análogo **2.44**. Este compuesto mostraba mayor potencia como inhibidor de ECA que el **2.43**.

Cuando la función tiol se reemplazó por el sistema de homofenilalanina como ligando del catión Zn^{2+} del centro activo de ECA, se obtuvo el benazeprilato, cuya eficacia cuando se administraba de forma oral era muy baja debido a su deficiente absorción. Sin embargo, el monoéster (benazepril) demostró ser mucho más eficaz administrado oralmente.



Esquema 2.17

2.13.5.a. Análisis retrosintético

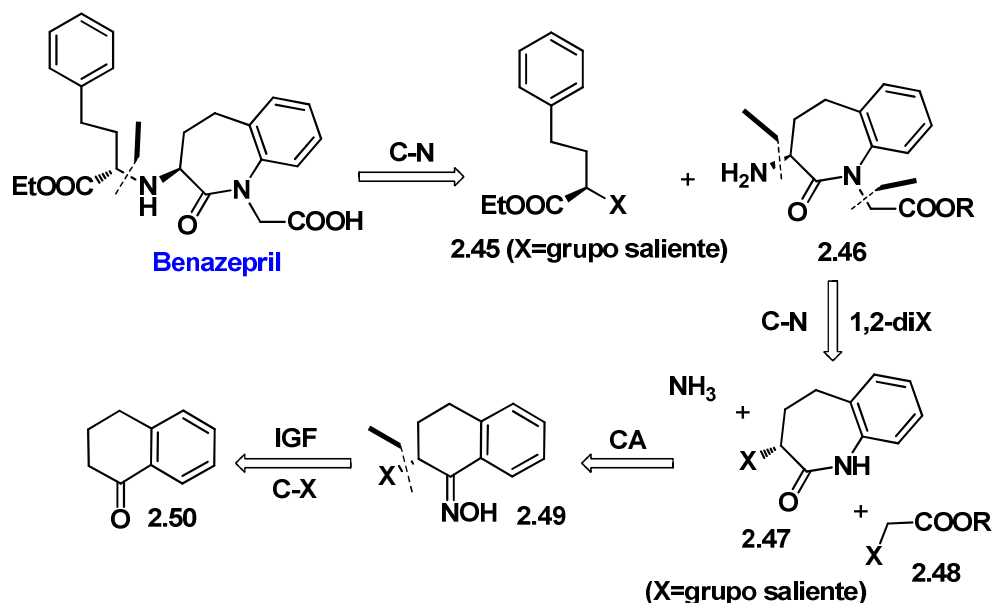
El análisis retrosintético del benazepril se inicia con la desconexión del enlace C-N en la parte de aminoéster (esquema 2.18). La reacción en la que se basa esta desconexión es una S_N2 , y por tanto la escisión del enlace C-N genera el fragmento electrofílico **2.45**, en el cual X simboliza al grupo saliente, y el aminoderivado **2.46**, que será el componente nucleofílico de la reacción S_N2 . Téngase en cuenta que las reacciones S_N2 invierten la configuración del estereocentro atacado, razón por la cual el estereocentro del fragmento electrofílico **2.45** se ha invertido con respecto a la configuración del benzapril.

El análisis retrosintético continua con la desconexión simultánea del grupo amino y del grupo de acetato en el intermedio **2.46**. Estas dos operaciones están basadas en sendas reacciones S_N2 , y generan amoníaco y los sintones **2.47** y **2.48**. En el apartado de síntesis se explicará el orden en el que se llevarán a cabo las dos reacciones S_N2 y los equivalentes sintéticos que se emplearán en cada una de ellas, en particular el equivalente sintético para el amoníaco.

El compuesto **2.47** es una lactama y la siguiente operación retrosintética se centra en esta función. La operación retrosintética que convierte la lactama de siete eslabones **2.47** en la oxima de seis eslabones **2.49** se ha denominado Contracción de Anillo (CA) y se basa

en la reacción de transposición de Beckmann. En el sentido sintético esta reacción de transposición provocará la expansión del anillo de la oxima **2.49** (seis eslabones) que se transformará en la benzazepinona **2.47** (siete eslabones).

Por último, la interconversión del grupo funcional oxima en cetona y la desconexión del enlace C-X conducen a la 1-tetralona **2.50** como material de partida para la síntesis del fármaco.



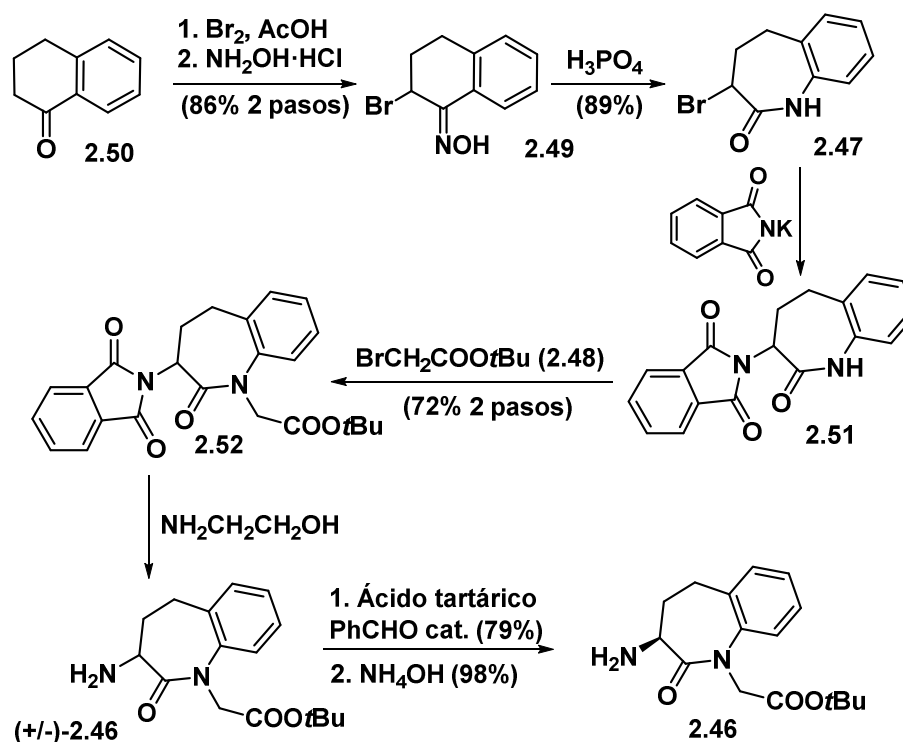
2.13.5.b. Síntesis

La síntesis de la benzazepinona **2.46** comienza con la reacción de α -bromación de la 1-tetralona **2.50**, seguida de reacción de oxidación (esquema 2.19).³⁶ Esta secuencia de reacciones proporciona la bromo-oxima **2.49**, que se convierte en la benzazepinona **2.47** mediante reacción de transposición de Beckmann inducida con ácido fosfórico.

La instalación del grupo amino en el compuesto **2.47** se consigue mediante reacción con ftalimida potásica (reacción de Gabriel), lo que proporciona el compuesto **2.51**. Antes de proceder a desvelar el grupo amino se instala la cadena de acetato mediante reacción S_N2 de **2.51** con el bromoacetato de *t*-butilo **2.48**. Esta reacción conduce al compuesto **2.52**, el cual, mediante reacción con etanolamina, proporciona la aminobenzazepina **2.46** en forma racémica.

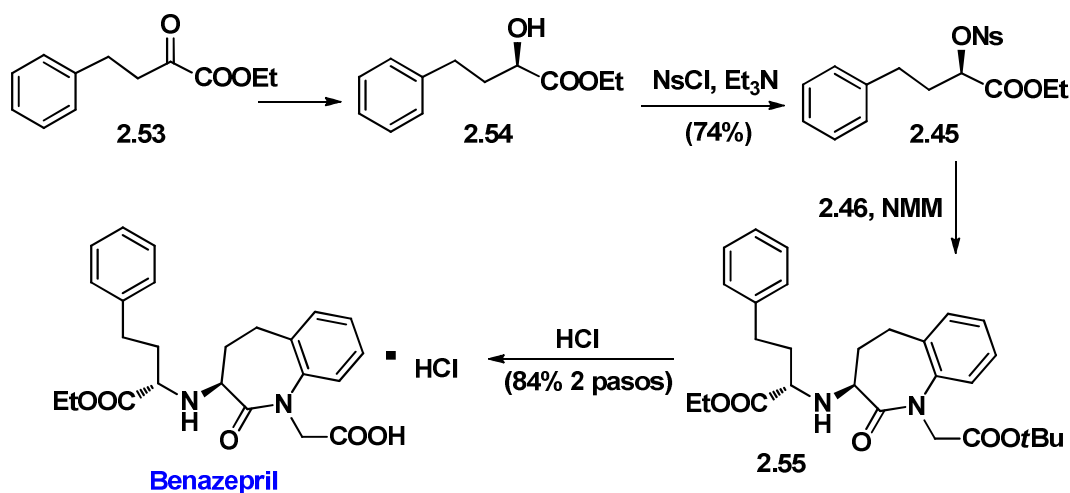
La separación de los enantiómeros se lleva a cabo mediante un proceso CIAT (del inglés *Crystallization Induced Asymmetric Transformation*). Así, (+/-)-**2.46** se trata con ácido tartárico en presencia de cantidades catalíticas de benzaldehído. En estas condiciones cristaliza el tartrato derivado del enantiómero *S*, que se obtiene con un rendimiento del 79% (para más detalles del proceso CIAT véase la cuestión 3). La reacción de la sal de tartrato con hidróxido amónico libera la amina y conduce al compuesto con **2.46** ópticamente puro.

³⁶ J. W. H. Watthey, J. L. Stanton, M. Desai, J. E. Babiarz, B. M. Finnt, *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 1511-1516.



Esquema 2.19

Los pasos finales en la síntesis del benazepril se indican en el esquema 2.20. La reducción asimétrica del 2-oxo-4-fenilbutanoato de etilo **2.53** proporciona el α -hidroxiéster quiral **2.54**.³⁷



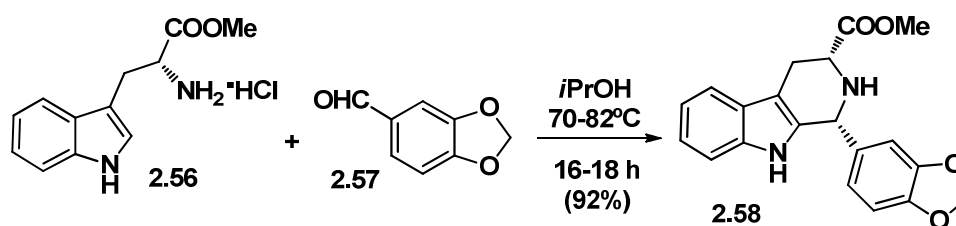
Esquema 2.20

³⁷ L. Qiu, F. Y. Kwong, J. Wu, W. H Lam, S. Chan, W-Y. Yu, Y-M. Li, R. Guo, Z. Zhou, A. S. C. Chan. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5955-5965. Para otros métodos de síntesis del (*R*)-2-hidroxi-4-fenilbutirato de etilo véase: (a) P. Herold, A. F. Indolese, M. Studer, H. P. Jalett, U. Siegrist, H. U. Blaser *Tetrahedron* **2000**, *56*, 6497-6499. (b) P. D'Arrigo, G. Pedrocchi-Fantoni, S. Servi *Tetrahedron:Asymmetry* **2010**, *21*, 914-918. (c) J-F. Carpentier, A. Mortreux *Tetrahedron:Asymmetry* **1997**, *8*, 1083-1099. (d) N. W. Fadnavis, K. R. Radhika *Tetrahedron:Asymmetry* **2004**, *15*, 3443-3447.

Cuando el compuesto **2.54** se trata con cloruro de nosilo (cloruro de 4-nitrobenzenosulfonilo) se obtiene el nosilato **2.45**. La reacción de desplazamiento S_N2 del nosilato con la aminobenzozepinona **2.46**, en presencia de la base NMM (*N*-metilmorfolina) forma el benazeprilato de *t*-butilo **2.55**. Finalmente, la hidrólisis quimiosselectiva del *t*-butiléster, por reacción de **2.55** con HCl, proporciona el benazepril, que se obtiene en forma de clorhidrato.

2.13.5.c. Cuestiones

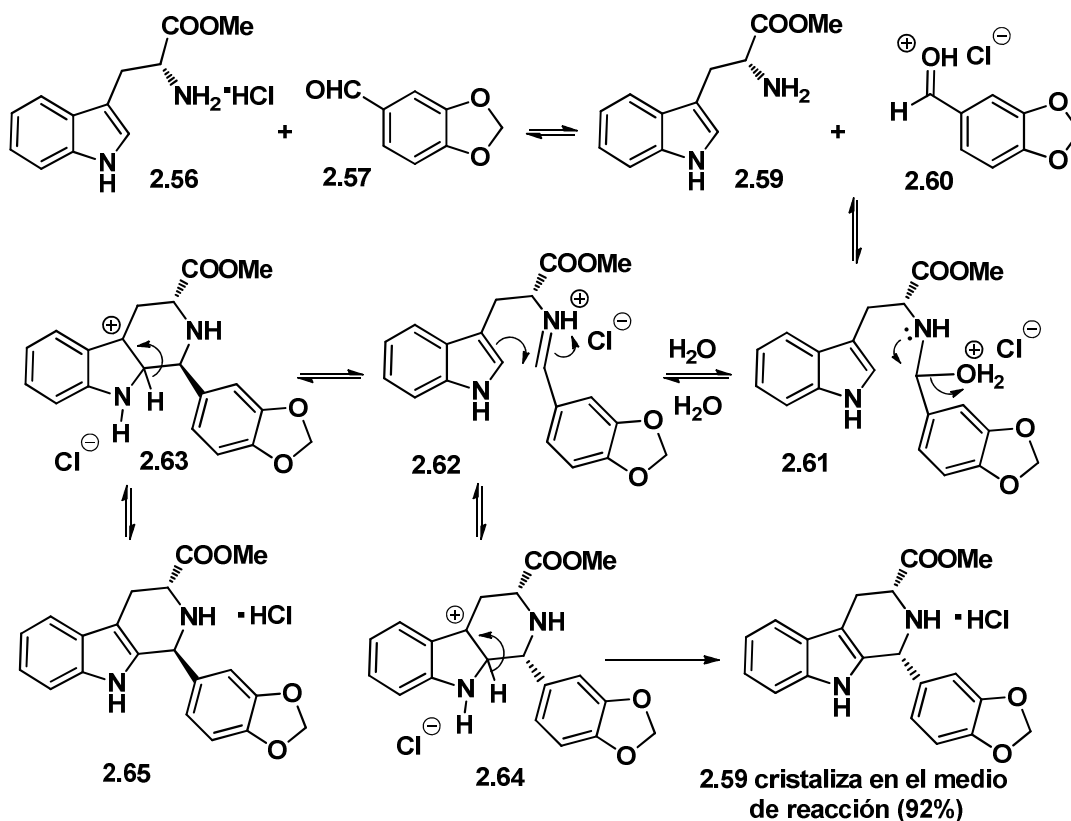
- 1) Proponga un mecanismo para la transposición de Beckmann que convierte **2.49** en **2.47**.
- 2) ¿Por qué la reacción de **2.51** con el bromoacetato de *t*-butilo **2.48** se produce sobre el átomo de nitrógeno de la función amida y no sobre el átomo de nitrógeno de la función ftalimida? ¿Por qué se desvela el grupo amino después de la instalación de la cadena de acetato? ¿Qué ocurriría si se invirtiese el orden de las reacciones y primero se desvelase el grupo amino contenido en la parte de ftalimida y luego se procediese a la reacción S_N2 con el bromoacetato de *t*-butilo?
- 3) El proceso CIAT (*Crystallization Induced Asymmetric Transformation*) es un tipo de cristalización que incrementa el rendimiento en las separaciones de diastereoisómeros o el de las separaciones de enantiómeros. Un ejemplo de proceso CIAT es el que se aplica en la obtención del compuesto **2.58** por reacción entre el clorhidrato del triptófano metil éster **2.56** y el piperonal **2.57** (esquema 2.21).



Esquema 2.21

En el esquema 2.22 se indica el mecanismo de formación del compuesto **2.58** (reacción de Pictet-Spengler). El proceso se inicia con la protonación del carbonilo aldehídico por intercambio protónico entre el clorhidrato **2.56** y el piperonal **2.57**. A continuación, la adición nucleofílica del grupo amino del aminoéster **2.59** al aldehído protonado **2.60** forma, después del intercambio protónico, el intermedio **2.61**. Este intermedio se convierte en la sal de iminio **2.62** mediante eliminación de agua. El subsiguiente ataque nucleofílico intramolecular al catión iminio forma los intermedios diastereoisoméricos **2.63** y **2.64**, los cuales, por pérdida de protón, se transforman en los compuestos **2.65** y **2.59**, respectivamente.

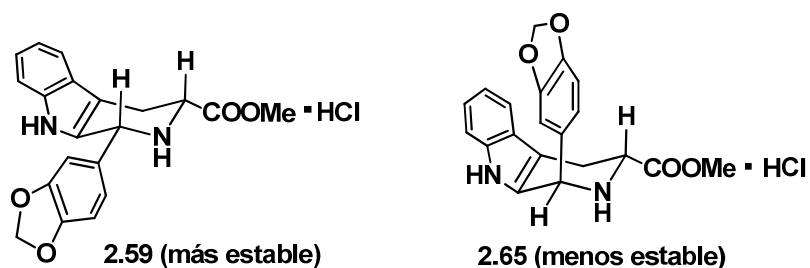
El compuesto **2.59** es más estable que su diastereoisómero **2.65** y cristaliza en el seno de la reacción en forma de clorhidrato. Todas las reacciones del mecanismo son reversibles, salvo la cristalización del clorhidrato **2.59**. La precipitación de este compuesto desplaza todos los equilibrios hacia él, provocando la desaparición del diastereoisómero menos estable **2.65** del seno de la reacción.



Esquema 2.22

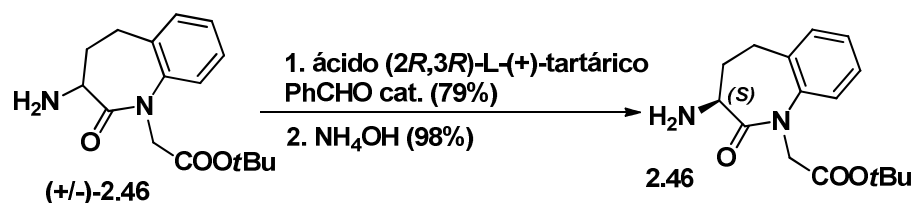
En el esquema 2.23 se dibujan las conformaciones de los compuestos **2.59** y **2.65**. En este esquema se aprecia que la mayor estabilidad del clorhidrato **2.59** se debe a que logra colocar en posición ecuatorial a todos los sustituyentes del anillo de pseudo-silla.

El diastereoisómero **2.65** es menos estable porque no puede colocar a todos los sustituyentes en posición ecuatorial.



Esquema 2.23

En la síntesis del benazepril se lleva a cabo un proceso de separación de enantiómeros mediante el proceso CIAT (*Crystallization Induced Asymmetric Transformation*, esquema 2.22). Conviene resaltar que este proceso es mucho más eficiente que el de la clásica resolución de enantiómeros mediante el empleo de un agente quiral. En este caso el máximo rendimiento que se puede obtener en el aislamiento de cada uno de los enantiómeros es del 50%. Sin embargo, la separación del enantiómero *S* en la mezcla racémica (+/-)-**2.46** mediante el proceso CIAT fue del 79%.



Esquema 2.24

En el proceso CIAT indicado en el esquema anterior el benzaldehído se añade en cantidad catalítica y provoca la racemización del enantiómero *R*, más soluble, vía la correspondiente imina. Con estos datos proponga un mecanismo para el proceso CIAT del esquema 2.24.

4) ¿Por qué se convierte el grupo hidroxilo del compuesto **2.54** en nosilato? ¿Qué ventajas ofrece este sulfonato con respecto al clásico tosilato (*p*-toluenosulfonato)?

5) ¿Por qué se ha empleado como agente alquilante el bromoacetato de *t*-butilo **2.48**? ¿Habrá sido conveniente emplear el bromoacetato de etilo o de metilo en lugar del bromoacetato de *t*-butilo? ¿Por qué?

2.14. Descubrimiento y desarrollo de los fármacos ARA-II

La introducción de los fármacos Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECAs) en la década de los años 1970 desencadenó la búsqueda de nuevas dianas terapéuticas que permitiesen el bloqueo de la acción biológica de la angiotensina II. Pronto se descubrió que acción de la angiotensina II estaba directamente relacionada con los receptores de esta hormona AT₁ y AT₂, un tipo de receptores transmembrana que actúan acoplados a proteína G (véase la figura 2.24).

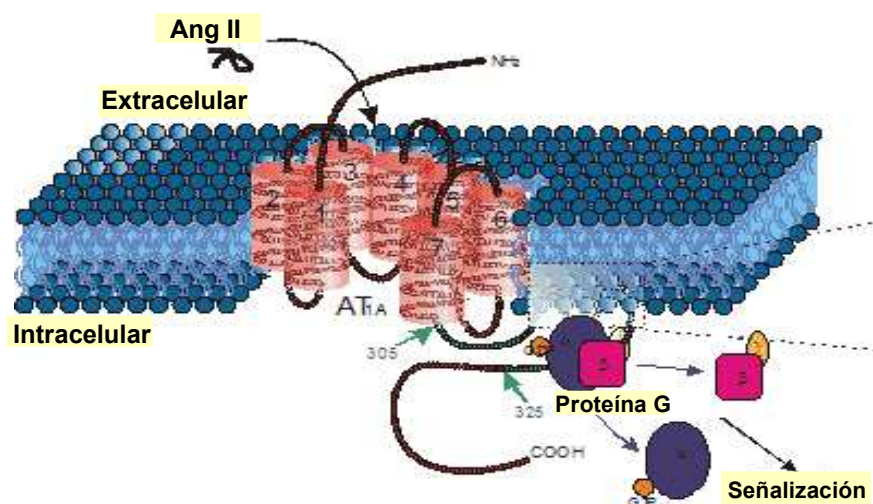


Figura 2.24. Representación de un receptor transmembrana de angiotensina II

El receptor AT₁ transmembrana de angiotensina II está constituido por un dominio amino-terminal extracelular, siete dominios transmembrana conectados entre sí mediante bucles alternantes extra e intracelulares y un término carboxílico citoplasmático. El receptor actúa acoplado a proteína G vía fosfolipasa C. La activación de la fosfolipasa C

provoca la hidrólisis al fosfatidil inositol difosfato (PIP₂) en el interior de la membrana celular liberándose dos segundos mensajeros: el IP₃ y el diacilglicerol (DAG).

2.14.1. Efectos fisiológicos de la activación de los receptores AT₁

El acoplamiento de la angiotensina II a los receptores AT₁ desencadena múltiples vías de señalización entre las que cabe destacar las siguientes:

1) *Estimulación inmediata*. La estimulación de los receptores AT₁ activa en segundos a la PLC (del inglés *Phospholipase C*) y Src³⁸ y constituye la vía de señalización inmediata (véase la parte superior de la figura 2.25).

2) *Estimulación temprana*. Minutos después de la estimulación del receptor AT₁ se produce la activación de PLA₂ (del inglés *Phospholipase A2*), de PLD (del inglés *Phospholipase D*), de tirosina quinasas y MAP quinasas (del inglés *Mitogen Activated Protein*). Esta vía constituye la denominada vía temprana de señalización (véase la parte intermedia de la figura 2.25).

3) *Estimulación tardía*. Horas después de la estimulación del receptor AT₁ se produce la generación de especies reactivas de oxígeno, la expresión de proto-oncogenes y la activación de la síntesis de proteínas. Esta vía constituye la denominada vía tardía de señalización (véase la parte inferior de la figura 2.25).

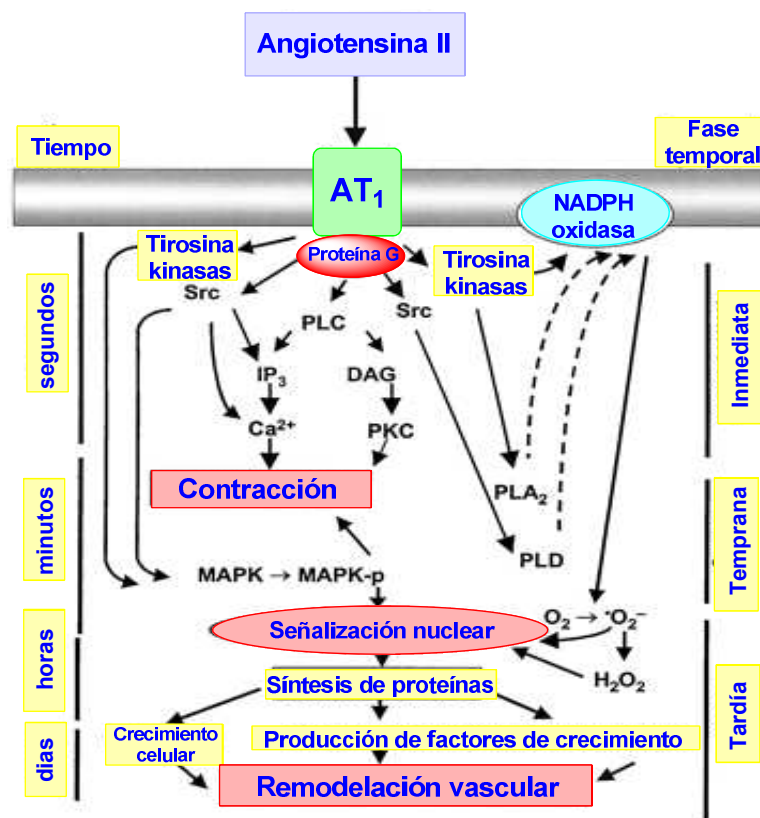
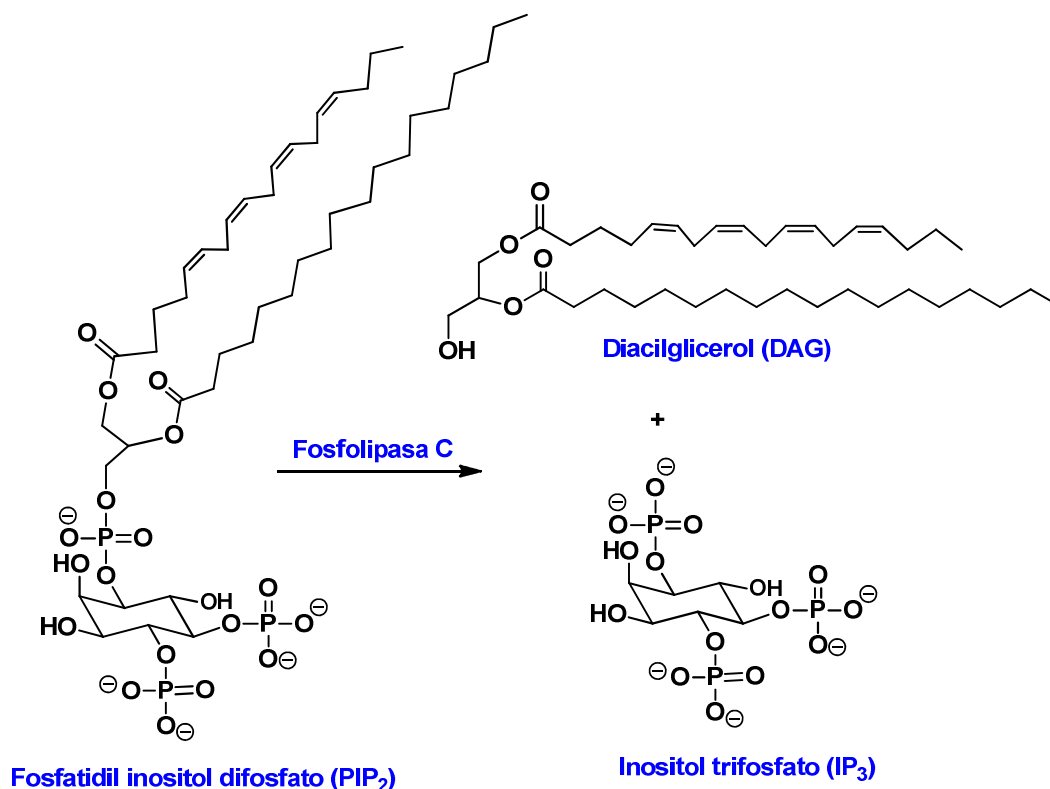


Figura 2.25. Naturaleza multifásica de la estimulación de los receptores AT₁

³⁸ Src es un proto-oncogen que codifica una tirosina kinasa.

a) *Estimulación inmediata: vía de señalización de PLC* → IP_3 → Ca^{2+} → *contracción muscular*

Una de las principales vías de señalización que provoca la estimulación de los receptores AT_1 es la que implica a la fosfolipasa C (PLC). La activación de esta enzima conlleva la hidrólisis del fosfatidil inositol difosfato (PIP_2) con la consiguiente liberación de dos mensajeros: el inositol trifosfato (IP_3) y diacilglicerol (DAG) (véase la figura 2.26).



Esquema 2.26. Hidrólisis de fosfatidil inositol bifosfato (PIP_2)

El IP_3 es soluble y se difunde desde la membrana originando la liberación de Ca^{2+} del retículo sarcoplasmático. Este ión se une a la proteína quinasa C (PKC), una proteína que fosforila residuos de serina y treonina de otras proteínas diana (véase la figura 2.27).

Por otro lado, el DAG permanece anclado en la membrana y allí activa a la PKC, que se une al DAG porque ha sido activada previamente por los iones Ca^{2+} .

Por tanto, el IP_3 y el DAG actúan conjuntamente ya que:

- 1) El IP_3 aumenta la concentración de Ca^{2+} .
- 2) El aumento de concentración provoca la unión del DAG a la PKC.
- 3) La PKC es activada por su unión a DAG (véase la figura 2.27).

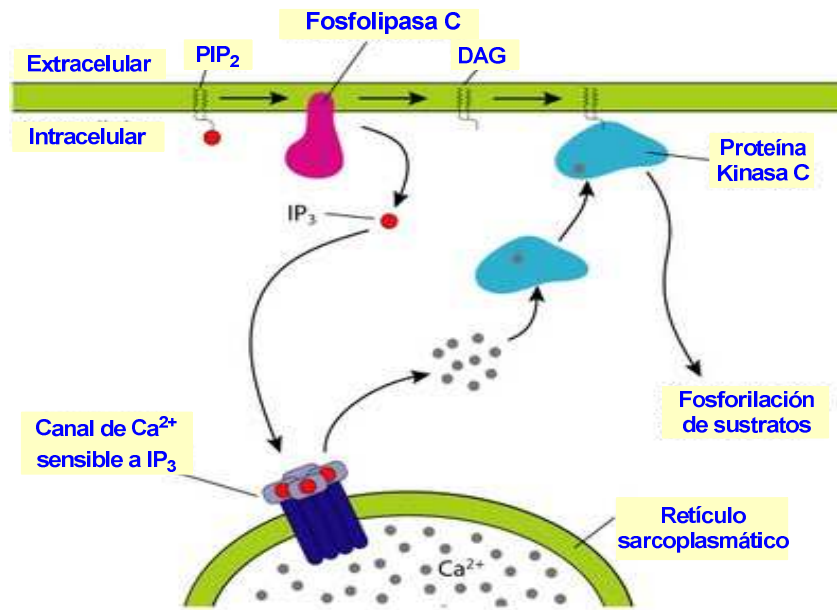


Figura 2.27. Liberación de Ca²⁺ sarcoplasmático provocada por la hidrólisis de PIP₂

Por otro lado, el calcio citosólico se une a la calmodulina (Cal), una pequeña proteína citosólica que muestra una actividad, como su propio nombre indica, regulada por calcio. La calmodulina se encuentra constituida por una sola cadena polipeptídica y fija Ca²⁺ con una alta afinidad (4 iones de calcio por molécula, véase la figura 2.28). La calmodulina une calcio de forma cooperativa, lo que significa que pequeñas variaciones en la concentración del ión se traducen en una gran actividad de la proteína.

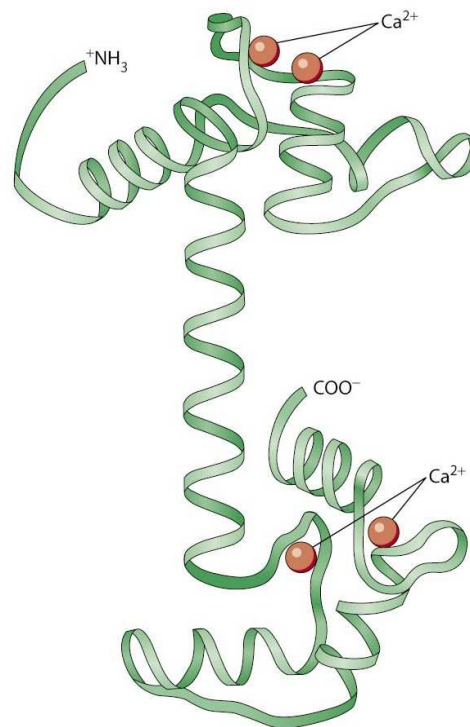


Figura 2.28. Estructura del complejo Ca²⁺-calmodulina

El complejo Ca^{2+} -Cal activa la miosina quinasa de cadenas ligeras (MLCK del inglés *Myosin Light Chain Kinase*). Esta enzima fosforila un residuo de serina ubicado en la parte *N*-terminal de la cadena ligera de 20 kDa de la miosina, una proteína fibrosa implicada en la contracción muscular.

b) *Estimulación tardía: activación del complejo NADPH oxidasa* → *formación de ERO*

La movilización intracelular del Ca^{2+} activa a la proteína Rac del complejo NADPH oxidasa (nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa) con la subsiguiente producción de especies reactivas de oxígeno (ERO), promoviendo éstas la activación de quinasas susceptibles a ERO, entre las que destaca la proteína PAK (Proteína Activada por Kinasa) que promueve la hipertrofia celular.

En la figura 2.29 se indica esquemáticamente la generación de especies reactivas de oxígeno (ERO) como consecuencia de la movilización de Ca^{2+} y de la formación de proteína-quinasa C (PKC) provocada por la activación del receptor AT_1 .

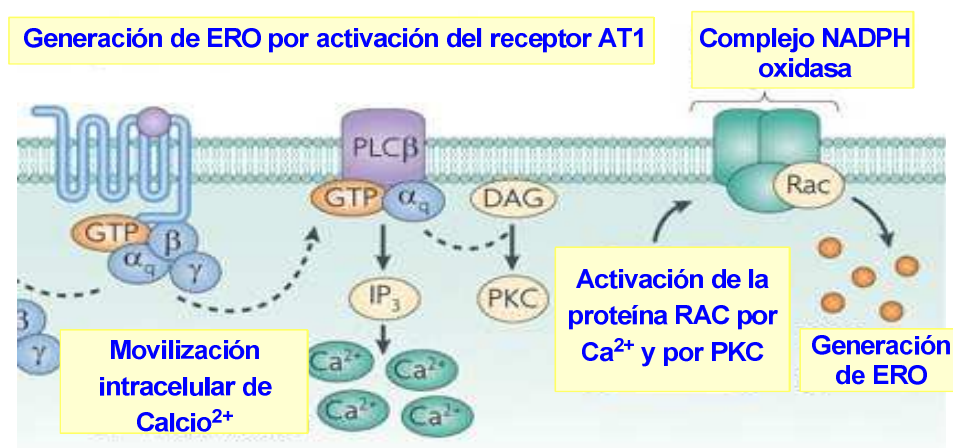


Figura 2.29. Generación de ERO por activación del receptor AT_1

c) *Estimulación tardía: activación de la proteína Ras* → *remodelación vascular*

La activación del receptor AT_1 también inicia otras cascadas de señalización mediante activación de proteínas como Ras y Rho-A. Así, la proteína Ras se activa por el aumento del nivel del calcio promovida por la fosfolipasa C (PLC), que ha sido activada por la unión de la angiotensina II al receptor AT_1 .

Una vez activada, Ras permite la activación de la proteína Akt (conocida también por proteína quinasa B) que fosforila a la eNOS (sintasa endotelial de ácido nítrico, en inglés *endothelial Nitric-Oxide Synthase*) aumentando su estabilidad y promoviendo así un incremento en la síntesis del óxido nítrico.

Además, la sobreexpresión de la proteína Akt se relaciona con un aumento en el diámetro vascular y el flujo sanguíneo, ambos factores clave en la hipertensión.

d) *Estimulación tardía: activación de la proteína Rho-A*

La proteína Rho-A está relacionada con la formación de fibras de estrés, con la redistribución del citoesqueleto de actina, en el remodelamiento vascular y en el desarrollo

de hipertrofia celular. La proteína Rho-A regula la actividad de la Rho-kinasa que a su vez inhibe la actividad de la fosfatasa.

2.14.2. Desarrollo de los fármacos ARA-II

Los primeros ensayos que lograron el bloqueo de los receptores AT₁ se consiguieron con el empleo del octapéptido saralasin. Este compuesto se desarrolló a principios de los años 1970 y se puede considerar un análogo de la angiotensina II en el cual los aminoácidos Asp¹, Ile⁵ y Phe⁸ de ésta se han reemplazado por Sar¹ (sarcosina = *N*-metilglicina), Val⁵ y Ala⁸, respectivamente (véase la figura 2.30). Desafortunadamente, la falta de biodisponibilidad oral y el corto tiempo de acción de la saralasin impidieron su desarrollo farmacológico.

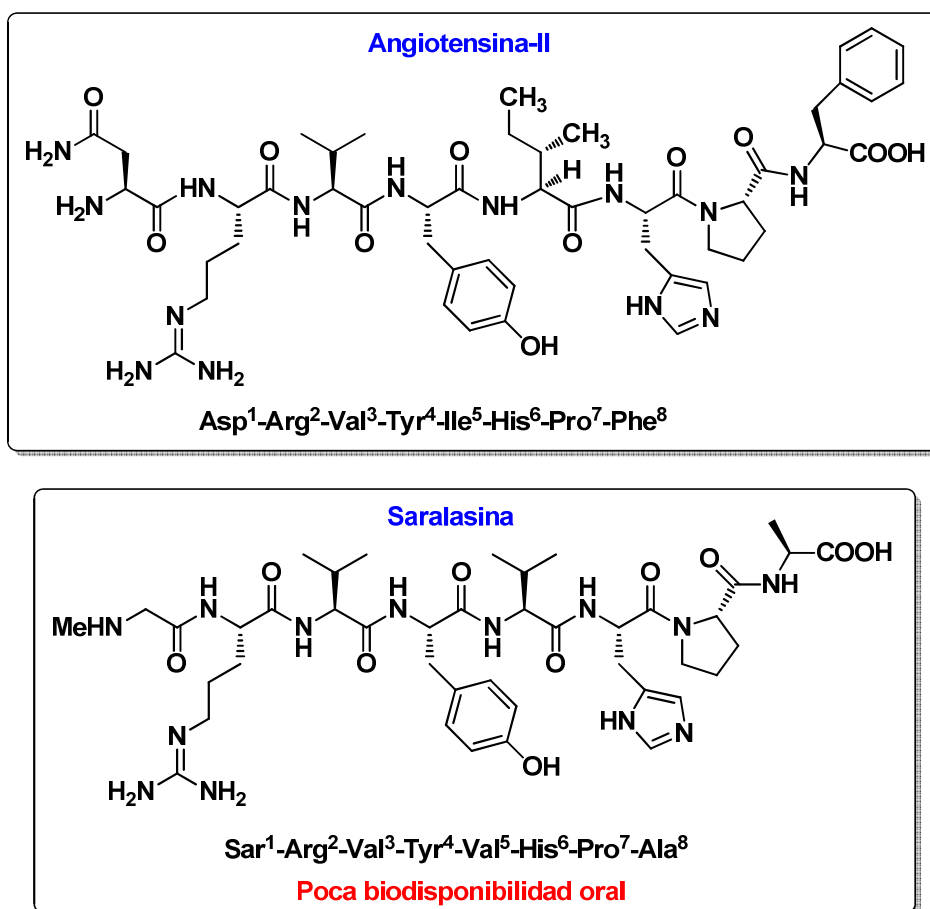


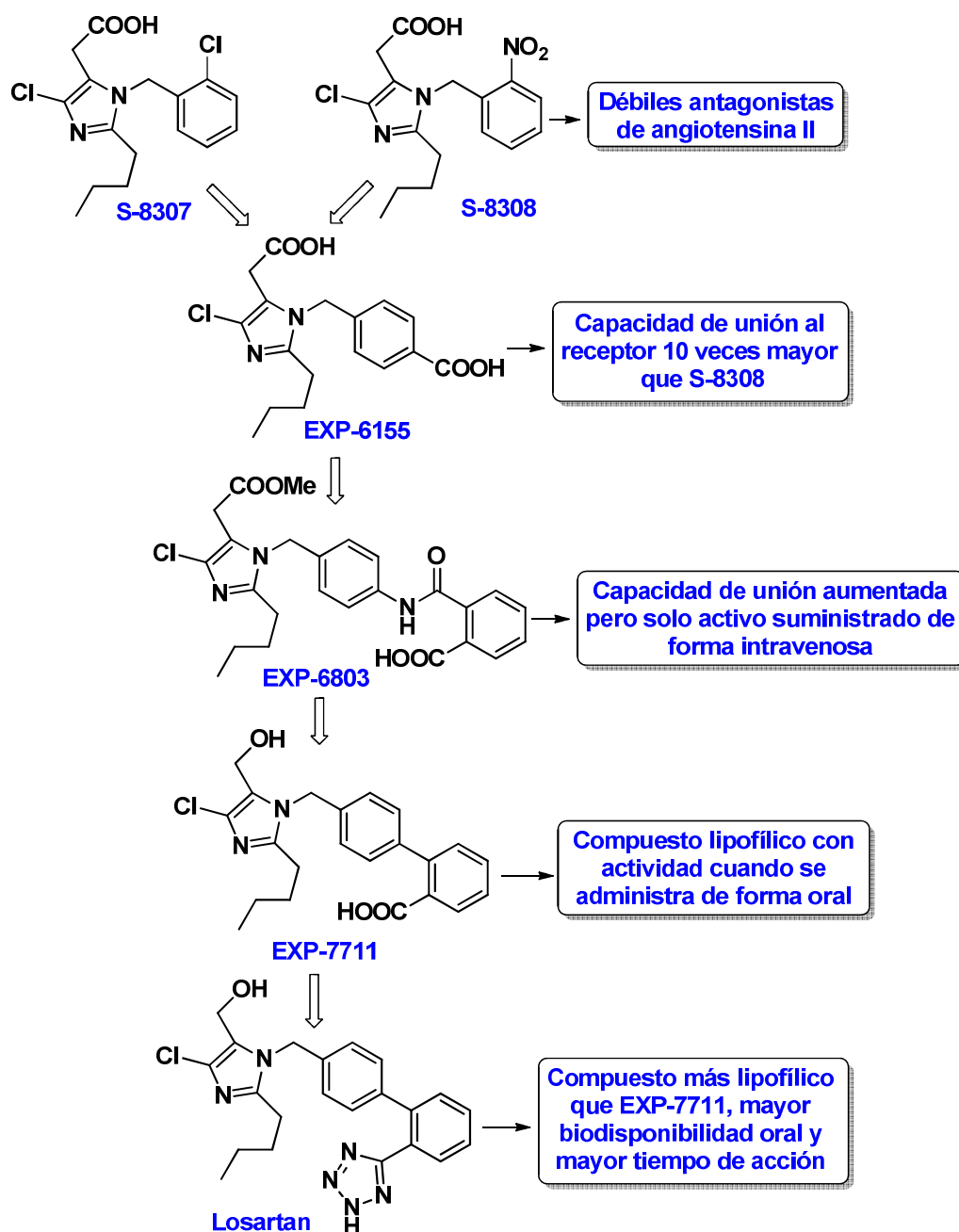
Figura 2.30. Estructuras de la angiotensina II y de la saralasin

En 1982 investigadores de la compañía Takeda descubrieron que los compuestos denominados S-8307 y S-8308 (véase el esquema 2.26), derivados del ácido 5-imidazolacético, eran antagonistas del receptor AT₁, aunque su biodisponibilidad oral era bastante limitada.

Mediante estudios de Resonancia Magnética Nuclear, científicos de la compañía DuPont compararon la estructura de la angiotensina II con las de los compuestos S-8307 y S-8308 y propusieron el cambio de los grupos cloro y nitro de estos dos compuestos por

sendos grupos carboxilo. Este cambio permitiría que las nuevas estructuras se pareciesen más a la de la angiotensina II, que contiene dos residuos ácidos cerca del grupo NH_2 terminal. De acuerdo con esta propuesta se sintetizó el compuesto EXP-6155 y se comprobó que su capacidad de unión al receptor AT_1 era diez veces mayor que el S-8308.

El desarrollo farmacológico llevó a la síntesis del compuesto EXP-6803, en el cual el grupo 4-carboxi se reemplazó por un grupo 2-carboxi-benzamido. Este compuesto tenía una mayor afinidad por el receptor AT_1 pero sólo era activo cuando se administraba de forma intravenosa.



Esquema 2.26

Cuando se reemplazó el grupo 2-carboxi-benzamido por el grupo 2-carboxi-fenilo y el grupo metoxicarbonilo por hidroxilo se obtuvo el compuesto EXP-7711, que tenía una buena actividad cuando se administraba de forma oral, pero tenía menos afinidad por el receptor AT₁.

Cuando el grupo carboxilo de EXP-7711 polar se cambió por un grupo tetrazol, más lipofílico, se obtuvo el compuesto denominado losartan, cuya biodisponibilidad oral y tiempo de acción son mayores que los de la EXP-7711.³⁹

El losartan fue el primer fármaco inhibidor del receptor de angiotensina II y supuso el punto de partida para el desarrollo de otros fármacos bloqueantes de este receptor, razón por la cual a este tipo de fármacos se les conoce como fármacos ARB, del inglés *Angiotensin Receptor Blocker*.

El losartan se desarrolló en 1986 y en 1995 la FDA aprobó su comercialización en Estados Unidos para el tratamiento de la hipertensión.

Se han propuesto modelos para explicar la unión del losartan al receptor AT-1 (véase la figura 2.31).⁴⁰ Así, el losartan interacciona mediante enlaces de hidrógeno entre:

- La Ser109 del dominio TM3 y el hidroxilo del anillo imidazólico.
- La Lys199 del dominio TM5 y el átomo de cloro del anillo imidazólico.
- La Asn295 del dominio TM7 y el nitrógeno del anillo tetrazólico

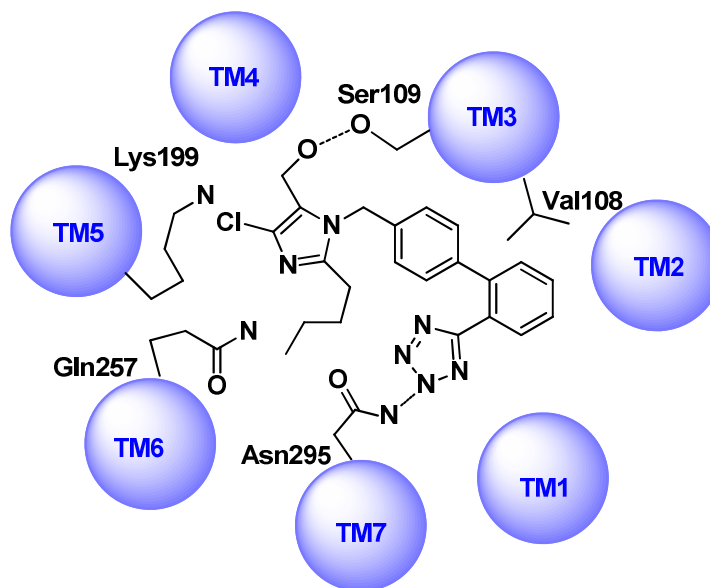


Figura 2.31. Esquema de unión del losartan al receptor GPCR

En la figura 2.32 se indican con líneas de puntos de color rojo los enlaces por puentes de hidrógeno entre el losartan y el receptor AT₁. Los átomos de carbono del ligando están coloreados en azul y los del receptor en verde. En la figura 2.32 sólo se muestran los

³⁹ G. K. Aulakh, R. K. Sodhi, M. Singh. *Life Sci.* **2007**, *81*, 615-639.

⁴⁰ M. A. Bhuiyan, M. Ishiguro, M. Hossain, N. Nakamura, N. Ozaki, S. Miura, T. Nagatomo. *Life Sci.* **2009**, *85*, 136-140.

residuos del receptor implicados en la formación de los puentes de hidrógeno. Para una mayor claridad del dibujo tampoco se muestran los átomos de hidrógeno del losartan.

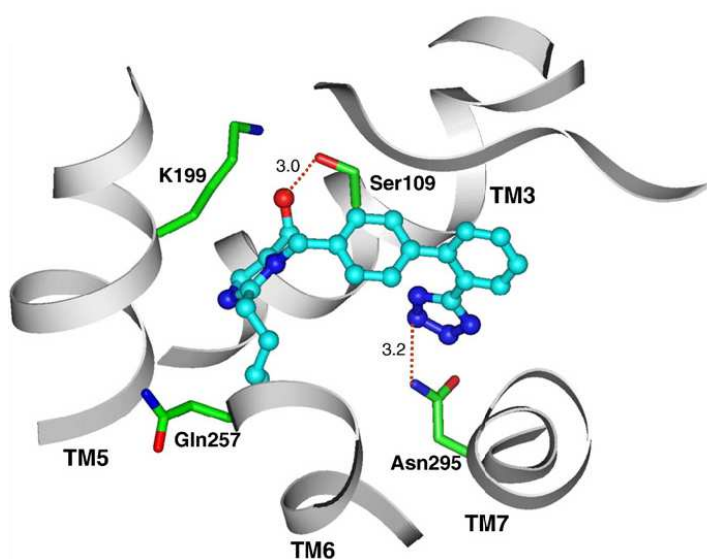
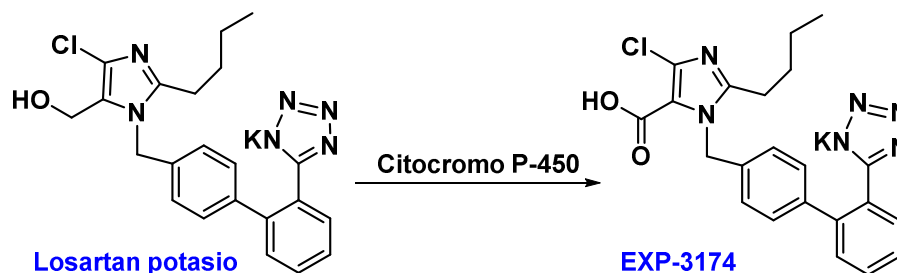


Figura 2.32. Interacciones del losartan con el receptor GPCR

Aproximadamente, un 14% del losartan es metabolizado por el citocromo P-450 al compuesto EXP-3174 (véase el esquema 2.27), que es un antagonista del receptor AT₁ 20 veces más potente que aquél.



Esquema 2.27

Los ARA-II denominados valsartan e irbesartan fueron desarrollados en la década de 1990. El valsartan fue comercializado por Novartis y en su estructura se reemplazó la parte de imidazol que contiene el losartan por valina *N*-acilada (véase la figura 2.33).

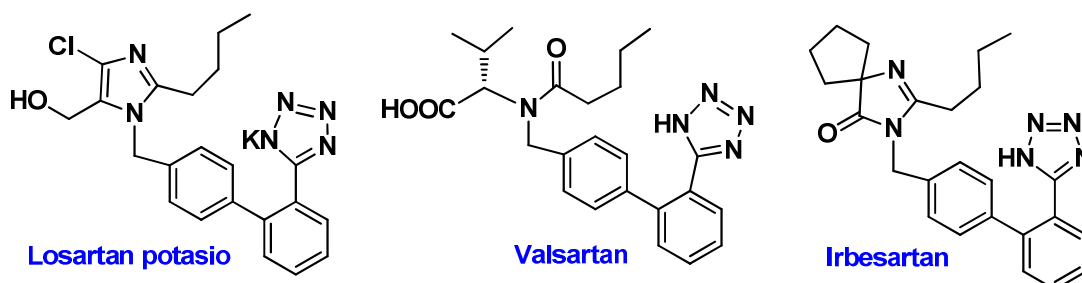


Figura 2.33

En la figura 2.34 se indican las interacciones del valsartan con el receptor T1. Estas interacciones mediante enlace de hidrógeno se establecen entre:

- La Ser109 del dominio TM3 con el grupo carboxilato de la parte de valina.
- La Lys199 del dominio TM5 con el grupo carboxilato de la parte de valina.
- La Asn295 del dominio TM7 con un átomo de nitrógeno del anillo tetrazólico.

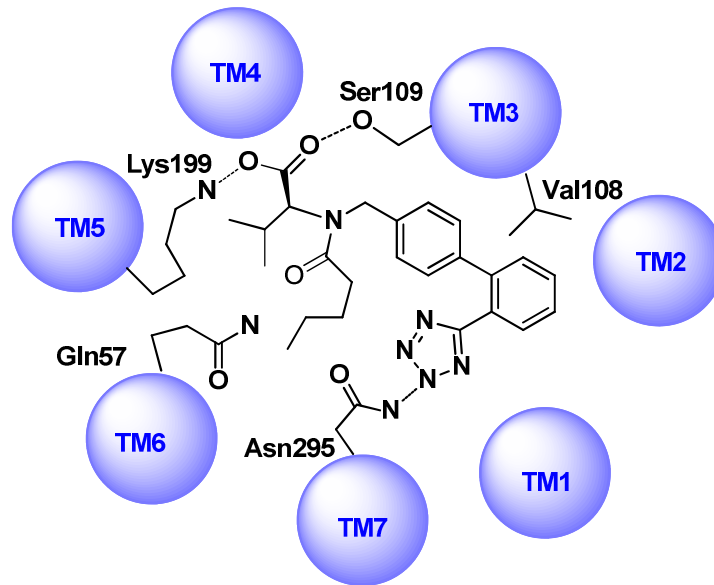


Figura 2.34. Esquema de unión del valsartan al receptor GPCR

En la figura 2.35 se indican con líneas de puntos de color rojo los enlaces por puentes de hidrógeno entre el valsartan y el receptor AT₁. Los átomos de carbono del ligando están coloreados en azul y los del receptor en verde. En la figura 2.35 sólo se muestran los residuos del receptor implicados en la formación de los puentes de hidrógeno. Para una mayor claridad del dibujo, tampoco se muestran los átomos de hidrógeno.

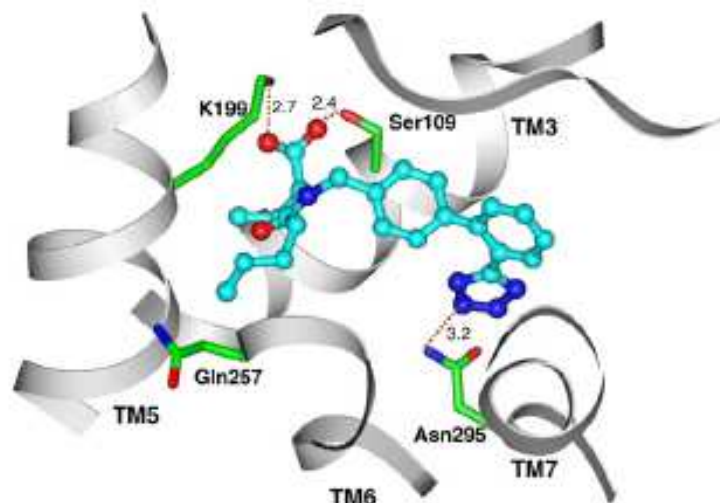


Figura 2.35. Interacciones del valsartan con el receptor GPCR

El telmisartan fue descubierto y desarrollado en 1991 por Boehringer Ingelheim y contiene, entre otras modificaciones estructurales, un grupo carboxilo en lugar del anillo de tetrazol (véase la figura 2.36).

El olmesartan medoxomil fue desarrollado por Sankyo en 1995 y comercializado en 2002. Contiene, entre otras modificaciones estructurales, un grupo hidroxi-isopropilo conectado al anillo imidazólico.

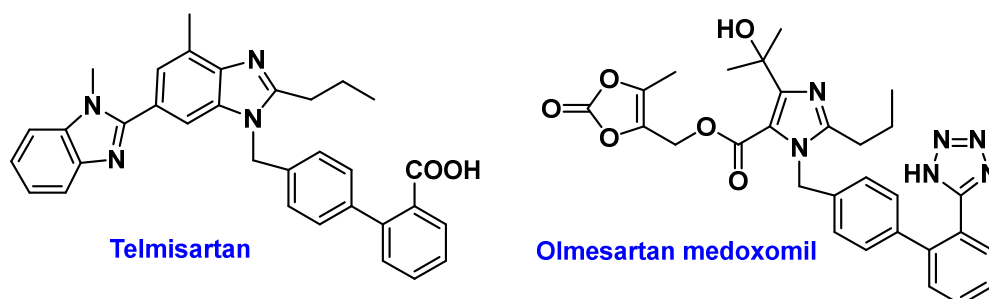


Figura 2.36. Estructuras del telmisartan y del olmesartan medoxomil

El olmesartan es inactivo pero es completamente metabolizado a su forma activa mediante la acción de las esterasas durante la absorción en el tracto intestinal. Los otros ARA-II no tienen metabolitos activos.

A continuación se explican las síntesis del irbesartan, valsartan, losartan, telmisartan y olmesartan medoxomil. Este orden no coincide completamente con el orden de desarrollo y comercialización de los fármacos ARA-II. El orden de explicación de la síntesis se basa en un concepto pedagógico razón por la cual se estudian antes las síntesis menos complejas, tanto desde el punto de vista estructural como mecanístico.

2.15. Síntesis de fármacos ARA-II

2.15.1. Síntesis de irbesartan

El irbesartan es comercializado por la compañía Bristol-Meyers-Squibb con el nombre de Avapro®. El irbesartán tiene una vida media plasmática entre 10 y 16 horas, a diferencia del losartan y del valsartan que tienen una vida media de 2-3 horas y de 6-9 horas, respectivamente.

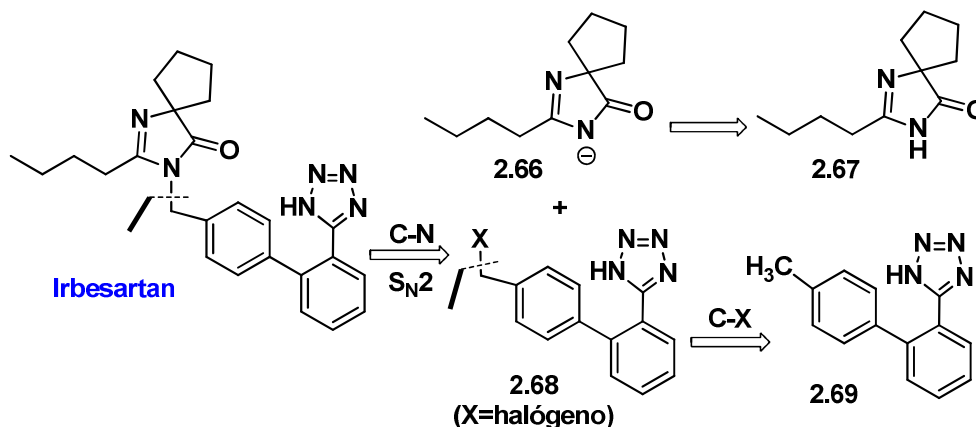
El irbesartán no tiene metabolitos activos y tiende a estar unido a proteínas plasmáticas en un 95% y se biotransforma en el hígado, donde sufre procesos de oxidación (citocromo P450 CYP2C9) y glucuronización.

El medicamento es absorbido con rapidez después de su administración oral. Presenta una biodisponibilidad entre el 60 y 80%. Esta biodisponibilidad es mucho mayor que la del losartán y la del valsartán, que tienen una biodisponibilidad menor del 25%. Después de su administración oral, los niveles plasmáticos del irbesartán alcanzan un máximo de concentración en dos horas.

El irbesartán presenta una semivida de 15-17 h y se elimina en forma de metabolitos inactivos por la bilis (80%) y la orina (20%).

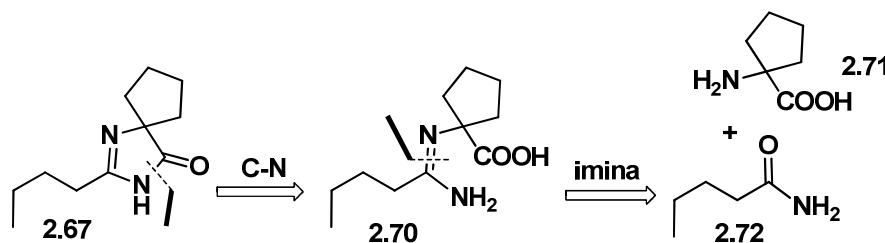
2.15.1.a. Análisis retrosintético

La primera operación retrosintética sobre el irbesartan se basa en una reacción S_N2 y desconecta la parte de imidazolona de la parte bifénlica (esquema 2.28). La desconexión genera el sintón aniónico **2.66**, que deriva de su ácido conjugado (la imidazolona **2.67**), y el sintón bifénlico **2.68** (X= halógeno). El átomo X en el bifenilo **2.68** ocupa una posición bencílica y su desconexión conduce al bifenilo **2.69**. En el sentido sintético el átomo de halógeno se instalará mediante una reacción de halogenación radicalaria bencílica sobre **2.69**.



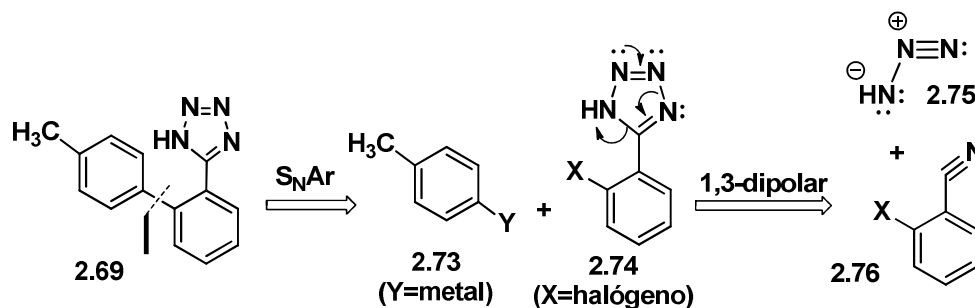
Esquema 2.28

En el esquema 2.29 se describe el análisis retrosintético de la imidazolona **2.67** que comienza con la escisión del enlace de tipo lactámico. Esta operación conduce al iminoaminoácido **2.70**, que por desconexión de la función imina proporciona el aminoácido **2.71** y la pentanamida **2.72**.



Esquema 2.29

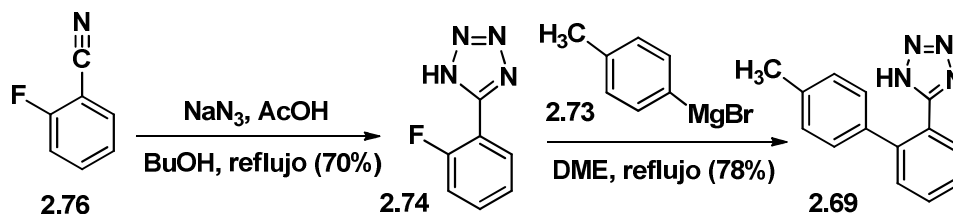
El análisis retrosintético del bifenilo **2.69** se indica en el esquema 2.30 y comienza con la escisión del enlace bifénlico. Esta desconexión se basa en una reacción S_NAr y proporciona el sintón nucleofílico **2.73** (Y=metal) y el sintón electrofílico **2.74** (X=halógeno). La última desconexión corresponde al anillo de tetrazol en el compuesto **2.74**. El proceso de desconexión de enlaces en el anillo heterocíclico se ha indicado mediante flechas, y conduce al sintón betaínico **2.75** (ácido azoico) y al nitrilo **2.76**. En el sentido sintético la construcción del anillo de tetrazol se llevará a cabo mediante una reacción de cicloadición 1,3-dipolar de un equivalente sintético del sintón **2.75** sobre la función nitrilo de **2.76**.



Esquema 2.30

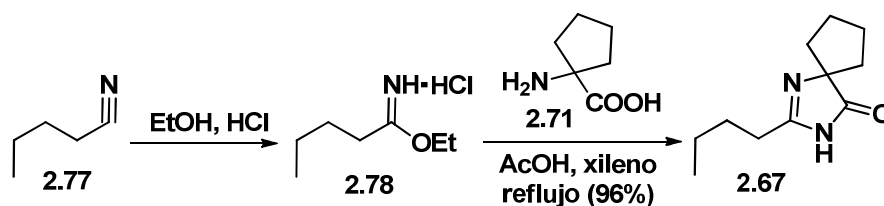
2.15.1.b. Síntesis

La síntesis del bifeníl **2.69** se inicia con la reacción de cicloadición 1,3-dipolar del anión azida al nitrilo **2.76** (esquema 2.31).⁴¹ Esta reacción se lleva a cabo en butanol a reflujo en presencia de 1 equivalente de ácido acético y conduce al fluorofeniltetrazol **2.74** con un rendimiento del 70%. A continuación, la adición S_NAr del bromuro de *p*-tolil magnesio **2.73** al fluorofeniltetrazol **2.74**, en dimetoxietano a reflujo, proporciona el bifeníl **2.69**.⁴²



Esquema 2.31

La síntesis de la parte de imidazolona se describe en el esquema 2.32 y en ella se emplea como equivalente sintético de la pentanamida **2.72** el imidato **2.78**, que se prepara por reacción del pentanonitrilo **2.77** con etanol en presencia de HCl .⁴³ La imidazolona **2.67** se obtiene mediante reacción de ciclodeshidratación entre el imidato **2.78** y el aminoácido **2.71** en xileno a reflujo, en presencia de ácido acético.



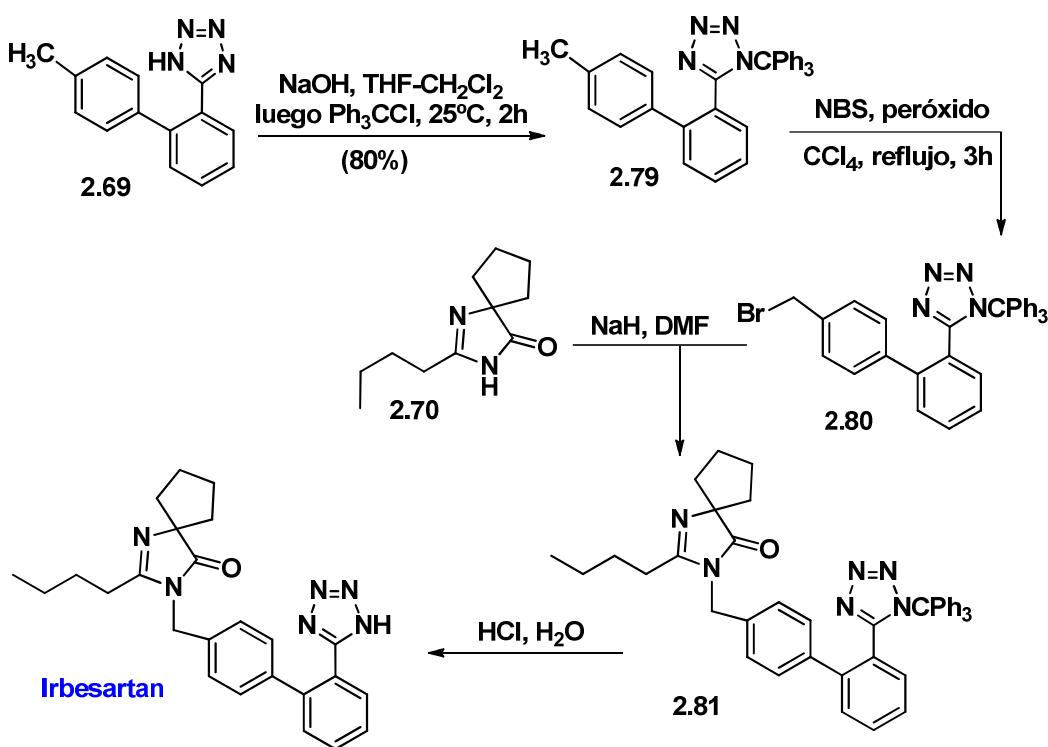
Esquema 2.32

⁴¹ R. K. Russell, W. V. Murray. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 5023-5024. Para síntesis del compuesto **2.76** véase: H. Sun, S. G. DiMagno, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 2720-2725.

⁴² Para una síntesis alternativa véase D. Goubet, P. Meric, J-R. Dormoy, P. Moreau. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 4516-4518.

⁴³ C. A. Bernhart, P. M. Perreaut, B. P. Ferrari, Y. A. Muneaux, J-L. A. Assens, J. Clement, F. Haudricourt, C. F. Muneaux, J. E. Taillades, M-A. Vignal, J. Gougat, P. R. Guiraudou, C. A. Lacour, A. Roccon, C. F. Cazaubon, J-C. Brelihre, G. Le Fur, D. Nisato, *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 3311-3380.

Los últimos pasos en la síntesis del irbesartan se describen en el esquema 2.33.⁴⁴ En primer lugar se procede a la protección del nitrógeno tetrazólico del compuesto **2.69** mediante reacción con cloruro de tritilo. La subsiguiente bromación bencílica con *N*-bromosuccinimida (NBS) en presencia de peróxido de benzoilo conduce al bromobifenilo **2.80**. La unión del bifenilo con la parte de imidazolidona **2.70** se consigue mediante ionización de ésta con NaH seguida de reacción S_N2 con el bromuro bifenílico **2.80**. El producto de esta reacción, compuesto **2.81**, se convierte en irbesartan mediante hidrólisis ácida del grupo tritilo.



Esquema 2.33

2.15.1.c. Cuestiones

- 1) Proponga un mecanismo que explique la formación del tetrazol **2.74**.
- 2) Explique mecanísticamente la formación del compuesto **2.69** (esquema 2.31). ¿Por qué se emplea en esta reacción el 2-fluorofeniltetrazol **2.74**? ¿Funcionaría mejor la reacción con el 2-clorofeniltetrazol, o con el 2-bromofeniltetrazol?
- 3) Explique mecanísticamente la bromación del compuesto **2.79** por reacción con *N*-bromosuccinimida y peróxido de benzoilo.
- 4) Explique mecanísticamente la reacción de *N*-tritolación de **2.69** y la reacción de hidrólisis ácida del grupo tritilo en el compuesto **2.81**. ¿Por qué es necesario proteger el nitrógeno tetrazólico?

⁴⁴ D. J. Carini, J. J. V. Duncia, P. E. Aldrich, A. T. Chiu, A. L. Johnson, M. E. Pierce, W. A. Price, J. B. Santella, G. J. Wells, R. R. Wexler, P. C. Wong, S-E Yoo, P. B. M. W. M. Timmermans. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 2525-2547.

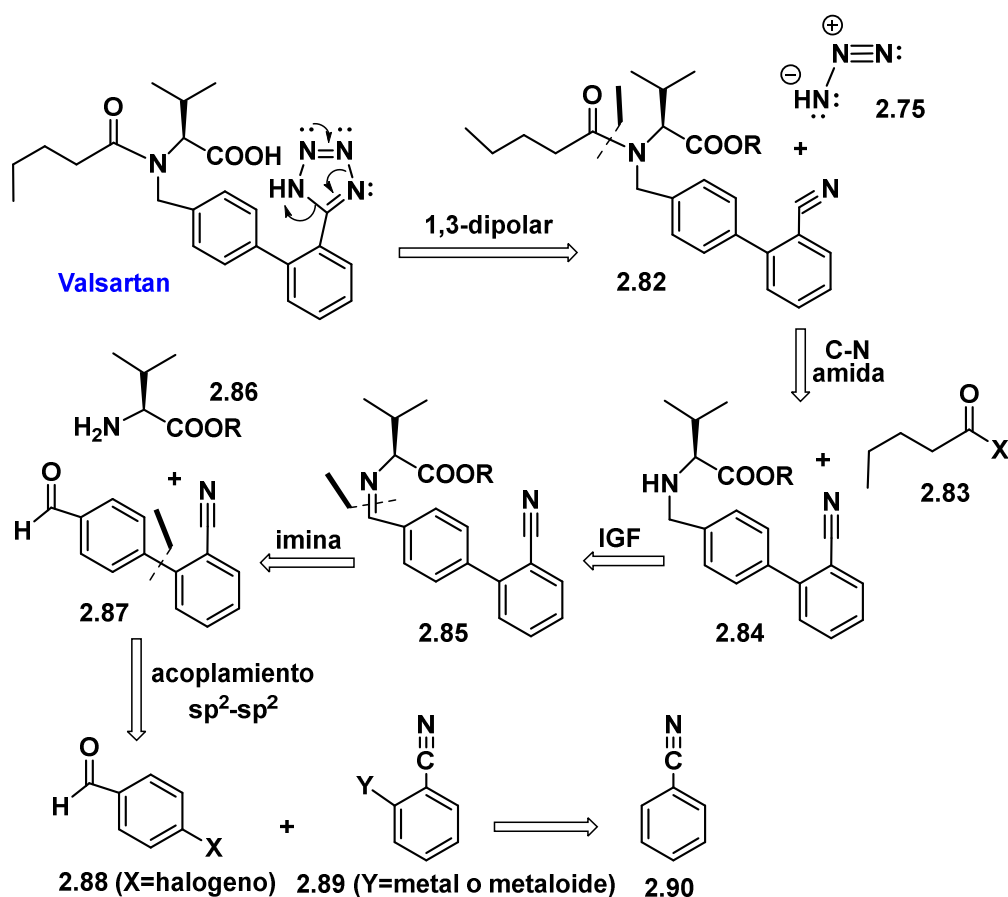
5) Proponga una síntesis para el aminoácido **2.71** a partir de glicina y de 1,4-dibromobutano.

2.15.2. Síntesis de valsartan

El valsartan, comercializado por Novartis con el nombre de Diovan®, es un potente antagonista del receptor AT₁ (IC₅₀ = 1.6 nM). En su estructura la cadena de butilo mimetiza la cadena lateral de Pro⁷ de la angiotensina II (H-Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-OH), mientras que la parte de feniltetrazol mimetiza la Tyr⁴ del octapéptido. El valsartán se absorbe bien, pero de forma muy variable, por vía oral (biodisponibilidad ~23%). Alcanza su concentración máxima al cabo de 1-2 h. Se une en un 95% a proteínas plasmáticas y se elimina por heces (85%) y orina (15%). Su semivida es de 6-9 h.

2.15.2.a. Análisis retrosintético

El análisis retrosintético del valsartan comienza con la desconexión del anillo de tetrazol, que se lleva a cabo de modo similar a lo explicado en el caso del irbesartan. La desconexión conduce al sinton betaínico **2.75** y al nitrilo **2.82** (esquema 2.34).

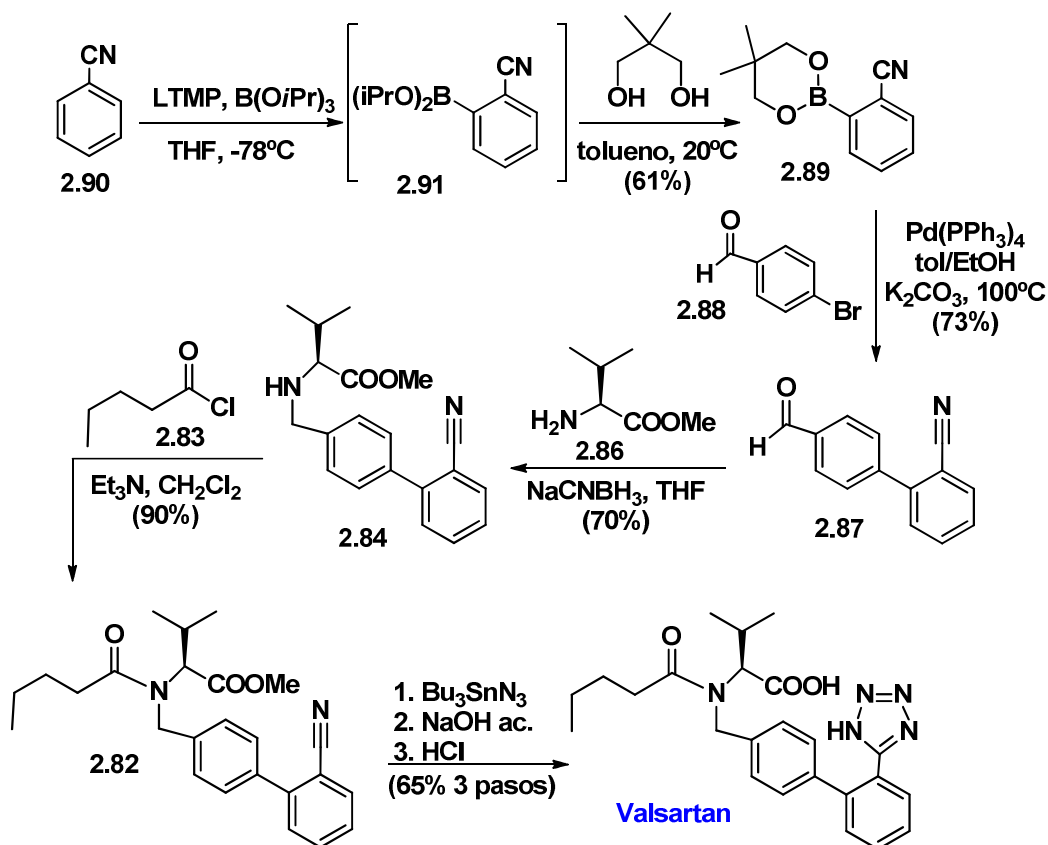


La desconexión del enlace amida en **2.82** proporciona el derivado del ácido pentanoico **2.83** y el nitrilo **2.84** que se transforma en la imina **2.85** por intercambio de grupo funcional. La desconexión del enlace imina en **2.85** proporciona el valinato **2.86** y el

cianoaldehído bifenílico **2.87**. La desconexión del enlace bifenílico se basa en una reacción de acoplamiento sp^2 - sp^2 catalizada por paladio, y conduce al fragmento electrofílico **2.88** (X=halógeno) y al fragmento nucleofílico **2.89** (Y=metal o metaloide), que deriva del benzonitrilo **2.90**.

2.15.2.b. Síntesis

La síntesis del valsartan comienza con la reacción de metalación del benzonitrilo **2.90** (esquema 2.35). La metalación del benzonitrilo se lleva a cabo con la base 2,2,6,6-tetrametilpiperiduro de litio (LTMP) en presencia de borato de isopropilo. En estas condiciones se genera el borato **2.91** por *orto*-litiación seguida de transmetalación. El borato **2.91** no se aísla como tal, sino que se convierte en el borato **2.89** por transesterificación con 2,2-dimetil-1,3-propanodiol.⁴⁵ El borato cíclico **2.89** es más estable, no es higroscópico y es más fácil de caracterizar que el borato de isopropilo, lo que explica el por qué de la reacción de transesterificación.



Esquema 2.35

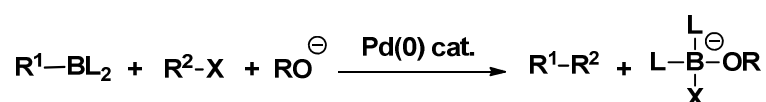
El compuesto bifenílico **2.87** se sintetiza mediante acoplamiento de Suzuki entre el borato **2.89** y el *p*-bromobenzaldehído **2.88**. Esta reacción se lleva a cabo con carbonato de potasio en una mezcla tolueno/etanol y en presencia de cantidades catalíticas de Pd(PPh₃)₄. La reacción proporciona el cianoaldehído bifenílico **2.87**, el cual se convierte en el cianoaminoéster **2.84** mediante aminación reductora con valinato de metilo **2.86** en

⁴⁵ J. Kristensen, M. Lysen, P. Vedsø, M. Begtrup. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1435-1437.

presencia de NaCNBH₃. La amidación de **2.84** con cloruro de pentanoilo conduce a la amida **2.82**, que se convierte en valsartan mediante reacción de cicloadición 1,3-dipolar con tributilestanil azida seguida de tratamiento básico y acidificación.⁴⁶

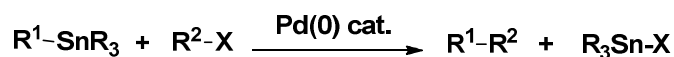
2.15.2.c. Cuestiones

1) Se denomina acoplamiento de Suzuki a la reacción de organoboranos, ácidos organobóricos y ésteres borónicos con haluros o triflatos de vinilo o arilo, catalizada por complejos de paladio(0) (esquema 2.36).



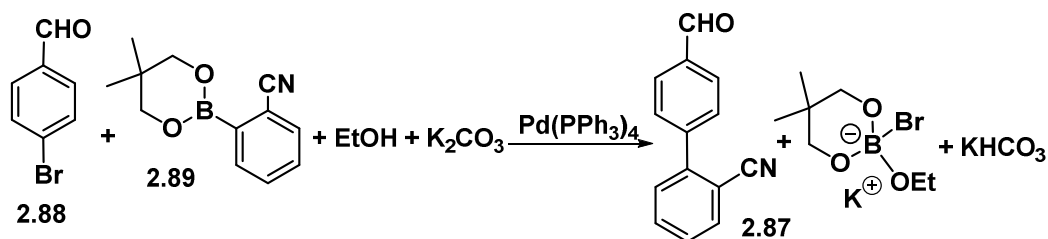
Esquema 2.36

El acoplamiento de Stille es otro método también muy empleado en síntesis orgánica para la formación de enlaces *Csp*²-*Csp*². En esta reacción se acoplan reactivos orgánicos de estaño(IV) (estannanos) con haluros o sulfonatos orgánicos en presencia de cantidades catalíticas de complejos de Pd(0) (esquema 2.37).



Esquema 2.37

La reacción ajustada para la síntesis del bifenilo **2.87** mediante reacción de acoplamiento de Suzuki se da en el esquema 2.38.

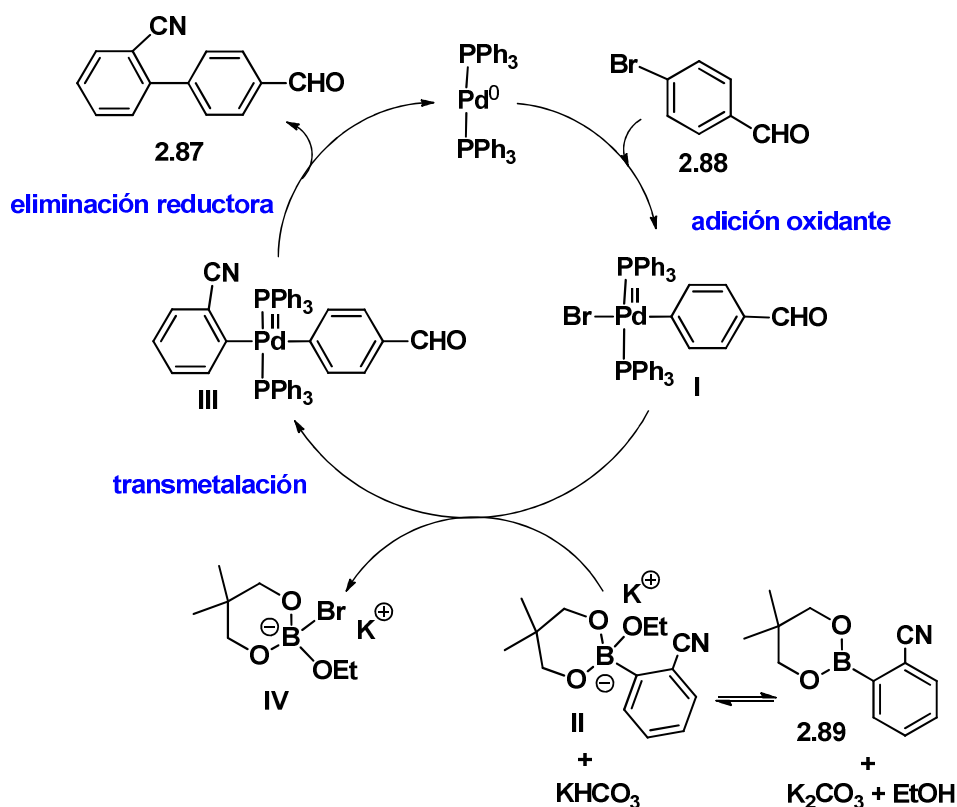


Esquema 2.38

El ciclo catalítico que explica la reacción de Suzuki entre el *p*-bromobenzaldehído **2.88** y el borato **2.89** se describe en el esquema 2.39. El ciclo catalítico se inicia con la formación del intermedio **I** por reacción de inserción oxidante del *p*-bromobenzaldehído **2.88** al complejo de paladio(0) (Ph₃P)₂Pd, que está coordinativamente insaturado.

Por otro lado, la activación del borato **2.89** por reacción con el anión etóxido, forma el borato **II**, que es la especie nucleofílica que participa en el proceso de transmetalación. En esta reacción se forma el complejo **III** junto con el borato **IV**. Por último, la etapa de eliminación reductora forma el producto de acoplamiento **2.87** y regenera el catalizador.

⁴⁶ P. Bühlmayer, P. Furet, I. Criscione, M. de Gasparo, S. Whitebread, T. Schmidlin, R. Lattmann, Jeanette Wood. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, *4*, 29-34.



Esquema 2.39

¿Qué ventajas ofrece, desde el punto de vista de la toxicidad de los reactivos y productos, el empleo del acoplamiento de Suzuki sobre el acoplamiento de Stille?

- 2) Explique el mecanismo de la reacción de aminación reductiva empleada en la preparación del compuesto **2.84**.
- 3) Explique mecanísticamente la reacción de formación del anillo de tetrazol con Bu_3SnN_3 .

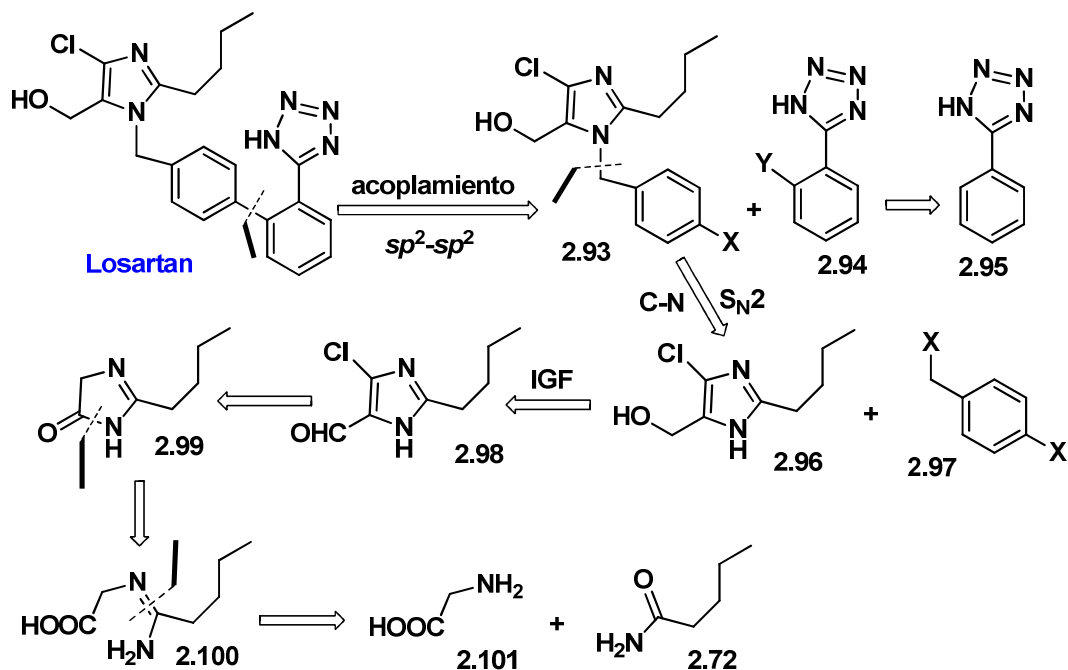
2.15.3. Síntesis de losartan

El losartan se administra en forma de sal potásica, a fin de aumentar su disponibilidad oral. El losartán se absorbe bien por vía oral, pero sufre un importante efecto de primer paso hepático, por lo que su biodisponibilidad es sólo del 33%. Alcanza su concentración máxima al cabo de 1 h. Se une en un 99% a proteínas plasmáticas y se biotransforma rápidamente en el hígado por el citocromo P450 (CYP 3A4 y CYP 2C9). El 14% de la dosis administrada se convierte en un metabolito activo, el E-3174 que alcanza su concentración máxima al cabo de 2-4 horas y presenta un aclaramiento renal más lento (0,4 frente a 1,1 ml/s) y una semivida más prolongada (9 h) que el losartán, por lo que es la causa de muchas de las acciones de éste. El losartán se elimina por vía biliar (65% en heces) y por secreción tubular renal (35%), aunque menos del 5% se encuentra de forma inalterada en orina.

2.15.3.a. Análisis retrosintético

La retrosíntesis del losartan comienza con la desconexión del sistema bifénilico (esquema 2.40). En el sentido sintético el acoplamiento sp^2 - sp^2 se llevará a cabo mediante

una reacción catalizada por paladio(0) que requerirá del componente electrofílico **2.93** (X=halógeno) y del componente nucleofílico **2.94** (Y=metal o metaloide), que se sintetizará a partir del feniltetrazol **2.95**.



Esquema 2.40

El componente electrofílico **2.93**, necesario para la proyectada reacción de acoplamiento sp^2-sp^2 , se desconecta en el enlace bencílico al imidazol **2.96** y al dihaluro bencílico **2.97**. El aumento del estado de oxidación de la función de **2.96** genera el aldehído **2.98**, que se obtendrá a partir de la imidazolona **2.99**. Este compuesto se desconecta al aminoácido glicina **2.101** y a la propanamida **2.72**.

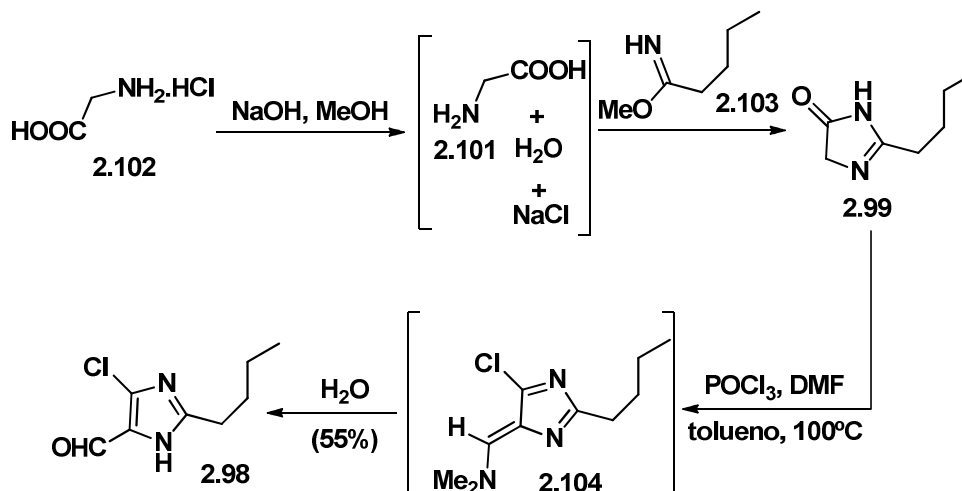
2.15.3.b. Síntesis

Para la síntesis del imidazolcarbaldehído **2.98** se eligen como materiales de partida el clorhidrato de glicina **2.102** y el imidato **2.103** (esquema 2.41).⁴⁷ Así, la reacción del clorhidrato **2.102** con 1 equivalente de NaOH en metanol genera la glicina **2.101**, a la que se le añade el imidato **2.103** disuelto en tolueno. Después de 3 horas de agitación a temperatura ambiente se neutraliza el pH y se obtiene la imidazolona **2.99** con un rendimiento del 90%.

La reacción de la imidazolona **2.99** con POCl_3 y *N,N*-dimetilformamida (DMF) en tolueno a 80°C durante 3 horas proporciona, después del procesado acuoso, el imidazol-clorocarbaldehído **2.98** con un rendimiento del 55%. Este rendimiento se puede aumentar hasta el 95% mediante una conversión *one pot* que se lleva a cabo por adición de una disolución metabólica de NaOH (1 equivalente) al clorhidrato **2.102**, seguida de adición del imidato **2.103** disuelto en tolueno, agitación durante 3 horas a temperatura ambiente,

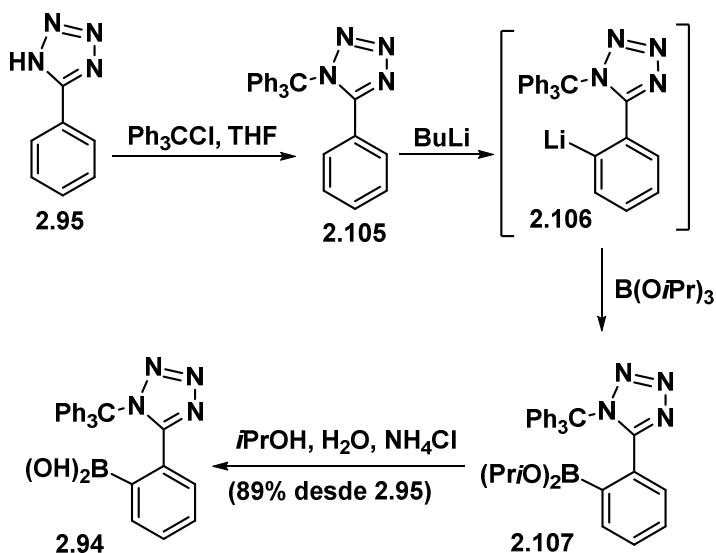
⁴⁷ G. J. Griffiths, M. B. Hauck, R. Imwinkelried, J. Kohr, C. A. Roten, G. C. Stucky, J. Gosteli. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8084-8089.

ajuste del pH a 7, eliminación mediante destilación del metanol y del agua, adición de POCl_3 y DMF a la suspensión resultante del proceso de destilación, calentamiento 2 horas a 100°C y luego adición de la mezcla de reacción sobre agua.



Esquema 2.41

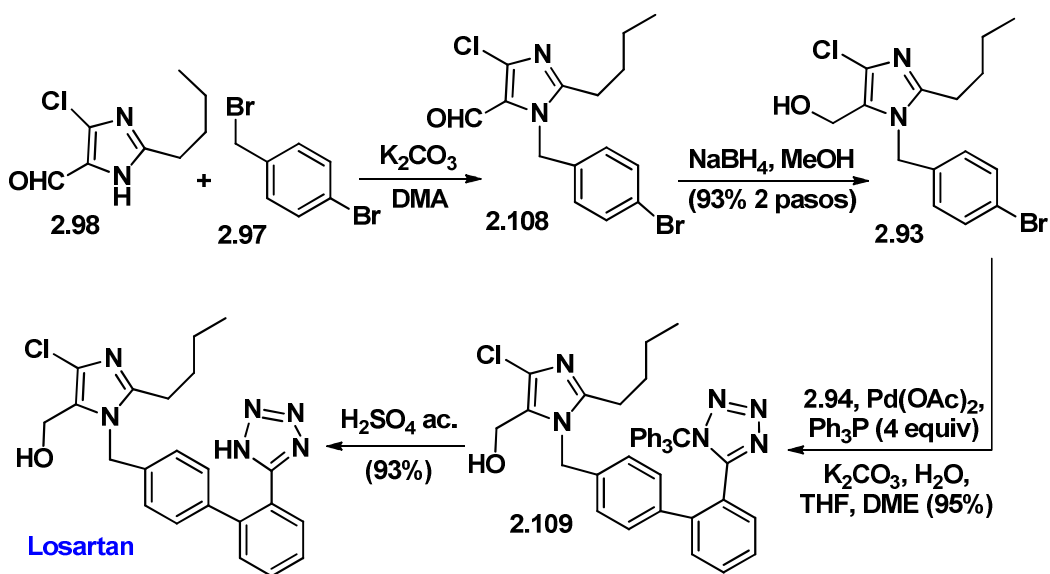
Para la síntesis del sistema bifenílico se elige la reacción de Suzuki. El componente nucleofílico para esta reacción se sintetiza a partir del feniltetrazol **2.95** del siguiente modo. En primer lugar se protege el nitrógeno ácido del anillo de tetrazol mediante tritilación. Este proceso es necesario porque de lo contrario el anillo de tetrazol envenena el catalizador de paladio que se emplea en la reacción de acoplamiento (esquema 2.42). La mezcla de tritilación se filtra y el filtrado se trata con BuLi para destruir el HCl, el H_2O y el exceso de TrCl.



Esquema 2.42

La formación del color rojo del anión trifenilmetilo es indicativo de la destrucción del agua y del HCl.⁴⁸ Después de este proceso se añade más BuLi (1.05 equivalentes) para provocar la *orto*-litiación del anillo de fenilo. La adición de borato de triisopropilo a la reacción genera el borato **2.107**. Este borato estéricamente voluminoso impide la formación del ácido diarilborínico, que se forma cuando el organolítico se hace reaccionar con borato de trimetilo. La hidrólisis ácida del borato **2.107**, con isopropanol como cosolvente, conduce al ácido borínico **2.94**.

En el esquema 2.43 se indican los últimos pasos en la síntesis del losartan. El imidazol-clorocarbaldehído **2.98** se hace reaccionar con el bromuro de *p*-bromobencilo **2.97** en presencia de carbonato potásico en *N,N*-dimetilacetamida (DMA). La adición de NaBH₄ a la mezcla de reacción reduce la función aldehído y permite la obtención del compuesto **2.93**.



Esquema 2.43

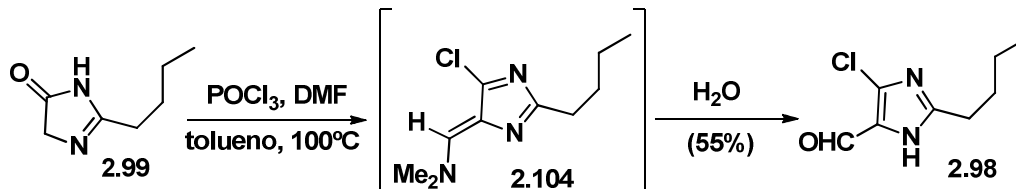
Para el acoplamiento de Suzuki entre **2.93** y **2.94** se utiliza como catalizador Pd(OAc)₂. El estado de oxidación del paladio en este compuesto es paladio(II) y para conseguir la reducción *in situ* a paladio(0) se disuelve el Pd(OAc)₂ en una mezcla THF/DME (1,2-dimetoxietano) y se añaden 4 equivalentes de trifenilfosfina. Después de la reducción del diacetato de paladio se añade el ácido borónico **2.94** y luego agua (2.3 equivalentes). Después se añade el carbonato potásico y luego el bromuro **2.93** y la mezcla resultante se calienta a 80°C durante 6 horas. En estas condiciones se obtiene el producto de acoplamiento **2.109** con un rendimiento del 93%. Para eliminar las trazas de paladio(0) que puedan contaminar al compuesto **2.109** se añade tributilfosfina a la fase orgánica, después de la extracción acuosa. De esta manera se estabiliza el paladio(0) en la disolución permitiendo la obtención del tritil-losartan **2.109** con menos de 50 ppm de paladio

⁴⁸ R. D. Larsen, A. O. King, C. Y. Chen, E. G. Corley, B. S. Foster, F. E. Roberts, C. Yang, D. R. Lieberman, R. A. Reamer, D. M. Tschäen, T. R. Verhoeven, Paul J. Reider, Y. S. Lo, L. T. Romano, A. S. Brookes, D. Meloni, J. R. Moore, J. F. Arnett. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6391-6394.

elemental. La hidrólisis ácida del compuesto **2.109** provoca la eliminación del tritilo y proporciona el losartan.

2.15.3.c. Cuestiones

1) Proponga un mecanismo que explique la formación del imidazol **2.98** a partir de la imidazolona **2.99**.



Esquema 2.44

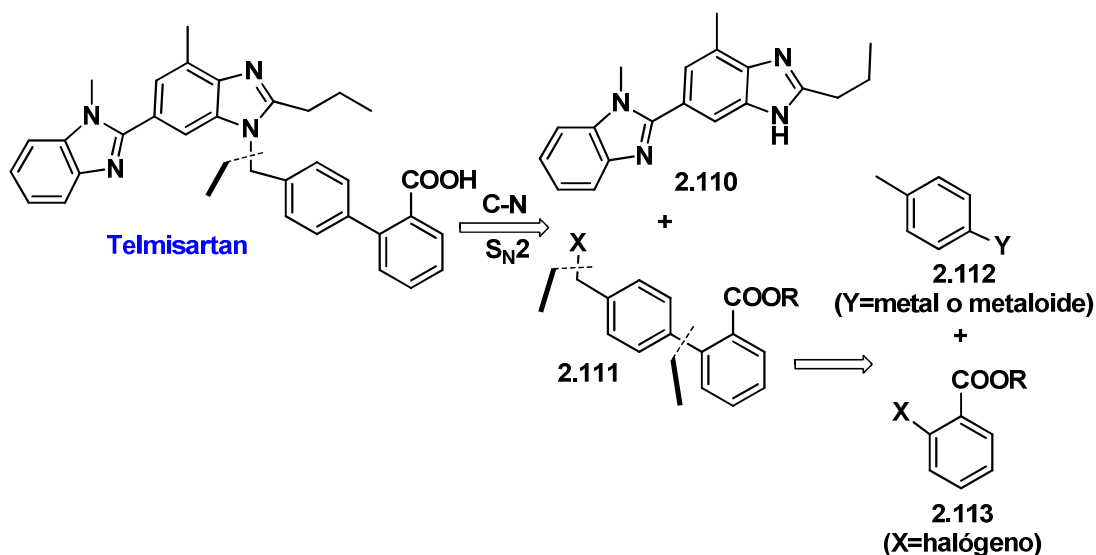
2) Explique mecanísticamente la reacción de acoplamiento de Suzuki entre el bromuro **2.93** y el ácido borónico **2.94**. ¿Cómo se produce la reducción del Pd(OAc)₂ mediante reacción con trifenilfosfina?

2.15.4. Síntesis de telmisartan

El telmisartan (Micardis®), al contrario que el irbesartan, el valsartan y el losartan, no contiene en su estructura la unidad de feniltetrazol. El telmisartán se absorbe rápidamente por vía oral (biodisponibilidad = 43%) y alcanza su concentración máxima al cabo de 0,5-1 h. Se une en un 99% a proteínas plasmáticas y se biotransforma en el hígado en metabolitos inactivos.

2.15.4.a. Análisis retrosintético

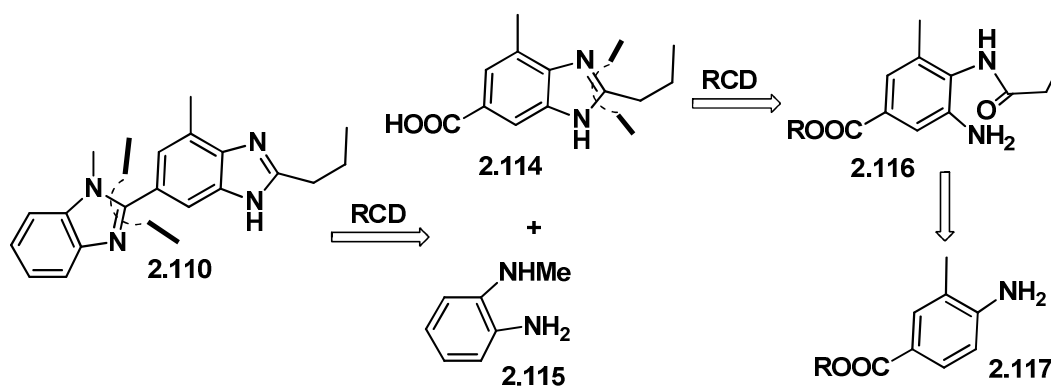
El análisis retrosintético del telmisartan se inicia con la desconexión del enlace C-N bencílico (esquema 2.45).



Esquema 2.45

Esta operación genera el fragmento de bibenzoimidazol **2.110** y el compuesto bifenílico **2.111**. Este intermedio se obtendrá mediante una reacción de acoplamiento sp^2 - sp^2 entre el componente nucleofílico **2.112** (Y=metal o metaloide) y el componente electrofílico **2.113** (X=halógeno), seguida de halogenación radicalaria bencílica.

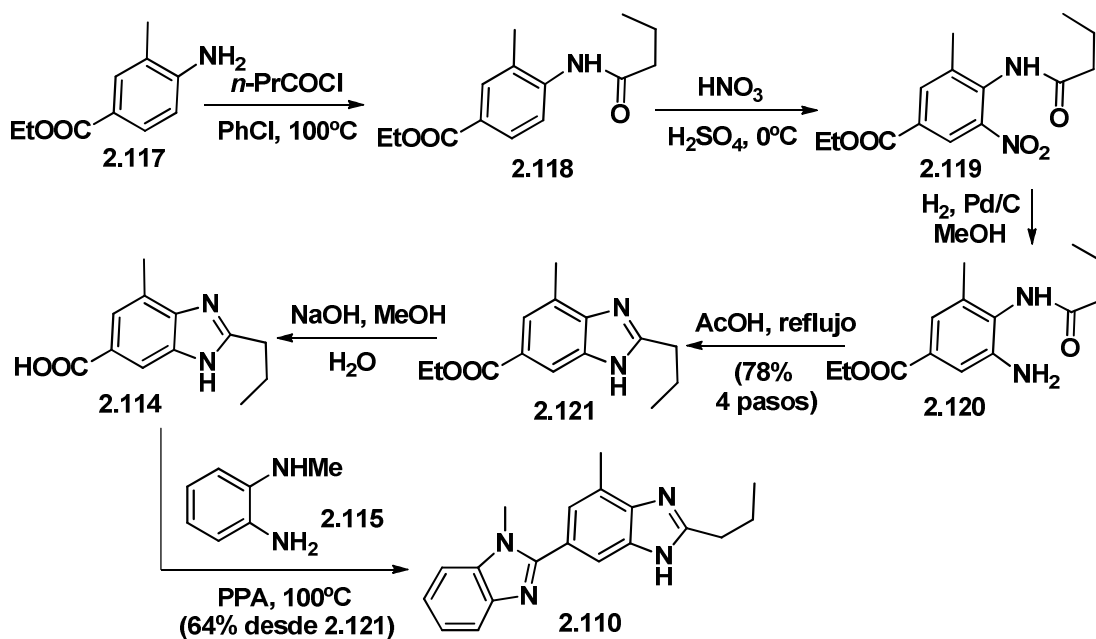
En el esquema 2.46 se describe el análisis retrosintético del bibenzoimidazol **2.110** que comienza con la desconexión del fragmento de metilbenzoimidazol. La operación de desconexión se ha denominado RCD de RetroCicloDeshidratación. En el sentido sintético el compuesto **2.110** se sintetizará mediante la ciclodeshidratación entre el ácido **2.114** y la *N*-metil-*o*-fenilendiamina **2.115**. La aplicación de una estrategia RCD en el compuesto **2.114** conduce a la aminoamida **2.116** que se sintetizará a partir del 3-metil-4-aminobenzoato **2.117**.



Esquema 2.46

2.15.4.b. Síntesis

La síntesis del bibenzoimidazol **2.110** se inicia con la conversión del 3-metil-4-aminobenzoato de metilo **2.117** en la amida **2.118** (esquema 2.47).

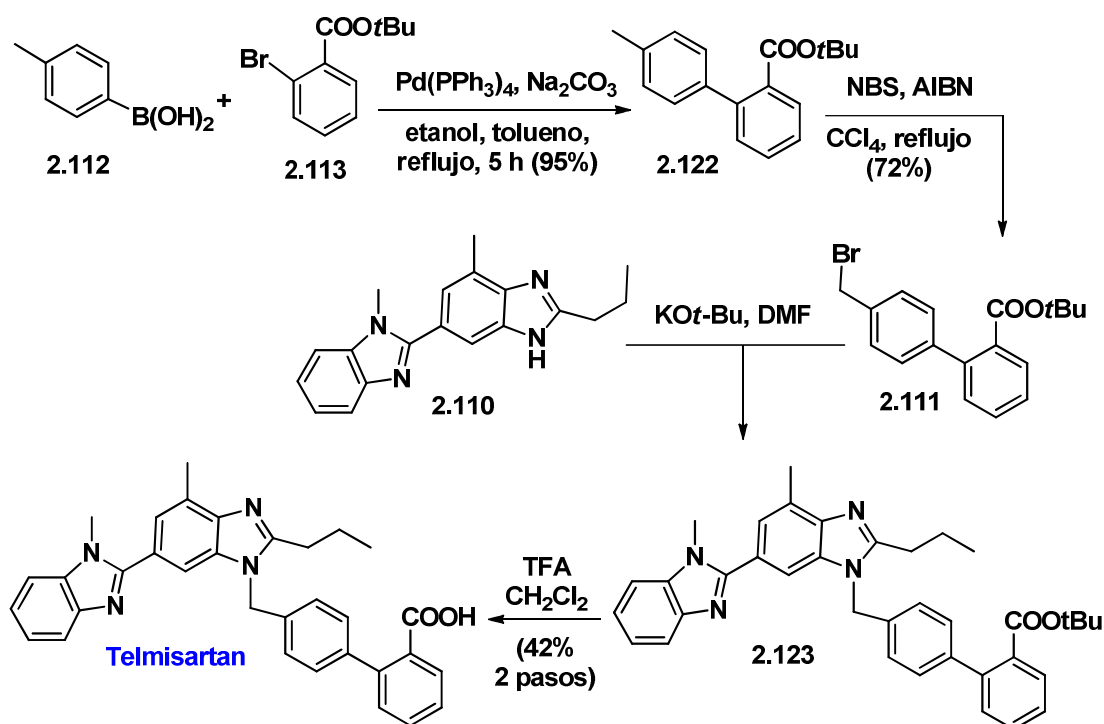


Esquema 2.47

La reacción de nitración S_EAr de **2.118** conduce al nitroderivado **2.119**, que se reduce al aminoderivado **2.120** mediante hidrogenación del grupo nitro. La reacción de ciclodeshidratación de **2.120**, mediante calentamiento en acético a reflujo, proporciona el ester benzoimidazólico **2.121**, que por saponificación se convierte en el ácido **2.114**. Cuando este compuesto se calienta con la *N*-metil-*o*-fenilendiamina **2.115**, a 100°C en presencia de ácido polifosfórico (PPA), se obtiene el bibenzoilo.

Los pasos finales en la síntesis del telmisartan se indican en el esquema 2.48. El sistema bifenílico se sintetiza mediante reacción de acoplamiento de Suzuki entre el ácido *p*-tolilborónico **2.112** y el 2-bromobenzoato de *t*-butilo **2.113**. Esta reacción proporciona el bifénilo **2.122** que por bromación radicalaria con *N*-bromosuccinimida en presencia de 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) (azo-bis-isobutironitrilo, AIBN) se transforma en el bromuro bifenílico **2.111**.

La unión entre el fragmento bifenílico **2.111** y el fragmento bibenzoimidazólico se consigue mediante reacción S_N2 . Así, la ionización de **2.110** *t*-butóxido de potasio genera la correspondiente base conjugada que provoca el desplazamiento del bromuro en el compuesto **2.111** y proporciona el éster *t*-butílico **2.123**. Este compuesto se transforma en el telmisartan mediante tratamiento con ácido trifluoroacético (TFA).



2.15.4.c. Cuestiones

- 1) ¿Por qué la reacción de nitración S_EAr de **2.118** es regioselectiva?
- 2) Proponga un mecanismo que explique la formación del compuesto **2.121** a partir de **2.120** (esquema 2.47).
- 3) Explique mecanísticamente la formación de **2.122** mediante acoplamiento de Suzuki entre el ácido fenilborónico **2.112** y el bromobenzoato **2.113**.

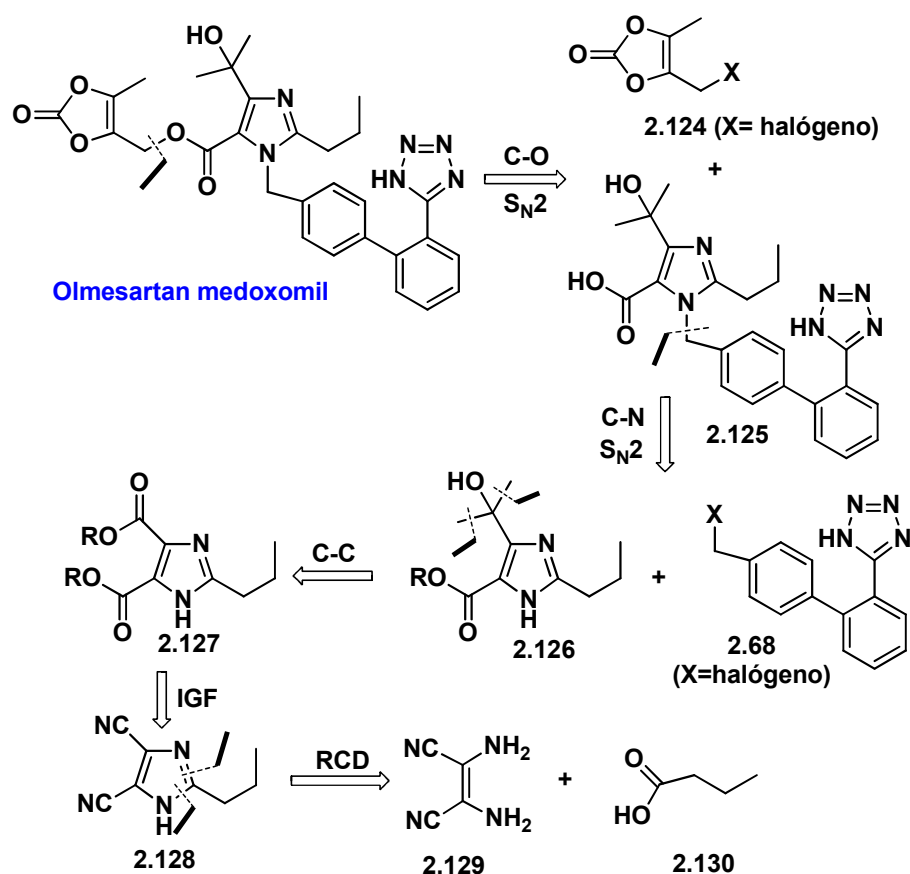
- 4) Explique mecanísticamente la bromación radicalaria de **2.122** por reacción con *N*-bromosuccinimida y azo-bis-isobutironitrilo (AIBN).
- 5) Proponga un mecanismo que explique la formación del compuesto **2.110** mediante ciclodeshidratación de **2.114** y **2.115** con ácido polifosfórico.

2.15.5. Síntesis de olmesartan medoxomil

El olmesartan medoxomil (Ixia®) fue desarrollado por la empresa Sankyo para el tratamiento de la hipertensión arterial.⁴⁹ El olmesartán medoxomil es un profármaco que en la pared intestinal sufre una rápida desesterificación y se convierte en su metabolito activo, el olmesartán. Presenta una biodisponibilidad oral del 25%, y alcanza por esta vía su concentración máxima al cabo de 2 h. Se une en un 99% a proteínas plasmáticas, se excreta sin biotransformar por vía biliar (50-65%) y renal (35-50%) y presenta una semivida de unas 14 h.

2.15.5.a. Análisis retrosintético

La retrosíntesis del olmesartan medoxomil se inicia con la desconexión de la parte de dioxolona (véase el esquema 2.49).



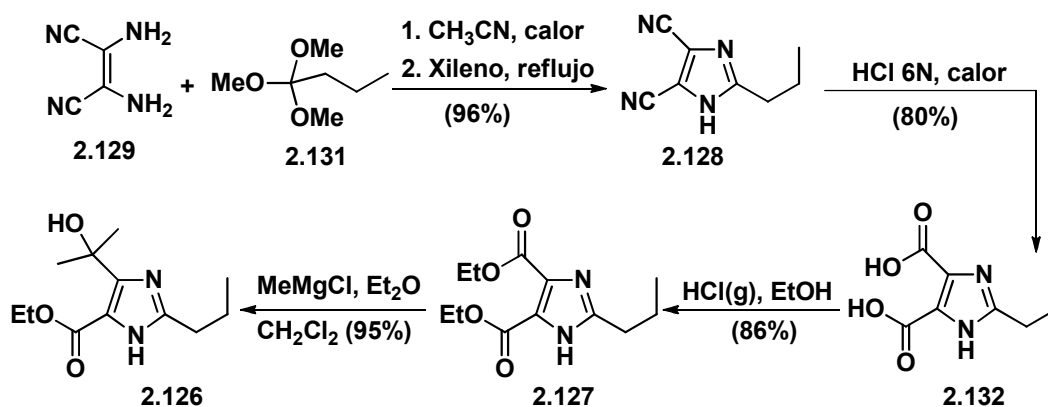
Esquema 2.49

⁴⁹ J. Li, K.-C. Liu. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, **2004**, *4*, 207-233.

La desconexión de la parte de dioxolona escinde un enlace C-O, que en el proceso de síntesis se creará mediante una reacción S_N2 entre el derivado de dioxolona **2.124** y el ácido **2.125**. Este intermedio se desconecta en el enlace C-N para dar el imidazol **2.126** y el tetrazol bifenílico **2.68**. La función de alcohol terciario que contiene el compuesto **2.126** se obtendrá del imidazol-diéster **2.127** que se convierte en el imidazol-dicarbonitrilo **2.128** mediante una doble operación de intercambio de las funciones éster por funciones nitrilo. La última operación retrosintética es una RCD (RetroCicloDeshidratación) que desconecta el compuesto **2.128** al 2,3-diaminomaleonitrilo **2.129** y al ácido butanoico **2.130**.

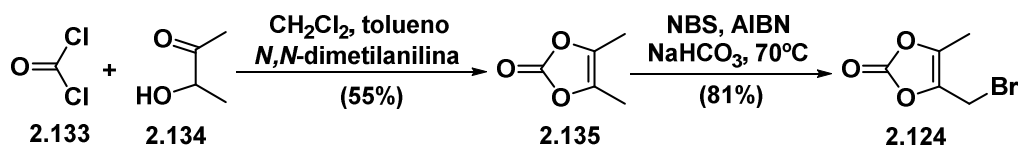
2.15.5.b. Síntesis

La síntesis del olmesartan se inicia con la preparación del 2-propil-1*H*-imidazol-4,5-dicarbonitrilo **2.128** obtenido mediante ciclocondensación entre el 2,3-diaminomaleonitrilo **2.129** y el ortobutirato de trimetilo **2.131**, que ejerce el papel de equivalente sintético del ácido butanoico (esquema 2.50). La reacción de **2.128** con ácido clorhídrico provoca la hidrólisis de las funciones nitrilo y la formación del diácido **2.132**, que se convierte en el diéster **2.127** mediante esterificación. La reacción del diéster con cloruro de metilmagnesio, en una mezcla de Et_2O/CH_2Cl_2 , proporciona el alcohol imidazólico **2.126**.



Esquema 2.50

En el esquema 2.51 se indica la síntesis del compuesto dioxolánico **2.124**. Así, la reacción de la 3-hidroxiбутан-2-ona **2.134** con fosgeno forma la 4,5-dimetil-1,3-dioxol-2-ona **2.135**⁵⁰ que se convierte en la bromodioxolanona **2.124** mediante halogenación radicalaria con *N*-bromosuccinimida (NBS) en presencia del iniciador radicalario azobisisobutironitrilo (AIBN).⁵¹

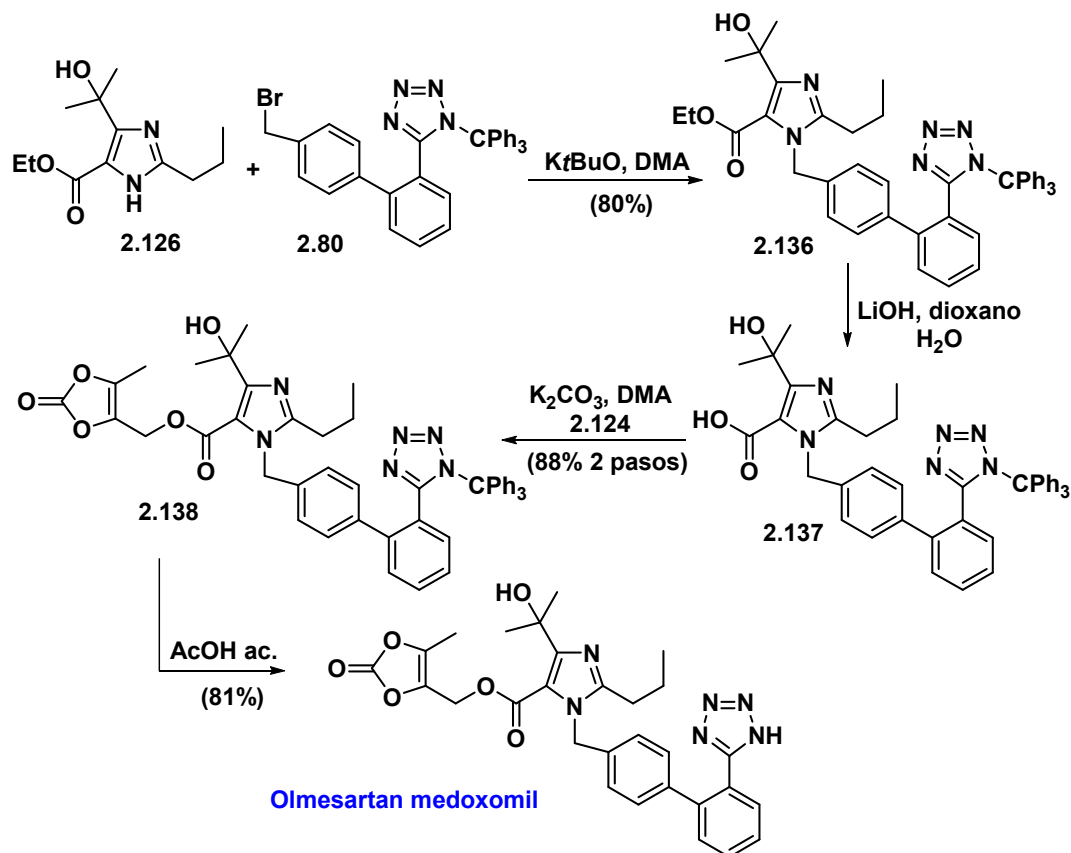


Esquema 2.51

⁵⁰ E. R. Squibb and Sons, Inc. Patente US6117885A1, 2000.

⁵¹ F. Sakamoto, S. Ikeda, G. Tsukamoto, G. *Chem. Pharm. Bull.* 1984, 32, 2241-2248.

Los pasos finales en la síntesis del olmesartan se indican en el esquema 2.52. El proceso se inicia con el acoplamiento S_N2 entre el alcohol imidazólico **2.126** y tetrazol bifenílico **2.80** (para la síntesis de este compuesto véase el esquema 2.33).



Esquema 2.52

La síntesis de **2.136** se lleva a cabo ionizando el anillo imidazólico con *t*-butóxido de potasio en DMA (*N,N*-dimetilacetamida) y proporciona el éster **2.136** que por saponificación se convierte en el ácido **2.137**. La unión del fragmento dioxolánico se consigue mediante reacción S_N2 del correspondiente carboxilato derivado del ácido **2.137** con la bromodioxolanona **2.124**. El producto de esta reacción, compuesto **2.138**, se convierte en olmesartan medoxomil mediante *N*-destritilación con ácido acético acuoso.

2.15.5.c. Cuestiones

- 1) Explique mecanísticamente la formación del 2-propil-1*H*-imidazol-4,5-dicarbonitrilo **2.128**.
- 2) Proponga una explicación para la regioselectividad en la adición del cloruro de metilmagnesio al compuesto **2.127**.
- 3) Explique mecanísticamente la formación de la 4,5-dimetil-1,3-dioxolan-2-ona **2.135**.
- 4) Explique mecanísticamente la formación de la 4-(bromometil)-5-metil-1,3-dioxolan-2-ona **2.124**.
- 5) ¿Por qué en la reacción S_N2 entre el imidazol **2.126** y el compuesto **2.80** se emplea *t*-butóxido de potasio? ¿Por qué no es conveniente emplear metóxido de potasio o etóxido de potasio?

2.16. Fármacos bloqueantes de los receptores β -adrenérgicos

Las catecolaminas adrenalina (epinefrina) y noradrenalina (norepinefrina) intervienen en la regulación del sistema nervioso.

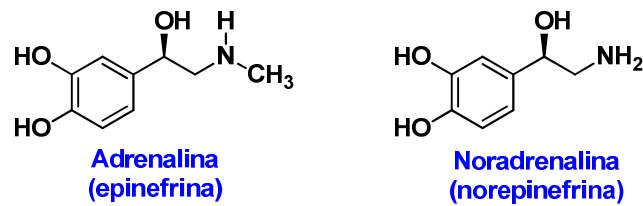


Figura 2.37

Las catecolaminas se unen a receptores transmembrana acoplados a proteína G. Uno de estos receptores es el llamado receptor β -adrenérgico, que se encuentra fundamentalmente en el corazón, las arterias y los pulmones. Cuando las catecolaminas estimulan este receptor se eleva la frecuencia cardiaca, la presión arterial y la contractilidad cardiaca.

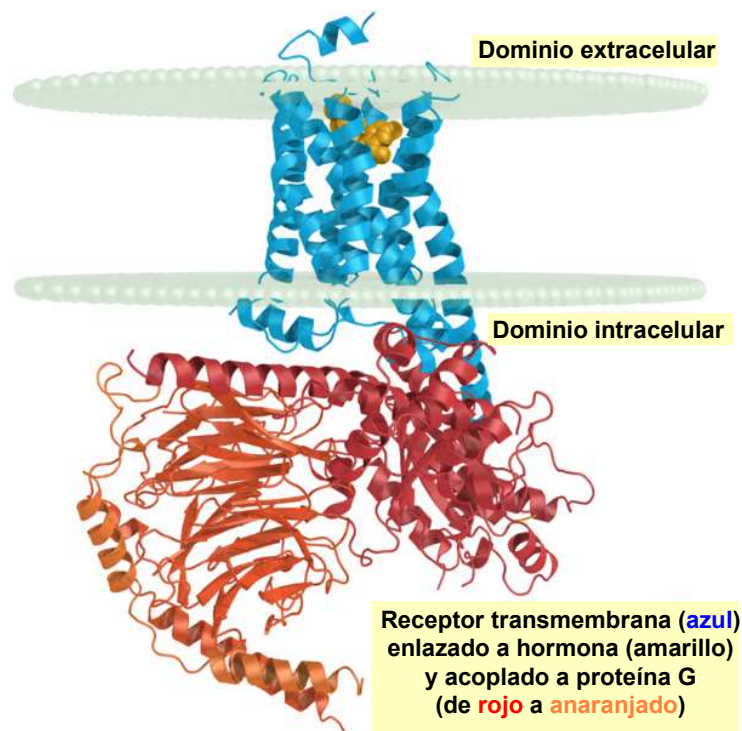


Figura 2.38. Estructura de un receptor β -adrenérgico

Un beta-bloqueante es un fármaco que bloquea el receptor β -adrenérgico de tal forma que impide la unión de la catecolamina y evita la estimulación de aquél. El efecto final es una reducción de la frecuencia cardiaca, la presión arterial y la contractilidad (fuerza del corazón), favoreciendo la diástole (llenado) cardíaco y mejorando con esto la función del corazón y el flujo de sangre a las arterias coronarias.

2.16.1. Prescripción de los fármacos beta-bloqueantes

Los fármacos beta-bloqueantes se emplean en:

- 1) *El tratamiento de la angina de pecho*, ya que los beta-bloqueantes reducen las necesidades de oxígeno del corazón al reducir la frecuencia cardiaca, la presión arterial y la fuerza que aquél debe ejercer. Los fármacos beta-bloqueantes también aumentan el flujo de sangre a las arterias coronarias, reduciendo los síntomas de angina de pecho, evitando el remodelado cardiaco y produciendo una mejoría de la función ventricular.
- 2) *La prevención de nuevos infartos*. En las personas que han tenido un infarto de miocardio, los beta-bloqueantes son capaces de reducir el riesgo de tener un nuevo infarto o de morir por causa cardiaca.
- 3) *El control de las arritmias*. Los beta-bloqueantes son eficaces para el control de ciertos tipos de arritmia, especialmente las que se acompañan de taquicardia (aumento de la frecuencia cardiaca).
- 4) *El tratamiento de la insuficiencia cardíaca*. Cuando el corazón ha perdido fuerza, los fármacos beta-bloqueantes pueden mejorar esta situación, disminuyendo el riesgo de muerte, aliviando los síntomas de insuficiencia cardiaca y reduciendo las tasas de hospitalización.
- 5) *El tratamiento de la miocardiopatía hipertrófica*, una enfermedad que provoca el aumento del tamaño del músculo cardiaco, lo que impide un adecuado llenado de las cavidades del corazón. Los fármacos beta-bloqueantes pueden mejorar la función ventricular aliviando los síntomas de esta enfermedad al disminuir la frecuencia cardiaca.
- 6) *El tratamiento de la hipertensión arterial*, ya que solos o en combinación con otros fármacos son capaces de reducir la hipertensión.
- 7) *El tratamiento de otras enfermedades no cardiacas como el glaucoma* (aumento de la presión intraocular), *la ansiedad, el hipertiroidismo y las migrañas*.

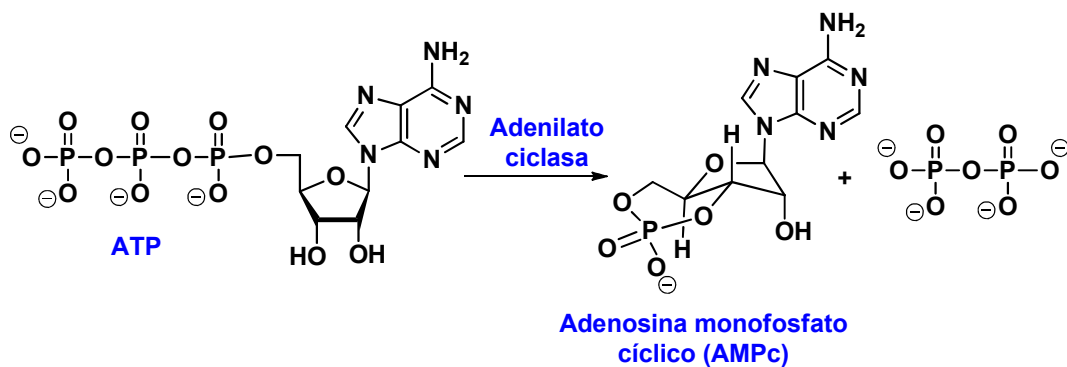
Los fármacos beta-bloqueantes son bien tolerados y, en la mayoría de los casos, el paciente no experimenta ningún efecto secundario. Sin embargo, debido a su mecanismo de acción, algún paciente puede experimentar alguno de estos efectos:

- 1) *Sensación de mareo o inestabilidad*, especialmente si el fármaco baja demasiado la presión arterial o la frecuencia cardiaca. Muchas veces se resuelve ajustando la dosis.
- 2) *Sensación de cansancio o astenia*. Puede ocurrir especialmente al inicio del tratamiento y se manifiesta especialmente en situaciones que requieren esfuerzo físico intenso.
- 3) *Asma*. Las personas asmáticas deben comunicarlo a su médico antes de iniciar el tratamiento con estos fármacos, ya que podrían producir crisis de broncoespasmo (disminución de la luz de las vías aéreas).
- 4) *Disfunción eréctil*. Al igual que el resto de medicamentos utilizados para la hipertensión arterial, los beta-bloqueantes pueden causar disfunción eréctil.
- 5) Otros efectos secundarios son *frialdad de piernas y manos y/o trastornos del estado de ánimo*.

2.16.2. Activación de los receptores β -adrenérgicos

La activación de todos los subtipos de receptores β -adrenérgicos desencadena un similar mecanismo de acción mediante el cual la adenilciclase se activa y cataliza la conversión del ATP en AMPc. La secuencia de acontecimientos que ocurren a nivel molecular, como resultado de la interacción de las catecolaminas, u otros agonistas, con los receptores beta, se resume en los siguientes puntos:

- 1) Las catecolaminas u otros neurotransmisores o agonistas se ligan al receptor beta.
- 2) La formación del complejo agonista-receptor provoca la unión intracelular a la proteína heterotrimérica Gs (estimuladora).
- 3) La constitución del complejo agonista-receptor-proteína Gs facilita la entrada de GTP con el subsiguiente desplazamiento del GDP unido a la proteína G.
- 4) A continuación, el trímero de proteína G se disocia y el dímero-GTP se une a la subunidad catalítica de la adenilciclase provocando su activación y la conversión del ATP en adenosina monofosfato cíclico (AMPc, véase el esquema 2.53)



Esquema 2.53. Conversión de ATP en AMPc

- 4) El AMPc intracelular es el segundo mensajero y activa una proteína-quinasa AMPc dependiente (PKA), que actúa como un receptor citosólico del AMPc.
- 5) La PKA activada fosforila enzimas, incluyendo a otras proteína-quinasas y proteínas intracelulares, lo que desencadena los correspondientes efectos fisiológicos.
- 6) La activación de la proteína Gs también puede estimular directamente a canales de Ca^{2+} voltaje-dependientes, provocando su apertura en el músculo cardíaco o esquelético.

En la figura 2.39 se indica de forma gráfica el inicio de la cascada de transducción de señales provocada por la unión de la adrenalina a un receptor β -adrenérgico.

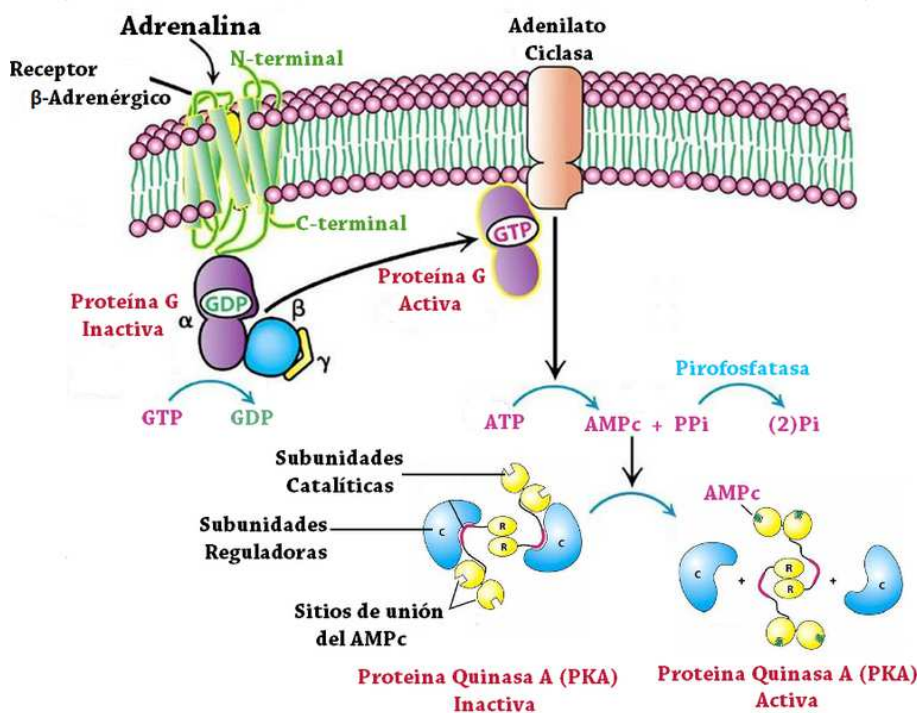


Figura 2.39. Transducción de señal por activación de receptores β -adrenérgicos

2.16.3. Tipos de receptores adrenérgicos

En 1948, el científico estadounidense R. P. Ahlquist, demostró la existencia de dos clases de receptores adrenérgicos, a los que denominó α y β en base a la potencia de sus agentes agonistas. En orden de potencia, los receptores α son activados con mayor sensibilidad por la noradrenalina, luego por la adrenalina y finalmente por el isoproterenol, un agonista β total no selectivo (véase la figura 2.40).

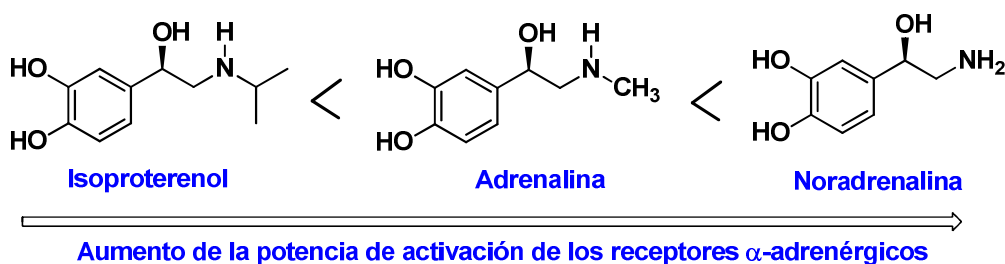


Figura 2.40. Agonistas de receptores α -adrenérgicos según su orden de activación

Los receptores β , por el contrario, son primariamente activados por el isoproterenol, luego por adrenalina y finalmente con menos sensibilidad por la noradrenalina (véase la figura 2.41).

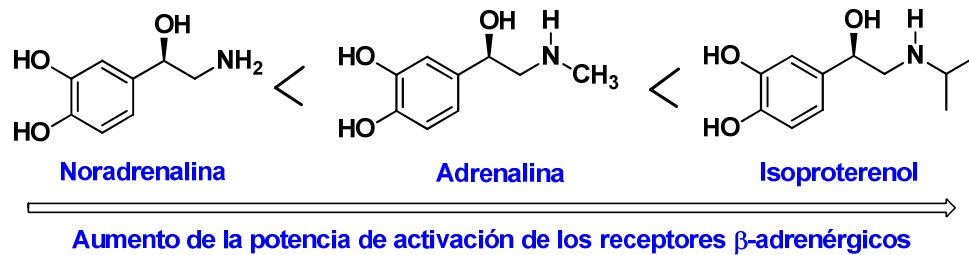


Figura 2.41. Agonistas de receptores β -adrenérgicos según su orden de activación

Los receptores β se subdividen en receptores β_1 (cardioselectivos), receptores β_2 (músculo liso) y receptores β_3 , que están relacionados con el metabolismo intracelular de los lípidos.

Los receptores β_2 están constituidos por unos 400 aminoácidos, con un peso molecular de, aproximadamente, 90.000 daltons y se localizan en los pulmones, tracto gastrointestinal, hígado, útero y en la vasculación del músculo liso y del músculo cardíaco. Estos receptores son, en general, más sensibles a la adrenalina que a la noradrenalina. En tal sentido, se estima que la adrenalina es de 10 a 50 veces más potente que la noradrenalina en la activación de los receptores β_2 . Estos receptores son activados selectivamente por agentes como el salbutamol, la terbutalina, el clenbuterol, el fenoterol y el procaterol. El procaterol es el de mayor selectividad.

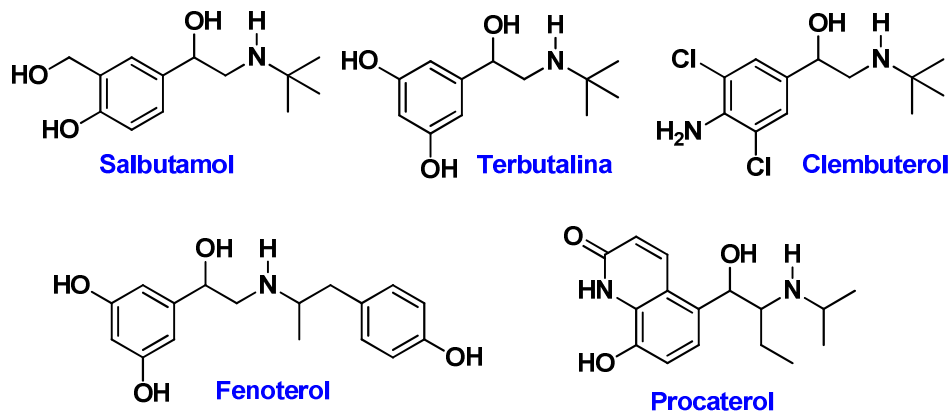


Figura 2.42. Fármacos agonistas de receptores β_2

Los receptores β_2 son bloqueados selectivamente por la butoxamina y el α -metilpropranolol, que prácticamente no afectan a los receptores β_1 .

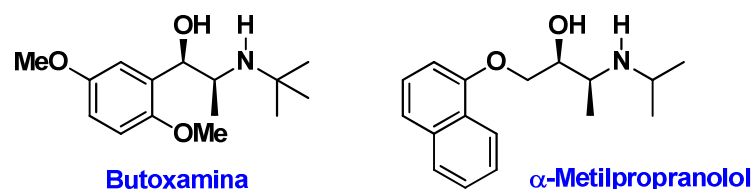


Figura 2.42. Fármacos bloqueantes selectivos de receptores β_2

Los receptores β_2 también son bloqueados, aunque de forma no selectiva, por compuestos como el propranolol, el alprenolol, el timolol, el oxprenolol, el nadolol, el pindolol, el sotalol, el bucindolol, el carteolol, el carvedilol, el labetalol y el penbutolol. Estos compuestos bloquean a los receptores β_2 y también a los receptores β_1 .

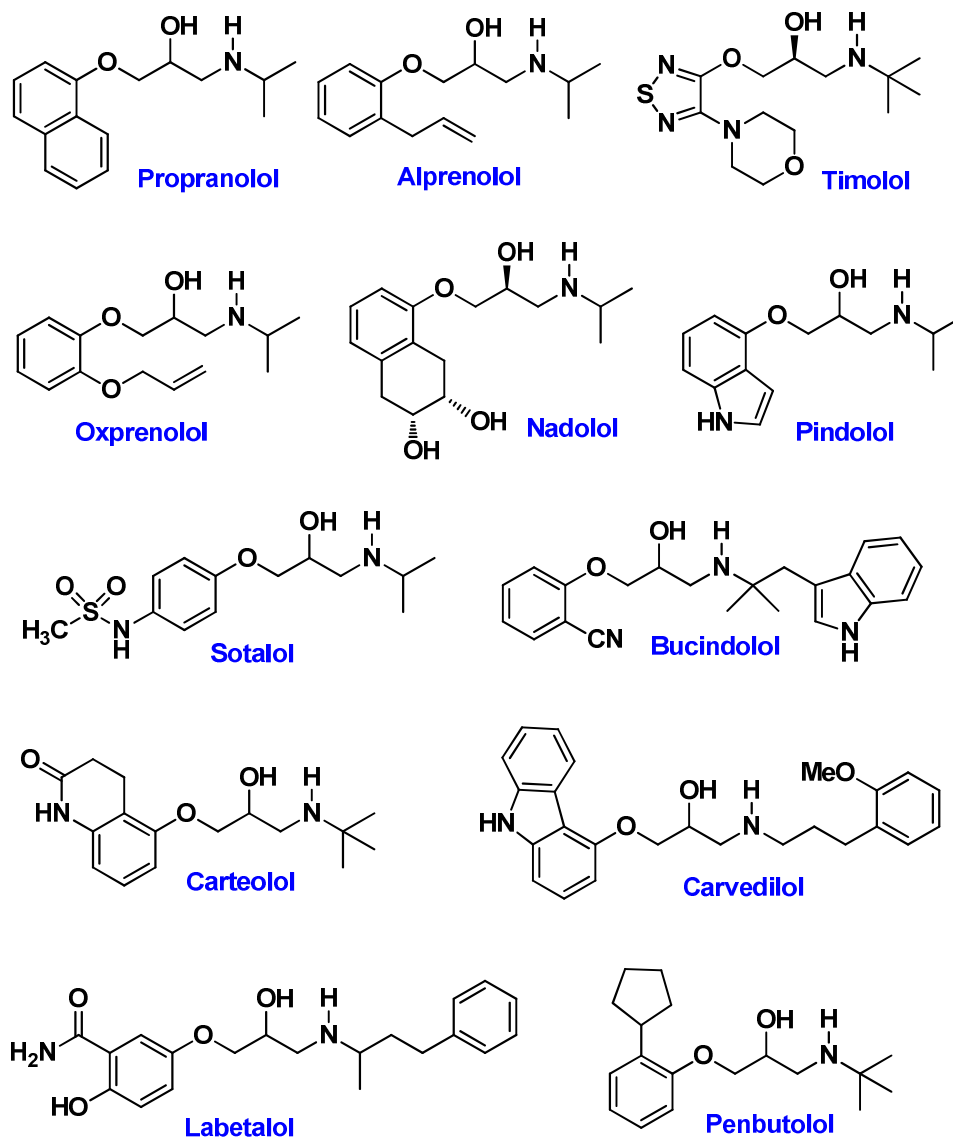


Figura 2.44. Fármacos bloqueantes no selectivos de receptores β

Los receptores β_1 se localizan principalmente en el corazón y los riñones y son bloqueados selectivamente por el acebutolol, el atenolol, el betaxolol, el bisoprolol, el celiprolol, el esmolol, el metoprolol, el nebibolol y el landiolol.

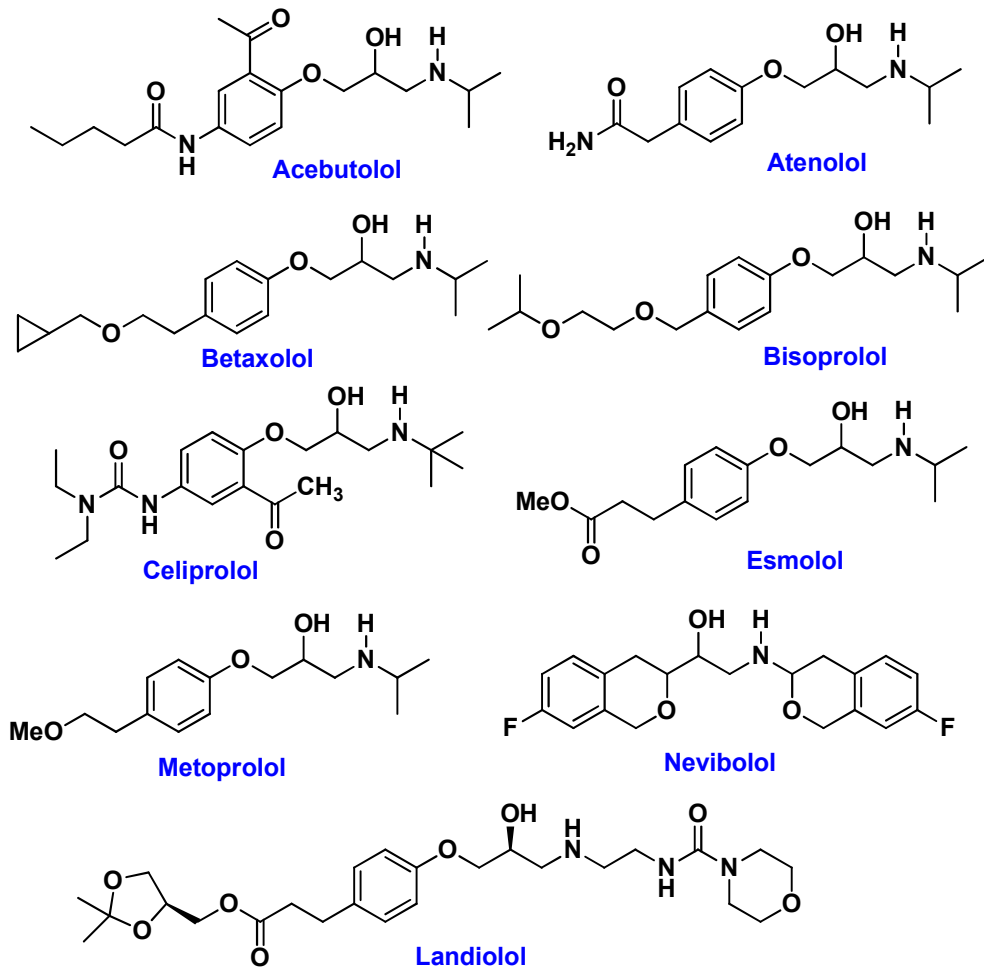


Figura 2.45. Fármacos bloqueantes selectivos de receptores β_1

2.17. Relaciones estructura-actividad de los fármacos beta-bloqueantes

Los fármacos bloqueantes de receptores β -adrenérgicos son fármacos sintéticos que poseen una estructura química más o menos similar a la del isoproterenol. Todos poseen un anillo aromático, un carbono asimétrico en la cadena lateral, que parece ser importante para el mantenimiento de sus acciones farmacológicas, y un grupo amino terminal con diferentes grados de sustitución (mayoritariamente grupos isopropilo que favorecen la unión al receptor). La actividad β -bloqueante es propia de los isómeros levógiros. Los dextrógiros son agentes estabilizantes de membrana sin actividad antagonista β .

Un punto clave en el desarrollo de los antagonistas beta-adrenérgicos fue la inserción de un puente oximetilénico ($-\text{OCH}_2$) en la estructura de las ariletanolaminas, lo que condujo al descubrimiento del propranolol (el puente oximetilénico se encuentra enmarcado en color magenta en la estructura del (*S*)-propranolol de la figura 2.46).

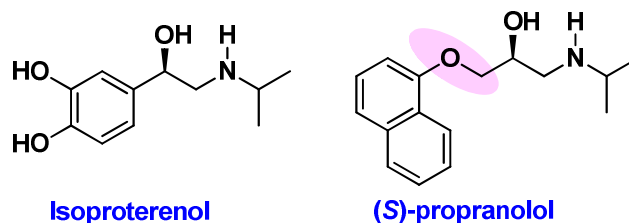


Figura 2.46. Comparación de las estructuras del isoproterenol y del (S)-propranolol

Otro importante avance en el desarrollo de los fármacos β -bloqueantes se consiguió al demostrar que la *para*-sustitución en el anillo aromático originaba compuestos que, al contrario que el propranolol, que no exhibía selectividad β , eran capaces de bloquear selectivamente el receptor β_1 . De esta manera se diseñó la estructura del practolol, un bloqueador del receptor β_1 cardioselectivo. El practolol se empleó en el Reino Unido, en los años 1970, en el tratamiento de pacientes asmáticos. Los efectos indeseados de este fármaco obligaron al desarrollo de otros beta-bloqueantes, de entre los que cabe destacar al atenolol, cuya estructura es relativamente similar a la del practolol (véase la figura 2.47).⁵²

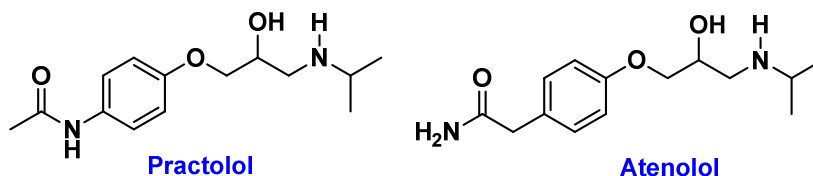


Figura 2.47. Comparación de las estructuras del practolol y del atenolol

En la figura 2.48 se indica la estructura general de los fármacos beta-bloqueantes.

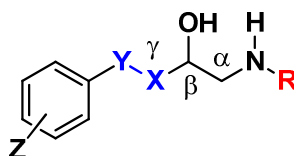


Figura 2.48. Estructura general de los fármacos beta-bloqueantes

- 1) Para que el compuesto tenga actividad beta-bloqueante Y-X debe ser O-CH₂.
- 2) Si Y-X es -CH₂CH₂-, -CH=CH-, -SCH₂- o -NHCH₂- la actividad es muy baja o nula.
- 3) El anillo aromático puede ser también de tipo benzoheterocíclico (como el anillo del indol en el pindolol o el anillo de carbazol en el carvedilol) o heterocíclico (como el anillo de tiadiazol en el timolol).
- 4) Las cadenas Z unidas al anillo aromático pueden ser de varios tipos y funcionalidades.
- 5) El grupo amino tiene que ser secundario y es preferible que R sea ramificado (isopropilo o *t*-butilo en la mayoría de los casos).
- 6) Los grupos alquilo (CH₃) en los carbonos α , β o γ disminuyen la capacidad beta-bloqueante, especialmente en el carbono α .

⁵² W. Sneader. *Drug discovery: a history*, 2005, Edit. John Wiley & Sons.

7) Para los beta-bloqueantes no selectivos la posición de Z en el anillo aromático modula su potencia en este orden: *para* < *meta* < *orto*. Grupos en *para* muy voluminosos disminuyen apreciablemente la potencia de bloqueo. Sin embargo, la presencia de grupos en *orto* muy voluminosos no provoca una disminución importante de la capacidad beta-bloqueante.

8) El orden de sustitución de Z que permite conseguir una mayor cardioselectividad es: *orto* < *meta* < *para*.⁵³

2.18. Unión de las catecolaminas a los receptores β -adrenérgicos

El grupo de W. A. Goddard III ha estudiado, utilizando métodos computacionales, la interacción del receptor β 2-AR, que es la diana terapéutica de muchos compuestos antiasmáticos, con la adrenalina (epinefrina), con la noradrenalina (norepinefrina) y con la butoxamina, un antagonista selectivo de este receptor.⁵⁴

En los recuadros A y B de la figura 2.49 se indican las interacciones de la adrenalina con el receptor. En el recuadro C se aprecia la unión de la adrenalina con los bucles de los dominios extracitosólicos TM3, TM4 y TM5.

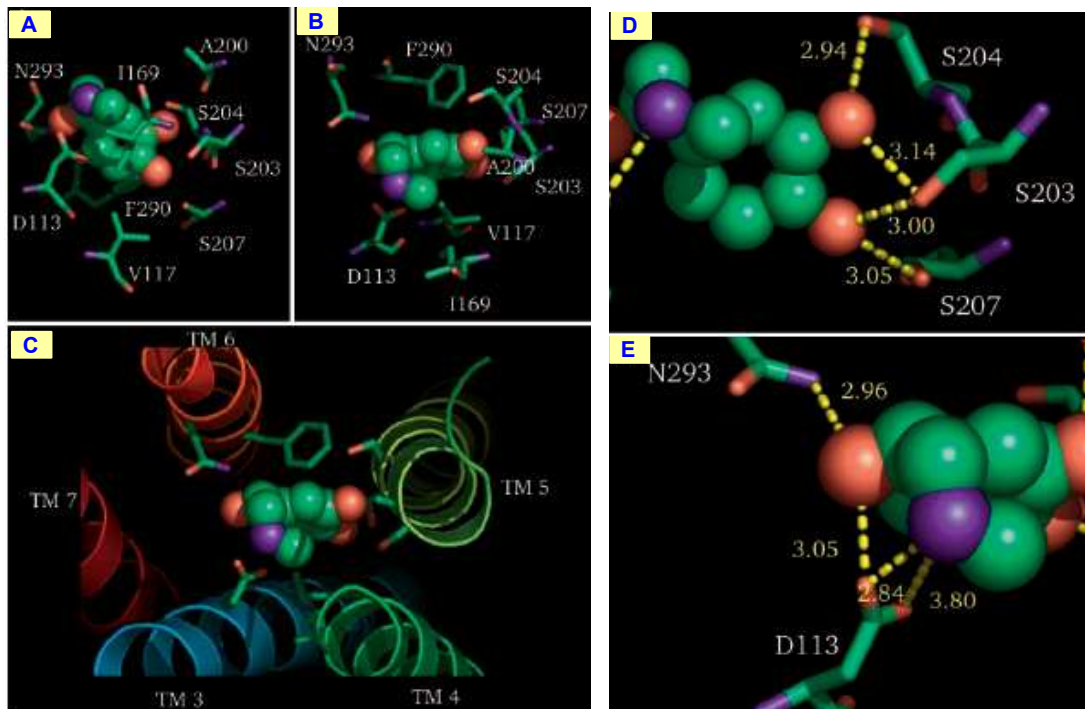


Figura 2.49. Interacciones de la adrenalina con el receptor β 2-AR

En la parte D de la figura 2.49 se indican los enlaces de hidrógeno entre los grupos hidroxilo fenólicos de la adrenalina con tres serinas altamente conservadas del receptor (S-203, S-204 y S-207).

⁵³ W. H. Frishman. *J. Cardiovasc. Pharm. T.* **2013**, *18*, 310-319.

⁵⁴ P. L. Freddolino, M. Y. S. Kalani, N. Vaidehi, W. B. F, S. E. Hall, R. J. Trabanino, V. W. T. Kam, W. A. Goddard III. *P. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 2736-2741.

En la parte E de la figura 2.49 se indican los enlaces de hidrógeno entre el ácido aspártico D-113 del dominio TM3 y el grupo amino de la epinefrina. En esta parte E también se aprecia el enlace de hidrógeno que se establece entre el grupo hidroxilo alquílico de la adrenalina y el aminoácido asparagina N-293.

Recordemos que la potencia de la unión de la adrenalina a los receptores β es mayor que la de la noradrenalina. En la figura 2.50 se compara la unión de la adrenalina (en magenta) y de la noradrenalina (en rojo) al receptor β -AR. La adrenalina (en magenta) se orienta hacia la serina S204, originándose un fuerte contacto, mientras que la noradrenalina (en rojo) se aleja ligeramente de S204, produciéndose una unión más débil.

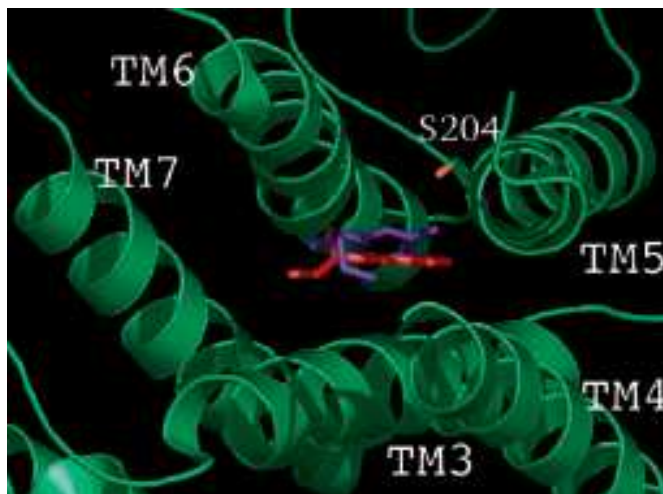


Figura 2.50. Comparación de la unión de adrenalina y noradrenalina a β 2-AR

En la parte A de la figura 2.51 se indican los enlaces de hidrógeno que se establecen en la unión de la butoxamina (un antagonista selectivo del receptor β 2) con el β 2-AR.

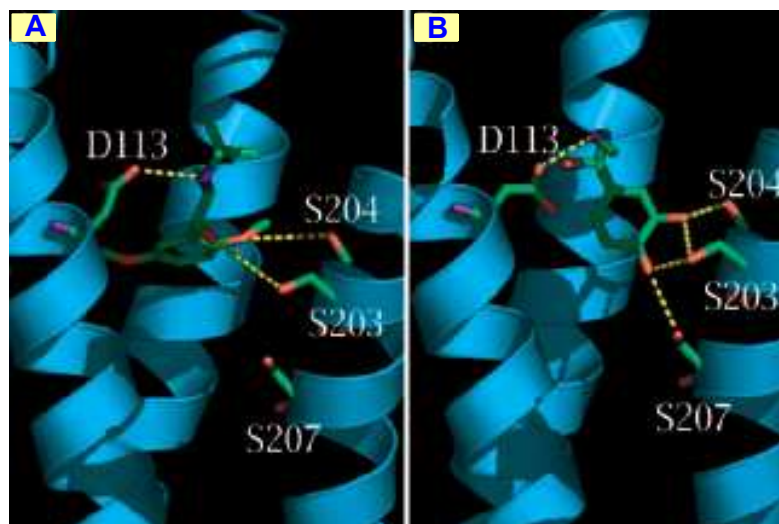


Figura 2.51. Comparación de la unión de butoxamina y adrenalina a β 2-AR

En la figura 2.51 (parte A) se observan los enlaces de hidrógeno que la butoxamina establece entre su hidroxilo alquílico y la serina S-203 y entre la serina S-204 y uno de sus oxígenos metoxílicos. Sin embargo, la butoxamina no establece ningún contacto con la serina S207, mientras que la adrenalina (parte B de la figura 2.51) sí que establece un fuerte enlace de hidrógeno entre uno de sus grupos hidroxilo fenólicos y la serina S207.

En la figura 2.52, tomada de la publicación de R. O. Dror y colaboradores, se indica el camino que sigue el alprenolol en su unión al receptor β_2 -AR.⁵⁵ El viaje se inicia con el contacto del fármaco al denominado *vestíbulo* del receptor, situado en la superficie extracelular de éste (de recuadro 1 \rightarrow 2 \rightarrow 3). La asociación con el *vestíbulo*, que está colocado a una distancia de 15 Å del bolsillo de unión, representa, muy a menudo, la mayor barrera energética que tiene que superar el bloqueante beta-adrenérgico en su unión al receptor. Esta relativamente alta barrera energética está asociada con la pérdida de parte de la esfera de hidratación del fármaco, que tiene lugar cuando éste se asocia con el *vestíbulo*. A continuación, la deformación del receptor y la compresión de la estructura del fármaco permiten a éste llegar al bolsillo de unión (de recuadro 4 \rightarrow 5).



Figura 2.52. Acceso del alprenolol al receptor β_2 -AR

2.19. Síntesis de fármacos bloqueantes de receptores β -adrenérgicos

2.19.1. Síntesis de propranolol

El propranolol fue el primer antagonista beta-adrenérgico que se utilizó en la clínica. Es un agente bloqueador no selectivo de los receptores β_1 y β_2 , siendo capaz de bloquear los receptores beta en el músculo liso bronquial y esquelético. En el sistema cardiovascular el propranolol disminuye la frecuencia y el gasto cardíaco. En algunos pacientes con severa enfermedad cardíaca el bloqueo β -adrenérgico puede causar retención progresiva de sodio y agua con edemas y franca insuficiencia cardíaca, producida probablemente por los cambios hemodinámicos intrarrenales que forman parte de la adaptación al menor gasto cardíaco. La tolerancia al ejercicio disminuye en sujetos normales aunque ésta puede aumentar en los pacientes con angina de pecho. La circulación coronaria y el consumo de oxígeno por el miocardio también disminuyen como consecuencia de la reducción de la frecuencia cardíaca.

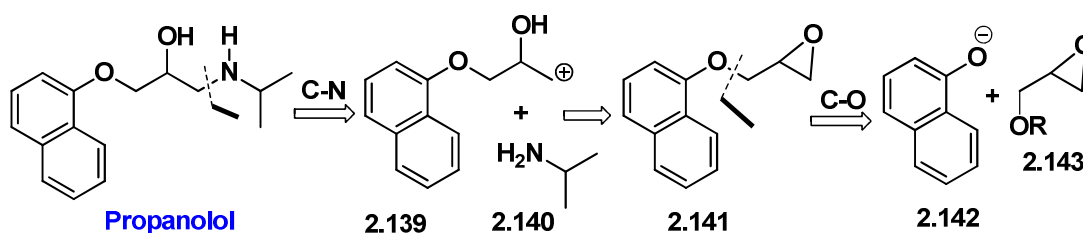
El propranolol es también un agente antihipertensivo muy efectivo. La acción del propranolol en la hipertensión se ha tratado de explicar por una serie de distintos mecanismos, entre los que destacan la reducción del gasto cardíaco y la inhibición de la liberación de renina en el aparato yuxtaglomerular del riñón.

⁵⁵ R. O. Dror, A. C. Pana, D. H. Arlowa, D. W. Borhania, P. Maragakis, Y. Shana, H. Xua, D. E. Shawa. *P. Natl. Acad. Sci. USA* **2011**, *108*, 13118-13123.

El médico y farmacólogo escocés James W. Black desarrolló el propranolol en la década de 1960. A este investigador se debe también el desarrollo del antiulceroso cimetidina. J. W. Black fue galardonado con el premio Nobel de Medicina o Fisiología en 1988 por *el descubrimiento de importantes principios en el tratamiento con fármacos*.⁵⁶

2.19.1.a. Análisis retrosintético

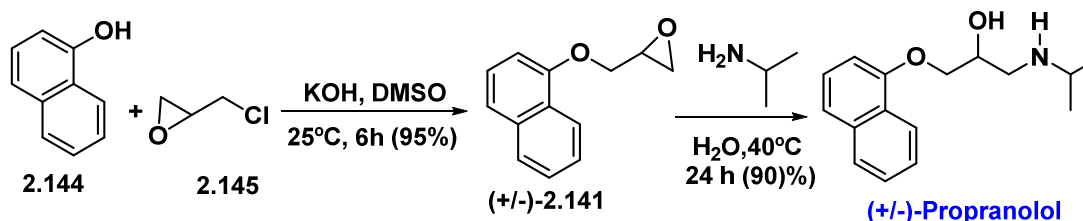
En el esquema 2.54 se indica un análisis retrosintético del propranolol que se inicia con la escisión del enlace C-N. Esta operación conduce al sintón catiónico **2.139** y a la isopropilamina **2.140**. El equivalente sintético del sintón catiónico **2.139** es el arfiloxi-epóxido **2.141**. La desconexión del sistema de α -naftóxido en el compuesto **2.141** proporciona el propio α -naftóxido **2.142** y el derivado del glicidol **2.143**.



Esquema 2.54

2.19.1.b. Síntesis

La síntesis del propranolol se indica en el esquema 2.55 y se inicia con la reacción entre el α -naftol **2.144** y la epiclorohidrina racémica **2.145**. El producto de esta reacción es el oxirano (+/-)-**2.141** cuya reacción con isopropilamina permite la obtención del propranolol racémico.

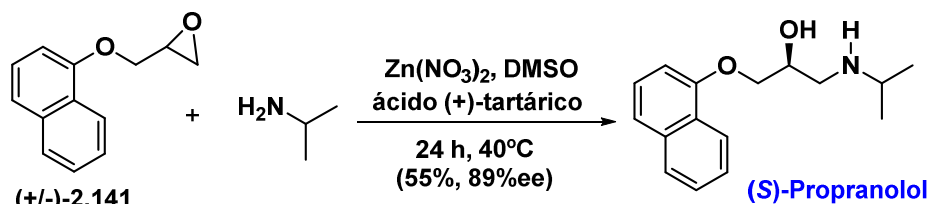


Esquema 2.55

A partir del epóxido racémico (+/-)-**2.141** H. Eshghi y col. han conseguido una síntesis enantioselectiva de (*S*)-propranolol mediante reacción con isopropilamina en DMSO en presencia de nitrato de zinc y de ácido (-)-tartárico, tal y como se indica en el esquema 2.56.⁵⁷ La reacción proporciona el (*S*)-propranolol con un rendimiento químico del 55% y un 89% de exceso enantioselectivo.

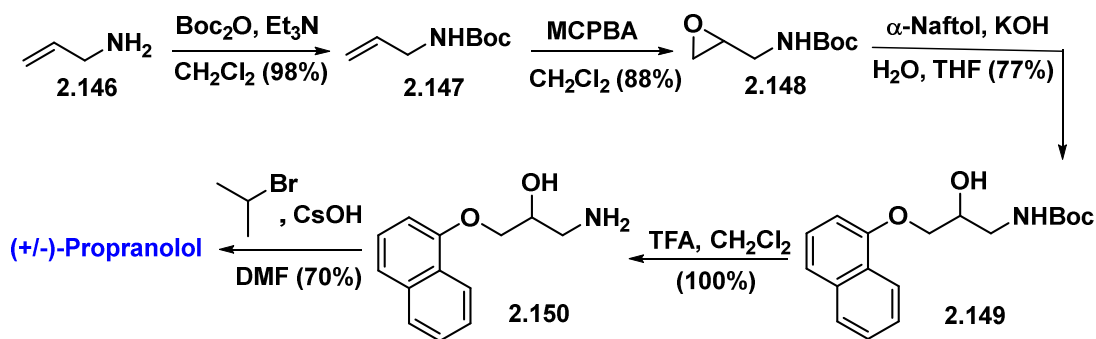
⁵⁶ Para una revisión histórica sobre el desarrollo del propranolol por el médico J. W. Black véase: M. P. Stapleton. *Tex. Heart Inst. J.* **1997**, *24*, 336-342.

⁵⁷ H. Eshghi, H. P. Yazdi. *J. Sci. Islamic Republic of Iran* **2003**, *14*, 17-19.



Esquema 2.56

Otra síntesis de propranolol racémico se indica en el esquema 2.57. El compuesto de partida es la alilamina **2.146** que se convierte en la *N*-Boc alilamina **2.147** por reacción con Boc_2O en diclorometano en presencia de trietilamina.⁵⁸ La epoxidación con MCPBA (ácido *m*-cloroperoxibenzoico) proporciona el oxirano **2.148**, el cual, por reacción con α -naftóxido, conduce al compuesto **2.149**. La *N*-Boc desprotección con ácido trifluoroacético proporciona el aminoalcohol **2.150** que se convierte en (+/-)-propranolol mediante *N*-alquilación $\text{S}_{\text{N}}2$ con bromuro de isopropilo en DMF en presencia de hidróxido de cesio.

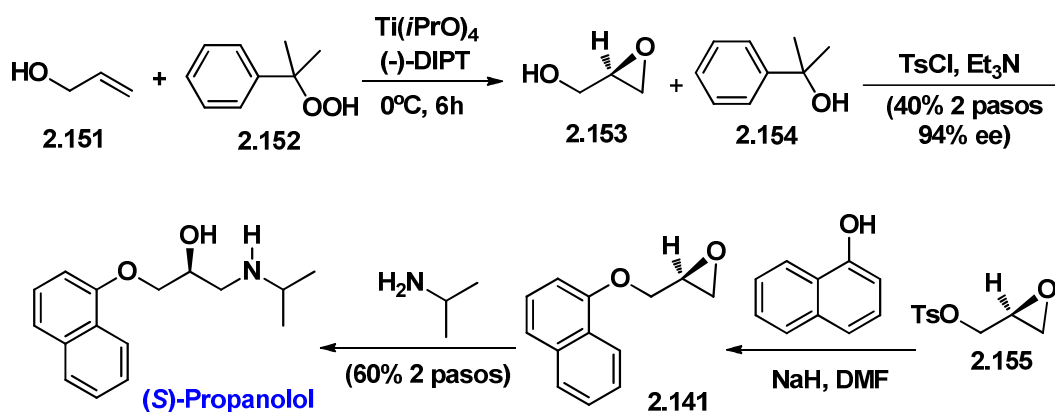


Esquema 2.57

Una síntesis enantioselectiva del propranolol se indica en el esquema 2.58 y se inicia con la reacción de epoxidación asimétrica del alcohol alílico **2.151**.⁵⁹ Esta reacción se lleva a cabo empleando el hidroperóxido de cumilo **2.152** como agente de epoxidación (2 equivalentes), en presencia de tetraisopropóxido de titanio (5 mol%) y de (-)-tartrato de diisopropilo (6%) como fuente de quiralidad. La epoxidación asimétrica proporciona el glicidol **2.153**, que se convierte en el tosilato **2.155** (40% de rendimiento en los dos pasos, 94% de exceso enantiomérico). La reacción del tosilato **2.155** con el α -naftóxido permite la obtención del epóxido homoquiral **2.141** que por reacción con isopropilamina conduce al (*S*)-propranolol.

⁵⁸ R. Inkum, A. Teerawutgulrag, P. Puangsombat, N. Rakariyatham. *Maejo Int. J. Sci. Technol.* **2012**, *6*, 372-378

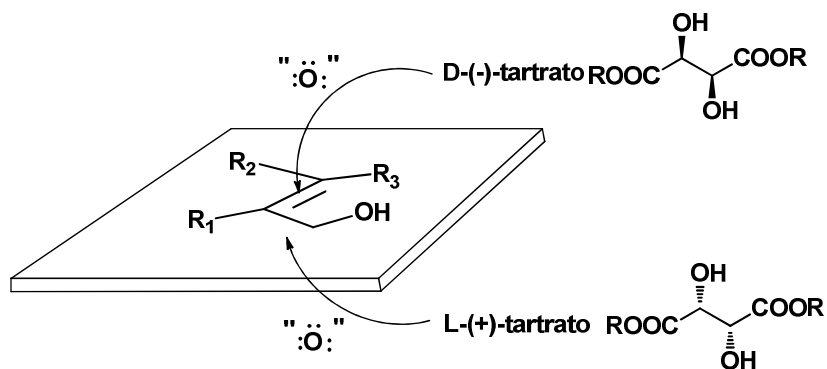
⁵⁹ J. M. Klunder, S. Y. Ko, K. B. Sharpless. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3710-3712.



Esquema 2.58

2.19.1.c. Cuestiones

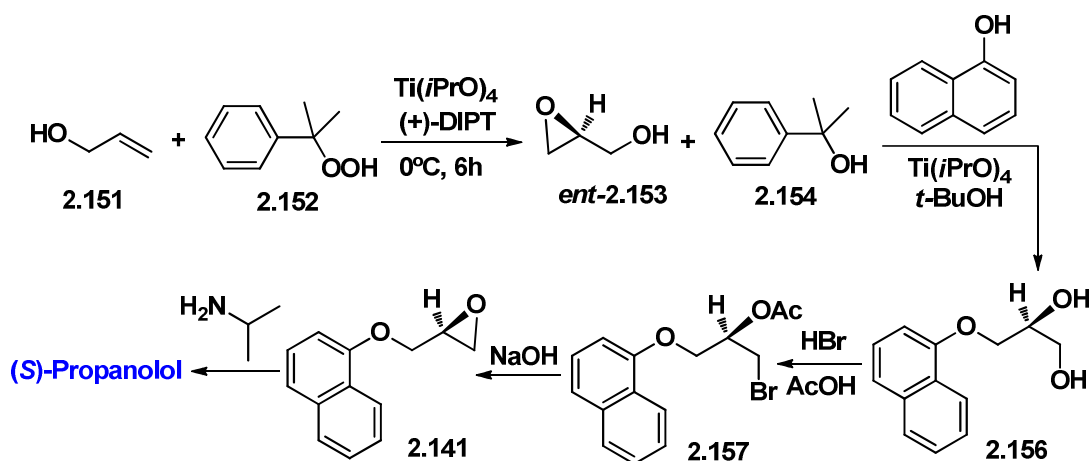
La reacción de epoxidación asimétrica de alcoholes alílicos fue desarrollada por el grupo de K. B. Sharpless.⁶⁰ La configuración del epóxido depende de la naturaleza del tartrato empleado en la epoxidación. Cuando se dibuja el sistema de alcohol alílico, tal y como se describe en el esquema 2.59, el L-(+)-tartrato de dialquilo, que es el natural, transfiere el oxígeno desde *abajo*, y el D-(-)-tartrato de dialquilo lo transfiere desde *arriba*.



Esquema 2.59

En el artículo de K. B. Sharpless y col. en *J. Org. Chem.* **1981**, *51*, 3710-3711 se indica una síntesis alternativa del (S)-propranolol, que se describe en el esquema 2.60. La secuencia sintética se inicia con la epoxidación asimétrica del alcohol alílico empleando como fuente de quiralidad el (+)-tartrato de diisopropilo, lo que proporciona el glicidol *ent*-**2.153**. La reacción de este compuesto con el α -naftol, en presencia del ácido de Lewis tetraisopropóxido de titanio, permite la obtención del diol **2.156**, que se convierte en el bromoacetato **2.157** por reacción con una mezcla de ácido acético y ácido bromhídrico. El tratamiento del **2.157** con NaOH conduce al epóxido **2.141** que se convierte en el (S)-propranolol por reacción con isopropilamina.

⁶⁰ T. Katsuki, K. B. Sharpless. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974. Para el mecanismo de esta reacción véase el tema 5.

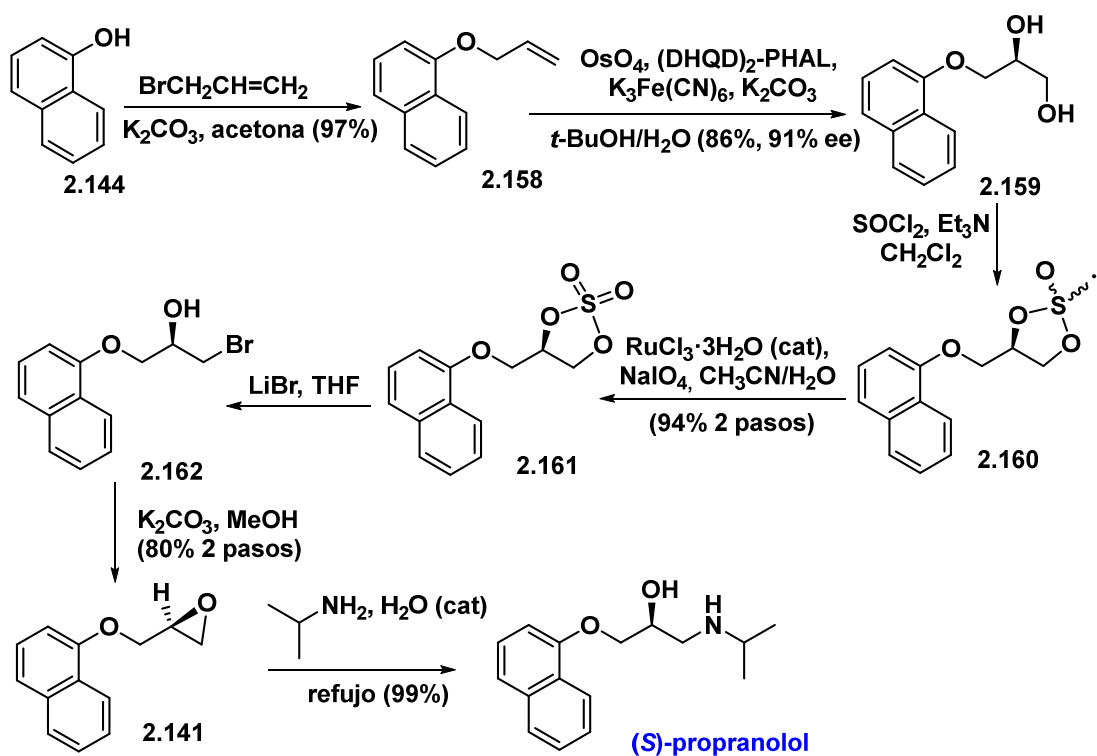


Esquema 2.60

- 1) Explique mecanísticamente la formación del compuesto **2.141** por reacción del α -naftol con el epoxisilato **2.155** (esquema 2.58).
- 2) Explique mecanísticamente la formación del diol **2.156** a partir del glicidol *ent*-**2.153** (esquema 2.60) ¿Cuál es el papel del $\text{Ti}(\text{iPrO})_4$ en esta reacción?
- 3) Explique mecanísticamente la conversión del diol **2.156** en el acetoxibromuro **2.157** mediante reacción con AcOH y HBr.

El epóxido **2.141** también ha sido preparado mediante un proceso de dihidroxilación asimétrica.⁶¹ Así, la reacción del α -naftol **2.144** con bromuro de alilo proporciona el alil naftil éter **2.158** (esquema 2.61). Este compuesto se somete a la reacción de dihidroxilación asimétrica de Sharpless en presencia de una cantidad catalítica de OsO_4 , de la fuente de quiralidad (DHQD)-PHAL (hidroquinidina 1,4-ftalacina diil éter), $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ y K_2CO_3 en *t*BuOH/ H_2O , lo que proporciona el diol **2.159** con un rendimiento químico del 96% y 91% de exceso enantiomérico. La reacción del diol **2.159** con cloruro de tionilo en presencia de Et_3N forma una mezcla diastereoisomérica de sulfitos cíclicos **2.160** que por oxidación con cantidades catalíticas de RuCl_3 y cantidades estequiométricas de NaIO_4 se convierte en el sulfato cíclico **2.161**. La reacción de este compuesto con LiBr conduce al bromoalcohol **2.162**, que se transforma en el epóxido **2.141** mediante tratamiento básico. La reacción del epóxido con diisopropilamina, en presencia de cantidades catalíticas de agua, permite la obtención del (*S*)-propranolol.

⁶¹ I. A. Sayyed, V. V. Thakur, M. D. Nikalje, G. K. Dewkar, S. P. Kotkar, A. Sudalai. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2831-2838.



El método de dihidroxilación asimétrica de Sharpless emplea como fuente de quiralidad la dihidroquinidina (DHQD) y la dihidroquinina (DHQ) (figura 2.51).

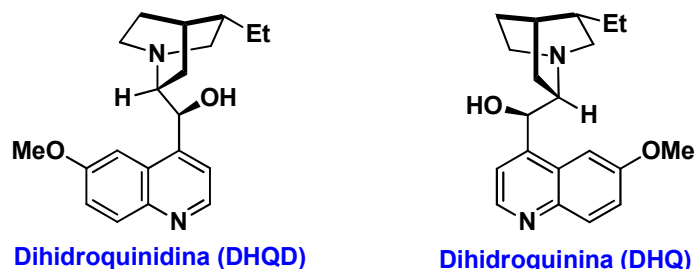


Figura 2.51. Estructuras de DHDQ y DHQ

La reacción de la 1,4-dicloroftalazina con estos ligandos proporciona los denominados $(DHQD)_2$ -PHAL y $(DHQ)_2$ -PHAL (figura 2.52), que son los catalizadores quirales empleados en la reacción de dihidroxilación asimétrica de Sharpless.⁶² Estos dos catalizadores proporcionan inducciones asimétricas opuestas, aunque los dos compuestos no son estrictamente enantiómeros sino diastereoisómeros. Estos pares quirales diastereoisoméricos con inducciones asimétricas opuestas se denominan *pseudo-enantiómeros*.

⁶² (a) K. B. Sharpless, W. Amberg, Y. L. Bennani, G. A. Crispino, J. Hartung, K.-S. Jeong, H.-L. Kwong, K. Morikawa, Z.-M. Wang, D. Xu, X.-L. Zhang, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2768-2771. (b) D. Xu, G. A. Crispino, K. B. Sharpless *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7570-7571. (c) W. Amberg, Y. L. Bennani, R. L. Chada, G. A. Crispino, G. A. Davis, W. D. Hartung, K.-S. Jeong, Y. Ogino, T. Shibita, K. B. Sharpless. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 844-849.

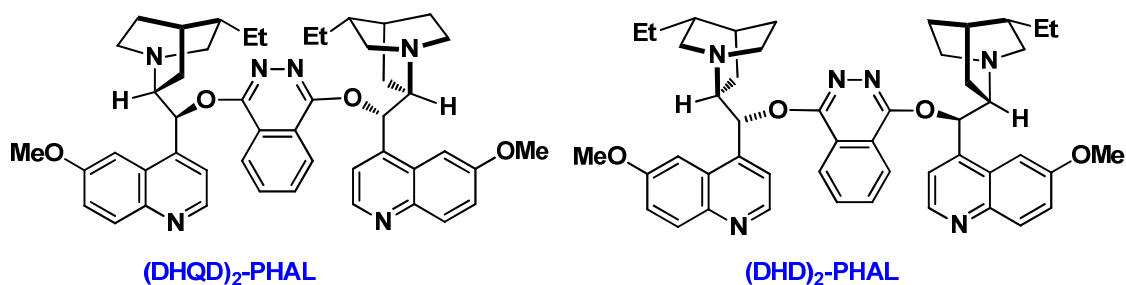
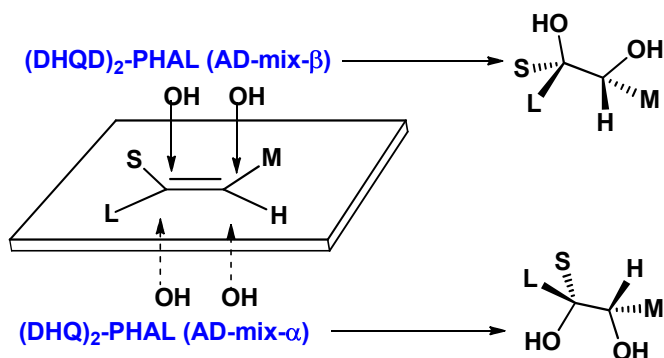


Figura 2.52

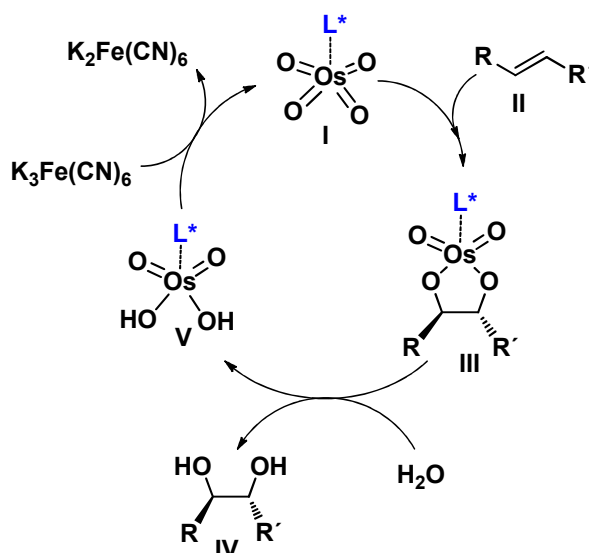
Las reacciones de dihidroxilación asimétrica se pueden efectuar mediante mezclas comercialmente accesibles que contienen todos los reactivos necesarios para la dihidroxilación. La denominada AD-mix- α contiene (DHQ)₂-PHAL, K₂OsO₄·H₂O (cantidad catalítica), K₃Fe(CN)₆ y K₂CO₃, mientras que la AD-mix- β contiene los mismos ingredientes pero con (DHQD)₂-PHAL en lugar de (DHQ)₂-PHAL. El osmiato potásico forma el tetróxido de osmio *in situ* y el complejo que se genera entre éste y el ligando quiral forma el catalizador del proceso de dihidroxilación asimétrica. En muchas ocasiones se añade también metanosulfonamida, a fin de acelerar el proceso de hidrólisis del osmiato resultante de la reacción de dihidroxilación, con la subsiguiente formación del diol y de la forma reducida de osmio que es reoxidada por el ferricianuro potásico.

El nombre AD-mix- α y AD-mix- β deriva de la regla nemotécnica que permite predecir el sentido de la dihidroxilación. Colocando la olefina del modo que se representa en el esquema 2.62 se predice la enantioselectividad de la reacción:



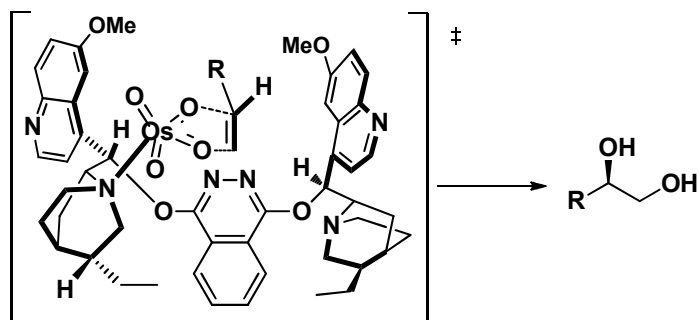
Esquema 2.62

El ciclo catalítico que opera en el proceso de dihidroxilación asimétrica se indica en el esquema 2.63. El reactivo de dihidroxilación quiral se ha representado con la estructura **I** en la cual el ligando quiral L* se encuentra coordinado al átomo de osmio(VIII). La adición al doble enlace de la olefina **II** genera el osmiato cíclico **III** que es hidrolizado para formar el diol **IV** y la especie reducida de osmio(VI) indicada con la estructura **V**. Este intermedio es oxidado por el ferricianuro potásico (Fe(III)), que se reduce a ferrocianuro potásico (Fe(II)) y oxida a la especie de Os(VI) (compuesto **V**) regenerándose la especie catalítica de osmio(VIII) (compuesto **I**).



Esquema 2.63

El modelo estereoquímico que se ha propuesto para explicar la enantioselectividad de la reacción de dihidroxilación se indica en el esquema 2.64 y se basa en el modelo propuesto por Corey y Noe.⁶³ El catalizador se coordina con el OsO_4 adoptando una conformación en forma de U. Cuando se emplea (DHQD)-PAHL la olefina se inserta del modo representado en el esquema 2.64.



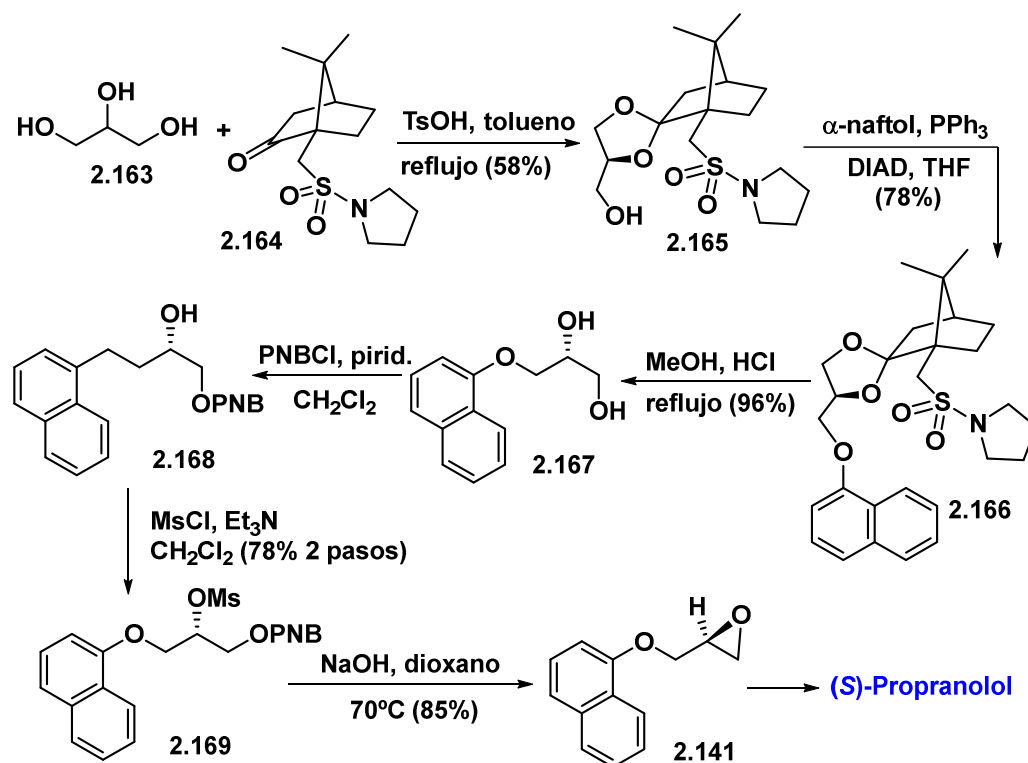
Estado de transición de la hidroxilación con (DHQD)-PAHL

Esquema 2.64

El epóxido **2.141** también ha sido preparado de forma enantioselectiva mediante desimetrización del glicerol.⁶⁴ Así, la reacción de este compuesto con la canforsulfonamida **2.164** proporciona el espirocetal **2.165** que por reacción de Mitsunobu con el α -naftol, en presencia de Ph_3P y diazodicarboxilato de diisopropilo (DIAD), se convierte en el compuesto **2.166** (esquema 2.65).

⁶³ E. J. Corey, M. C. Noe. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 319-329.

⁶⁴ M. N. Lokhande, M. U. Chopade, D. N. Bhangare, M. D. Nikalje. *J. Braz. Chem. Soc.* **2013**, *24*, 406-409.



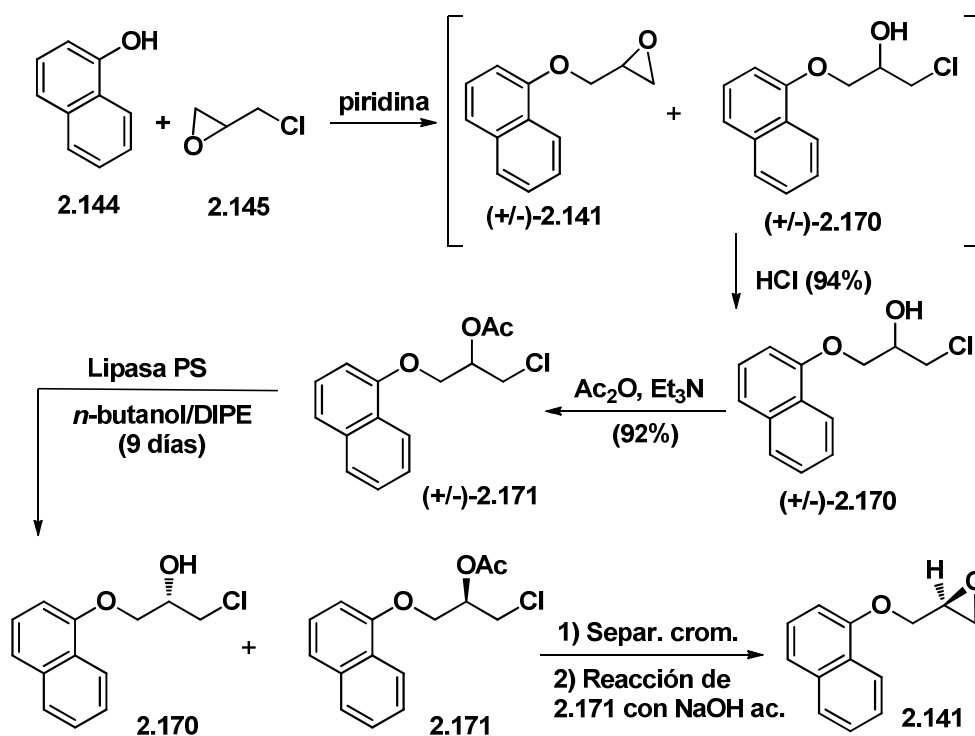
Esquema 2.65

La hidrólisis ácida del acetal **2.166** conduce al diol **2.167**, cuyo estereocentro es de configuración opuesta a la que se requiere para la síntesis del (*S*)-propranolol. Para la conseguir la inversión de la configuración, el hidroxilo primario de **2.167** se esterifica regioselectivamente por reacción con cloruro de *p*-nitrobenzoilo. El éster resultante, compuesto **2.168**, por tratamiento con cloruro de metanosulfonilo se convierte en el mesilato **2.169** el cual por saponificación proporciona el epóxido quiral **2.141**, que se convierte en (*S*)-propranolol por reacción con isopropilamina.

d) Explique mecanísticamente la formación del compuesto **2.166** por reacción del α -naftol con **2.165** en presencia de Ph_3P y DIAD.

El epóxido **2.141** también se ha obtenido mediante una secuencia sintética en la que se emplea un método de hidrólisis enzimática enantioselectiva. La síntesis se inicia con la reacción del α -naftol **2.144** y la epiclorohidrina racémica **2.145** en piridina (esquema 2.66).⁶⁵ Esta reacción proporciona una mezcla formada por el epóxido racémico (+/-)-**2.141** y el cloroalcohol (+/-)-**2.170**. El tratamiento de esta mezcla con HCl la transforma en el compuesto (+/-)-**2.170** que se convierte en el cloroacetato racémico (+/-)-**2.171** por reacción con cloruro de acetilo. El tratamiento del racemato (+/-)-**2.171** con Lipasa PS (obtenida de *Pseudomonas cepacia*) en una mezcla *n*-butanol/diisopropil éter, proporciona una mezcla formada por el (*S*)-cloroalcohol **2.170** (>95% ee) y el (*R*)-cloroacetato **2.171** (>95% ee). El epóxido **2.141** se obtiene mediante separación cromatográfica de la mezcla anterior seguida de reacción del (*R*)-cloroacetato **2.171** con NaOH acuosa en isopropanol.

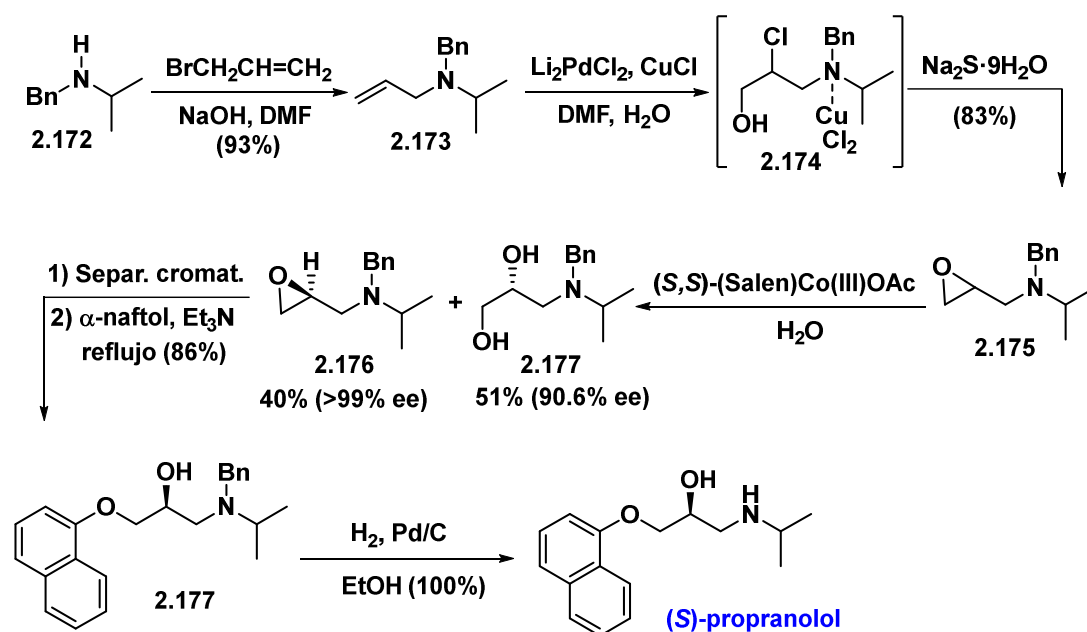
⁶⁵ H. S. Bevinakatti, A. A. Banerji. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5372-5375.



Esquema 2.66

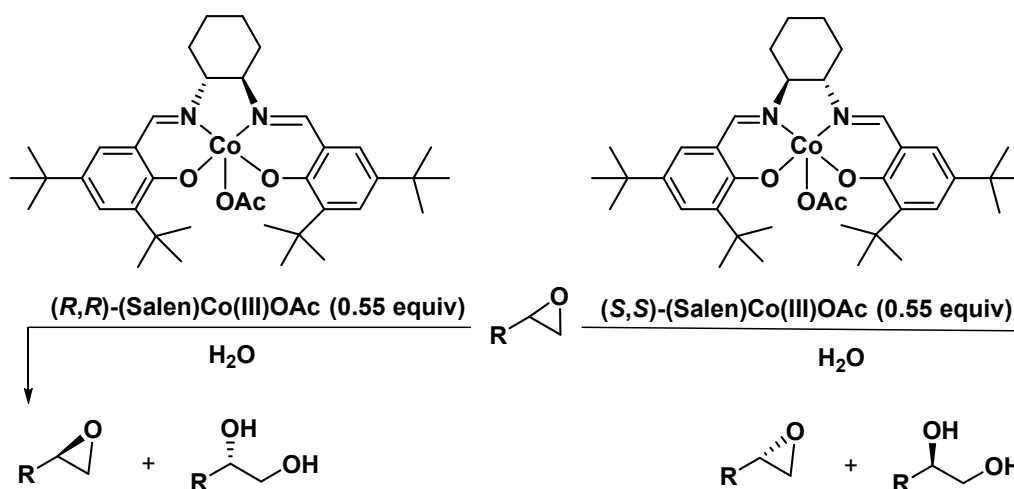
Otra síntesis de (*S*)-propranolol, basada en la resolución hidrolítica cinética de un epóxido racémico, se indica en el esquema 2.67.⁶⁶ El compuesto de partida de esta síntesis es la bencil isopropil amina **2.172** que por reacción con bromuro de alilo en presencia de NaOH se convierte en la amina terciaria **2.173**. Cuando esta amina se trata con agua en DMF, en presencia de Li_2PdCl_2 y CuCl , se forma el complejo **2.174**, cuyo tratamiento con sulfuro sódico proporciona la epoxiamina racémica **2.175**. Este compuesto se somete al proceso de resolución hidrolítica cinética por reacción con agua en presencia del catalizador (*S,S*)-(Salen)Co(III)OAc. Esta reacción conduce a la formación de una mezcla constituida por la (*S*)-epoxiamina **2.176** (>99% ee) y la (*R*)-dihidroxiimina **2.177** (90.6% ee). La separación cromatográfica de la mezcla anterior proporciona la (*S*)-epoxiamina **2.176** que por reacción con α -naftol, en trietilamina a reflujo, se convierte en el compuesto **2.178**. La hidrogenolisis de **2.178**, por reacción con hidrógeno molecular en presencia de Pd/C, forma el (*S*)-propranolol.

⁶⁶ X-L. Hou, B-F. Li, L-X. Dai. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 2319-2326.



Esquema 2.67

En el esquema 2.68 se indican las estructuras de los catalizadores de cobalto(III) empleados en las resoluciones hidrolíticas cinéticas de epóxidos terminales y los productos a que dan lugar.⁶⁷

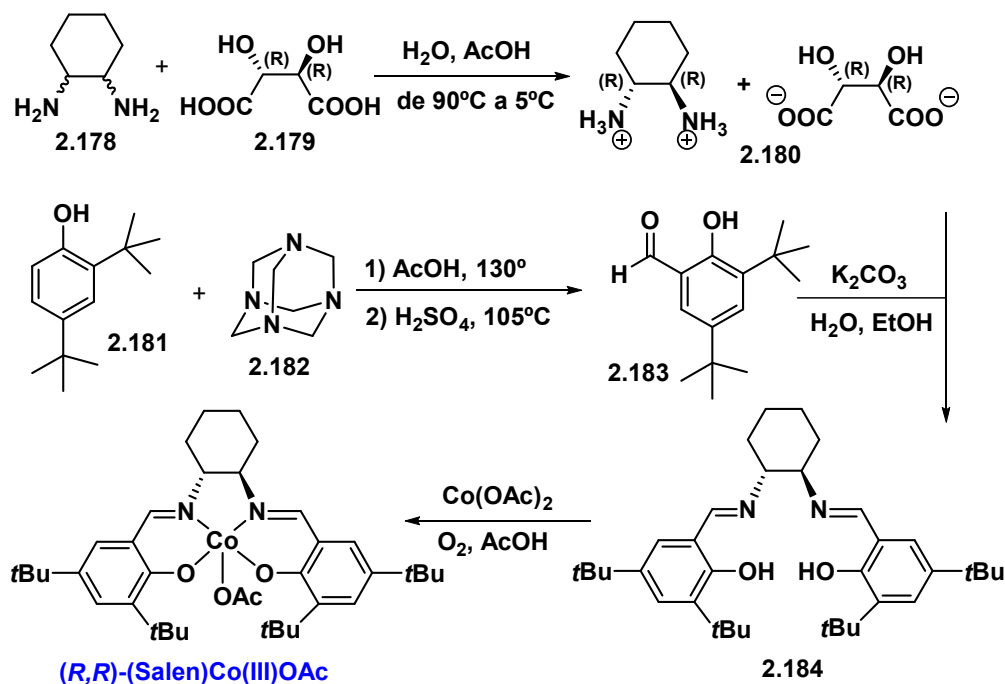


Esquema 2.68

En el esquema 2.69 se indica la preparación del catalizador. El proceso se inicia con la resolución del *trans*-1,2-diaminociclohexano racémico **2.178**, que se lleva a cabo mediante calentamiento con ácido L-(+)-tartárico **2.179** en ácido acético acuoso seguido de enfriamiento a 5°C y cristalización.⁶⁸

⁶⁷ S. E. Schaus, B. D. Brandes, J. F. Larow, M. Tokunaga, K. B. Hansen, A. E. Gould, M. E. Furrow, E. N. Jacobsen. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1307-1315.

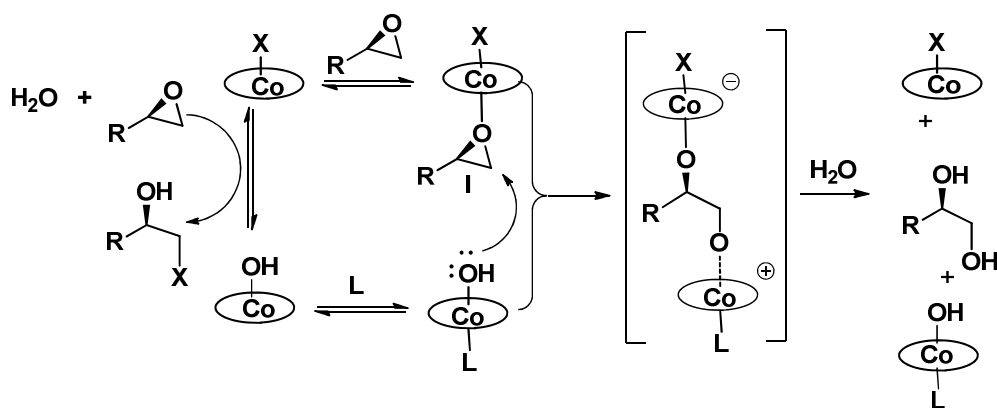
⁶⁸ J. F. Larow, E. N. Jacobsen. *Org. Synth.* **1998**, *75*, 1



Esquema 2.69

En estas condiciones se obtiene la sal de (*R,R*)-1,2-diamoniociclohexano mono-(+)-tartrato **2.180** con un 80-83% y un exceso enantiomérico de >98.0%. Por otro lado, el calentamiento del 2,4-di-*t*-butilfenol **2.181** con hexametilentetramina **2.182** en AcOH a 130°C, seguido de adición de ácido sulfúrico y calentamiento a 105°C, proporciona el 2,5-di-*t*-butilsalicilaldehído **2.183**. La condensación de este aldehído con la sal de (*R,R*)-1,2-diamoniociclohexano mono-(+)-tartrato **2.180** en etanol acuoso, en presencia de carbonato potásico, permite la obtención de la (*R,R*)-*N,N'*-bis(3,5-di-*t*-butilsaliciliden)-1,2-ciclohexanodiamina **2.184**. La reacción de este compuesto con acetato de cobalto en presencia de oxígeno proporciona el catalizador (*R,R*)-(Salen)Co(III)OAc.

El ciclo catalítico de la resolución hidrolítica cinética se indica en el esquema 2.70.

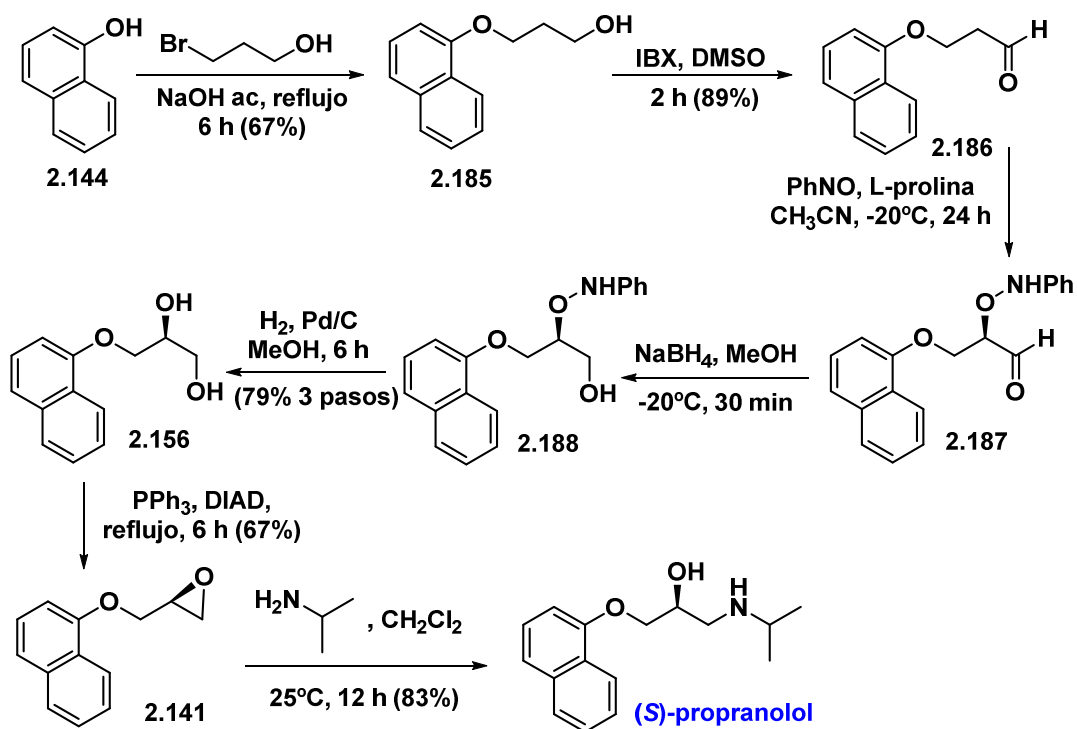


Esquema 2.70

La alta selectividad de la reacción no proviene de una preferencia del complejo Co-OH por unirse a uno de los dos epóxidos racémicos ya que ambos se unen con similar afinidad, sino de la reacción selectiva de apertura del anillo oxiránico en uno de los complejos

(complejo I del esquema 2.70), por el ataque nucleofílico del complejo L-Co-OH mediante un mecanismo cooperativo bimetálico.

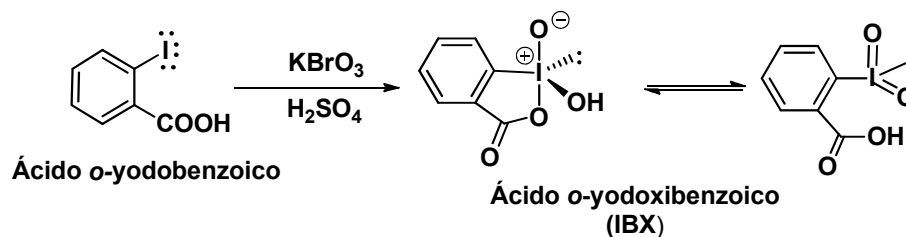
En el esquema 2.71 se describe una síntesis de (*S*)-propranolol en la que se prepara el diol **2.156** mediante una metodología organocatalítica (para otra síntesis enantioselectiva de este diol véase el esquema 2.60). La síntesis se inicia con la *O*-alquilación del α -naftol por reacción con 3-bromopropanol en presencia de NaOH.⁶⁹ La oxidación del compuesto de *O*-alquilación **2.185** con ácido 2-yodoxibenzoico (IBX) proporciona el aldehído **2.186** que se somete a la reacción de α -aminooxilación asimétrica por reacción con PhN=O en acetonitrilo en presencia de L-prolina. Esta reacción genera el α -aminooxialdehído **2.187** que es inmediatamente reducido al α -aminooxialcohol **2.188**. La hidrogenolisis de este compuesto proporciona el diol **2.156** cuyo exceso enantiomérico, medido mediante HPLC en columna quiral, fue de >98%. La reacción intramolecular de Mitsunobu sobre el diol **2.156** proporciona el epóxido **2.141** que se convierte en el (*S*)-propranolol por reacción con isopropilamina en diclorometano.



Esquema 2.71

El ácido *o*-yodoxibenzoico (IBX) se emplea en la oxidación de alcoholes a compuestos carbonílicos. Este reactivo se prepara por oxidación del ácido *o*-yodobenzoico con bromato potásico y ácido sulfúrico, o con oxono. El IBX existe como mezcla de tautómeros uno de los cuales es la forma de ácido carboxílico (esquema 2.72). La acidez del IBX (pKa en agua 2.4; pKa en DMSO 6.65) puede afectar a sustratos sensibles a ácidos en el proceso de oxidación.

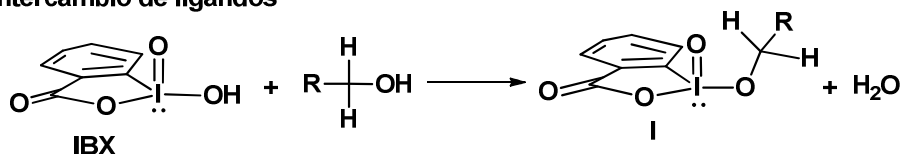
⁶⁹ S. P. Panchgalle, R. G. Gore, S. P. Chavan, U. R. Kalkote. *Tetrahedron:Asymmetry* **2009**, 20 1767-1770.



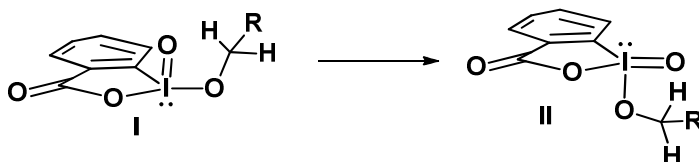
Esquema 2.72

El mecanismo que se ha propuesto para la oxidación de alcoholes con IBX, basado en cálculos mecano-cuánticos, demuestra que la etapa lenta, por tanto limitante de la velocidad global del proceso, es la denominada rotación hipervalente,⁷⁰ que es el giro coordinado de ligandos alrededor del yodo. Este proceso está impulsado por la necesidad de generar la forma estable plana del IBA (ácido yodosobenzoico), que es el producto resultante de la reducción del IBX (véase el esquema 2.73). El mecanismo de la oxidación comienza con el proceso de intercambio de ligandos, en el que se reemplaza la agrupación hidroxilo del IBX por el alcohol. Esta reacción forma el intermedio **I**, que experimenta a continuación la etapa de rotación hipervalente con formación de **II**. Sobre este compuesto se produce el paso de eliminación, que tiene lugar mediante un proceso concertado cíclico de cinco eslabones, que conduce al compuesto carbonílico y al ácido yodosobenzoico (IBA).

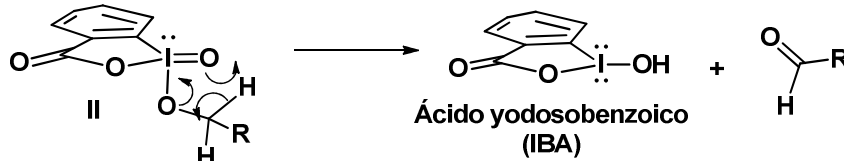
1) Intercambio de ligandos



2) Rotación hipervalente



3) Eliminación

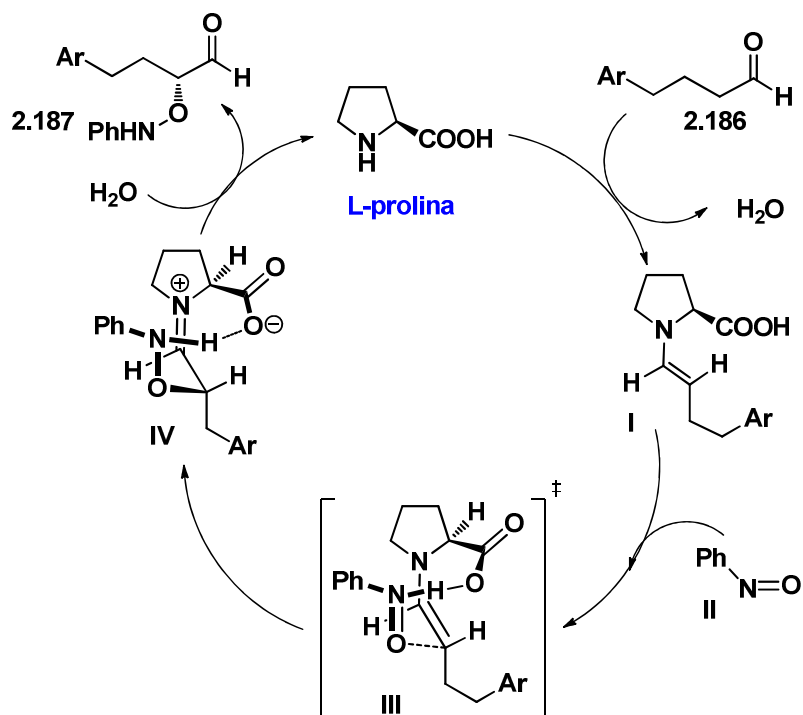


Esquema 2.73

La reacción de α -aminoxilación enantioselectiva del aldehído **2.186** con nitrosobenceno $\text{PhN}=\text{O}$ se lleva a cabo en presencia de L-prolina. El ciclo catalítico de esta reacción se indica en el esquema 2.74 y comienza con la formación de la (*E*)-enamina **I** por reacción entre la L-prolina y el aldehído **2.186**. A continuación se produce el ataque nucleofílico de la enamina al nitrosobenceno. En el esquema 2.72 se describe el estado de

⁷⁰ J. T. Su, W. A. Goddard III, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14146.

transición de esta reacción (estructura **III**), en el cual juega un papel clave la activación del doble enlace N=O por coordinación con el protón del grupo carboxilo.⁷¹ El resultado del ataque nucleofílico de la enamina es la formación de la betaína **IV**, que por reacción con agua forma el producto de α -aminooxilación **2.187** y regenera el catalizador.



Esquema 2.74

e) Explique mecanísticamente la formación del epóxido **2.141** por reacción del diol **2.156** con Ph_3P y DIAD.

2.19.2. Síntesis de atenolol

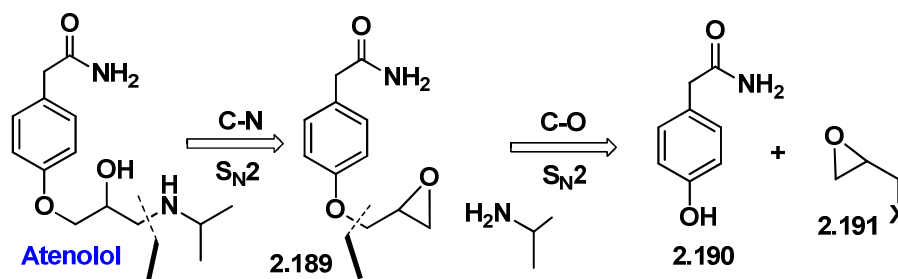
El atenolol fue específicamente desarrollado para no atravesar la barrera hematoencefálica y evitar los efectos secundarios asociados a los beta-bloqueantes, como el propranolol, que son capaces de atravesarla causando efectos secundarios tales como depresión e insomnio. El atenolol (Tenormín®) se usa en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares como hipertensión, enfermedad coronaria, arritmia, e infarto de miocardio después del evento agudo. En pacientes con falla cardíaca congestiva reduce la necesidad de consumo de oxígeno por el músculo cardíaco. Se ha demostrado que la administración intravenosa de atenolol durante las primeras horas de un infarto agudo de miocardio reduce la mortalidad inmediata y previene las recidivas y el reinfarcto. Esto se explica por la menor demanda de oxígeno del músculo cardíaco, que disminuye su arritmia debido un mayor incremento del flujo sanguíneo cardíaco y a la reducción de los ácidos grasos libres en el plasma.

⁷¹ Y. Hayashi, J. Yamaguchi, K. Hibino, M. Shoji. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8293-8296.

En el tratamiento de la hipertensión arterial se recetan dosis de 100 mg en una toma única diaria. Un cierto número de pacientes puede ser mantenido con una dosis de 50 mg una vez al día. En caso de que la reducción de la presión arterial sea insuficiente, el atenolol puede combinarse con un diurético u otro antihipertensivo.

2.19.2.a. Análisis retrosintético

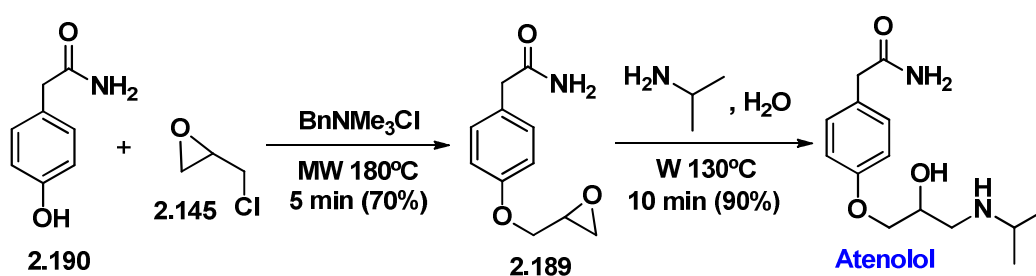
El análisis retrosintético del atenolol se indica en el esquema 2.75 y se inicia con la desconexión, basada en una reacción S_N2 , de la parte de isopropilamina, lo que conduce al compuesto **2.189** (X=halógeno). La desconexión del enlace aril éter en el compuesto **2.189** conduce a la 4-hidroxifenilacetamida **2.190** y la epihalohidrina **2.191**.



Esquema 2.75

2.19.2.b. Síntesis

Una síntesis muy eficiente de atenolol racémico se ha conseguido mediante el empleo de reacciones aceleradas por microondas.⁷² El compuesto de partida es la 4-hidroxifenilacetamida **2.190** que se somete a la reacción con epiclorohidrina **2.145**, en presencia de cloruro de benciltrimetilamonio (esquema 2.76). Después de 5 minutos de calentamiento a 180°C, bajo irradiación con microondas, se obtiene el compuesto **2.192** con un 70% de rendimiento. La irradiación con microondas a 130°C durante 10 minutos de **2.192** en isopropilamina, en presencia de agua, proporciona el atenolol con un rendimiento del 93%.

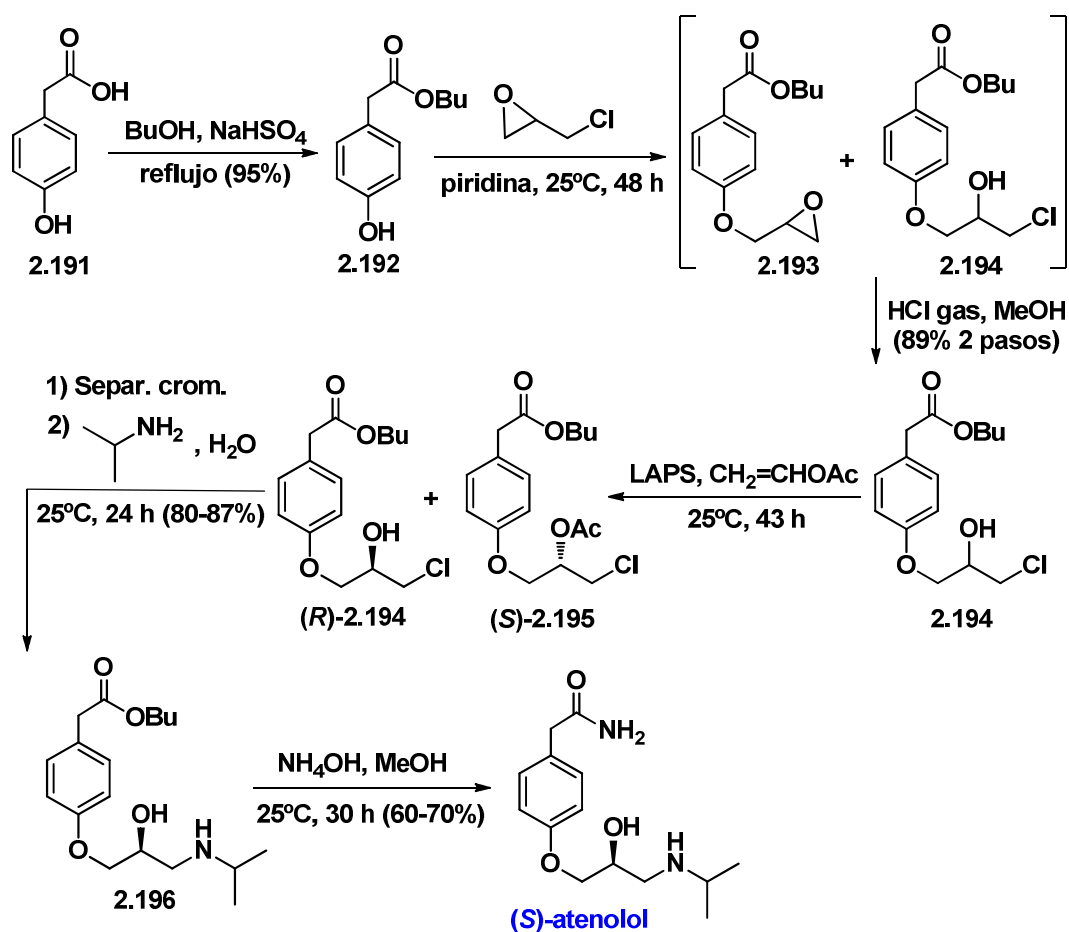


Esquema 2.76

El (*S*)-atenolol se ha preparado mediante una secuencia sintética en la que se hace uso de una resolución mediante esterificación enzimática. El compuesto de partida es el ácido 4-hidroxifenilacético **2.191** que se convierte en el butiléster **2.192** por reacción a reflujo de

⁷² <http://data.biotage.co.jp/pdf/application/2134.pdf>

butanol en presencia de NaHSO_4 con eliminación azeotrópica de agua (esquema 2.77).⁷³ La reacción del butiléster **2.192** con epiclorohidrina en piridina proporciona una mezcla formada por el epóxido **2.193** y la clorohidrina **2.194**, en relación 30:70 respectivamente. El tratamiento de esta mezcla con HCl gas en metanol provoca su conversión en la clorohidrina racémica **2.194**. Cuando el racemato se somete a acetilación enzimática, en acetato de vinilo como disolvente y en presencia de la lipasa LAPS (Lipasa Amano PS obtenida de *Pseudomonas cepacia*), se obtiene una mezcla constituida por la clorohidrina (*R*)-**2.194** (94% ee) y el acetato (*S*)-**2.195** (>95% ee).⁷⁴ La separación cromatográfica de la mezcla anterior proporciona la clorohidrina (*R*)-**2.194** pura, que se convierte en el compuesto **2.196** por reacción con isopropilamina y agua. El (*S*)-atenolol se obtiene a partir de **2.196** mediante tratamiento con hidróxido amónico en metanol.

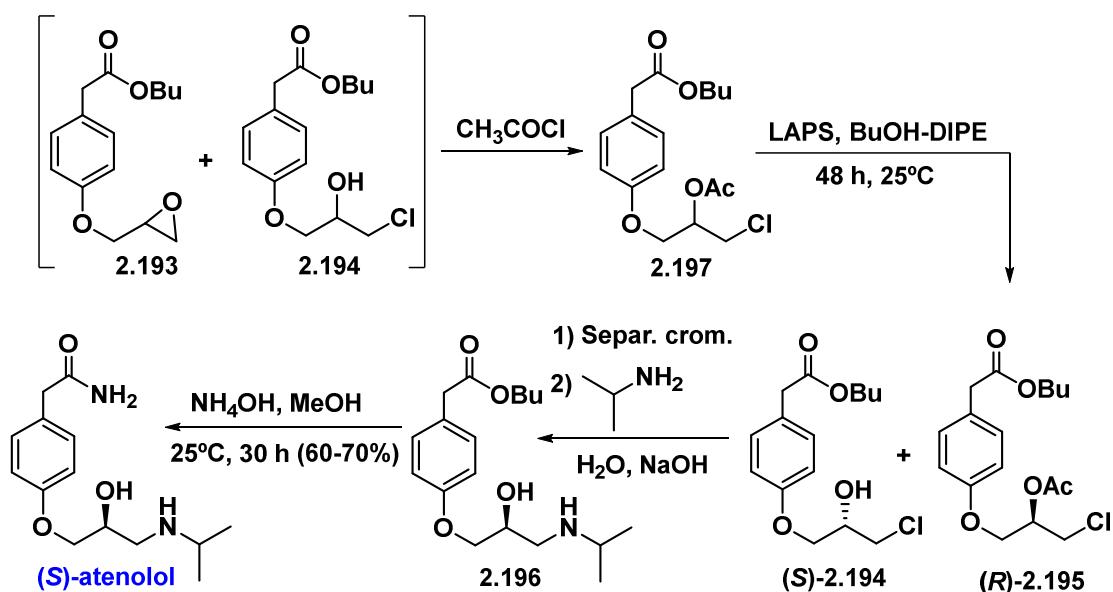


Esquema 2.77

La síntesis del (*S*)-atenolol también se ha conseguido mediante hidrólisis enzimática del acetato racémico **2.197** indicado en el esquema 2.78.⁶⁸

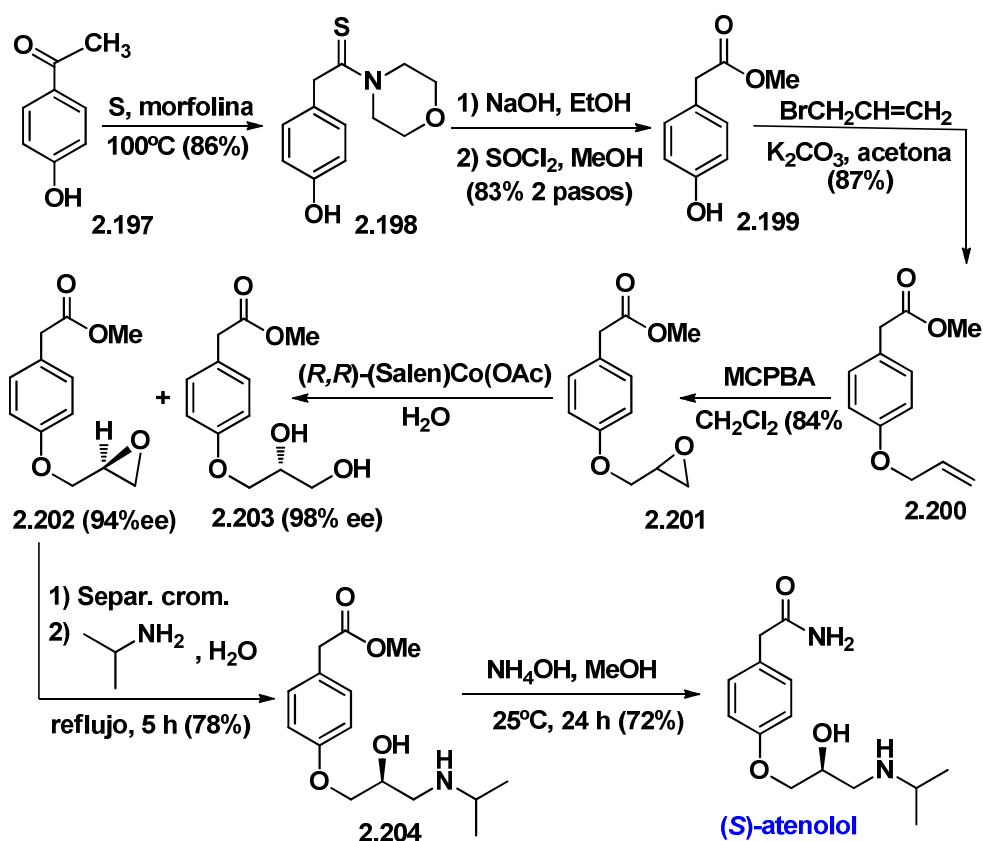
⁷³ H. S. Bevinakatti, A. A. Banerji. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 6003-6005.

⁷⁴ La resolución enzimática no se pudo llevar a cabo sobre la correspondiente arilacetamida debido a su insolubilidad, lo que obligó a la utilización de los ésteres de butilo (mucho más solubles en disolventes orgánicos) como sustratos en la acetilación enzimática.



Esquema 2.78

Otra síntesis de (*S*)-atenolol, basada en la resolución hidrolítica cinética de un epóxido racémico, se indica en el esquema 2.79.⁷⁵

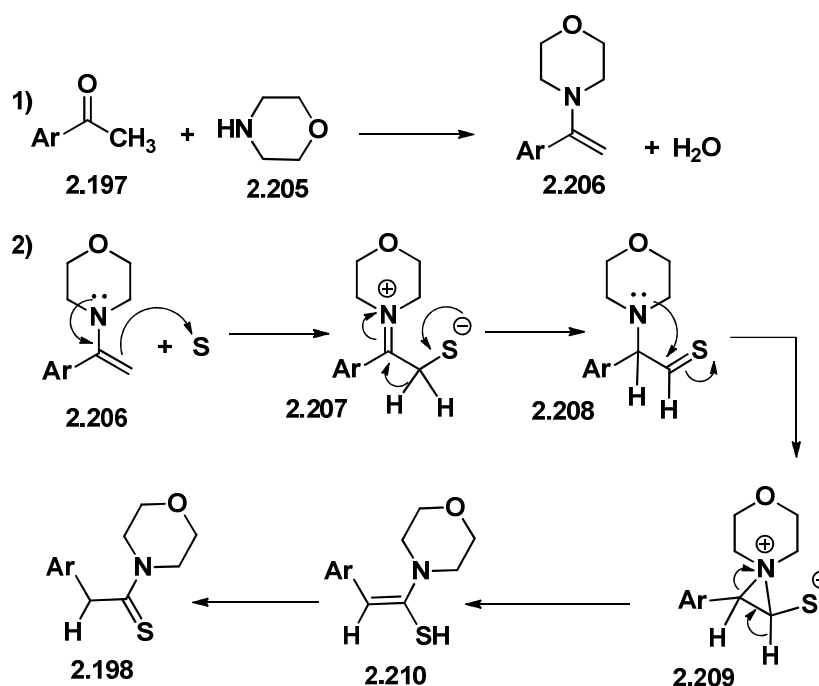


Esquema 2.78

⁷⁵ D. S. Bose, A. V. Narsaiah. *Bioorg. Med. Chem.* 2005, 13, 627-630.

El compuesto de partida es la 4-hidroxifenil metil cetona **2.197** que se convierte en la tioamida **2.198** mediante transposición de Willgerodt-Kinler⁷⁶ provocada por calentamiento a 100°C en presencia de azufre elemental y morfolina. La saponificación de la tioamida genera el correspondiente ácido carboxílico que se esterifica por reacción con cloruro de tionilo y metanol. El éster metílico **2.199**, por reacción con bromuro de alilo en acetona en presencia de carbonato potásico, se convierte en el alil aril éter **2.200**, el cual, por tratamiento con ácido *m*-cloroperoxibenzoico, conduce al epóxido racémico **2.201**. Cuando este compuesto se hidroliza en presencia de (*R,R*)-(Salen)Co(III)OAc se obtiene una mezcla formada por el epóxido homoquiral **2.202** (94% ee) y el diol **2.203** (98% ee). La separación cromatográfica de la mezcla, seguida de reacción del epóxido **2.202** con isopropilamina y agua, proporciona el hidroxiaminoéster **2.204** que se transforma en (*S*)-atenolol por reacción con hidróxido amónico metanólico.

La transposición 1,2 de carbonilo en la cetona **2.197**, conseguida mediante reacción con morfolina y azufre, se conoce como reacción de Willgerodt-Kindler. En esta reacción la aril metil cetona se convierte en una tioamida. El mecanismo de esta reacción se indica en el esquema 2.79. El proceso comienza con la formación de la enamina **2.206** por condensación de la aril metil cetona **2.197** con la morfolina **2.205**. A continuación, la enamina nucleofílica ataca al azufre y genera la betaína **2.207** que se transforma en el α -morfolino-tioaldehído **2.208** por migración intramolecular de hidruro. El subsiguiente ataque nucleofílico intramolecular del nitrógeno al doble enlace C=S forma el aziridinio **2.209** el cual, por pérdida de protón, se transforma en la tienamina **2.210**. La tautomería tienológica convierte a este compuesto en la tioamida **2.198**.



Esquema 2.79

⁷⁶ (a) C. Willgerodt. *Bert.* **1887**, *20*, 2467. (b) K. Kindler. *Liebigs Ann.* **1923**, *431*, 187-230.

2.19.3. Síntesis de metoprolol

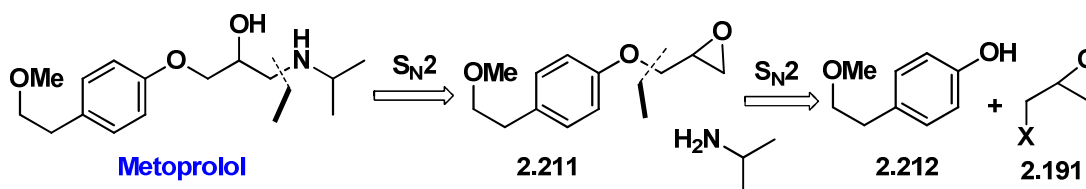
El metoprolol es un bloqueador selectivo de los receptores β_1 de localización cardíaca. Se emplea en el tratamiento de enfermedades severas del sistema cardiovascular, especialmente de la hipertensión y el infarto agudo de miocardio. Es comercializado con el nombre de Lopressor® por Novartis y Toprol-XL® (en USA). El fármaco se vende como succinato de metoprolol o como tartrato de metoprolol, el primero formulado como compuesto de liberación prolongada y el segundo de liberación convencional.

El metoprolol disminuye o inhibe el efecto estimulante de las catecolaminas en el corazón, lo que produce una disminución de la frecuencia cardíaca y de la contractilidad miocárdica. También disminuye la tensión arterial elevada. El metoprolol regula la frecuencia cardíaca en taquicardias supraventriculares, fibrilación auricular y extrasístoles ventriculares. Su efecto antiarrítmico se basa en la inhibición del automatismo de las células marcapasos y en la prolongación del tiempo de conducción auriculoventricular.

El metoprolol se absorbe completamente después de la administración oral y más del 95% se excreta en la orina. Las máximas concentraciones plasmáticas se alcanzan al cabo de 1/2 hora a 2 horas y después de 4 a 5 horas en las formas de liberación prolongada. Se ha observado acumulación de sus metabolitos en pacientes con una tasa de filtración glomerular de 5 ml/minuto. La cirrosis hepática aumenta la biodisponibilidad del metoprolol.

2.19.3.a. Análisis retrosintético

El análisis retrosintético del metoprolol se indica en el esquema 2.80 y se inicia con la desconexión, basada en una reacción S_N2 , de la parte de isopropilamina, lo que conduce al compuesto **2.189** (X=halógeno). La desconexión del enlace aril éter en el compuesto **2.211** conduce al 4-(2-metoxietil)fenol **2.212** y a la epihalohidrina **2.191**.



Esquema 2.80

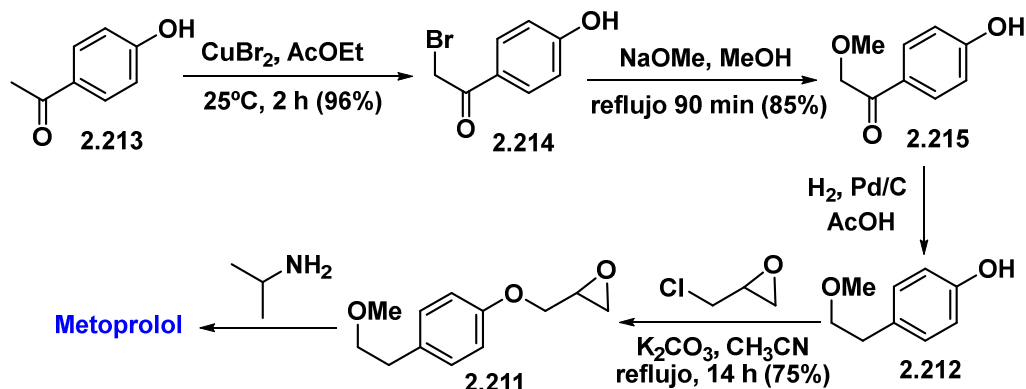
2.19.3.b. Síntesis

La síntesis patentada del metoprolol obtiene este compuesto mediante reacción del 4-(2-metoxietil)fenol **2.212** con epiclorohidrina en presencia de base (esquema 2.81), lo que conduce al epóxido **2.211**, seguida de reacción con isopropilamina.⁷⁷ En el esquema 2.81 se detalla la síntesis del metoprolol a partir de la 4-hidroxifenil metil cetona **2.213**. La secuencia sintética se basa en las síntesis patentada y otras.⁷⁸ Para cada paso sintético se indican otras referencias bibliográficas en las que se pueden encontrar los detalles

⁷⁷ (a) P. A. E. Carlsson, S. A. I. Carlsson, H. R. Corrodi, L. Ek, B. A. H. Ablad, A. E. Brandstrom, U.S. Patent 3,873,600, **1975**. (b) A. E. Brandstrom, P. A. E. Carlsson, S. A. I. Carlsson, H. R. Corrodi, L. Ek, DE 2106209, **1971**.

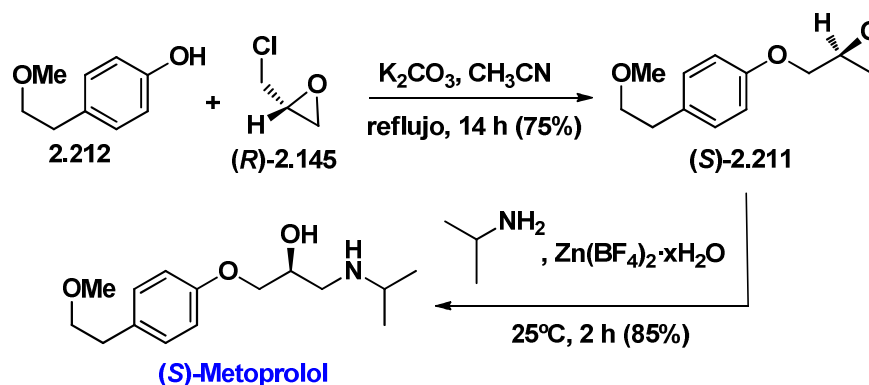
⁷⁸ Smith, B. L., Mueller, W. H. and Strutz, H. European Patent 0, 449, 602, A1, **1991**.

experimentales del paso en cuestión. La síntesis se inicia con la bromación de la 4-hidroxifenil metil cetona **2.213** por reacción con CuBr_2 en acetato de etilo.⁷⁹ Este proceso conduce a la bromocetona **2.214** la cual se convierte en la metoxicetona **2.215** por tratamiento con metóxido sódico en metanol.⁸⁰ La reducción del carbonilo cetónico en grupo metileno se lleva a cabo mediante hidrogenación con hidrógeno molecular en presencia de Pd/C en ácido acético y proporciona el 4-(2-metoxietil)fenol **2.212**. Cuando este compuesto se hace reaccionar con epiclorohidrina, en acetonitrilo en presencia de carbonato potásico, se obtiene el epóxido **2.211**,⁸¹ que por reacción con isopropilamina conduce al metoprolol.



Esquema 2.81

Una síntesis de (*S*)-metoprolol se ha conseguido mediante reacción del 4-(2-metoxietil)fenol **2.212** con (*R*)-epiclorohidrina en acetonitrilo en presencia de carbonato potásico (esquema 2.82).⁷⁶ La reacción proporciona el epóxido (*S*)-**2.211** que se convierte en metoprolol por reacción con isopropilamina en presencia de $\text{Zn}(\text{BF}_4)_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$.



Esquema 2.82

Otra síntesis de (*S*)-metoprolol, basada en la resolución hidrolítica cinética de un epóxido racémico, se indica en el esquema 2.83.⁸² El compuesto de partida es el 4-(2-

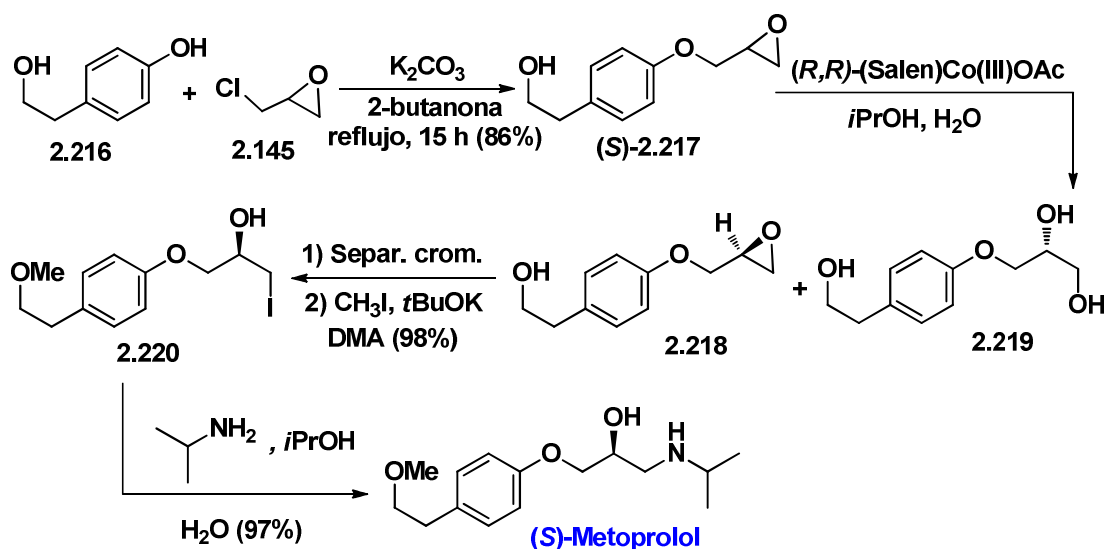
⁷⁹ V. San Miguel, C. G. Bochet, A. del Campo. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5380-5388.

⁸⁰ H. U. Shetty, W. L. Nelson. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 55-59.

⁸¹ B. Pujala, S. Rana, A. K. Chakraborti. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 8768-8780.

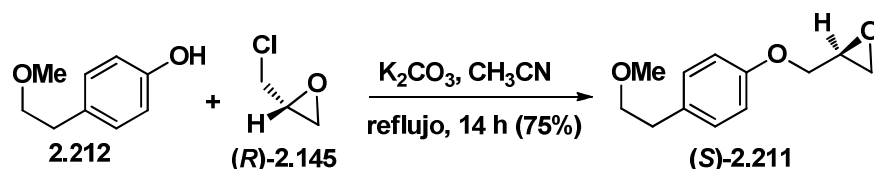
⁸² M. Muthukrishnan, D. R. Garud, R. R. Joshi, R. A. Joshi. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 1872-1876.

hidroxietil)fenol **2.216** que se convierte en el epóxido racémico **2.217** por reacción con epiclorohidrina racémica **2.145** en 2-butanona como disolvente y en presencia de K_2CO_3 . La resolución hidrolítica cinética del epóxido **2.217** con agua, en presencia de (R,R) -(Salen)Co(III)OAc, proporciona una mezcla formada por el epóxido homoquiral **2.218** (>99% ee) y el diol **2.219** (92% ee). La separación cromatográfica de la mezcla, seguida de reacción del epóxido **2.218** con yoduro de metilo y *t*-butóxido de potasio en *N,N*-dimetilacetamida, conduce al yodoalcohol **2.220**. El (*S*)-metoprolol se obtiene por reacción de **2.220** con isopropilamina en presencia de agua.



2.19.3.c. Cuestiones

1) Explique mecanísticamente la formación del (*S*)-**2.221** en la reacción del esquema 2.84 ¿Por qué no se forma el (*R*)-**2.211**?



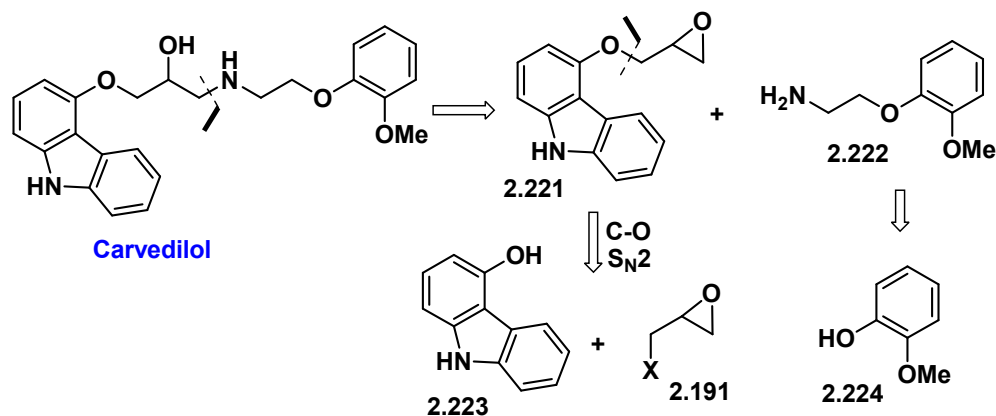
2.19.4. Síntesis de carvedilol

El carvedilol es un bloqueante alfa y beta-adrenérgico selectivo que produce vasodilatación por bloqueo alfa-1 y disminución de la resistencia vascular periférica. Actúa también sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona mediante bloqueo beta.

El carvedilol se emplea en el tratamiento de la hipertensión arterial, en especial la asociada a hiperlipidemia, en el tratamiento de la cardiopatía isquémica, de la insuficiencia cardíaca congestiva sintomática y de la insuficiencia renal o diabetes no insulino dependiente, en este caso solo o en combinación con otros fármacos antihipertensivos, especialmente con diuréticos del tipo tiazidas.

2.19.4.a. Análisis retrosintético

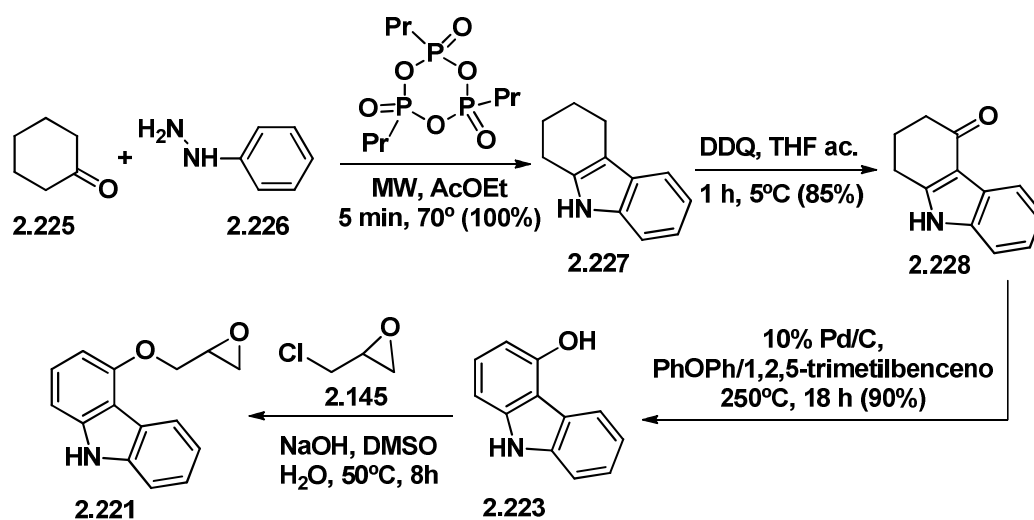
El análisis retrosintético del carvedilol se indica en el esquema 2.85 y se inicia con la desconexión de la parte de isopropilamina, lo que conduce al epóxido **2.221** y a la amina **2.222**. La desconexión de la parte de carbazol en el compuesto **2.221** conduce al 9H-carbazol-4-ol **2.223** y al haloepóxido **2.191**. La amina **2.222** se sintetizará a partir del 2-metoxifenol **2.224**.



Esquema 2.85

2.19.4.b. Síntesis

En el esquema 2.86 se indica la síntesis del epoxicarbazol **2.221** que se inicia con una síntesis de indol de Fischer entre la ciclohexanona **2.225** y la fenilhidracina **2.226**. En una publicación reciente el grupo de L. R. Odell ha llevado a cabo esta reacción mediante activación con microondas, en acetato de etilo y en presencia del anhídrido cíclico del ácido propilfosfónico, que actúa retirando el agua que se forma en la reacción. El rendimiento en la obtención del tetrahidrocabazol **2.227** es cuantitativo.⁸³

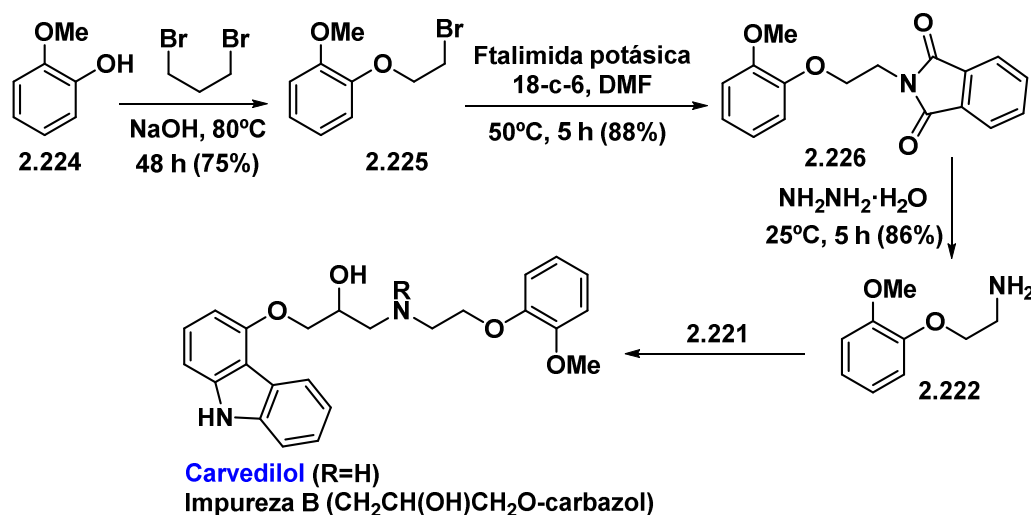


Esquema 2.86

⁸³ M. Desroses, K. Wieckowski, M. Stevens, L. R. Odell. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 4417-4420.

La oxidación del tetrahidrocarbazol **2.227** con DDQ (2,3-dicloro-5,6-diciano-benzoquinona) en THF acuoso proporciona la dihidrocarbazolona **2.228**.⁸⁴ La deshidrogenación de **2.228** se consigue mediante calentamiento a 250°C en presencia de Pd/C al 10% y conduce al 9*H*-carbazol-4-ol **2.223**.⁸⁵ La reacción de este compuesto con la epíclorohidrina en DMSO y en presencia de hidróxido sódico proporciona el epóxido **2.221**.⁸⁶

En el esquema 2.87 se indican los pasos finales en la síntesis del carvedilol. Así, a partir de 2-metoxifenol **2.223** se obtiene el bromoderivado **2.225** mediante reacción S_N2 con 1,2-dibromoetano en presencia de NaOH. La reacción de Gabriel de este compuesto con ftalimida potásica en DMF y en presencia de 18-corona-6 conduce a la *N*-alquilftalimida **2.226** la cual, mediante hidrazinólisis, se convierte en la amina **2.222**.⁸⁷ En la síntesis patentada del carvedilol se indica que la reacción de la amina **2.222** con el epóxido **2.221** proporciona carvedilol junto con un subproducto de doble alquilación, denominado impureza B, que constituye el 35-40% de la mezcla de reacción.⁸⁸



Esquema 2.87

Se han publicado síntesis alternativas de carvedilol que intentan disminuir o eliminar la formación de la impureza B. En una de esta síntesis se obtiene el carvedilol mediante la secuencia sintética indicada en el esquema 2.88. Así, el epóxido **2.221** se convierte en el cloroalcohol **2.227** mediante reacción con HCl. La acetilación de este compuesto conduce al cloroacetato **2.228** que por reacción con la amina **2.222** proporciona el acetato de carvedilol **2.229**. El carvedilol se obtiene por hidrólisis ácida del acetato.⁸⁹ Como se puede

⁸⁴ Y. Oikawa, O. Yonemitsu. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1213-1216.

⁸⁵ D. Sissouma, L. Maingot, S. Collet, A. Guingant. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8384-8389.

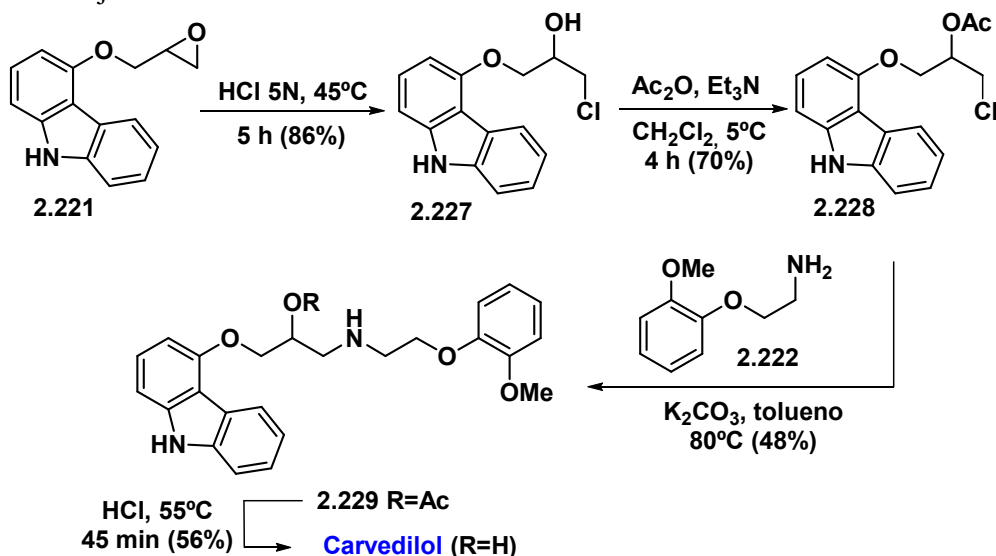
⁸⁶ G. Madhusudhan, B. A. Kumar, U. S. Chintamani, M. N. Rao, D. Udaykiran. T. Suresh, V. K. Kumar, K. Mukkanti. *Indian J. Chem.* **2010**, *49B*, 606-610.

⁸⁷ G. Groszek, M. Bednarski, M. Dybala, B. Filipek. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 809-817.

⁸⁸ W. Fritz, K. Wolfgang, T. Max, S. Gisbert, R. Egon, D. Karl. *DE 2,815,926 A1*, Oct 18, 1979.

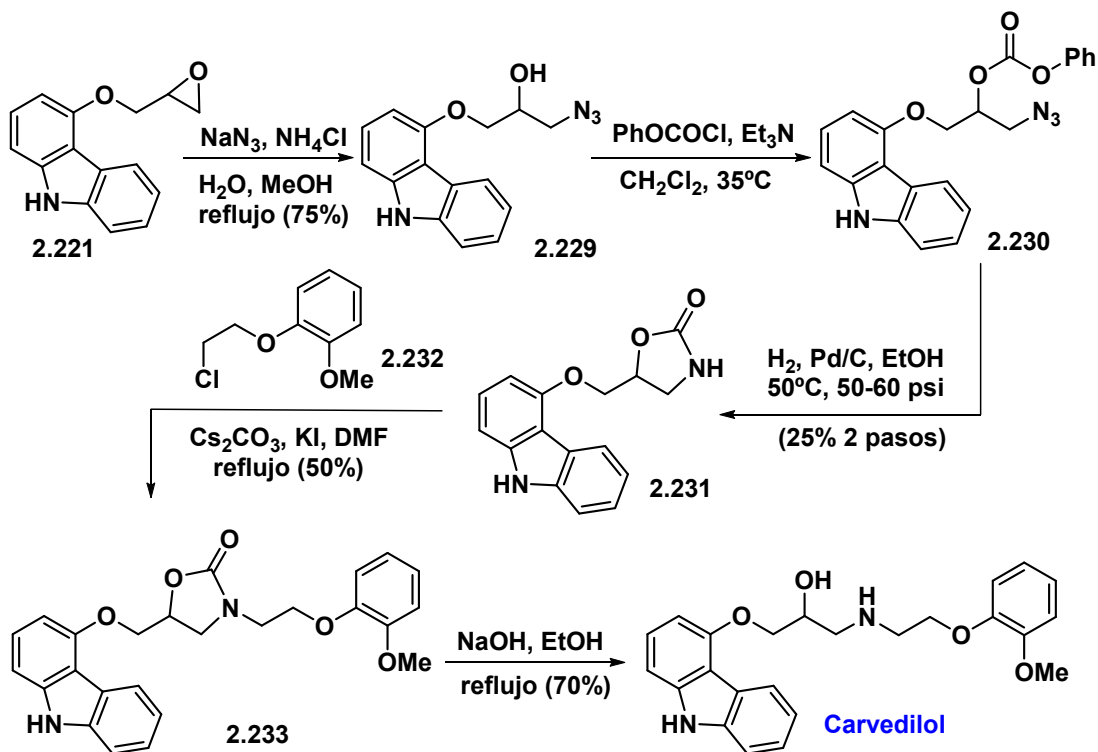
⁸⁹ B. Anandkumar1, R. B. Reddy, L. Gangaiah1, G. Madhusudhan, K. Mukkanti. *Der Pharma Chemica*. **2011**, *3*, 620-626 (www.derpharmachemica.com)

apreciar en el esquema 2.88, los rendimientos químicos de esta secuencia alternativa son bastante bajos.



Esquema 2.88

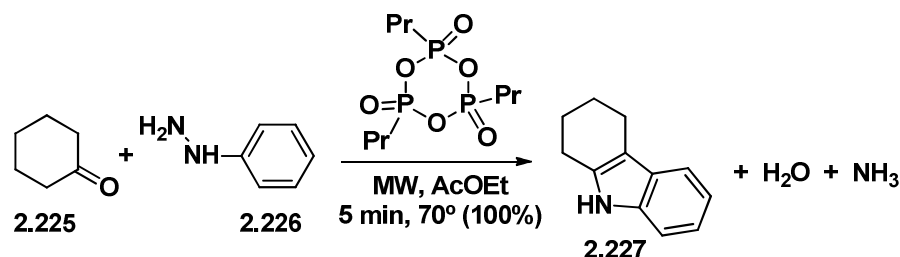
Otra síntesis alternativa del carvedilol parte del epóxido **2.221** que se convierte en el azidoalcohol **2.229** por reacción con azida sódica (esquema 2.89).⁸¹ El tratamiento de **2.229** con clorocarbonato de fenilo conduce al carbonato mixto **2.230** que se transforma en la oxazolidinona **2.231** mediante hidrogenación de la azida y ciclación *in situ*. La *N*-alquilación de la oxazolidinona con 1-(2-cloroetoxi)-2-metoxibenceno **2.232** proporciona el compuesto **2.233** que se convierte en carvedilol mediante etanolisis básica.



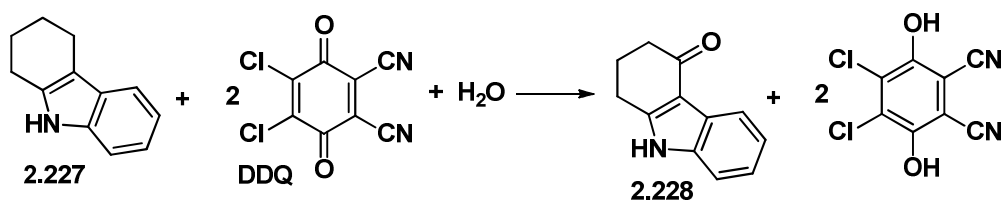
Esquema 2.89

2.19.4.c. Cuestiones

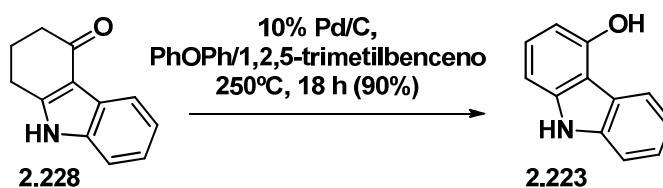
1) Proponga un mecanismo para la reacción indicada en el esquema 2.90.



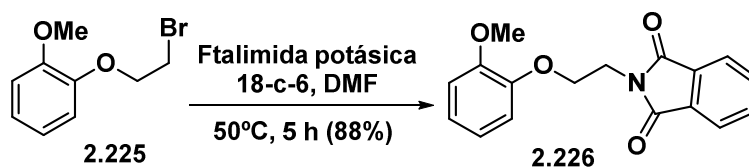
2) Proponga un mecanismo para la reacción indicada en el esquema 2.91.



3) Explique la siguiente reacción de deshidrogenación:



4) ¿Cuál es la función del 18-corona-6 en la reacción indicada en el esquema 2.92?



2.19.5. Síntesis de timolol

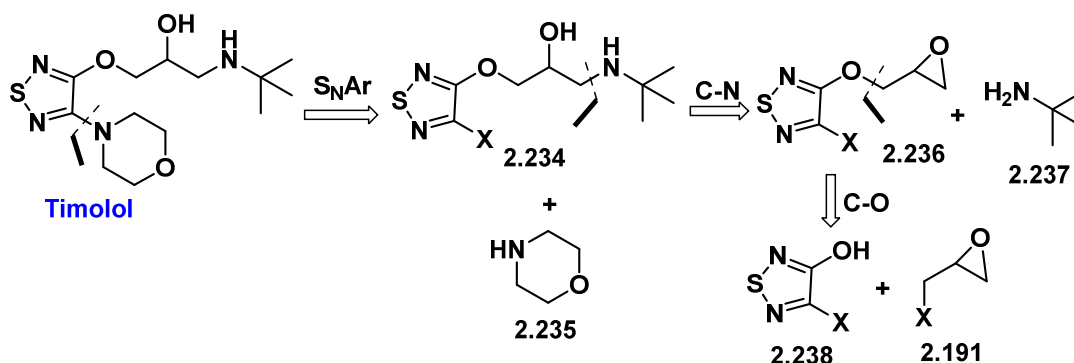
El timolol es un fármaco beta-bloqueante no selectivo (bloquea la acción de receptores adrenérgicos β_1 y de receptores adrenérgicos β_2) indicado principalmente en el tratamiento de la hipertensión. No tiene actividad simpaticomimética intrínseca ni actividad estabilizadora de membranas.

El timolol se metaboliza extensamente en el hígado y solo se logra medir una minúscula cantidad del medicamento sin modificaciones en la orina. Cuando se usa el timolol como gotas oftálmicas para el alivio del glaucoma, se ha notado que puede ser

absorbido por el organismo y causar efectos adversos en pacientes asmáticos o en pacientes con insuficiencia cardíaca.

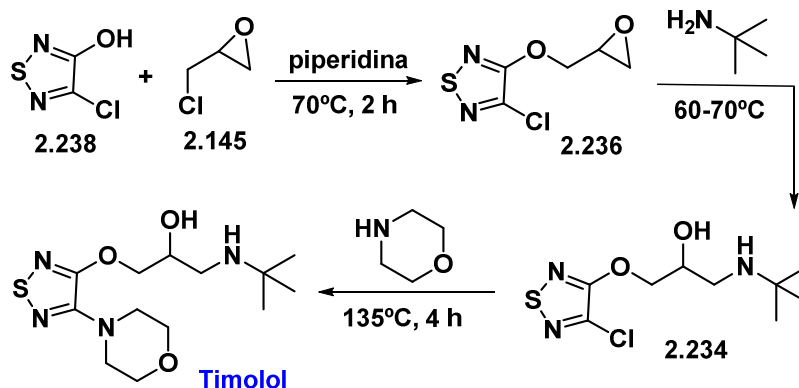
2.19.5.a. Análisis retrosintético

El análisis retrosintético del timolol se indica en el esquema 2.93 y se inicia con la desconexión de la parte de morfolina basada en una reacción S_NAr . Este proceso origina el compuesto **2.234** (X = halógeno) que por desconexión de la parte de *t*-butilamina genera el derivado **2.236**. Finalmente, la escisión del enlace C-O conduce al 4-halo-1,2,5-tiadiazol-3-ol **2.238** y al haloepóxido **2.191**.



2.19.5.b. Síntesis

La síntesis del timolol se inicia con la reacción entre el 4-cloro-1,2,5-tiadiazol-3-ol **2.238** y la epiclorohidrina racémica **2.145** en presencia de piperidina, lo que conduce al epoxitiadiazol **2.236** (esquema 2.94).⁹⁰ La reacción de este compuesto con *t*-butilamina proporciona el aminoalcohol **2.234** que se convierte en timolol mediante reacción S_NAr con morfolina.

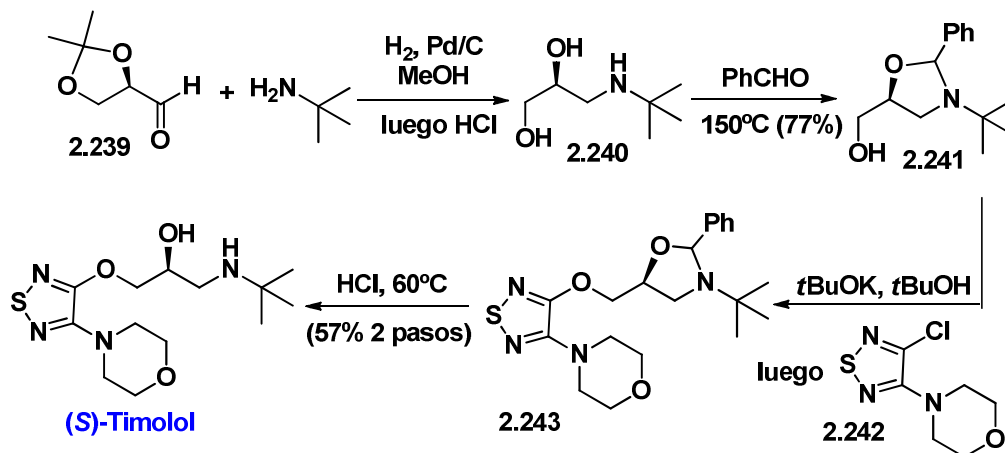


Se ha conseguido una síntesis de (*S*)-timolol eligiendo como material quiral de partida el (*S*)-isopropilidengliceraldehído **2.239**.⁹¹ Este compuesto se convierte en el aminodiol

⁹⁰ B. K. Wasson, W. K. Gibson, R. S. Stuart, H. W. R. Williams, C. H. Yates. *J. Med. Chem.* **1972**, *15*, 651-655.

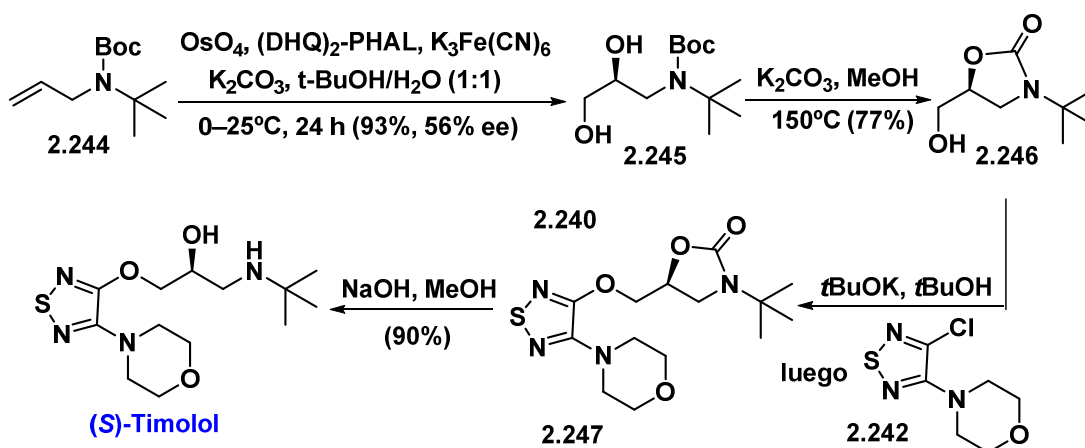
⁹¹ L. M. Weinstock, D. M. Mulvell, R. Tull. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3121-3124.

2.240 mediante aminación reductiva con *t*-butilamina seguida de hidrólisis ácida de la función acetálica (esquema 2.95). La reacción del aminodiol con benzaldehído proporciona la oxazolidina **2.241** que se somete a reacción S_NAr con el 3-(*N*-morfolino)-4-cloro-1,2,5-tiadiazol **2.242** en *t*-butanol en presencia de *t*-BuOK. El producto de esta reacción, compuesto **2.243**, se convierte en (*S*)-timolol por hidrólisis ácida.



Esquema 2.95

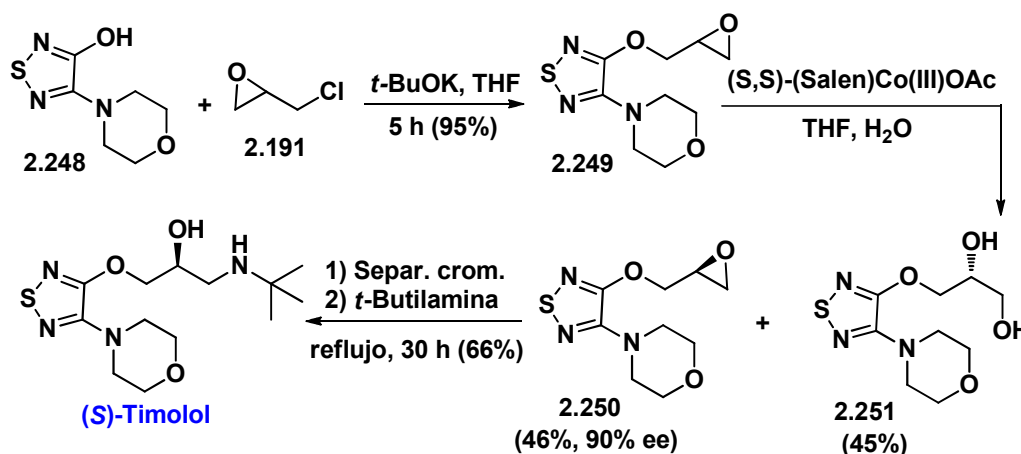
A. Sudalai y colaboradores han conseguido una síntesis de (*S*)-timolol empleando proceso de dihidroxilación asimétrica en la *N*-Boc *t*-butil alil amina **2.244** (esquema 2.96).⁹² La dihidroxilación se lleva a cabo con OsO₄ y K₃F₃(CN)₆ en presencia de (DHQ)₂-PHAL y proporciona el diol **2.245** con un 93% de rendimiento pero con tan solo un 56% ee. Cuando el compuesto **2.245** se trata con carbonato potásico en metanol a reflujo se obtiene la oxazolidinona **2.246** que por reacción S_NAr con 3-(*N*-morfolino)-4-cloro-1,2,5-tiadiazol **2.242** en *t*-butanol en presencia de *t*-BuOK proporciona el compuesto **2.247**. La saponificación de este compuesto permite la obtención del (*S*)-timolol con un 56% de exceso enantiomérico.



Esquema 2.96

⁹² S. V. Narina, A. Sudalai *Tetrahedron* **2007**, *63*, 3026-3030.

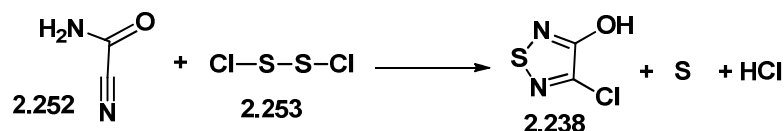
Los autores de la anterior síntesis del (S)-timolol reportaron en el mismo trabajo una síntesis de este compuesto empleando una resolución hidrolítica cinética.⁸⁷ El compuesto de partida es el 3-(*N*-morfolino)-4-hidroxi-1,2,5-tiadiazol **2.248** que se convierte en el epóxido racémico **2.249** por reacción con epiclorohidrina en THF en presencia de *t*-BuOK. La resolución hidrolítica cinética del epóxido **2.249**, en presencia de (*S,S*)-(Salen)Co(III)OAc, proporciona una mezcla formada por el epóxido homoquiral **2.250** (90% ee) y el diol **2.251**. La separación cromatográfica de la mezcla, seguida de reacción del epóxido **2.250** con *t*-butilamina permite la obtención del (S)-timolol con un 90% de ee.



Esquema 2.97

2.19.5.c. Cuestiones

1) El 4-cloro-1,2,5-tiadiazol-3-ol **2.238** se obtiene por reacción de cianoamida **2.252** con dicloruro de diazofuro **2.253**.⁹³ La reacción ajustada para este proceso se indica en el esquema 2.98:



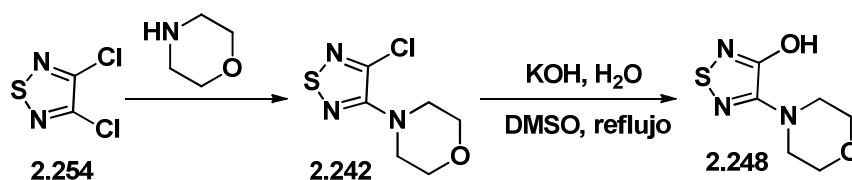
Esquema 2.98

Proponga un mecanismo que explique la formación del 4-cloro-1,2,5-tiadiazol-3-ol **2.238** en la reacción anterior.

2) El 3-(*N*-morfolino)-4-hidroxi-1,2,5-tiadiazol **2.248** se obtiene del 3-(*N*-morfolino)-4-cloro-1,2,5-tiadiazol **2.242** por reacción S_NAr con KOH. Este último compuesto se obtiene del 3,4-dicloro-1,2,5-tiadiazol **2.254** mediante reacción S_NAr con morfolina (véase el esquema 2.99).⁹⁴

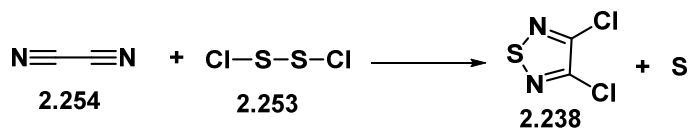
⁹³ L. M. Weinstock, P. Davis, B. Handelsman, R. Tull. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 2823-2829.

⁹⁴ A. I. Rosenbaum, C. C. Cosner, C. J. Mariani, F. R. Maxfield, O. Wiest, P. Helquist. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 5281-5289.



Esquema 2.99

El 3,4-dicloro-1,2,5-tiadiazol **2.254** se prepara mediante reacción del cianógeno **2.254** con dicloruro de azufre (véase el esquema 2.100).



Esquema 2.100

Proponga un mecanismo que explique la formación del 4-cloro-1,2,5-tiadiazol-3-ol **2.238** en la reacción anterior.

2.19.6. Síntesis de celiprolol

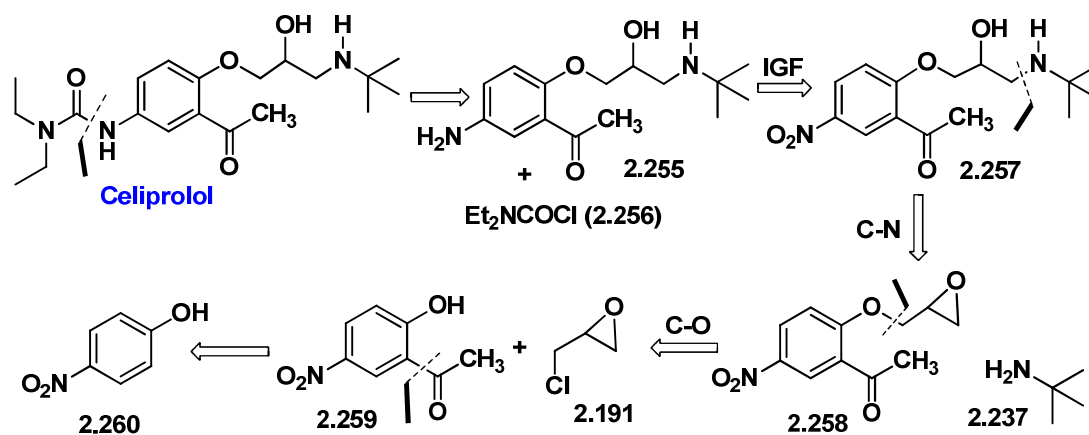
El celiprolol es un bloqueante beta-adrenérgico cardiosselectivo, con actividad específica sobre receptores β_1 . El bloqueo de estos receptores, presentes en el corazón, reduce la frecuencia cardiaca, la contractilidad y la velocidad de conducción (efectos cronotrópico e inotrópico negativo), lo que tiene un efecto antianginoso, antihipertensivo y antiarrítmico.

El celiprolol a bajas dosis bloquea selectivamente los receptores β_1 , pero a altas dosis bloquea también los receptores β_2 de la musculatura lisa de los bronquios y los vasos sanguíneos y puede causar efectos colaterales.

Se administra por vía oral y se metaboliza en el hígado. El 50% eliminado en la orina se encuentra inalterado. Se emplea en el tratamiento de la hipertensión arterial, solo o asociado a otros antihipertensivos (generalmente un diurético) y la angina de pecho.

2.19.6.a. Análisis retrosintético

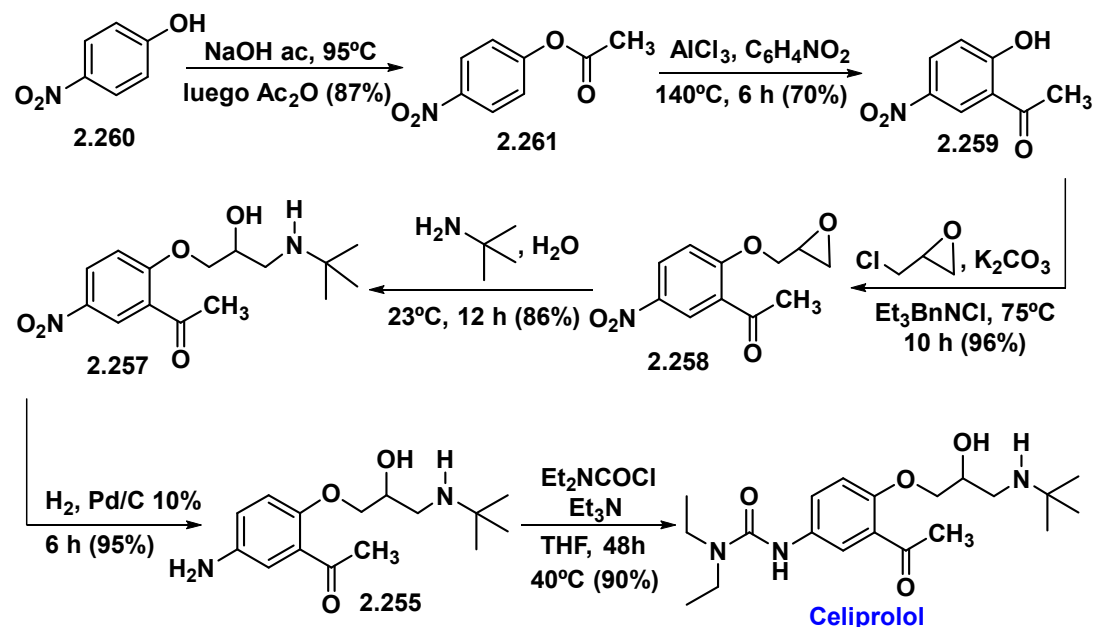
La retrosíntesis del celiprolol se inicia con la desconexión de la parte de urea, lo que conduce al compuesto **2.255** y al cloruro del ácido dietilcarbámico **2.256**. La interconversión del grupo amino en grupo nitro forma el derivado **2.257** que se desconecta en la parte de t-butilamina para dar lugar al epóxido **2.258**. La escisión del enlace C-O conduce a la clorohidrina **2.191** y al fenol **2.259** que se sintetizará a partir del *p*-nitrofenol **2.260**.



Esquema 2.101

2.19.6.b. Síntesis

La síntesis del celiprolol se inicia con la acetilación del *p*-nitrofenol **2.260** (esquema 2.102).⁹⁵ El acetato de 4-nitrofenilo **2.261**, resultante de la acetilación, se convierte en la 2-hidroxi-4-nitroacetofenona **2.259** por reacción de transposición de Fries provocada por calentamiento en nitrobenceno en presencia de AlCl_3 . La reacción de *O*-alquilación de **2.259** con la epiclorhidrina **2.191** se lleva a cabo en presencia de carbonato potásico y de cloruro de benciltrimetilamonio y proporciona el arilglicidol **2.258**. Cuando este compuesto se trata con *t*-butilamina en agua se obtiene el aminoalcohol **2.257**, que se convierte en la arilamina **2.255** por hidrogenación en presencia de Pd/C . Finalmente, la reacción de **2.255** con cloruro de dietil carbamoilo (Et_2NCOCl), en presencia de trietilamina, proporciona el celiprolol.

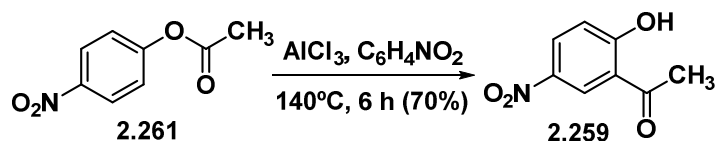


Esquema 2.102

⁹⁵ R. A. Joshi, M. K. Gurjar, N. K. Tripathy, M. S. Chorghade. *Org. Process Res. Dev.* **2001**, *5*, 176-178.

2.19.6.c. Cuestiones

1) Explique mecanísticamente la reacción de transposición de Fries⁹⁶ que convierte el acetato de 4-nitrofenilo **2.261** en la 2-hidroxi-4-nitroacetofenona **2.259**.

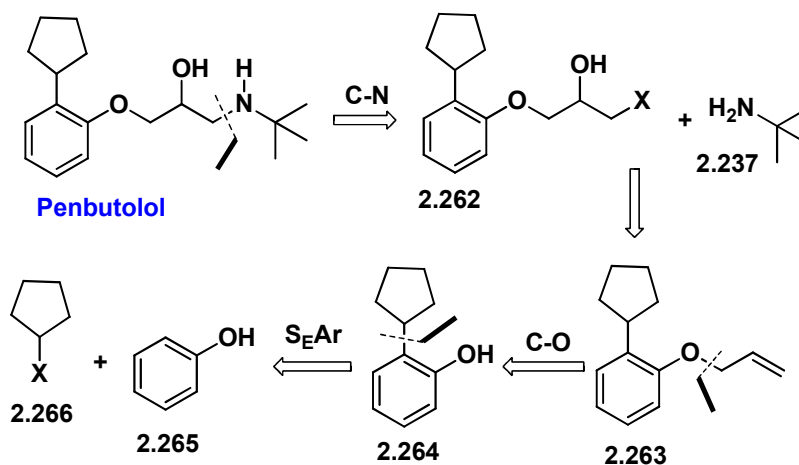


2.19.7. Síntesis de penbutolol

El penbutolol es un antagonista de los receptores beta-adrenérgicos no cardioselectivo, ya que tiene afinidad tanto por receptores β_1 como β_2 . El penbutolol es receta en el tratamiento de la hipertensión arterial. Actúa relajando la musculatura lisa de los vasos sanguíneos, lo que provoca la disminución de la frecuencia cardíaca y de la tensión arterial.

2.19.7.a. Análisis retrosintético

El análisis retrosintético del penbutolol comienza con la desconexión de la parte de *t*-butilamina (esquema 2.103). Esta operación genera el alcohol funcionalizado **2.262** (X=grupo saliente) que se obtendrá del alil éter **2.263**. La desconexión del grupo alilo forma el *o*-ciclopentilfenol **2.264** que se obtendrá mediante una reacción S_EAr entre el fenol y el derivado ciclopentánico **2.266** (X=OH ó halógeno).



Esquema 2.103

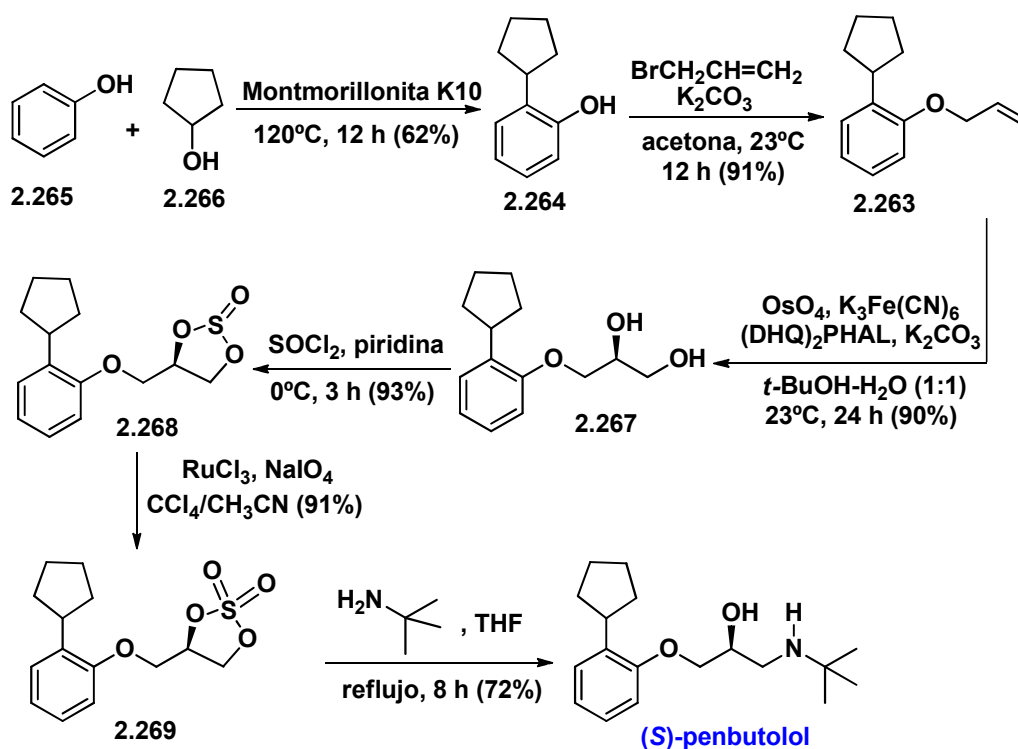
2.19.7.b. Síntesis

En el esquema 2.104 se indica una síntesis enantioselectiva del (*S*)-penbutolol llevada a cabo por A. Sudalai y P. Phukan.⁹⁷ La secuencia sintética se inicia con la reacción S_EAr entre el ciclopentanol y el fenol mediante calentamiento a 120°C en presencia de Montmorillonita K10, un tipo de arcilla (hidroxisilicato de magnesio y aluminio). La

⁹⁶ (a) K. Fries, G. Finck, *Chem. Ber.* **1908**, *41*, 4271-4284. (b) K. Fries, W. Pfaffendorf. *Chem. Ber.* **1910**, *43*, 212-219.

⁹⁷ P. Phukan, A. Sudalai. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999**, 3015-3018.

reacción forma una mezcla de isómeros *orto/para*, de la que se separa mediante cromatografía el isómero *orto* (compuesto **2.264**, 62 % de rendimiento). La *O*-alilación de **2.264** con bromuro de alilo en acetona, en presencia de carbonato potásico, conduce al alil éter **2.263**. Este compuesto se somete al proceso de dihidroxilación asimétrica Sharpless con OsO_4 (catalítico), $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ (oxidante estequiométrico) y $(\text{DHQ})_2\text{PHAL}$ (inductor quiral) en una mezcla *t*-BuOH- H_2O (1:1) y en presencia de carbonato potásico. Después de agitar durante 24 horas, a temperatura ambiente, se obtiene enantioselectivamente el diol **2.267**. Este compuesto se convierte en el sulfito cíclico **2.268** por reacción con cloruro de tionilo. La oxidación del sulfito con $\text{RuCl}_3/\text{NaIO}_4$ forma el sulfato cíclico **2.269** el cual, mediante reacción con *t*-butilamina, en tetrahidrofurano a reflujo, proporciona el (*S*)-penbutolol.



2.19.8. Síntesis de labetalol

El labetalol es un bloqueante no selectivo de receptores α y β -adrenérgicos (la relación como antagonista $\beta:\alpha$ es de aproximadamente 3:1). Se receta para el tratamiento de la hipertensión inducida por el embarazo, la cual con frecuencia está asociada a la aparición de preeclampsia.⁹⁸ También está indicado en para tratar la hipertensión crónica, del feocromocitoma⁹⁹ y las crisis hipertensivas.

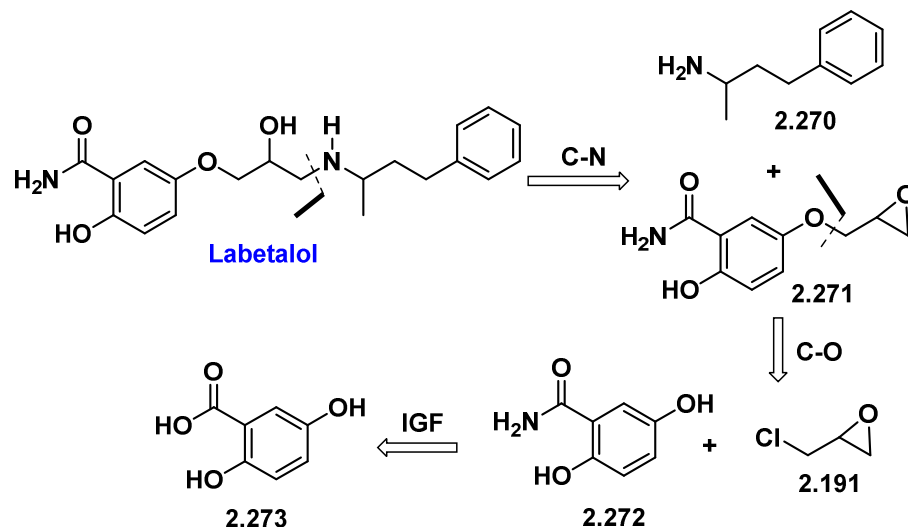
⁹⁸ La preeclampsia es una complicación médica del embarazo asociada a la hipertensión provocada por elevados niveles de proteína en la orina (proteinuria).

⁹⁹ Se denomina feocromocitoma al tumor de la médula suprarrenal de la glándula adrenal. El tumor provoca la formación de células cromafinas que producen una secreción aumentada y no regulada de catecolaminas que desemboca en hipertensión arterial.

El labetalol se administra como mezcla racémica formada por cuatro estereoisómeros. Los de configuración (*S,S*) y (*R,S*) son inactivos. El (*S,R*) es un potente bloqueador del receptor α_1 y el (*R,R*) es un beta-bloqueante no selectivo mixto y un agonista selectivo del receptor β_2 .

2.19.8.a. Análisis retrosintético

El análisis retrosintético del labetalol se indica en el esquema 2.105 y se inicia con la escisión del enlace C-N, lo que origina la 4-fenilbutan-2-amina **2.270** y el arilglicidol **2.271**. La escisión del enlace C-O conduce a la epiclorohidrina **2.191** y a la 2,5-dihidroxibenzamida **2.272** que se obtendrá del ácido 2,5-dihidroxi-benzoico **2.273**.

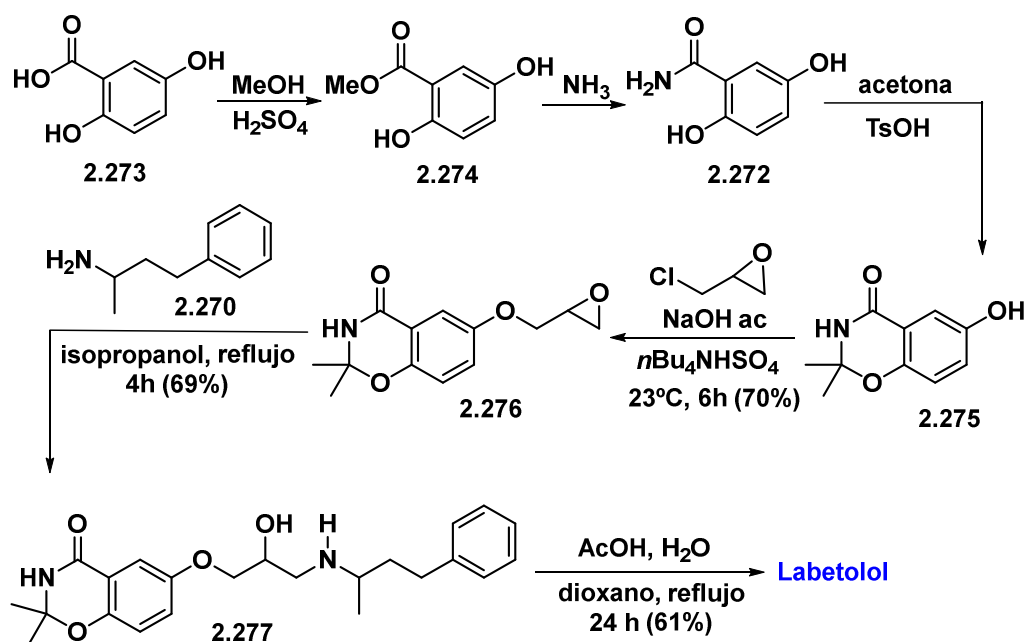


Esquema 2.105

2.19.8.b. Síntesis

La síntesis del labetalol se inicia con la esterificación del ácido 2,5-dihidroxi-benzoico **2.273** (esquema 2.106).¹⁰⁰ El éster resultante, compuesto **2.274**, por reacción con amoníaco se convierte en la 2,5-dihidroxibenzamida **2.274**. Para evitar problemas de regioselectividad asociados a la presencia de la función hidroxilo en C-2, la 2,5-dihidroxibenzamida **2.274** se convierte en la benzoxazinona **2.275** mediante reacción con acetona en presencia de cantidades catalíticas de ácido. La reacción de **2.275** con la epiclorohidrina se lleva a cabo en condiciones de transferencia de fase (NaOH acuosa e hidrogenosulfato de tetra-*n*-butilamonio como catalizador de transferencia) y proporciona el arilglicidol **2.276**. El calentamiento de **2.276** con la 4-fenilbutan-2-amina **2.270**, a reflujo de isopropanol, conduce al compuesto **2.227** que se convierte en labetalol mediante hidrólisis ácida.

¹⁰⁰ A. Brizzi, V. Brizzi, M. Valoti. *Il Farmaco* **2005**, *60*, 105-111.

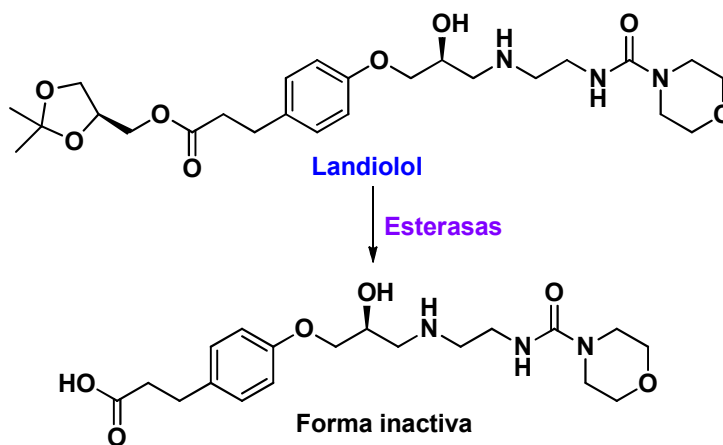


Esquema 2.106

2.19.9. Síntesis de landiolol

En los tratamientos urgentes por taquicardia, y en el control del ritmo cardíaco en pacientes sometidos a cirugía, los beta-bloqueantes se suelen administrar de forma intravenosa a fin de conseguir, de forma rápida, un elevado nivel terapéutico. Sin embargo, el efecto de larga duración de muchos beta-bloqueantes puede provocar efectos secundarios como fallo cardíaco agudo, debido a la actividad β_1 -bloqueante, o broncoespasmos, debido a la actividad β_2 -bloqueante. El landiolol es un fármaco que posee una actividad beta-bloqueante de muy corta duración y, por tanto, está indicado en el tratamiento de pacientes con dolencia cardíaca isquémica aguda, en los cuales la exposición prolongada a los efectos beta-bloqueantes puede provocar fallo cardíaco.

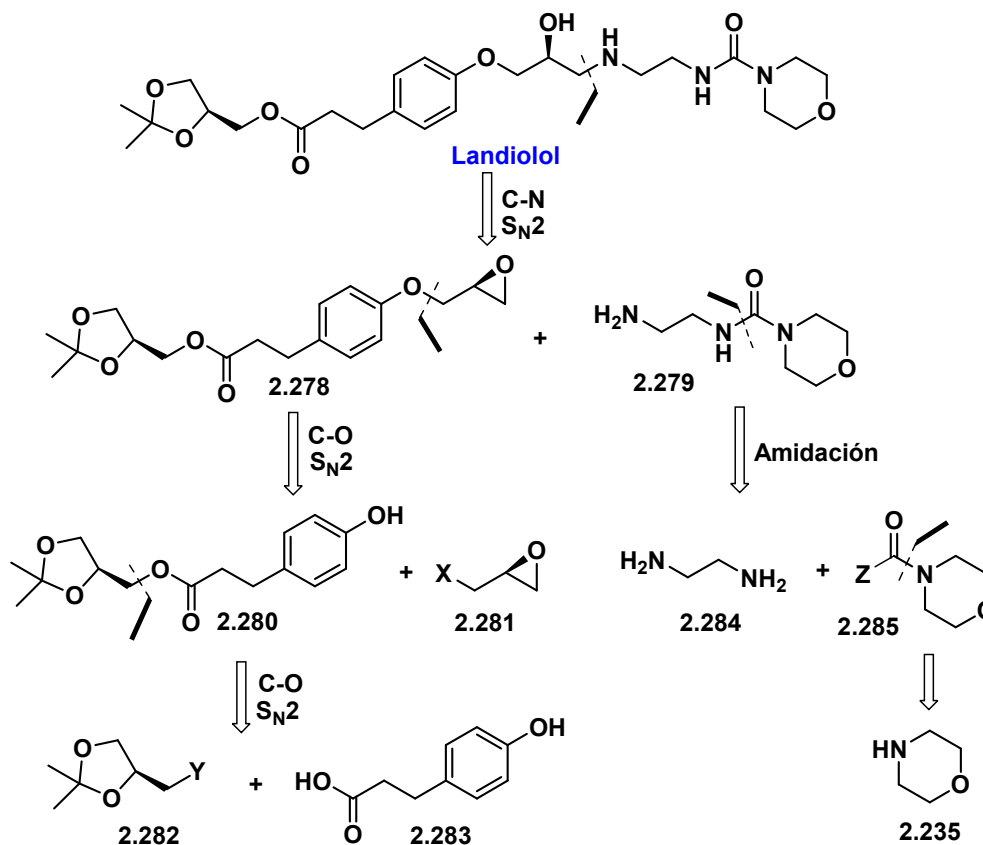
El efecto de corta duración del landiolol se debe a la presencia de la función éster en su estructura que es hidrolizada por las esterasas celulares convirtiendo al landiolol en una forma inactiva (véase el esquema esquema 2.107).



Esquema 2.107

2.19.9.a. Análisis retrosintético

En el esquema 2.108 se indica el análisis retrosintético del landiolol que se inicia con la desconexión de la parte nitrogenada de la molécula. Esta operación genera el epóxido **2.278** y la 4-(2-aminoetil)morfolino-4-carboxamida **2.279**. La desconexión de la parte metiloxiránica en el compuesto **2.278** origina el fenol **2.280** y el epóxido funcionalizado **2.281** (X=grupo saliente). La escisión del enlace éter en el compuesto **2.280** conduce al acetónido **2.282** (Y=grupo saliente) y al ácido 3-(4-hidroxifenil)propanoico **2.283**. Por otro lado, la desconexión de la parte de etilendiamina en la carboxamida **2.279** origina la propia etilendiamina **2.284** y el derivado **2.285** (Z=grupo saliente) que se obtendrá de la morfolina **2.235**.



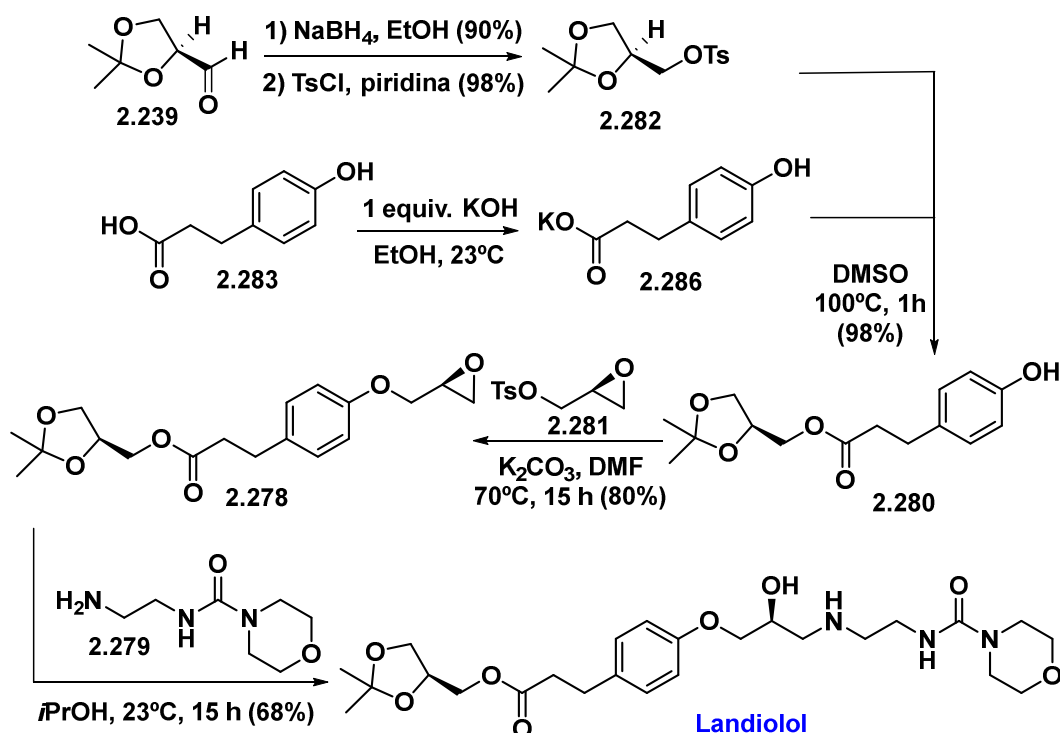
Esquema 2.108

2.19.9.b. Síntesis

La síntesis del landiolol se indica en el esquema 2.109 y se inicia con la reducción del (*S*)-isopropilidengliceraldehído **2.239** con NaBH₄. Esta reacción proporciona el acetónido de glicerol que se convierte en el tosilato **2.282** por reacción con TsCl en piridina. El tratamiento del ácido 3-(4-hidroxifenil)propanoico **2.283** con 1 equivalente de KOH en etanol forma la sal potásica **2.286**, que precipita en el medio de reacción. Después de filtrar y secar la sal **2.286**, ésta se hace reaccionar con el tosilato **2.282** mediante calentamiento a 100°C en DMSO, lo que proporciona el éster **2.280**.¹⁰¹ La reacción de **2.280** con el (*S*-

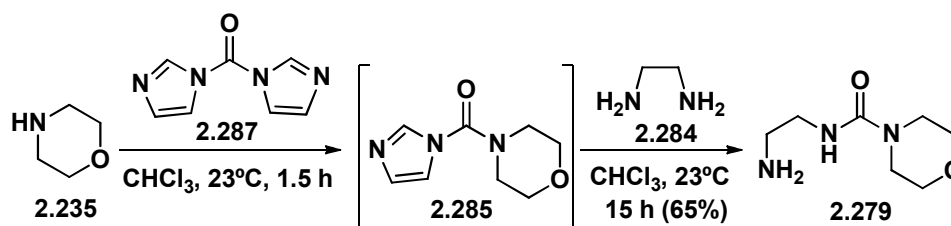
¹⁰¹ S. Iguchi, H. Iwamura, M. Nishizaki, A. Ayashi, et al. *Chem Pharm. Bull.* **1992**, *40*, 1462-1469.

tosilato de glicidilo **2.281**, en DMF en presencia de carbonato potásico, permite la obtención del oxirano **2.278**. El landiolol se obtiene por agitación del oxirano **2.278** con la morfolinocarboxamida **2.279**, en isopropanol a temperatura ambiente.



Esquema 2.109

La morfolinocarboxamida **2.279** se prepara del modo que se indica en el esquema 2.110. Así, la morfolina se trata con el carbonildiimidazol **2.287** y el imidazólido formado, compuesto **2.285**, se hace reaccionar con la etilendiamina, obteniéndose la morfolinocarboxamida **2.279** con un rendimiento global del 65%.



Esquema 2.110

2.19.9.c. Cuestiones

¿Por qué en la reacción de la etilendiamina **2.284** con el imidazólido **2.285** se sustituye el anillo de imidazol? ¿Por qué no resulta sustituido el anillo de morfolina?

2.20. Fármacos bloqueantes de los canales de calcio

Los bloqueantes de los canales de calcio (BCC), denominados también *antagonistas del calcio*, *bloqueadores de la entrada de calcio* o *bloqueadores del canal lento*, bloquean las corrientes iónicas del calcio a través de los canales lentos de la membrana celular impidiendo la entrada del ion Ca^{2+} en el citoplasma. Los BCC se emplean en el tratamiento de la angina de pecho, la hipertensión y las arritmias cardíacas.

Fleckenstein y colaboradores fueron, en 1967, los primeros en comprobar las acciones específicas de los BCC al demostrar que el efecto inotrópico negativo¹⁰² de estos compuestos dependía de la inhibición del acoplamiento entre la excitación y la contracción cardíaca mediante la acción de un mecanismo que disminuía la entrada del calcio en los miocitos cardíacos.¹⁰³

2.20.1. Canales de calcio

El ion Ca^{2+} que se emplea en los procesos biológicos puede actuar de dos maneras:

- a) Como estabilizador, como sucede en los huesos.
- b) Como transductor de señales, como, por ejemplo, en la activación de la contractilidad muscular.

La concentración de ion Ca^{2+} es mayor fuera de las células que dentro de las mismas. Este gradiente de concentración provoca una diferencia de potencial a ambos lados de la membrana. Cuando se abren los canales de Ca^{2+} este ion entra pasivamente en la célula y las concentraciones de Ca^{2+} tienden a igualarse a ambos lados de la membrana, produciéndose una despolarización, al igual que ocurre con los canales de sodio. Sin embargo, la despolarización que producen los canales de calcio es menos acentuada que la producida por los canales de sodio, porque la concentración intracelular de calcio (3 mM) no es tan grande como la de sodio (145 mM).

Los canales de membrana dependientes de Ca^{2+} , que son el lugar de acción de los BCC, se hallan en diferentes tejidos como los del corazón, pulmones, vasos sanguíneos, útero, brónquios, corteza cerebral y otras regiones del encéfalo.

Los canales de calcio dependientes del voltaje están formados por proteínas oligoméricas. El poro que permite de entrada del calcio se denomina subunidad α_1 y está constituida por cuatro dominios que, a su vez, están formados por seis segmentos transmembrana (véase la figura 2.54). El cuarto de estos segmentos, el S4, está altamente cargado y se considera que es la zona que actúa como sensor de los cambios de potencial de la membrana. El canal de calcio también contiene diversas subunidades reguladoras o auxiliares tales como la subunidad β y las subunidades α_2 y δ , que se unen entre sí mediante puentes disulfuro. La subunidad α_2 está localizada extracelularmente, mientras que la subunidad δ está compuesta por un único segmento transmembrana y por una pequeña porción intracelular (véase la figura 2.54). La subunidad γ se encuentra casi

¹⁰² Los compuestos con efectos inotrópicos alteran la contractilidad muscular cardíaca. Los que tiene efecto inotrópico positivo aumentan la contractilidad cardíaca mientras que los que exhiben efecto inotrópico negativo disminuyen la contractilidad.

¹⁰³ A. Fleckenstein, H. Kammermeier, H. Goring, H. Freund, G. Grün, A. Kienle, *Kreisl. Forsch.* **1967**, *56*, 716-858.

exclusivamente en los canales de calcio del músculo esquelético y podría jugar un papel importante en el acoplamiento excitación-contracción.

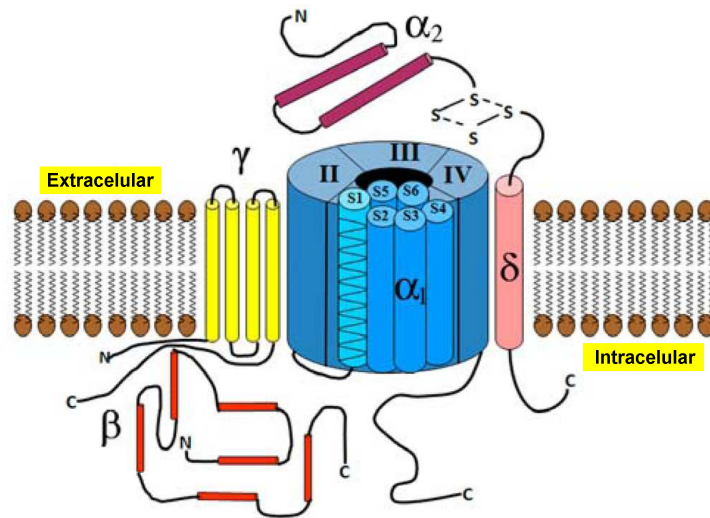


Figura 2.54. Estructura de un canal de calcio dependiente del voltaje¹⁰⁴

Los canales de Ca^{2+} se subdividen en seis tipos fundamentales según su electrofisiología y sensibilidad a ciertos fármacos y toxinas. Estos canales son:

Canales L: de activación prolongada y alta conductancia, localizados en el músculo esquelético, cardíaco y vascular. Su función es la contracción muscular.

Canales T: de apertura transitoria y localizados en tejidos marcapasos. Su función es la de permitir la entrada de Ca^{2+} bajo niveles negativos de potencial de membrana.

Canales N o neuronales: su función es la liberación de transmisores en los sinaptosomas cerebrales.¹⁰⁵

Canales P: localizados en las células Purkinje del cerebelo.¹⁰⁶

Canales Q: localizados en las terminales presinápticas de las uniones neuromusculares.

Canales R: localizados en las células granulares del cerebelo.

Estos canales también se pueden agrupar como canales de Ca^{2+} de bajo y de alto umbral en función del rango de voltaje necesario para su activación. El canal de tipo T es el único canal de Ca^{2+} de bajo umbral descrito hasta la actualidad, mientras que los canales de tipo L, N, P, Q y R han sido caracterizados como canales de Ca^{2+} de alto umbral debido a que se requieren grandes despolarizaciones para su activación.

¹⁰⁴ Figura modificada de G. Gurkoff, K. Shahlaie, B. Lyeth, R. Berman, *Pharmaceuticals* **2013**, *6*, 788-812.

¹⁰⁵ Los sinaptosomas son los terminal nerviosos presinápticos que ha sido separados del resto de la neurona y se aíslan a partir de homogenatos de tejido encefálico.

¹⁰⁶ Las células Purkinje son una clase de neuronas GABAérgicas localizadas en la corteza cerebelosa y en el miocardio.

Los canales de Ca^{2+} de tipo L se encuentran ampliamente distribuidos en todas las células excitables y en la mayoría de las células no excitables. Constituyen la principal vía de entrada de iones Ca^{2+} en las células de los músculos cardíaco, esquelético y liso y participan, entre otras acciones, en el control de la secreción de neurotransmisores y de los mecanismos de acoplamiento, excitación y contracción de las células neuroendocrinas y de las células de los músculos cardíaco y esquelético.

2.20.2. Tipos de fármacos bloqueantes de los canales de calcio

Los BCC son un grupo heterogéneo de compuestos pero se pueden clasificar en dos grandes grupos: los que contienen un anillo de 1,4-dihidropiridina en su estructura (DHP) y los que no lo contienen (no-DHP).

1) Algunos de los principales BCC de tipo 1,4-dihidropiridinas (DHP) son el amlodipino, el felodipino, el nisoldipino, el nimodipino, el nicardipino y el lercanidipino, cuyas estructuras se indican en la figura 2.55.

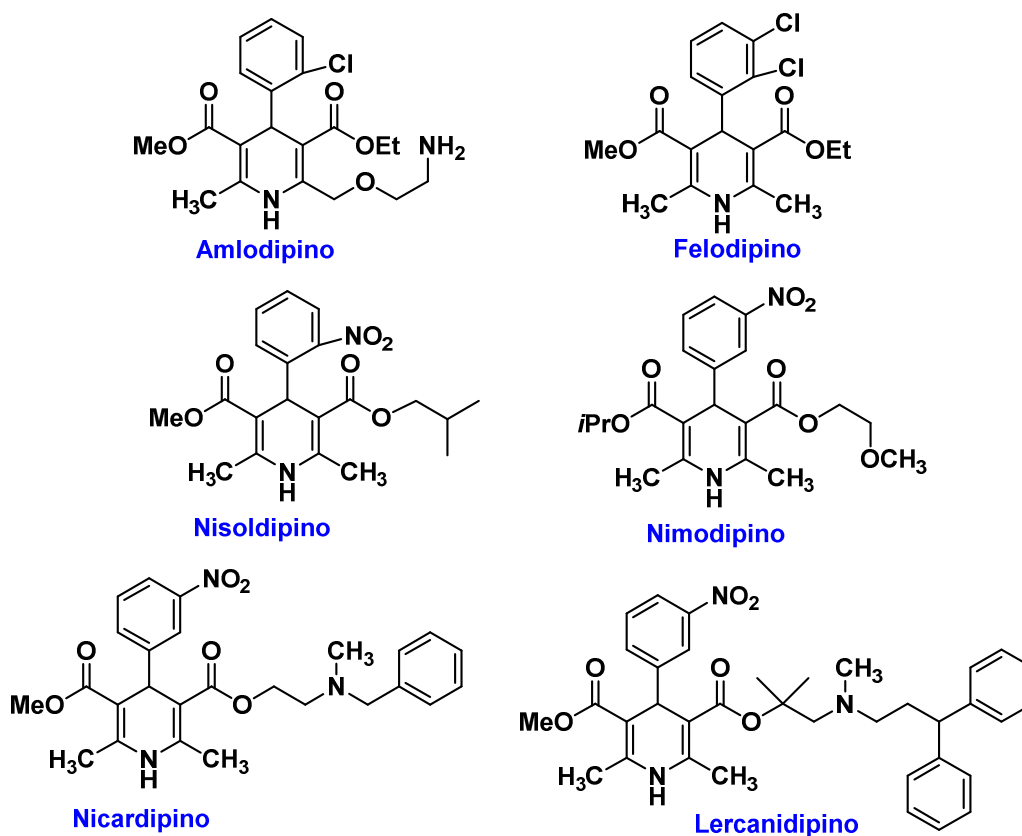


Figura 2.55. Estructuras de fármacos BCC de tipo DHP

2) Algunos fármacos BCC que no contienen la unidad estructural de 1,4-dihidropiridina (no-DHP) son el diltiazem (benzotiazepina), el verapamilo (fenilalquilamina), la cinarizina (piperacina) y la flunarizina (piperacina) (véase la figura 2.56).

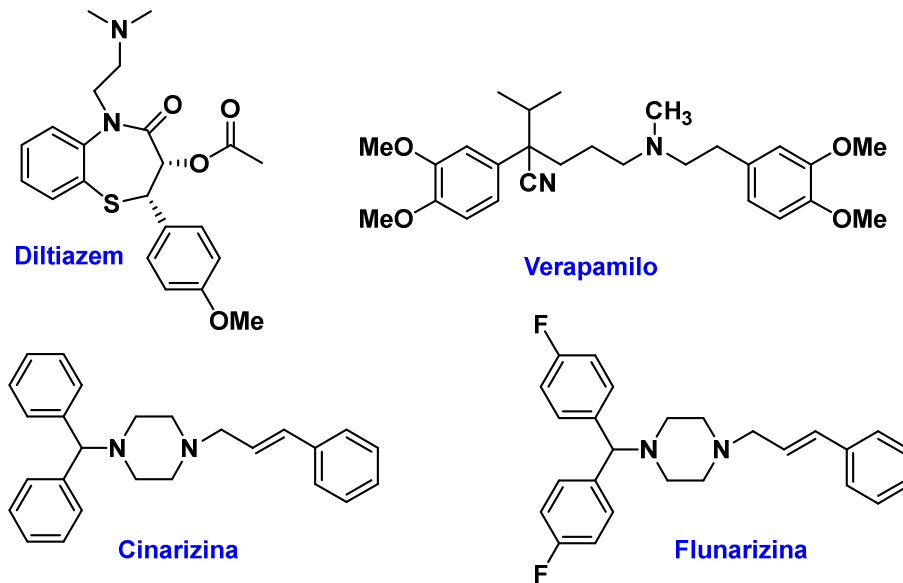


Figura 2.56. Estructuras de fármacos BCC de tipo no-DHP

Cuando los canales de calcio se abren en las células del músculo cardíaco se produce la entrada del Ca^{2+} con la subsiguiente contracción del corazón, provocándose el bombeo de la sangre y la contracción de las arterias. El efecto neto ideal que se busca con los fármacos de efecto vasodilatador, especialmente a nivel cardíaco, es un equilibrio entre un aumento de la oferta de oxígeno miocárdico y una disminución de su demanda. Los BCC, tanto los DHP como los no-DHP, aumentan el flujo diastólico coronario mejorando el aporte de oxígeno al miocardio de manera análoga a los nitratos. Por otro lado, los BCC consiguen disminuir la demanda miocárdica mediante la disminución de las resistencias vasculares periféricas, produciendo una disminución de la poscarga y/o mediante propiedades inotrovas y cronotropas negativas, similares a las de los antagonistas beta-adrenérgicos.

Los DHP se unen al canal de calcio en el sitio N, el diltiazem en el sitio D y el verapamilo en el sitio V. La unión al canal de calcio altera su apertura, que pasa a abrirse en pequeños intervalos, en vez de hacerlo de manera prolongada, disminuyendo la cantidad neta total de calcio que accede al citosol.

Los fármacos no-DHP tienen mayor afinidad por el miocardio y el tejido nodal mientras que los DHP muestran una mayor afinidad vascular periférica y carecen de efecto clínico sobre la conducción cardíaca. El nifedipino y el amlodipino son aproximadamente 10 veces más selectivos para el tejido vascular periférico que para el tejido cardíaco y, en el extremo de la escala, el nisoldipino tiene aproximadamente 1.000 veces más afinidad por los receptores vasculares periféricos que por los cardíacos.¹⁰⁷

Los DHP se usan principalmente en el tratamiento de la hipertensión y de la angina de pecho. Las fenilalquilaminas y las benzotiazepinas se usan principalmente en el tratamiento de las arritmias cardíacas.

¹⁰⁷ D. Real de Asúa, C. Suárez, *Hipertens. Riesgo Vasc.* **2013**, *30*, 20-29

En una reciente publicación, T. Tang y colaboradores han demostrado, sobre un modelo homotetramérico bacteriano de canal de calcio, denominado CavAb, que los DHP actúan como moduladores alostéricos de la activación del canal Ca^{2+} dependiente del voltaje uniéndose a la superficie externa del canal, orientada hacia los lípidos del módulo de poros, en la interfaz entre dos subunidades de CavAb. La unión del amlodipino cierra el canal distorsionando su forma y alojando permanentemente un ion calcio dentro del mismo, lo que impide el flujo de los iones calcio a través del poro (véase la figura 2.57). Por el contrario, el verapamilo bloquea físicamente el poro del canal de Ca^{2+} (véase la figura 2.57).¹⁰⁸

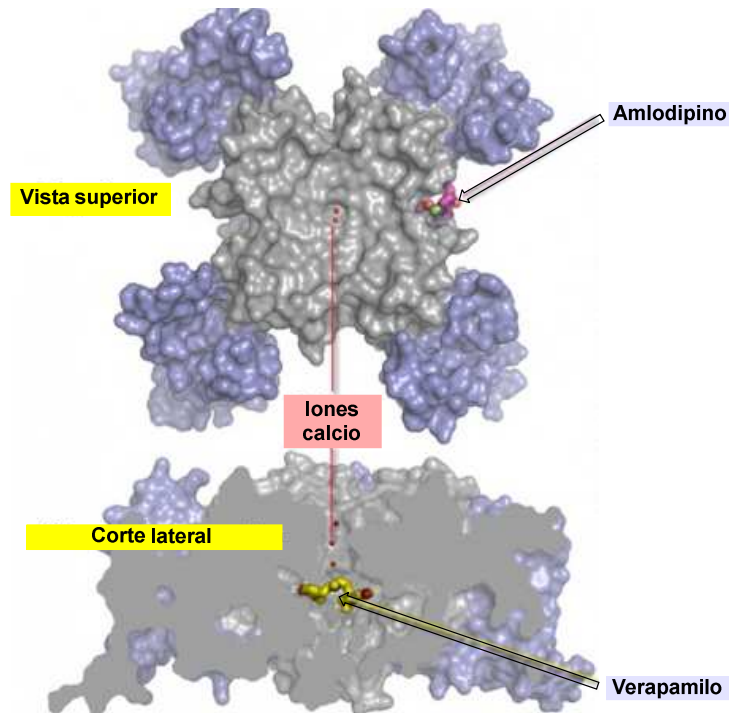


Figura 2.57. Unión del amlodipino y del verapamilo al canal Ca_vAb ¹⁰⁹

El verapamilo aprovecha las aberturas frecuentes de los canales de calcio cuando el corazón palpita, como lo hace durante la fibrilación auricular¹¹⁰ o el fibroaleteo auricular.¹¹¹ Cuanto más a menudo se abre el poro, mayor es la probabilidad de que la molécula de verapamilo pueda colarse en la cavidad central y sellar el poro del canal de calcio, por lo que el verapamilo se une preferentemente a los canales de calcio en las partes del corazón que palpitan rápidamente ralentizadolas, de ahí que se emplee en el tratamiento de las arritmias cardíacas. Por otro lado, en estado de reposo, los canales de

¹⁰⁸ L. Tang, T. M. G. El-Din, T. M. Swanson, D. C. Pryde, T. Scheuer, N. Zheng, W A. Catterall, *Nature*, **2016**, 537, 117-121.

¹⁰⁹ Imagen modificada de <http://hsnewsbeat.uw.edu/story/calcium-channel-blockers-caught-act-atomic-level>

¹¹⁰ La fibrilación auricular es la arritmia más frecuente y se produce cuando, en condiciones normales, la frecuencia cardíaca aumenta o disminuye o cuando el ritmo cardíaco deja de ser regular.

¹¹¹ El fibroaleteo auricular es un tipo común de latido cardíaco anormal caracterizado por un ritmo rápido e irregular.

calcio de las células de los vasos sanguíneos están normalmente cerrados. Las moléculas de amlodipino modulan la activación de los canales de calcio dependiente del voltaje, pero no necesitan de la apertura frecuente del canal porque no entran en el poro. Por esta razón, los fármacos de tipo DHP que relajan los vasos sanguíneos, como el amlodipino, se emplean en el tratamiento de la hipertensión y del dolor asociado a la angina de pecho, sin que tengan efecto sobre el propio corazón.

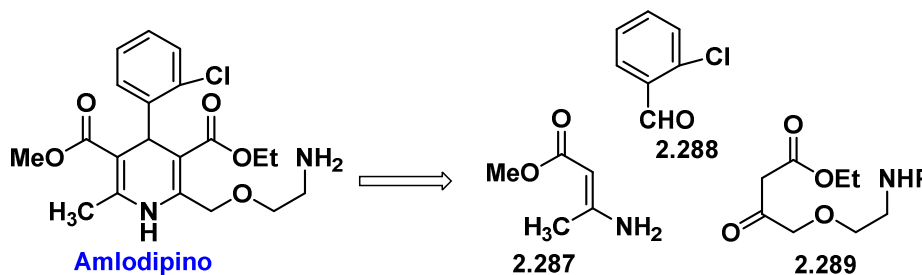
2.21. Síntesis de fármacos tipo DHP

2.21.1. Síntesis de amlodipino

El amlodipino se emplea en el tratamiento de la hipertensión arterial y de la angina de pecho. La acción antihipertensiva de la amlodipino es debida a un efecto relajador directo del músculo liso vascular. En el caso de la angina de pecho el fármaco reduce la carga isquémica total mediante dilatación de las arteriolas periféricas, reduciendo así la resistencia periférica total (postcarga) y el consumo de energía del miocardio, así como sus necesidades de oxígeno. El amlodipino aumenta el aporte de oxígeno al miocardio en pacientes con espasmo de las arterias coronarias mediante la dilatación de éstas y la de las arteriolas, tanto en las zonas normales, como en las que han sufrido un proceso de isquémia.

2.21.1.a. Análisis retrosintético

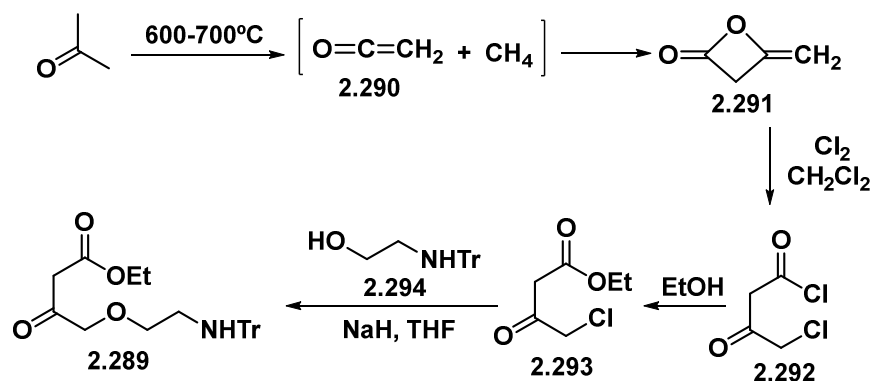
El análisis retrosintético del amlodipino se basa en la escisión del anillo de 1,4-dihidropiridina que se obtendrá mediante acoplamiento, en un solo paso, del enaminoéster **2.287** con el 2-clorobenzaldehído **2.288** y el aminocetoéster **2.289** (véase el esquema 2.111).



Esquema 2.111

2.21.1.b. Síntesis

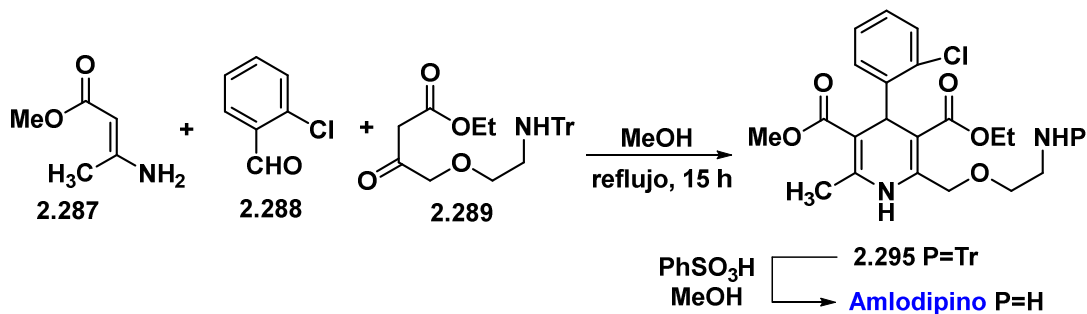
El aminocetoéster **2.289** (P=Tr, tritilo) se puede preparar mediante la secuencia que se indica en el esquema 2.112.



Esquema 2.111

Así, la pirolisis de la acetona genera la cetena **2.290**, que dimeriza espontáneamente para formar la dicetena **2.291**. La reacción de este compuesto con cloro molecular en diclorometano proporciona el cloruro de 4-cloro-3-oxobutanoilo **2.292**, que por etanolisis conduce al 4-cloro-3-oxobutanoato de etilo **2.293**. Finalmente, la ionización del *N*-tritolaminoetanol **2.294** con hidruro sódico seguida de reacción del correspondiente alcóxido con **2.293** proporciona el aminocetoéster **2.289**.

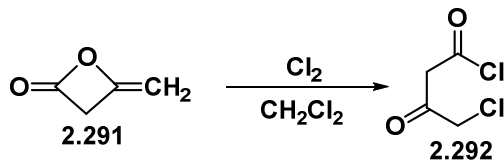
El anillo de dihidropiridina del amlodipino se obtiene en un solo paso mediante reacción de Hantzsch. Así, el calentamiento, a reflujo de metanol, de una mezcla formada por el enaminoéster **2.287**, el 2-clorobenzaldehído **2.288** y el aminocetoéster **2.289** proporciona la dihidropiridina **2.295** (véase el esquema 2.112). La *N*-destritilación de **2.295** por reacción con ácido bencenosulfónico permite la obtención del amlodipino en forma de sal de bencenosulfonato.¹¹²



Esquema 2.112

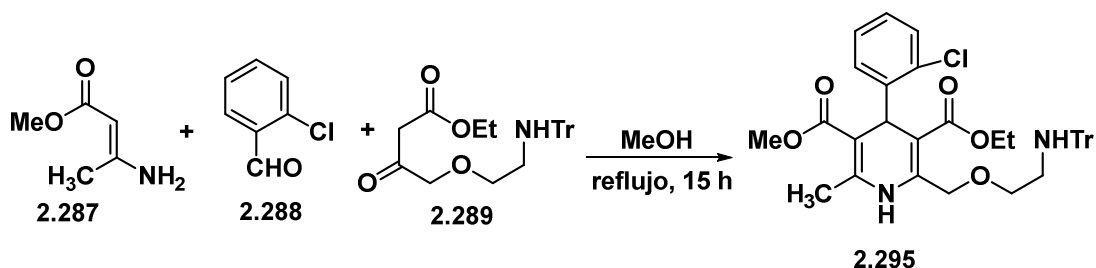
2.21.1.c. Cuestiones

1) Explique mecanísticamente la siguiente reacción:



¹¹² (a) Proceso LEK: Patente Europea 0 599 220 B1, **1993**; Patente USA US 7,153,970 B2, **2006**.
 (b) B. Furlan, S. G. Grdadolnik, S. Hočevár, D. Kocjan, et al. *Croat. Chem. Acta* **2009**, *82*, 299-309.
 Para otras síntesis de amlodipino véase S-C. Kim, K-M. Choi, C-S. Cheong. *Bull. Kor. Chem. Soc.* **2002**, *23*, 143-144.

2) Proponga un mecanismo para la siguiente reacción:

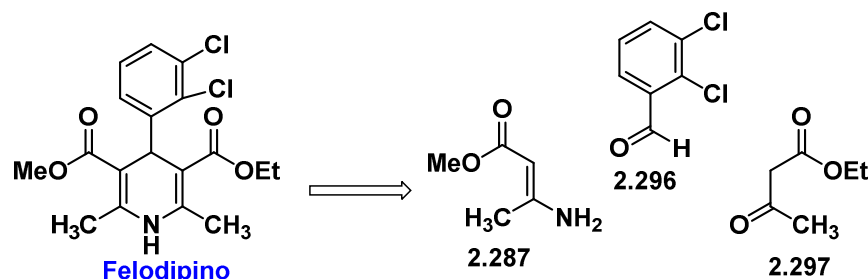


2.21.2. Síntesis de felodipino

El felodipino es un potente vasodilatador periférico con buena selectividad hacia el músculo liso vascular en relación con el músculo del miocardio. Provoca el descenso de los valores tensionales elevados por reducción de la resistencia vascular y arteriolar periférica por lo que tiene efecto antihipertensivo y antianginoso. La dilatación coronaria y arteriolar periférica inducida por el felodipino tiene un efecto cronotrópico negativo y lentificador de la conducción auriculoventricular. Su acción vasodilatadora periférica supera a su efecto inotrópico negativo, lo que permite su prescripción en pacientes hipertensos que además presentan insuficiencia cardíaca congestiva.

2.21.2.a. Análisis retrosintético

El análisis retrosintético del felodipino se indica en el esquema 2.113 y se basa, al igual que en el caso del amlodipino, en la escisión del anillo de 1,4-dihidropiridina que se obtendrá mediante acoplamiento del enaminoéster 2.287 con el 2,3-diclorobenzaldehído 2.296 y el acetilacetato de etilo 2.297 (véase el esquema 2.113).

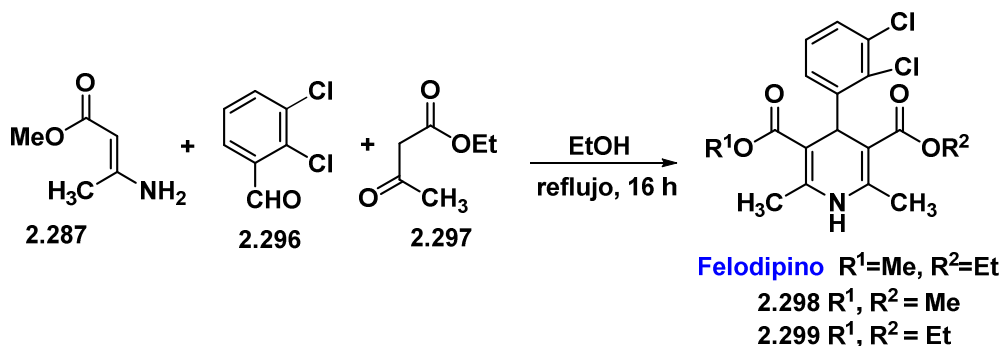


Esquema 2.113

2.21.2.b. Síntesis

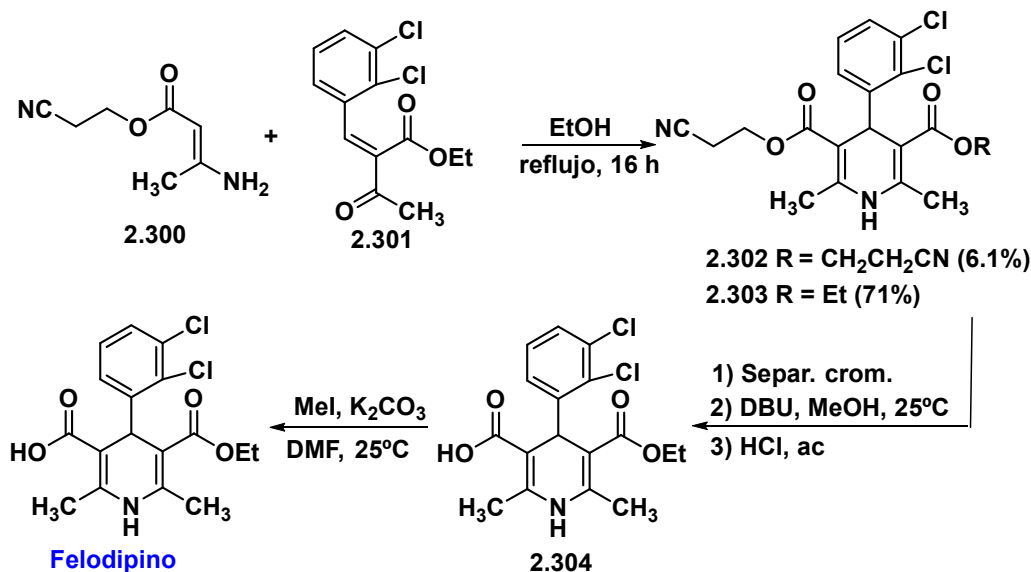
El felodipino se puede sintetizar mediante el empleo de la reacción de Hantzsch. El inconveniente de esta reacción es que proporciona, muy a menudo, sistemas de 1,4-dihidropiridina con funciones ésteres simétricas. Por ejemplo, el calentamiento a reflujo de del etanol, durante 16 horas, del enaminoéster 2.287 con el 2,3-diclorobenzaldehído 2.296 y el acetilacetato de etilo 2.297 proporciona, con un 43% de rendimiento, un compuesto, que muestra una sola mancha en cromatografía de capa fina, pero que en realidad es una mezcla de felodipino y de los compuestos 2.298 y 2.299 en relación 96.64:1.57:1.78 (véase el esquema 2.114).¹¹³

¹¹³ S-H. Yiu, E. E. Knaus, *Org. Prep. Proc. Int.* **1996**, 28, 91-95.



Esquema 2.114

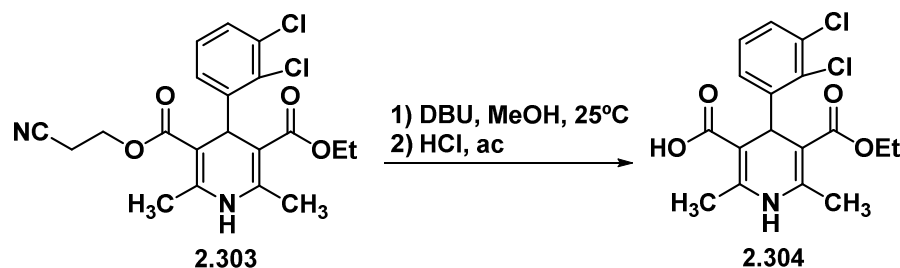
El felodipino mezclado con los diésteres simétricos es muy difícil de purificar mediante cromatografía convencional debido a que los tres compuestos son de polaridad muy similar. En el esquema 2.115 se describe una síntesis alternativa de felodipino que permite su obtención en forma pura. La clave reside en el empleo de un éster más polar, como el 3-cianoetiléster **2.300**, en la reacción de condensación de Hantzsch.¹¹³ Así, la condensación entre el cianoetiléster **2.300** y el cetoéster **2.301** proporciona una mezcla del diéster simétrico **2.302** y del éster mixto **2.303** en relación (8:92). La separación cromatográfica permite obtener el éster mixto **2.303** puro. El tratamiento de este compuesto con la base 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), seguida de hidrólisis ácida, conduce al ácido **2.304** que se convierte en felodipino mediante esterificación con yoduro de metilo en presencia de carbonato potásico.



Esquema 2.115

2.21.2.c. Cuestiones

1) Explique mecanísticamente la siguiente conversión:



2.21.3. Síntesis de nimodipino

El nimodipino posee un efecto fundamentalmente antivasoconstrictor y antiisquémico cerebral y también posee propiedades neurofarmacológicas y psicofarmacológicas. Así, la vasoconstricción provocada *in vitro* por diversas sustancias vasoactivas, como la serotonina, las prostaglandinas o la histamina, se puede prevenir o eliminar con el nimodipino.

El nimodipino bloquea los canales de calcio dependientes del voltaje de tipo L y, como consecuencia, protege a la neurona de la sobrecarga de calcio que se observa en situaciones de isquemia y en procesos degenerativos neuronales.

En experimentos animales, el nimodipino presenta mayor efecto sobre las arterias cerebrales que sobre las arterias de otras partes del organismo.

El nimodipino disminuye significativamente la lesión neurológica isquémica en pacientes con vasospasmo secundario y hemorragia subaracnoidea, mejora la sintomatología clínica y disminuye la mortalidad. Su gran lipofilia le permite atravesar la barrera hematoencefálica, por lo que se han detectado concentraciones elevadas de nimodipino, de hasta 12,5 ng/ml, en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con hemorragia subaracnoidea (HSA) tratados con este fármaco.

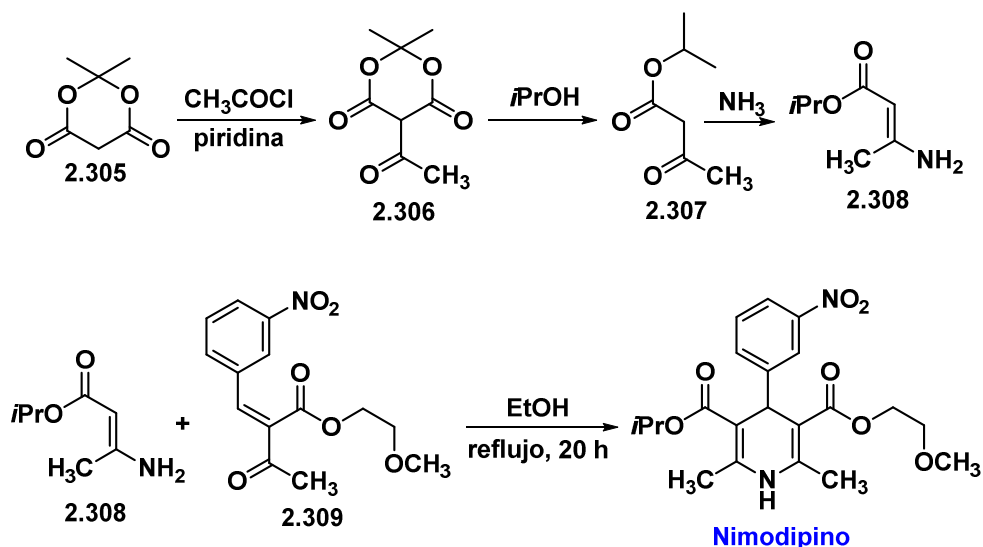
El bloqueo selectivo de los canales de Ca^{2+} de las neuronas de determinadas áreas cerebrales, como el hipocampo y la corteza, puede explicar el efecto positivo del nimodipino sobre los déficits de aprendizaje y memoria observados en varios modelos animales. El mismo mecanismo podría explicar el efecto estimulante del flujo sanguíneo y antivasoconstrictor cerebral del nimodipino observado en animales y en humanos.

Después de la administración de nimodipino (90 mg/día) se ha observado mejoría en pacientes con trastornos cognitivos asociados al envejecimiento (como trastornos de memoria, concentración, deterioro del rendimiento intelectual), con cambios afectivos (como labilidad emocional) y con cambios comportamentales (falta de iniciativa).

2.21.3.b. Síntesis

La síntesis del nimodipino indicada en el esquema 2.116 está tomada de la publicación de D. Scherling en la que se prepara el nimodipino marcado isotópicamente.¹¹⁴ A partir del ácido de Meldrum **2.305** se obtiene, mediante C-acetilación, el compuesto **2.306**, que se transforma en el acetilacetato de isopropilo **2.307** por reacción con isopropanol. El tratamiento con amoníaco genera el enaminoéster **2.308** el cual conduce al nimodipino por condensación con el encetoéster **2.309**.

¹¹⁴ D. Scherling. *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **1989**, 27, 599-603.



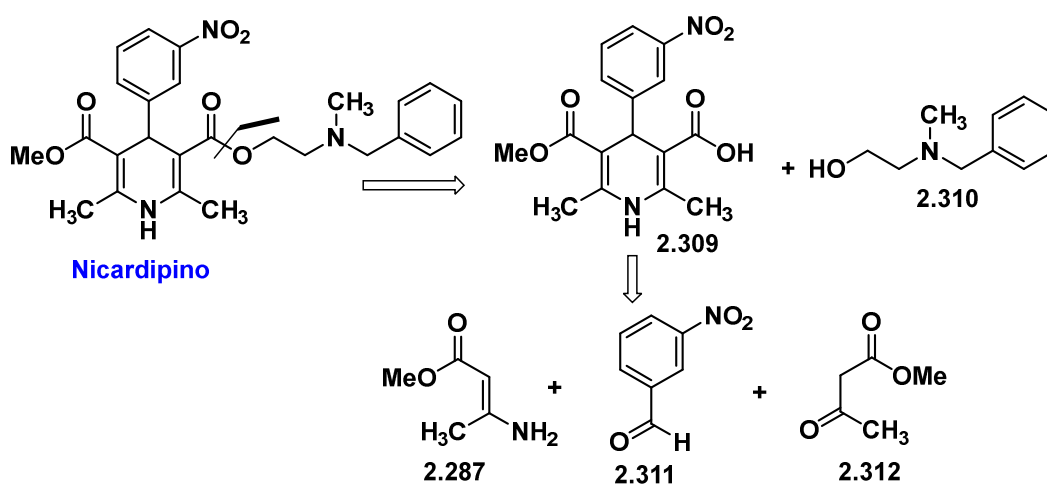
Esquema 2.116

2.21.4. Síntesis de nicardipino

El nicardipino actúa como vasodilatador de arteriolas periféricas. Reduce el consumo cardiaco de oxígeno mediante el bloqueo de la entrada de iones Ca^{2+} a través de los receptores de membrana de las células del músculo liso vascular y cardiaco.

2.21.4.a. Análisis retrosintético

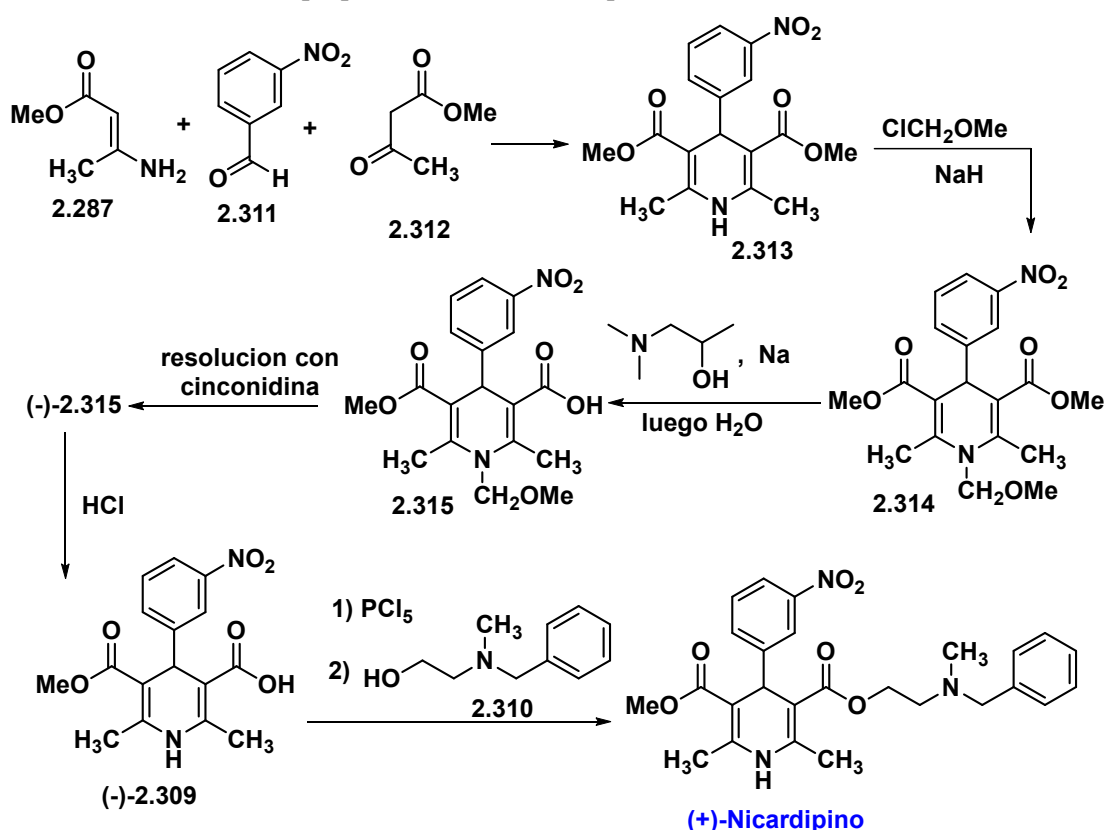
El análisis retrosintético del nicardipino se indica en el esquema 2.117 y se inicia con la desconexión de la cadena lateral nitrogenada. Este proceso conduce a la tetrahidropiridina **2.309** y al aminoalcohol **2.310**. La tetrahidropiridina se obtendrá mediante síntesis de Hantzsch del enaminoéster **2.287** con el 3-nitrobenzaldehído **2.311** y el acetilacetato de metilo **2.312**.



Esquema 2.117

2.21.4.b. Síntesis

La síntesis del nicardipino que se indica en el esquema 2.118 está tomada de la publicación de T. Shibnuma y colaboradores aparecida en el año 1980.¹¹⁵ La síntesis se inicia con la condensación de Hantzsch entre el enaminoéster 2.287, el 3-nitrobenzaldehído 2.311 y el acetilacetato de metilo 2.312. Esta reacción proporciona la dihidropirina 2.313 que se protege en el átomo de nitrógeno mediante reacción con clorometil etil éter en presencia de hidruro sódico para dar el compuesto 2.314. La saponificación selectiva de este compuesto se lleva a cabo del siguiente modo. Se añade sodio metálico a 1-*N,N*-dimetilamino-2-propanol y después de 1 hora se añade una mezcla de H₂O y 1-*N,N*-dimetilamino-2-propanol. Cuando se ha disuelto todo el sodio metálico se añade la dihidropiridina 2.314 disuelta en benceno y se agita durante 3 horas. Luego se evapora el disolvente, se acidifica a pH 2 con HCl y se extrae con cloroformo. Los extractos orgánicos se purifican mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, lo que permite la obtención del ácido 2.315 racémico. Este compuesto se puede resolver mediante cristalización con cinchonidina en metanol. La sal de (-)-3-cinchonidina se filtra y luego se trata con HCl y se extrae con cloroformo. La eliminación del disolvente proporciona el (-)-2.315. La desprotección del grupo amino se consigue mediante reacción de (-)-2.315 con HCl en acetona. El producto resultante, compuesto (-)-2.309, se convierte en el correspondiente cloruro de ácido el cual, por reacción con 2-(*N*-bencil-*N*-metilamino)etanol 2.310 proporciona el (+)-nicardipino.



Esquema 2.118

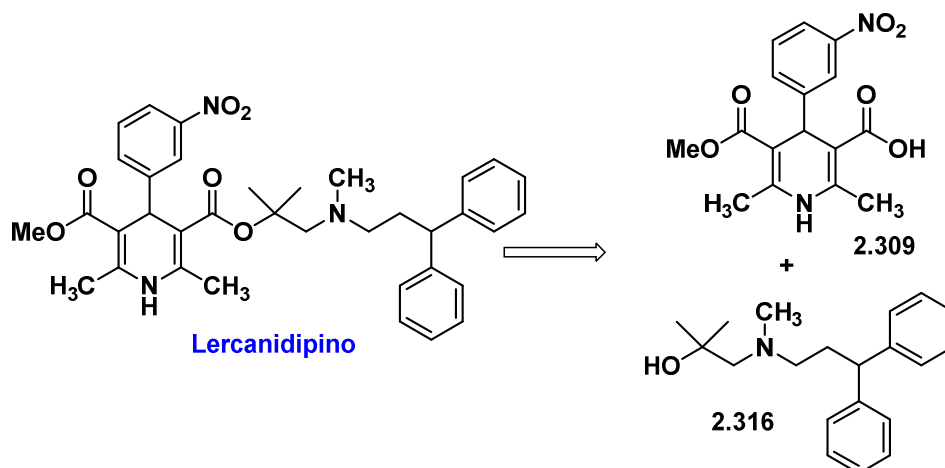
¹¹⁵ T. Shibnuma, M. Iwanani, K. Okuda, T. Takenaka, M. Murakami. *Chem. Pharm. Bull.* **1980**, 28, 2809-2812.

2.21.5. Síntesis de lercanidipino

El lercanidipino es un bloqueante de los canales de calcio que se emplea en el tratamiento de la hipertensión leve o moderada.

2.21.5.a. Análisis retrosintético

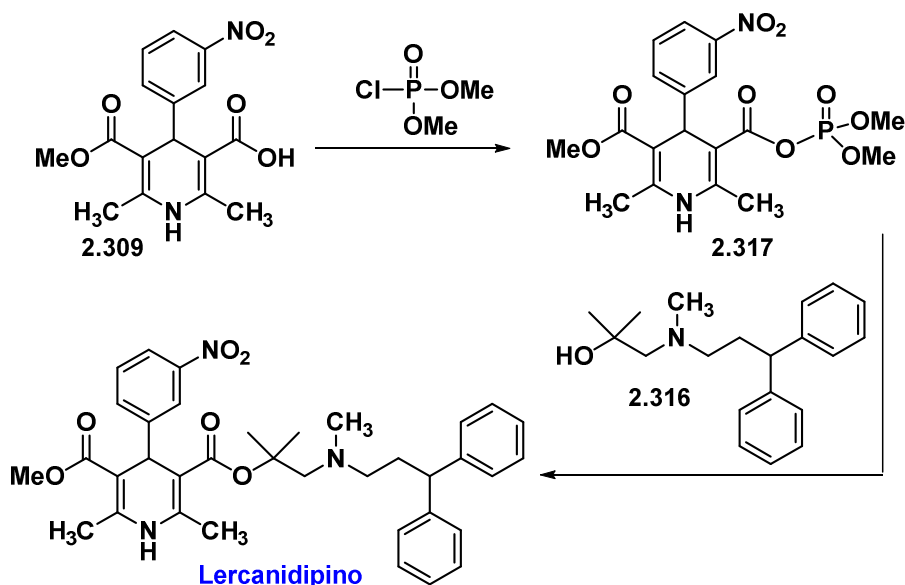
El análisis retrosintético del lercanidipino se indica en el esquema 2.119 y es similar al efectuado sobre el nicardipino.



Esquema 2.119

2.21.5.b. Síntesis

La síntesis del lercanidipino indicada en el esquema 2.120 se inicia con la formación del fosfonoéster **2.317** por reacción de **2.309** con el clorofosfato de metilo. La subsiguiente reacción con el aminoalcohol **2.316** proporciona el lercanidipino.¹¹⁶



Esquema 2.120

¹¹⁶ EP 2114883 A1