Excmo. Sr. Presidente,

Excmas. Sras. y Sres. Académicos,

Señoras y Señores:

Dándome cuenta de lo que representa el honor que recibo, quiero expresar mis más sinceras gracias a los Académicos de esta casa cuya benevolencia, basada sin duda en mi larga dedicación universitaria más que en mis méritos, ha hecho posible este momento.

El que alcanza una alta recompensa por su genialidad puede recibirla más orgulloso que agradecido. Cuando se alcanza como reconocimiento al cultivo desinteresado de la ciencia se debe llegar satisfecho, pero más agradecido que orgulloso. Yo me sumo a esta corporación con el firme propósito de contribuir lo mejor que pueda a vuestras labores.

A los profesores universitarios se nos pide ser buenos docentes, hacer una buena investigación, ser buenos gestores, acceder a otras áreas científicas y humanísticas e, incluso, ¡ser buenos políticos! Parafraseando a un ilustre psiquiatra podemos decir que «...casi todos hemos padecido o sido testigos del sentimiento de decepción y fracaso que produce la persecución obsesiva e inútil de ideales inasequibles» (1). Afortunadamente, utilizando una expresión de un excelente químico y amigo: «Los químicos son seres bastante prácticos que disfrutan con su trabajo y agradecen la oportunidad de contribuir modestamente al conocimiento» (2).

Yo añadiría que polarizarse en algunas tareas concretas, intentar realizarlas libres de tensiones, alegrarse de los logros ajenos, estar siempre «disponible», y dejarse ayudar por colaboradores, es una buena «receta» para la vida académica. En ella, he tenido la suerte de encontrar a profesores e investigadores cuya valía y dedicación son envidiables en el mejor sentido de la palabra, así como a compañeros, incluidos tesinandos y doctorandos, que me han prestado una ayuda inconmensurable. A todos, muchas gracias.

Gracias finalmente a mi familia, que ha sido en todo momento comprensiva con mi dedicación profesional.

Pero este debería ser un discurso científico, claro, conciso y frío. Por ello, tras el deber que me imponen la gratitud y el afecto, pasaré como es preceptivo a comentar algunas consideraciones sobre un tema que tiene que ver con la química y, más concretamente, con la síntesis orgánica. El objetivo de la química no es comprender el mundo, sino transformarlo creando nuevas moléculas con propiedades que puedan predecirse. No voy a presentaros un trabajo escuetamente químico, ya que el lenguaje de la química se distingue del de otras ciencias en el uso obligado de estructuras, tanto o más que de palabras. Voy a referirme a la repercusión de la síntesis química en la investigación y desarrollo de nuevos fármacos. No pienso, claro está, abarcar el asunto en toda su amplitud, sino sólo considerar algunas facetas.

En este contexto, he de agradecer a la vocación docente del Profesor González Trigo, el haberme dirigido desde mi ya lejana Tesis Doctoral hacia el estudio de la reactividad de los compuestos orgánicos, con el fin de sintetizar estructuras biológicamente activas como posibles candidatos a fármacos.

Antes de entrar en materia he de confesar que, después de leer los discursos de entrada de algunos de los presentes y ausentes, me declaro incapaz de emular su altura literaria, por lo que, atenta a razones de oportunidad, trataré de abreviar el contenido de éste.

Repercusión de la síntesis química en la investigación y desarrollo de nuevos fármacos

De las diferentes especialidades de la Química Orgánica relacionadas con la investigación y desarrollo de fármacos, la Síntesis Orgánica ocupa un lugar imprescindible, ya que son muy pocos los que son suministrados directamente por la naturaleza o se obtienen por métodos biotecnológicos. La inmensa diversidad estructural de la materia orgánica y su gran variabilidad reactiva, no predecible en su totalidad con los conocimientos de que actualmente disponemos, hace que la búsqueda y síntesis eficaces de nuevos fármacos constituya un reto lleno de alegrías y dificultades.

Es bien conocido, que el desarrollo de un nuevo fármaco es un negocio de alto riesgo que requiere la coordinación entre un gran número de grupos de trabajo y una notable inversión, fundamentalmente en las últimas fases clínicas, en las que se estudia su efecto en cientos de pacientes. La frontera entre la investigación y el desarrollo de un fármaco es difícil de definir en la práctica. La Química Orgánica actúa fundamentalmente en la fase de investigación, concretamente

en los procesos de aislamiento y purificación de productos naturales, de diseño y síntesis de nuevas estructuras naturales o totalmente sintéticas y, fundamentalmente, en el establecimiento de las correspondientes relaciones estructura química-actividad biológica para hacer óptimo el perfil farmacológico de un prototipo.

Es todavía verdad, que el descubrimiento y desarrollo inicial de los fármacos están en gran medida en manos de la química.

El desarrollo de un candidato a fármaco depende en un primer momento de la disponibilidad de suficientes cantidades de compuesto con determinados niveles de pureza. Inicialmente, la síntesis química investiga la producción de éste por diferentes métodos a pequeña y mediana escala, a fin de identificar la estrategia óptima para su fabricación industrial. Ésta significa la combinación de factores como son la eficiencia, coste, seguridad, mínima cantidad de residuos, y disponibilidad de métodos de análisis adecuados para el producto final, los intermedios y las impurezas.

Conforme el candidato a fármaco progresa en su desarrollo, se requieren cantidades cada vez mayores del mismo, pasando generalmente de unos pocos gramos a cientos de kilogramos. El proceso de escalado de las reacciones no está exento de dificultades, ya que cualquier cambio en la estrategia de síntesis supone repetir los estudios de toxicidad y comprobar su bioequivalencia.

En la práctica, ningún proceso a escala de laboratorio, aunque parezca eficaz, es transferible a la síntesis en gran escala (3). Es evidente que la sofisticación que ha alcanzado la síntesis orgánica requiere en muchos casos su adecuada adaptación a las plantas químicas. Esta etapa puede limitar en gran medida el desarrollo de importantes fármacos, como veremos más adelante.

Por otra parte, el complejo proceso de la investigación preclínica, en la que se incluyen todos los estudios de farmacología, metabolismo, farmacocinética y toxicidad, así como de la investigación clínica, en la que se estudia en voluntarios sanos el balance entre la eficacia y seguridad (Fase I) y se determinan las dosis adecuadas en pacientes (Fases II y III), explica que, en general, sólo uno de cada 400-1000 compuestos que se sinteticen sea elegido para su desarrollo, y que uno de cada diez de los que lleguen a la fase clínica alcance su objetivo final: ser aprobado por las autoridades correspondientes y comercializado.

El número de moléculas posibles es infinito. La pregunta obvia es: ¿qué molécula se debería sintetizar? Gracias a la revolución de la Bio-

logía Molecular, a la Biotecnología y, dentro de la química, al modelado molecular y a los cálculos teóricos, hoy se pueden diseñar fármacos «a la medida» de sus dianas farmacológicas, sean éstas receptores o enzimas. Sin embargo, ya que lo conocido es infinitamente pequeño respecto a todo lo que sería posible conocer, los procesos de síntesis química siguen repercutiendo de forma significativa en el descubrimiento y desarrollo de los fármacos.

Recordaremos algunos casos relevantes que demuestran cómo han surgido importantes fármacos debido a la curiosidad de los químicos por descubrir o desarrollar nuevos procesos sintéticos y por conocer la reactividad molecular, a la disponibilidad de un reactivo comercial, o a la utilización de un determinado grupo protector para enmascarar momentáneamente la reactividad de uno o varios grupos funcionales.

Comentaremos también ejemplos en los que las dificultades para sintetizar estructuras complejas a gran escala han limitado o limitan las posibilidades de desarrollo y comercialización de importantes fármacos y, por último, cómo la tecnología sintética denominada «síntesis combinatoria», ha convertido a la síntesis orgánica en una maquinaria aparentemente indispensable para suministrar estructuras, en un proceso que tiene muy poco que ver con el «diseño racional» de fármacos.

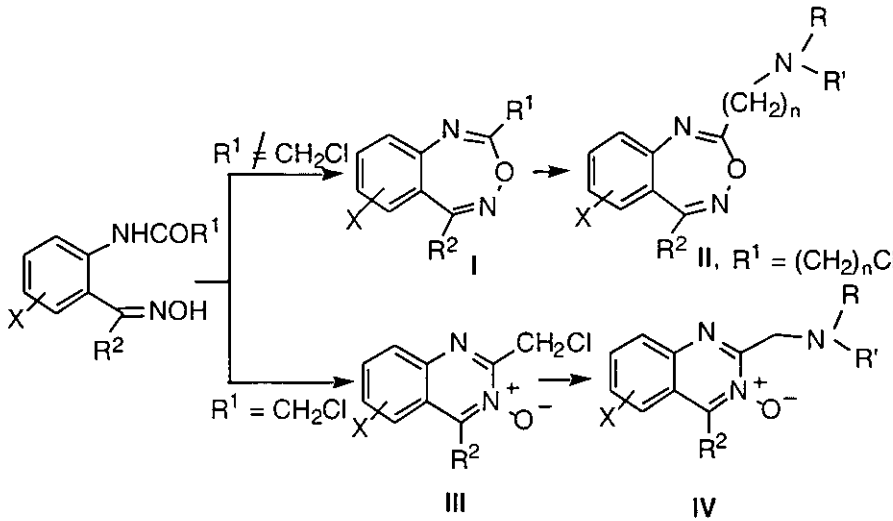
EL DESARROLLO DE UNA QUÍMICA ORIGINAL PUEDE SER EL ORIGEN DE FÁRMACOS INNOVADORES

1,4-Benzodiazepinas

En los años 50 se comercializaron los primeros fármacos tranquilizantes: meprobamato (Laboratorios Wallace), reserpina (grupo Ciba) y clorpromazina (Grupo SKF), pero los procesos cerebrales eran muy poco conocidos, por lo que el diseño de nuevos compuestos no podía basarse en una hipótesis de trabajo sobre bases bioquímicas. De las dos alternativas que encontraron los laboratorios Roche para iniciar un proyecto dirigido a la búsqueda de nuevos tranquilizantes: la modificación de la estructura de fármacos ya existentes o la síntesis aleatoria de nuevos compuestos, el equipo de Sternbach optó por la segunda, fundamentalmente por la atracción que suponía continuar con una línea de trabajo comenzada por aquél durante su estancia postdoctoral en la Universidad de Cracovia: la síntesis de benzooxadiazepinas como posibles colorantes o intermedios de colorantes (4).

Dado que los grupos básicos son frecuentes en compuestos biológicamente activos, se planteó como un objetivo fundamental la obtención de estructuras utilizando como agente acilante de las *orto*-aminofenonoximas de partida el cloruro de cloroacetilo. La posterior reacción de la correspondiente benzooxadiazepina (**I**) con aminas secundarias, daría lugar a los productos básicos deseados (**II**).

A pesar de la aparente sencillez de este planteamiento, la mayor electrofilia del grupo carbonilo en este caso cambió el curso de la reacción originando, en vez de los productos esperados, compuestos con estructura de quinazolina-*N*-óxido (**III** y **IV**, Esquema 1). Se prepararon entonces varios análogos de esta estructura (**IV**) utilizando diversas aminas, pero ninguno de ellos, ni los derivados en los que se eliminó la función *N*-óxido, mostró propiedades farmacológicas interesantes (5).

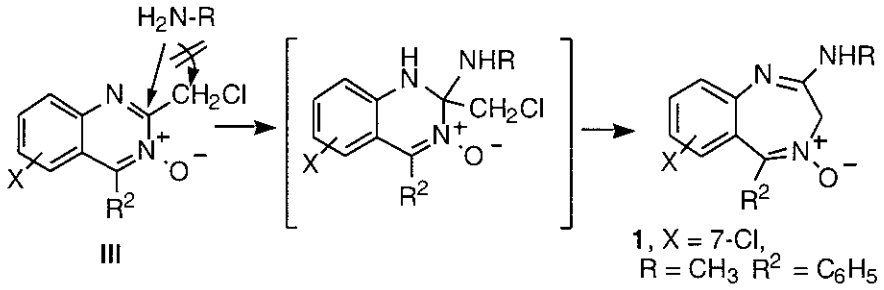


Esquema 1

Era el año 1957 cuando el equipo del Dr. Sternbach se vio implicado en un proyecto diferente y realizó una limpieza a fondo del área de trabajo. En ella encontraron una base y su hidrocloruro que se habían sintetizado en 1955 pero no se habían evaluado biológicamente. El resultado de dicha valoración fue sorprendente: el hidrocloruro poseía unas interesantes propiedades como tranquilizante y una toxicidad baja (6). Mientras se realizaba una investigación farmacológica más profunda, se comprobó que dicho producto era un derivado de tipo 1,4-benzodiazepina-*N*-óxido (**1**), en vez de quinazolina *N*-óxido (7). La investigación de su síntesis permitió racionalizar el nuevo proceso: como consecuencia del menor volumen de la metilamina frente al de las aminas secundarias anteriormente utilizadas, se había producido una reacción de adición en el carbono C-2 en vez de una sustitución en el grupo clorometilo, lo que había originado una reorganización del anillo de 6 eslabones a otro de 7 (8). Se trataba de la estructura que posteriormente se denominó clordiazepóxido.

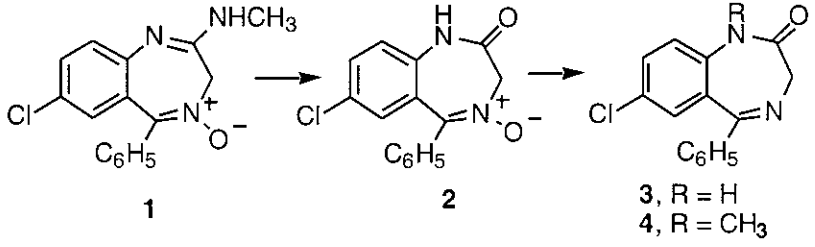
La anterior reacción se generalizó utilizando otras aminas primarias y amoniaco (9). Curiosamente, el compuesto inicalmente estudiado (el clordiazepóxido, **1**) fue mejor que cualquiera de sus análogos así obtenidos. La patente de aplicación, que se solicitó en mayo de 1958, fue tan novedosa que se concedió en Julio de 1959 (10), y la excelente actividad ansiolítica demostrada en los ensayos clínicos, permitió su rápida aprobación por la FDA en 1960, comercializándose

con el nombre de Librium. El tiempo récord de dos años y medio transcurrido desde los primeros ensayos farmacológicos hasta su aprobación es inusual, incluso en aquellas fechas.



Esquema 2

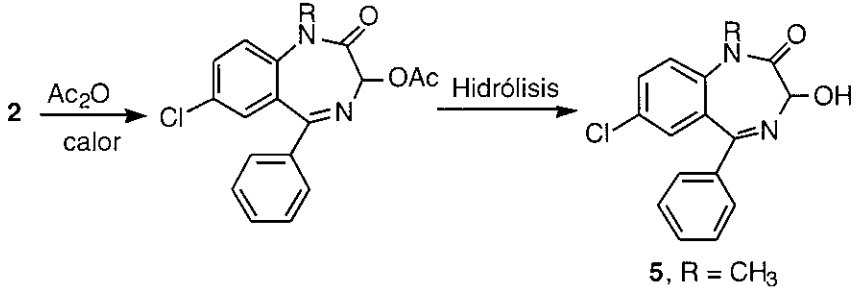
A pesar de este éxito, el clordiazepóxido no era un fármaco perfecto, ya que es amargo, higroscópico y bastante inestable por la sustitución en el carbono C-2. Para hacerlo más estable, se investigó el producto de su hidrólisis ácida (**2**), que posee una función lactama en lugar de una función amidina (11). Tanto este compuesto como el de su reducción (**3**), mantenían e incluso superaban la acción biológica del clordiazepóxido, por lo que se prepararon muchos análogos. El derivado clorado en 7 y metilado en 1 (**4**) fue el más interesante, se le denominó diazepam y se comercializó en 1963 con el nombre de Valium.



Esquema 3

La síntesis de más de 3000 benzo- y hetero-1,4-diazepinas permitió establecer en ellas las relaciones entre su estructura y su actividad biológica (12). Los químicos de Roche se concentraron además en el desarrollo de métodos de síntesis sencillos. Algunos de ellos se han adaptado a metodologías en fase sólida y se han automatizado recientemente para aplicarlos a estrategias de síntesis combinatoria (13).

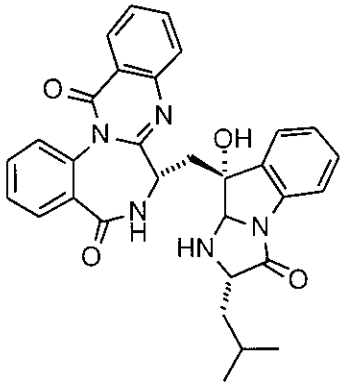
Mientras tanto, los químicos de la compañía Wyeth encontraron que el *N*-óxido del diazepam (**2**), originaba por tratamiento con anhídrido acético, a través de una transposición, el 3-acetoxiderivado que, por hidrólisis suave, se transformó en el 3-hidroxiderivado oxazepam (**5**). Su actividad biológica les permitió patentarlo e introducirlo en el mercado en 1965 (14).



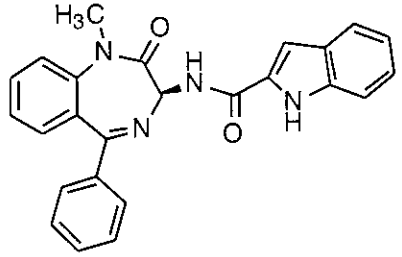
Esquema 4

La investigación sobre benzodiazepinas continuó en muchas industrias dirigida a la búsqueda de compuestos con actividad selectiva como relajantes musculares, sedantes, ansiolíticos, anticonvulsivos, o hipnóticos, dando lugar a numerosas patentes y nuevos fármacos. Más recientemente, muchas estructuras de este tipo están pasando a formar parte del arsenal terapéutico en otras áreas muy diversas, como es el caso del antagonista de colecistoquinina A devazepida (Figura 1), desarrollado por Merck como análogo de asperlicina (15), o de los inhibidores de la proteína reguladora del gen del virus de la inmunodeficiencia humana HIV tat: Ro-5-3335 y Ro 24-7429 (16), desarrollados a partir de un cribado al azar, por citar algunos ejemplos.

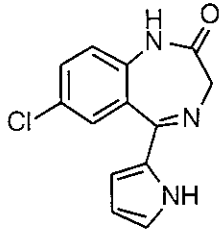
La capacidad de las benzodiazepinas para interaccionar con diversas proteínas receptoras se racionaliza hoy sobre la base de su naturaleza de peptidomiméticos que poseen un β-aminoácido: el ácido *orto*-aminobenzoico o sus isósteros.



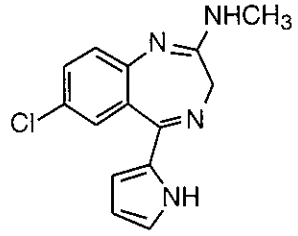
Asperlicina (IC_{50} = 1,4 μM)



Devazepida (IC_{50} = 0,008 μM)



Ro 5-3335



Ro 24-7429

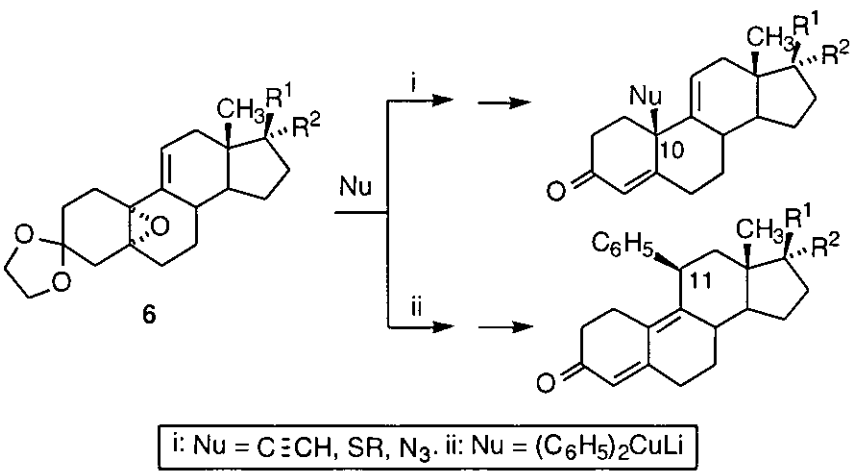
Figura 1

Mifepristona

El desarrollo de este fármaco se debe al tesón de un químico de Rousell UCLAF, una empresa conocida esencialmente por el desarrollo de esteroides y que, por tanto, disponía de intermedios de síntesis, algunos de los cuales pertenecían al grupo de los 19-noresteroides (17).

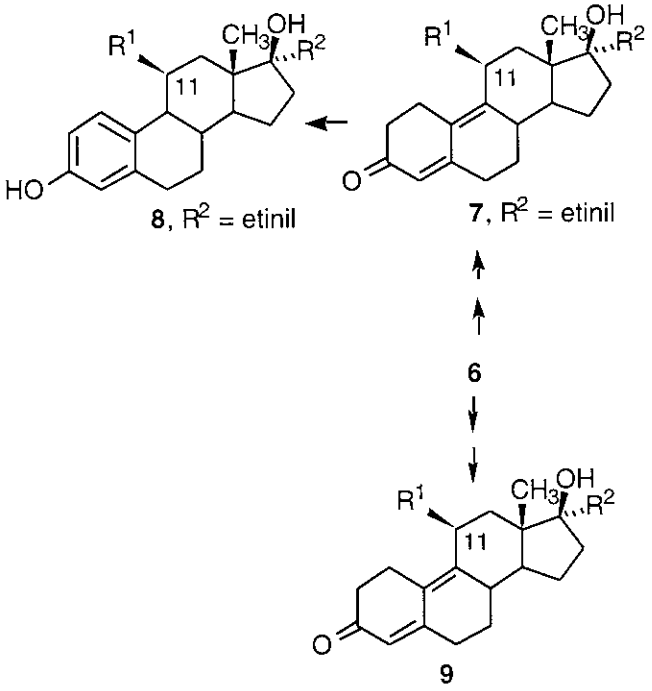
Tras el fracaso en 1974 del desarrollo clínico del fármaco contraceptivo RU 2323 (la «píldora de una vez a la semana»), la empresa no

quería arriesgarse con más hormonas sexuales esteroideas. Además, existía la idea generalizada de que la sustitución en 11β del anillo esteroide por grupos voluminosos conducía a la pérdida de actividad. Por todo esto, los intentos para continuar desarrollando una nueva química basada en la adición de nucleófilos a un 9,11-dideshidro-5α,10α-epóxido (**6**), que había dado malos resultados biológicos, fueron infructuosos. Sin embargo, algunas reacciones de adición fueron interesantes desde el punto de vista químico, particularmente la adición de ciertos reactivos organometálicos, ya que ésta se producía de forma regio- y estereoselectiva en 11β, mientras que otros nucleófilos se adicionaban a la posición 10β (Esquema 5).



Esquema 5

Sólo tras la llegada de un becario del Canadian Research Council, la empresa aceptó continuar los estudios para la ampliación de esta reacción. La manipulación de los grupos en C-17 (R^1 y R^2) permitió a su vez convertir los nuevos derivados en estructuras que podrían tener afinidad por distintos receptores esteroideos (ver los compuestos **7-9**). Dado que sólo se conocían antagonistas de receptores de estrógenos (como tamoxifeno), de andrógenos (como flutamida), y de mineralcorticoides (como espironolacatona), en ningún momento pudo sospecharse para los nuevos compuestos la actividad antagonista de receptores de progesterona o cortisona que demostraron posteriormente.



Mifepristona:
R^1 = 4-dimetilaminofenil
R^2 = 1-propinil

Esquema 6

Las perspectivas terapéuticas de un posible antagonista del receptor glucocorticoide en el tratamiento de la hipertensión, la diabetes y la inmunodeficiencia, entre otras posibles aplicaciones, impulsó no obstante a la empresa a desarrollar nuevos ensayos farmacológicos que, finalmente, establecieron en 1982 que el compuesto surgido de aquel estudio denominado RU 486 y posteriormente mifepristona (**9**), era antagonista del receptor de progesterona, y podía utilizarse en el control de la fertilidad y en el tratamiento de tumores dependientes de hormonas.

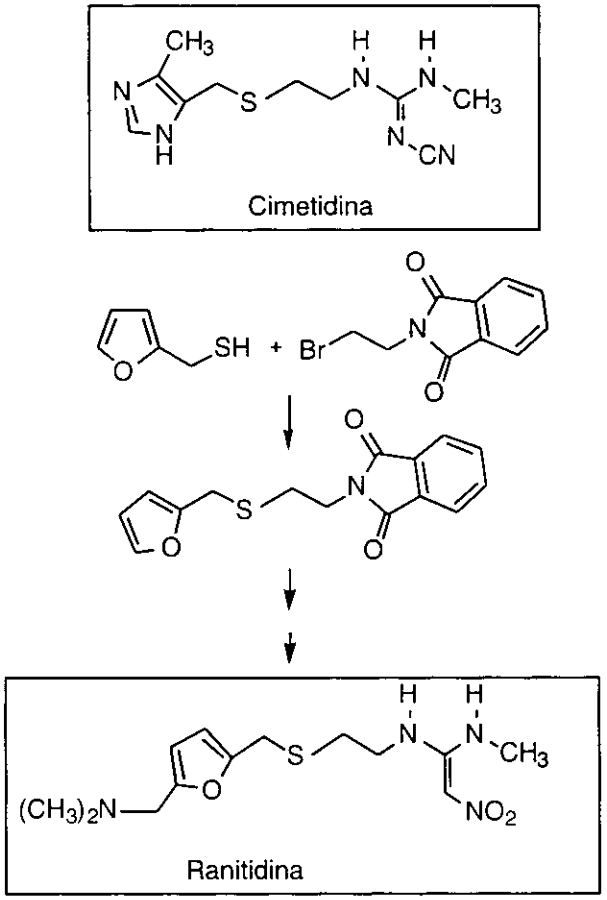
EL DESARROLLO DE UN FÁRMACO PUEDE ESTAR CONDICIONADO POR LA DISPONIBILIDAD DE REACTIVOS COMERCIALES, LA REGIOSELECTIVIDAD DE LAS REACCIONES, O LA OPTIMIZACIÓN DE UN PROCESO DE SÍNTESIS

Ranitidina

Cinco años después de la comercialización por SK&F del primer antihistamínico H_2: la cimetidina, ésta fue prácticamente desplazada por la ranitidina de Glaxo, cuyo hidrocloruro se comercializó con el nombre de Zantac. Este enorme éxito, que relanzó extraordinariamente a la compañía, se debió en gran medida al hecho de que el furfurilmercaptano era en aquel momento un reactivo comercial.

La principal novedad de la ranitidina reside en la sustitución del anillo de imidazol presente en la histamina y en la cimetidina por uno de furano 2,5-disustituido. Para la obtención de los primeros compuestos de esta serie, se planteó un esquema sintético que permitía partir de furfurilmercaptano, que era un reactivo comercial en el que la cadena alifática se encuentra en la posición contigua al oxígeno del anillo.

En cuanto a la presencia del grupo dimetilaminometilo en la posición 5 de la ranitidina, se debe a la utilización de la clásica reacción de Mannich (con dimetilamina y formaldehído) para aumentar la solubilidad de los productos. Esta sustitución electrófila se orienta en el furano a la posición contigua al oxígeno, que en este caso es la posición 5. Curiosamente, cuando con posterioridad se sintetizaron los cinco restantes isómeros de posición de ambos sustituyentes, además de otros muchos análogos, todos fueron menos activos que el derivado 2,5-disustituido, la ranitidina, que se había estudiado en primer lugar (18).



Esquema 7

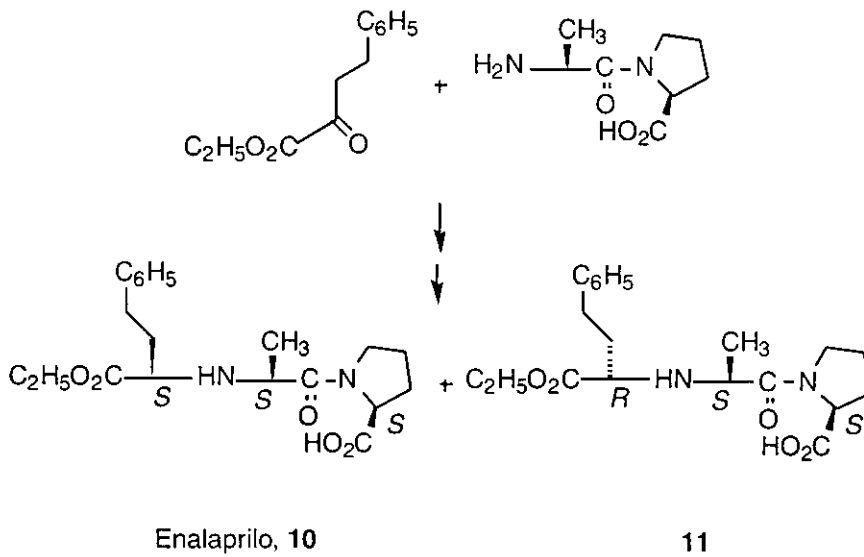
Maleato de enalaprilo

La sal de este profármaco, se usa sóla o combinada con hidroclorotiazida en el tratamiento de la hipertensión y del fallo cardíaco congestivo. La utilización del maleato como anión se debe exclusivamente, como veremos, a la necesidad de poner a punto un proceso de separación adecuado a su producción a gran escala.

En la síntesis de enalaprilo, la condensación seguida de reducción con borohidruro sódico de 2-oxo-4-fenilbutirato de etilo con el dipéptido homoquiral L-alanil-L-prolina origina un nuevo centro estereogénico con una diastereoselección muy baja. En dicha reacción se

originan dos diastereoisómeros de enalaprilo: el isómero activo *S,S,S* (**10**) y el inactivo *R,S,S* (**11**) en proporción 60:40. Por ello, se realizó en el laboratorio su separación cromatográfica, pero este método no es aplicable por varias razones para la producción a gran escala.

En los intentos para buscar un procedimiento de separación de ambos diastereoisómeros adecuado para la fabricación, se encontró que si se siembra con cristales de maleato del diastereoisómero activo una solución de la mezcla de sales de ambos isómeros con ácido maleico en acetonitrilo, precipita aquél como un sólido cristalino no higroscópico. Este método era idóneo para su aplicación a escala industrial.



Esquema 8

LA UTILIZACIÓN DE UN DETERMINADO GRUPO PROTECTOR PUEDE ORIGINAR NUEVOS FÁRMACOS

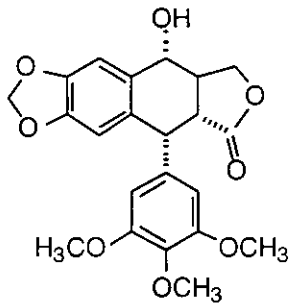
El hallazgo de algo interesante cuando se persigue otro propósito, juega un papel muy importante en muchos descubrimientos (19, 20).

Etopósido

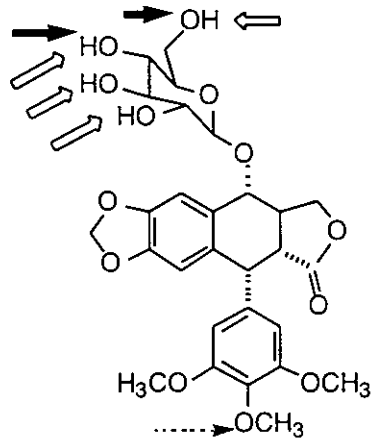
La conversión de un producto natural conocido durante varios años en un agente útil en la quimioterapia del cáncer suele estar marcada por la resolución de problemas químicos y farmacológicos en la síntesis y evaluación de un producto natural y, finalmente, por el descubrimiento de un nuevo mecanismo de acción (21). Así ha ocurrido con el etopósido, la campotecina y el taxol, entre otros. La mayor parte de los productos naturales de interés biológico son metabolitos secundarios de plantas, hongos y organismos marinos, cuya función no se conoce, aunque se cree que muchos pueden actuar como defensa frente a diversos agentes (22).

En el caso del etopósido, la preparación de acetales como grupos protectores de las funciones hidroxilo en 4 y 6 de ciertos glucósidos naturales, fue decisiva para su desarrollo. En los años 50, algunas geninas aisladas de especies de *Podophyllum* con esqueleto de lignano como la podofilotoxina (**12**), resultaron para la empresa Sandoz poco interesantes como fármacos antitumorales por su mala farmacocinética. La extracción cuidadosa de sus glicósidos permitió conocer que el glucósido de podofilotoxina (**13**), aunque más hidrosoluble, era menos activo *in vivo*. Por ello, entre otras modificaciones, se desmetiló el metoxilo en posición *para* del aglicón, con el fin de formar éteres de cadena más larga más lipófilos. Por otra parte, se esterificaron los hidroxilos de la glucosa y, alternativamente, los hidroxilos 4 y 6 de este azúcar se protegieron como acetales cíclicos con diversos aldehídos para estabilizar la molécula frente a la hidrólisis y favorecer su absorción gastrointestinal.

Este último objetivo se cumplió, sin que la potencia o el mecanismo de acción del bencilidenderivado: la inhibición de la formación de microtúbulos y del huso mitótico (al igual que la colchicina y los alcaloides de la *Vinca*), se vieran afectados de forma significativa.



Podofilotoxina (**12**)



Glucósido de podofilotoxina (**13**)

⇨ Esterificación

➡ Protección como acetales con aldehídos

⇢ Desmetilación y eterificación

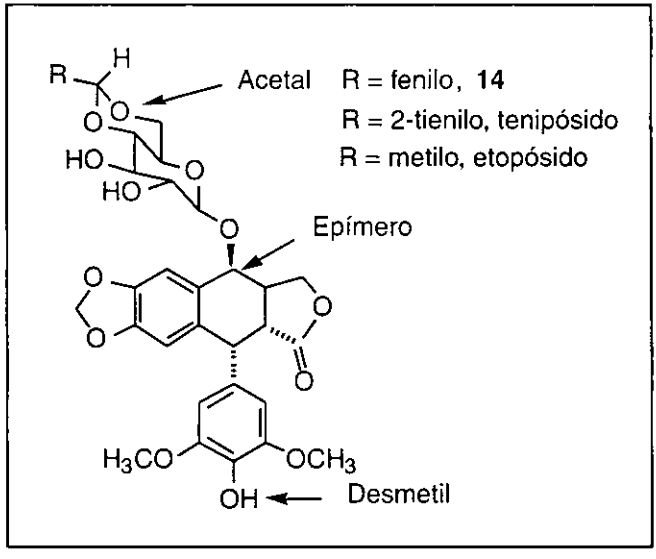


Figura 2

El acetal del benzaldehído y la 4'-desmetilepipodofilotoxina (**14**, Figura 2) mostró poseer también acción antitumoral, aunque por otro mecanismo: la interferencia con la topoisomerasa II (fases S o G_2 del ciclo celular). Los acetales de la 4'-desmetilepipodofilotoxina, derivados de 2-tiofenocarbaldehído (tenipósido) y acetaldehído (etopósido), se estudiaron en clínica dada su eficacia *in vivo* por vía oral. Tras la licencia a Bristol-Myers en 1978 y la finalización de su desarrollo clínico, este último se introdujo en la terapéutica.

Nucleósidos TSAO

A mi juicio, la serie TSAO constituye un ejemplo notorio de cómo la utilización de un determinado grupo protector de grupos funcionales puede dar lugar a productos con una actividad interesante.

En 1992 se descubrió la actividad anti HIV-1 del prototipo TSAO-T (23), un nuclósido muy funcionalizado. Este compuesto y sus análogos representan a un conjunto de inhibidores específicos de la transcriptasa inversa HIV-1 con posible aplicación en la trarapia anti-SIDA. Se han investigado y desarrollado en el grupo que dirige la Dra. Camarasa en el Instituto de Química Médica del C.S.I.C., con la colaboración de los Profesores J. Balzarini y E. De Clerk del Instituto Rega para la Investigación Médica en Bélgica.

Es sabido que desde que en 1982 se identificara al virus responsable de esta pandemia, se han producido progresos notables en su tratamiento (24). Las dianas de estos fármacos son las enzimas del virus que son imprescindibles en su ciclo vital. Una de ellas es la transcriptasa inversa (TI), un heterodímero formado por las subunidades p66, que contiene los dominios con actividad de RNAsa y de polimerasa que catalizan la síntesis del ADN provírico a partir del ARN vírico, y la subunidad p51, que actúa como soporte estructural de la subunidad p66 para adoptar la conformación activa.

Se han desarrollado dos clases de inhibidores de dicha enzima. Los más conocidos son los 2',3'-didesoxinucleósidos, que requieren ser bioactivados a sus correspondientes 5'-trifosfatos y actúan como inhibidores competitivos de los sustratos naturales y/o como terminadores de cadenas de ADN (25). Entre ellos están AZT, ddC, ddI, ddC, d4T, 3TC y abacavir (ABC) (Figura 3), todos ellos aprobados para el tratamiento de los enfermos (26, 27).

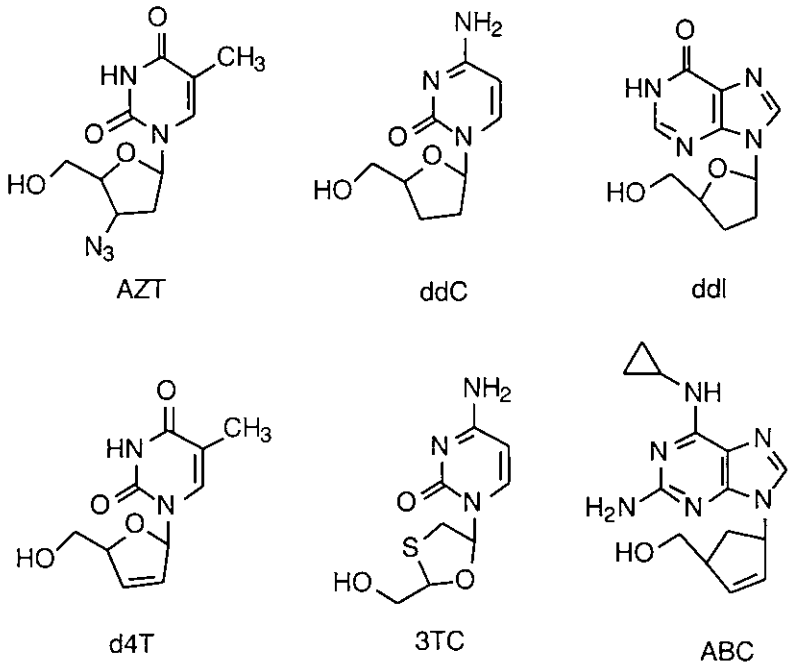


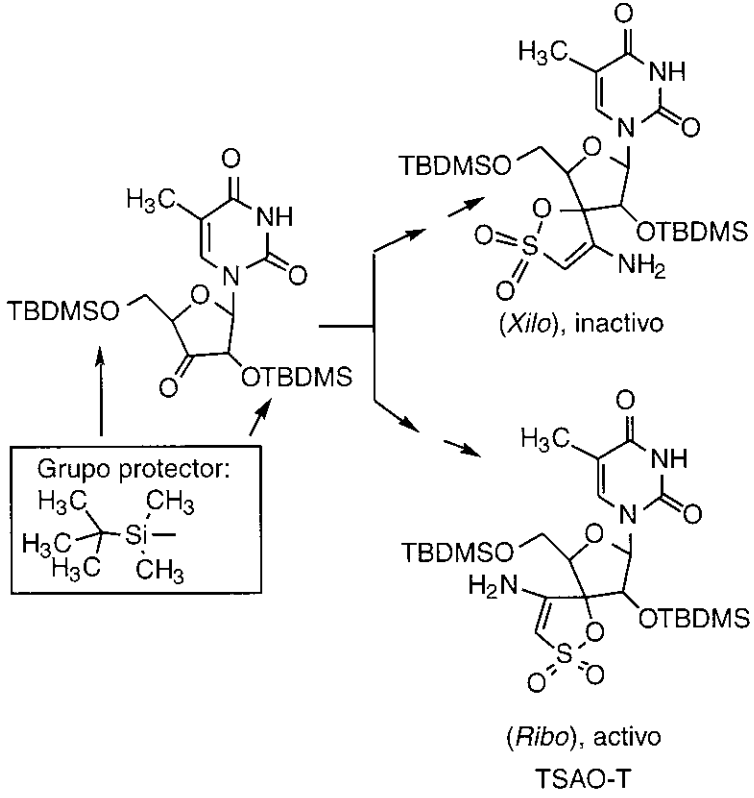
Figura 3.- 2',3'-Didesoxinucleósidos inhibidores de TI utilizados como agentes anti-SIDA

El otro tipo de inhibidores se denominan inhibidores específicos no-nucleósidos y algunos, como la nevirapina, delavirdina y efavirenz, se utilizan en terapias de combinación junto con los nucleósidos anteriormente citados y los inhibidores de proteasa HIV (27, 28, 29). La estructura de los inhibidores de transcripatasa inversa no nucleósidos es diversa, pero todos se unen a una región hidrófoba de la enzima distinta de su lugar catalítico, aunque relacionada con él funcional y espacialmente.

Los compuestos TSAO que vamos a comentar, se unen de forma no competitiva respecto a los sustratos, siendo los únicos compuestos descritos hasta el momento que interaccionan con una región de la subunidad p51 que forma parte del bolsillo hidrófobo mencionado (30). También se ha sugerido que interfieren en el proceso de dimerización de la enzima (31, 31).

El descubrimiento del prototipo TSAO-T comenzó con la síntesis de nucleósidos doblemente funcionalizados en la posición C-3' del azúcar, con grupos ciano y mesilo. Éstos se preparaban (Esquema 9) por

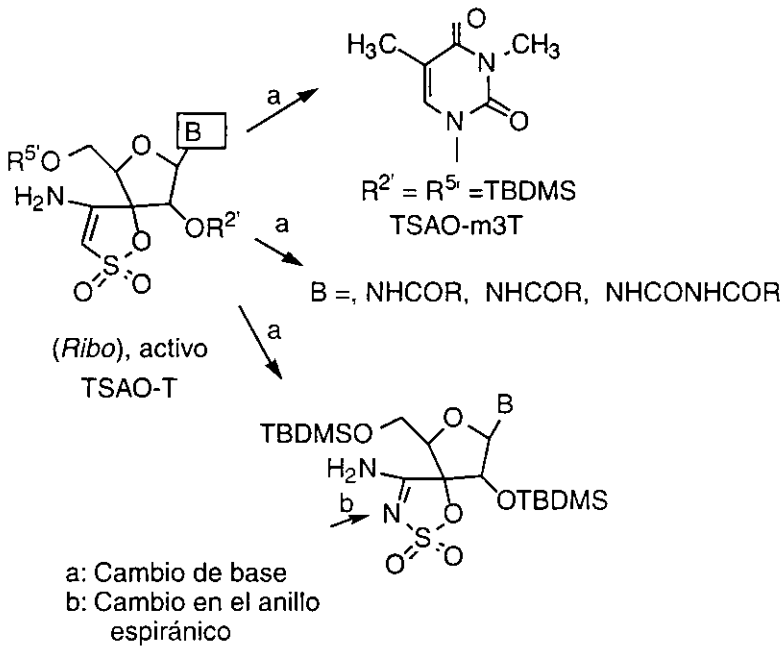
adición de cianuro sódico, y posterior mesilación con cloruro de mesilo de las cianhidrinas epímeras obtenidas, a furano-3-ulosas cuyos grupos hidroxilo en C-2' y C-5' se habían protegido previamente con cloruro de terbutildimetilsililo (TBDMS), un clásico grupo protector de estas funciones. La mezcla de epímeros así obtenida, experimentó en medios básicos no nucleófilos una inesperada condensación intramolecular de tipo aldólico, para dar los correspondientes derivados espiránicos en C-3', a través de la abstracción de un protón del grupo metilo del mesilato y posterior ataque nucleófilo al grupo nitrilo.



Esquema 9

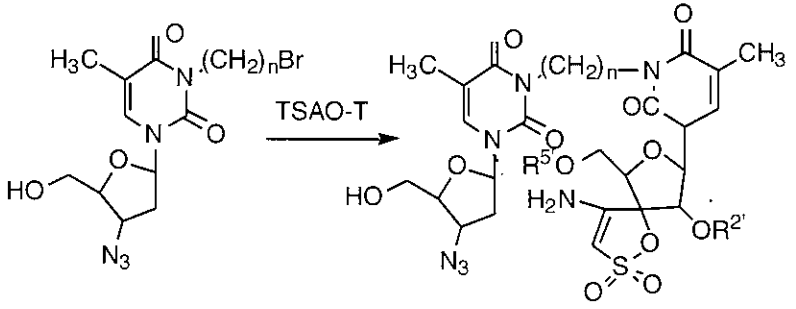
Sorprendentemente, cuando estos derivados sililados se enviaron al profesor Balzarini para su estudio biológico, se encontró que el isómero minoritario de configuración *ribo* en el azúcar, al que se denominó TSAO-T, era muy activo como inhibidor de transcriptasa inversa HIV-1 (33, 34), lo que obligó a desarrollar otra estrategia que, finalmente permitió controlar la estereoquímica deseada y obtener exclusivamente los nucleósidos de configuración *ribo*, así como la utili-

zación de otras bases diferentes a la timina. El compuesto más selectivo fue el TSAO-m3T (Esquema 10), con un grupo metilo en la posición 3 de la timina 35-37). Otras modificaciones, incluyendo la sustitución del anillo de timina por grupos miméticos derivados de urea o la sustitución del anillo espiránico de los TSAO por otros anillos que incluían el grupo amino implicado en su interacción con la enzima, dieron lugar a compuestos menos activos. Posteriormente se ha visto que existen compuestos más activos y selectivos que el TSAO-m3T. Entre ellos, los derivados de 1,2,3-triazol y los derivados TSAO portadores en N-3 de aminoácidos, grupos polares, o grupos quelantes de cationes.



Esquema 10

También se han preparado quimeras resultantes de la unión a través de diferentes grupos espaciadores, fundamentalmente polimetilénicos, de nucleósidos inhibidores de TI, como AZT o d4T y de un inhibidor específico no nucleósido como TSAO-T (Fig 4) que no han superado la actividad de sus componentes.



Dímero de AZT y TSAO

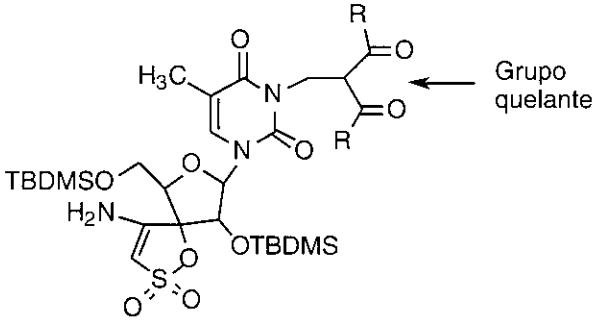


Figura 4

Estudios que simulan la interacción de estos compuestos con la transcriptasa inversa, basados en análisis conformacional y dinámica molecular, indican que dicha interacción se produce en la interfase entre las subunidades p51 y p66 de la enzima, dirigiéndose la porción espiránica hacia la subunidad p51 de forma que el grupo amino exocíclico se coloca en una posición adecuada para interaccionar con el residuo Glu 138 de dicha subunidad. Esta interacción es crucial para la actividad.

El sustituyente 5'-terbutildimetilsililo, muy voluminoso, es fundamental también para la interacción con la enzima, y se sitúa en un cavidad formada por tres aminoácidos aromáticos (Tyr-A181, Tyr-A188 y Trp-A229) y dos residuos de prolina hidrófobos (Pro-A95, y Pro-A97). El mismo sustituyente en C-2' interacciona con las cadenas laterales de dos residuos de valina (Val-A106 y Val-A179). En definitiva, la estructura espiránica es un molde que sitúa a los sustituyentes 1', 2', 3' y 5' en las posiciones óptimas para interaccionar con la enzima.

Existen dos patentes para el empleo de estos compuestos en terapias combinadas con los productos de la empresa Uniroyal (38, 39).

«HACER QUÍMICA» CONTRADICIENDO HIPÓTESIS PREVIAS PUEDE CONDUCIR A FÁRMACOS INTERESANTES.

Análogos de Diazaquinomicina

En 1986, el grupo de Omura (40) aisló de una cepa de *Streptomyces foecium* un compuesto con actividad sobre las bacterias Gram positivas que denominó diazaquinomicina A (DQM). Este nuevo antibiótico se descubrió como antantagonista del ácido fólico, e investigaciones posteriores (41 y 42) demostraron que su efecto se debía a la inhibición de la timidilato sintetasa bacteriana. Si este mecanismo se mantiene en las células humanas, la DQM podría ser un prototipo de fármacos antitumorales, puesto que la inhibición de dicha enzima produce efectos drásticos en los tejidos que requieren una mayor velocidad de síntesis de ADN, al estar bloqueada una de las etapas limitantes de la biosíntesis de bases pirimidínicas.

Nuestro grupo consideró que la estructura de diazaantraceno-tetraona presente en la diazaquinomicina era atractiva por ser el primer ejemplo de este tipo de compuestos aislado de la naturaleza, siendo además el primero descrito como inhibidor de timidilato sintetasa cuya estructura no se correspondía con la de los análogos de su cofactor: el ácido 5,10-metilentetrahidrofólico, ni con la de los derivados de uracilo que son análogos del sustrato.

Por todo ello, en 1988 la incluimos como prototipo dentro de un proyecto dirigido a la síntesis de análogos de metabolitos secundarios, planteándonos no sólo la modificación de los sustituyentes presentes en la diazatetraona natural, sino la supresión de uno de los grupos lactámicos para disponer de estructuras de tipo diazaantracenotriona y azaantracenotriona. Al mismo tiempo, queríamos estudiar la posible actividad antitumoral de los compuestos parcialmente hidrogenados y de aquéllos en los que la disposición relativa de los átomos de nitrógeno o de la función lactama variaba respecto al producto natural.

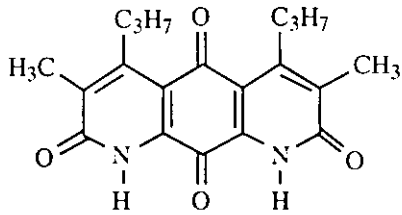
Aunque en 1988 Kelly y colaboradores (43) publicaron la síntesis de diazaquinomicina A a través de una doble condensación de Knorr, nosotros preferimos estudiar en profundidad la reacción de cicloadición entre 2,5,8-quinolinatrionas y 1-azadienos, ya que era una estrategia flexible muy adecuada para nuestros propósitos.

Sin embargo, en 1989 el grupo de Omura (44) describió la preparación de algunos derivados semisintéticos de DQM para aumentar su solubilidad y permitir la realización de los ensayos de la posible actividad antitumoral *in vivo*, concluyendo que la presencia del sistema de doble lactama presente en el producto natural era indispensable para que se produzca la inhibición de timidilato sintetasa y, por tanto, la actividad antitumoral.

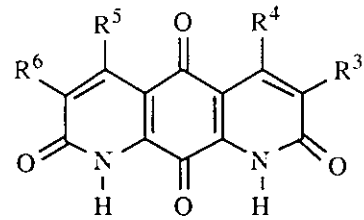
Contradiciendo estas hipótesis, e intrigados por el desarrollo de las estrategias de síntesis que habíamos planificado, continuamos con nuestro trabajo. Afortunadamente, algunos de los primeros derivados monolactámicos obtenidos en nuestro grupo mostraron valores de CI_{50} en diferentes líneas celulares tumorales del orden de 10^{-8} M (45).

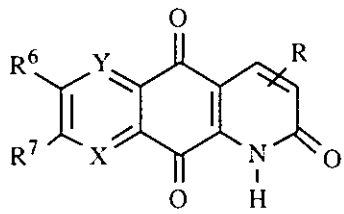
Los primeros resultados fueron tan prometedores, que el proyecto se continuó en colaboración con la empresa Pharma Mar S.A., permitiéndonos desarrollar varias metodologías de síntesis para preparar nuevos dienófilos con estructura de 1*H*-2,5,8-quinolinatriona y 1*H*-4,5,8-quinolinatriona, así como estudiar las reacciones de cicloadición [4+2] entre 1-azadienos y quinonas. También se puso a punto la doble ciclación con derivados de benzoquinona, la *N*-oxidación de los aductos, su transposición a sistemas de lactama, y la aplicación de estrategias de síntesis alternativas a la reacción de cicloadición previamente comentada, como son las reacciones de aminoquinonas con β-dielectrófilos, los procesos de *orto*-metalación seguidos de intercambio halógeno-metal y ciclación simultánea, etc. (46).

Como resultado, se prepararon alrededor de 300 compuestos diferentes, incluyendo la diazaquinomicina A (Figura 5), muchos de los cuales resultaron extraordinariamente activos *in vitro* e *in vivo*, especialmente en tumores sólidos. Otra ventaja adicional que presentaron es la de no estar sujetos al fenómeno de resistencia a múltiples fármacos que poseen otros antitumorales como la doxorrubicina, vincristina, taxol, etc.

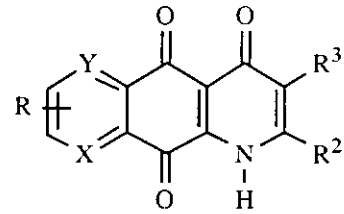


Diazaquinomicina A

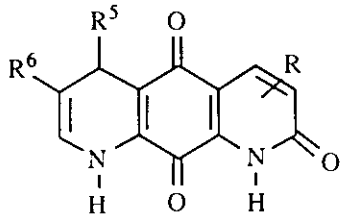




X, Y = N, CH



X, Y = N, CH



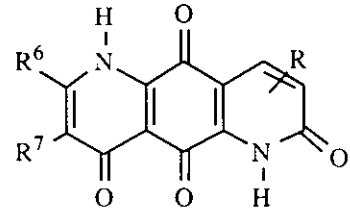


Figura 5

Por todo ello, muchas estructuras fueron protegidas solicitando las correspondientes patentes internacionales, y se inició su desarrollo preclínico. Desgraciadamente para nosotros, la empresa Pharma Mar S.A. se embarcó en ese momento en el desarrollo clínico de un antitumoral de origen marino más activo todavía del que posteriormente hablaremos, la ecteinascidina-743, por lo que éste y otros proyectos básicos se abandonaron.

Lo más interesante de nuestros compuestos, es que su actividad antitumoral es mayor frente a líneas celulares de carcinoma de pulmón y colon que frente a líneas celulares de crecimiento rápido, como la P-388. Se demostró además que la estructura de bis-lactama no es esencial para la acción antitumoral, siendo la diazaquinomicina me-

nos selectiva frente a los tumores sólidos que los análogos con estructura de diazaantracenotriona, y que los 5,8-dihidroderivados son también muy activos, sin que la estereoquímica influya de forma significativa en la actividad. Las monoazaantracenotrionas son también activas, pero menos selectivas.

Aunque todavía no conocemos el mecanismo por el que se produce la acción antitumoral a nivel molecular de estas quinonas, sí podemos decir que la actividad no se correlaciona con el potencial redox, y que nuestros compuestos carecen de actividad como inhibidores de la biosíntesis de proteínas, de ARN o de ADN. Tampoco son inhibidores, o poseen una actividad no significativa, de diversas enzimas como la adenosina desaminasa, glutatión reductasa, dihidrofolato reductasa, topoisomerasa II y timidilato sintetasa de ratón. La propia diazaquinomicina A (natural o de síntesis) no inhibió esta última enzima, lo que demuestra una vez más, que las hipótesis biológicas previas basadas en experiencias con isoformas de las dianas farmacológicas sobre las que finalmente deberán actuar los fármacos, no pueden aceptarse como inamovibles, y que merece la pena «hacer química», al menos a nivel académico.

Posteriormente, en colaboración con el Instituto Biomar S.A., hemos descubierto una importante actividad antitumoral en derivados de 1,5-diazaantraquinona (47) y en quinonas heterocíclicas más complejas derivadas del sistema de piridoacridina (48).

LAS DIFICULTADES PARA SINTETIZAR ESTRUCTURAS COMPLEJAS A GRAN ESCALA. SÍNTESIS DE PRODUCTOS NATURALES

La «imaginación» de la naturaleza para producir estructuras jamás podrá ser igualada por el hombre. ¿A quién podría habérsele ocurrido sintetizar la estructura de la morfina, por hablar de un compuesto bastante sencillo, si no la hubiera proporcionado el mundo natural?

Hacia el final del siglo XIX, los productos naturales extraídos de las plantas, minerales y, más raramente, los animales, formaban la base de la terapéutica. Durante más de un siglo la industria farmacéutica mantuvo un gran esfuerzo tratando de encontrar en la naturaleza nuevos y mejores fármacos, hasta que en 1970 este campo de investigación se abandonó prácticamente.

Sin embargo, el enorme avance realizado en los últimos años en la biología y la farmacología, ha permitido reinvestigar viejas estructuras con nuevas perspectivas y encontrar a partir de compuestos aislados de diversos seres vivos, fármacos muy importantes como inmunomoduladores, inhibidores de la síntesis de colesterol, nuevos antibióticos y antitumorales, etc. Estos hallazgos han reactivado el estudio del mundo natural que queda por descubrir ya que, por ejemplo, sólo alrededor de un 10% de las plantas de nuestro planeta se han estudiado biológicamente (49).

Cuando se planifica la síntesis de un compuesto se realiza el denominado análisis retrosintético, que consiste en transformar la estructura de éste en una secuencia de estructuras cada vez más sencillas, hasta llegar a materiales de partida comerciales o facilmente accesibles.

Una estrategia de síntesis requiere en general varios pasos, y cada uno de los intermedios puede a su vez obtenerse por diferentes rutas. Este es el caso de muchos compuestos naturales cuya síntesis se acomete para descubrir nuevos reactivos y procesos (50).

Pero si el compuesto natural posee interés biológico y puede ser un candidato a fármaco, su obtención requiere un proceso económico y eficaz que a veces se resuelve por semisíntesis o procesos biotecnológicos.

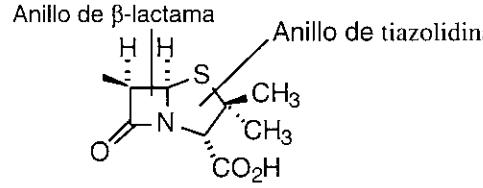
Cuando un producto es escaso, su valor es inconmensurable. En los primeros años de la penicilina G o la cortisona, ocurría igual que en tiempos de Tiziano con el azul ultramar, que fabricado con lapislázuli (un mineral importado de Afganistán), resultaba más caro que el oro. De hecho, la penicilina se reconoció como un fármaco prototipo cuando la biotecnología permitió disponer de ácido 6-aminopenicilánico para su utilización como material de partida en la semisíntesis de análogos.

Penicilinas

Es bien conocido que la historia de las penicilinas, una familia de productos naturales que sólo difieren en el grupo acilante unido al nitrógeno amínico, comenzó en los años 20 con el descubrimiento por Sir Alexander Fleming de «una sustancia» capaz de destruir *in vitro* bacterias patógenas, y continuó 10 años más tarde con el de Florey y Chain acerca de su actividad *in vivo*.

Su potencial terapéutico motivó durante la Segunda Guerra Mundial un programa de cooperación anglo-americano en el que participaban cerca de mil químicos para determinar su estructura, desarrollar su síntesis química y producirla a gran escala por fermentación. El último objetivo permitió disponer de cantidades suficientes que salvaron muchas vidas durante la contienda, pero la guerra terminó sin que se cumplieran los dos primeros. El enigma de su estructura de β-lactama, responsable de su actividad biológica, se resolvió en 1945 en la Univesidad de Oxford, por cristalografía de rayos X.

Las β-lactamas monocíclicas son a veces bastante inestables. En este caso, la fusión con otro anillo de tiazolidina de cinco eslabones (Figura 6), impide que el par de electrones no compartido del nitrógeno lactámico se deslocalice en el grupo carbonilo, por lo que estos compuestos poseen una reactividad como electrófilos semejante a la de un cloruro de ácido. Esto explica que, a pesar de su pequeño tamaño y sencillez estructural, la labilidad del anillo de lactama a los medios ácidos impidiera su síntesis por los métodos disponibles en esa época.



R = C_6H_5, Penicilina G

R = C_6H_5O-CH_2, Penicilina V

Figura 6

La primera síntesis total de penicilina V se desarrolló en 1957 en el M. I. T., bajo la dirección del Prof. J. Sheehan. Estuvo llena de dificultades y requirió 10 años de esfuerzo (51). En ella se utilizaron por primera vez reacciones que hoy día siguen siendo de gran utilidad, como la protección de grupos amina y ácido como derivados de ftalimida y ésteres terbutílicos, respectivamente, así como el uso de carbodiimidas alifáticas para activar la función carboxílica en la formación de enlaces amídicos (52).

Cortisona

En 1927 se encontró que un extracto de glándulas suprarrenales alargaba la supervivencia en animales con adrenalectomía bilateral. Hacia 1936, un grupo de la clínica Mayo aisló de estas glándulas cinco compuestos a los que se designó con las letras A, B, C, D y E. El último se denominó compuesto E de Kendall y posteriormente, cortisona (53).

En 1942 un grupo de químicos de diversos laboratorios, entre los que se encontraba Sarett de Merck, a instancias de organismos oficiales, decidieron cooperar para encontrar un método de síntesis del compuesto E de Kendall que permitiera disponer de cantidad suficiente para explorar su posible aplicación en medicina. Los distintos grupos intercambiaban periódicamente la información, pero los primeros resultados no se hicieron públicos hasta 1946, año en que aparecieron en una serie de artículos dentro del volumen 162 del *Journal of Biological Chemistry*. Mientras tanto, se realizaron en Suiza bajo la dirección de Reichstein otras investigaciones en el mismo sentido. La primera síntesis total, utilizando el ácido 3α-acetoxi-11-ceto-bisnorcolánico como intermedio, se realizó por Sarett con muy bajo rendimiento (54), y fue consecuencia de dicha cooperación.

La mayor parte de las estrategias de los químicos americanos y suizos partían del ácido desoxicólico y, de una u otra forma, efectuaban la transposición de un grupo hidroxilo en la posición C-12 a la C-11. Una vez que se superaba este problema, se requería la introducción en este intermedio (compuesto A) de un grupo hidroxilo en C-17α. Dadas las dificultades de este proceso, se requería disponer de compuesto A en cantidades importantes, alrededor de 100 g, no importando en ese momento el precio, pero sí el rendimiento.

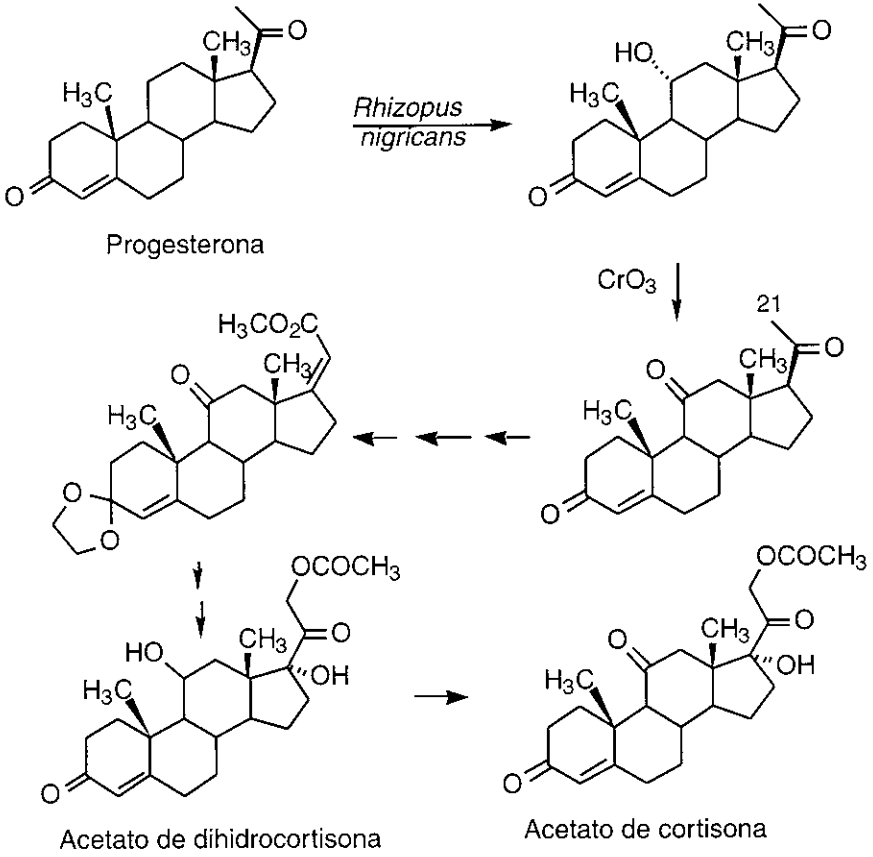
En 1948 Sarett, partiendo de otro intermedio producido por Merck, desarrolló un método para la introducción del hidroxilo 17α, lo que junto a otras mejoras en los diferentes pasos, permitió un gran aumento del rendimiento (55). Con estas primeras muestras, enviadas en 1948 a la clinica Mayo, se iniciaron las clásicas investigaciones de Hench y Kendall sobre el uso de la cortisona en el tratamiento de la artritis reumotoide.

Hench era un reumatólogo que en 1929 había observado como durante el embarazo o en un ataque de ictericia, posiblemente debido a la liberación de alguna hormona esteroidea, se aliviaban los síntomas de las pacientes reumáticas, por lo que estudió los efectos de esta nueva hormona. Fue tal el éxito de los primeros ensayos clínicos (abril, 1949), que Merck se embarcó en su síntesis a gran escala. Estos trabajos permitieron ofrecer el acetato de cortisona a precios cada vez menores: de 200 $/g en 1949 a 35 $/g en 1950 y 10 $/g en 1951.

En estos años se barajaron varias aproximaciones sintéticas como alternativa a la vía de los ácidos biliares y se estudió la introducción de un oxígeno en C-11 de un esterol o sapogenina que fuera abundante en la naturaleza. Una de ellas fue la utilización de nuevas sapogeninas que poseían un grupo cetónico en C-11, como la hecogenina aislada por Marker en 1943, o de geninas que poseían un grupo hidroxilo en dicha posición, como la sarmentogenina. Estaba pendiente, además, la síntesis total. El éxito mayor se produjo sin embargo como consecuencia de un hallazgo no convencional: la introducción de oxígeno en C-11 por métodos microbiológicos.

En 1937 ya se conocía que ciertos hongos y bacterias efectuaban reacciones de deshidrogenación y de hidrogenación en diversos esteroides, aunque la posibilidad de introducir una función oxigenada en C-11 se observó por primera vez en 1949 (56). En consecuencia, un grupo de Upjohn encabezado por Peterson, se dedicó a la búsqueda de microorganismos capaces de hidroxilar un esteroide en la posición 11, alcanzando su objetivo en 1952. En efecto, un cultivo de *Rhizopus arrhizus* aislado en el aire de Kalamazoo (Michigan), donde radicaba

la sede de la compañía, fue capaz de convertir progesterona en 11α-hidroxiprogesterona con un rendimiento del 50 % (57). Todavía fueron mejores los resultados obtenidos con *Rhizopus nigricans*, que producía un rendimiento del 80-90 %.



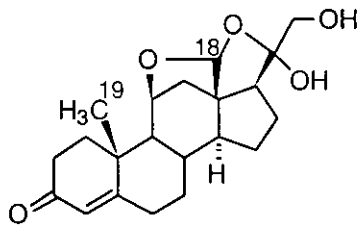
Esquema 11

La oxidación crómica de la 11α-hidroxiprogesterona así obtenida origina una triona, pero por razones estéricas y electrónicas, sólo el grupo metilo en C-21 se condensa con oxalato de dietilo (Esquema 11), permitiendo la activación de dicha posición para efectuar una dibromación regioselectiva. La posterior transposición de Favorskii y deshidrohalogenación del compuesto así originado, seguido de otras transformaciones simples, permitió acceder al acetato de dihidrocortisona o al de cortisona. El rendimiento global de este proceso a partir de la 11α-hidroxiprogesterona es del 25 %.

Con la entrada de los laboratorios Upjohn y las enormes mejoras de la ruta de los ácidos biliares desarrolladas en los laboratorios Schering en New Jersey y Rousell en París, el precio se estabilizó en los años 1955-58 en 3,5 $/g, alcanzando el volumen de ventas de cortisona y de sus nuevos análogos al final de la década la cifra de 100.000.000 $ por año.

Aldosterona

Es evidente que la solución de un problema se produce cuando la mente está preparada para ello. Como ejemplo paradigmático, comentaremos la resolución de la síntesis de aldosterona en 1960 por el Profesor Barton, premio Nobel de Química de 1969.



Aldosterona

La aldosterona resulta necesaria para el control del balance electrolítico en los mamíferos y fue la última hormona adrenocorticoide que se caracterizó. La determinación de su estructura en 1954 (58) puede considerarse una obra maestra, siendo el resultado de la colaboración entre la Universidad de Basilea y la industria Ciba-Geigy. La presencia en este compuesto de un grupo aldehído enmascarado como acetal en la posición C-18 del anillo esteroide resultó totalmente novedosa respecto a los demás esteroides conocidos.

En aquella época, el Profesor Barton colaboraba con el Instituto de Investigación para la Medicina y la Química (RIMAC), una Fundación de la compañía Shering en Cambridge (Massachussets). Cuando, dado el enorme interés biológico de la aldosterona, Barton la eligió como objetivo sintético, no se sabía realizar un ataque selectivo a grupos metilo inactivados, como son los metilos C-18 y C-19 de la mayor parte de los esteroides naturales. Pero Barton poseía un bagaje inestimable de conocimientos sobre reacciones que transcurren a través de radicales como intermedios reactivos desde su época de doctorando. Realizando su Tesis Doctoral sobre la pirólisis de 1,2-diclo-

ro- y 1,1-dicloroetano, descubrió la primera de la que sería una serie de nuevas reacciones a lo largo de su brillantísima carrera científica: la descomposición radicálica en cadena del 1,2-dicloroetano (59):

$$Cl^{\bullet} + Cl\text{-}CH_2CH_2\text{-}Cl \longrightarrow {}^{\bullet}CHCl\text{-}CH_2Cl + HCl$$

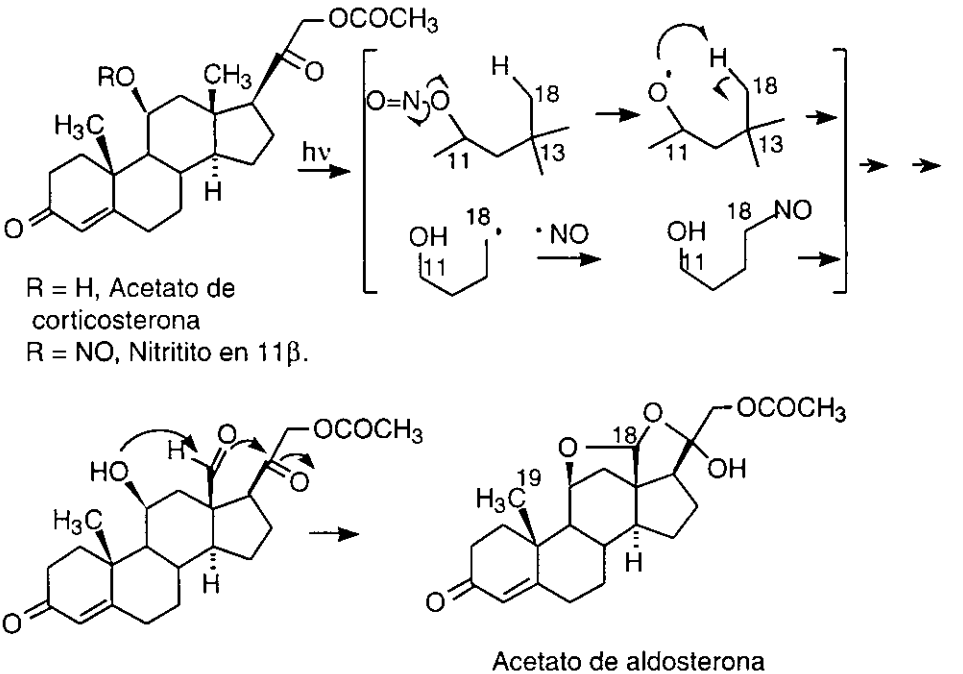
$$^{\bullet}CHCl\text{-}CH_2Cl \longrightarrow ClCH{=}CH_2 + Cl^{\bullet}$$

Con estos conocimientos, y sabiendo además que la pirólisis en fase gaseosa de nitritos de alquilo originaba los correspondientes radicales nitroso y alcoxilo, Barton pensó generar radicales alcoxilo a partir de nitritos derivados de un 11β-esteroide. Si estas especies radicálicas poseen un enlace C-H en posición δ, se produce la abstracción del átomo de hidrógeno en dicha posición a través de un estado de transición de 6 miembros para dar un radical de carbono, menos reactivo.

El compuesto elegido fue el acetato de corticosterona, que podía emplearse como producto de partida dado que era accesible por degradación del ácido cólico o de la diosgenina. La ruptura del nitrito obtenido por reacción con cloruro de nitrosilo, debería producir el radical alcoxilo en C-11, el cual podría atacar a los metilos en C-18 ó en C-19 (ambos en posición δ), capturando un átomo de hidrógeno y formando un nuevo radical en dichos carbonos. El primer ataque sería el desado para la funcionalización que conduciría finalmente a aldosterona.

Un problema adicional era que en los derivados de esteroides no podían aplicarse las altas temperaturas que requería el proceso de pirólisis, por lo que Barton realizó la ruptura homolítica del nitrito en 11β por irradiación, utilizando una longitud de onda de 350 nm. El radical alcoxilo así originado, se transpuso al radical en C-18 y éste, por captura del radical NO, formó el nitrosoderivado que, posteriormente, se isomerizó a la correspondiente oxima. Ésta, por tratamiento con ácido nitroso en ácido acético que contiene algo de agua, se hidrolizó a un aldehído que se acetalizó espontáneamente con el hidroxilo en 11β y la cetona en C-21.

Se obtuvo así el acetato de aldosterona con un 15% de rendimiento (60, Esquema 12), que fué suficiente en principio para preparar 60 g de producto en unos momentos en que el suministro mundial era de pocos milígramos. El bajo rendimiento era debido, como puede suponerse, al ataque simultáneo que produce el radical alcoxilo en el metilo en C-19, el cual es muy sensible a la conformación del anillo A.



Esquema 12

Cuando se realizó la química anteriormente comentada con el 1,2-dideshidroderivado del acetato de corticosterona o se realizaron otras variantes del procedimiento (61), se obtuvo acetato de aldosterona con un notable aumento de rendimiento.

Taxol

Hablando de productos naturales es imposible resistirse al taxol. Aunque esta molécula empezó a ser famosa en los primeros años 90, su historia se remonta a la antigüedad. La madera del árbol denominado tejo es densa, imputrescible y resistente al moho por lo que, aunque crece muy lentamente, se usaba para hacer arcos y muebles. Prácticamente todas las partes del árbol son tóxicas, a excepción de la pulpa roja de sus frutos que, al ser comida por los pájaros, produce la diseminación de sus semillas.

Julio César menciona en las «Guerras Gálicas» que el extracto de tejo era el veneno que utilizó para suicidarse un jefe de tribu (62). Se conocen también datos posteriores acerca del uso de estos extractos

como como antitumorales en medicinas tradicionales. En 1856 se aisló de las hojas un alcaloide tóxico denominado taxina (63) y, ya en 1921, Winterstein identificó un producto de degradación de este alcaloide: el ácido 3-dimetilamino-3-fenilpropiónico, al que se denominó ácido de Winterstein (64).

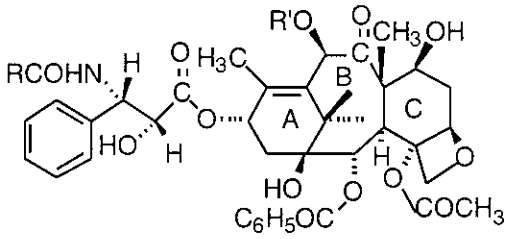
No obstante, la historia moderna del taxol comenzó en 1960 como consecuencia de un proyecto conjunto entre el Departamento de Agricultura y el Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos, dirigido al descubrimiento de nuevos agentes antitumorales. Dentro de él, Barclay recolectó en 1962 la corteza, ramas, hojas y frutos del *Taxus brevifolia* en bosques situados en las costas del Pacífico, de los que aisló el principio citotóxico, taxol, con un rendimiento del 0,004 %, pero con una notable actividad, en particular frente a melanoma B16.

Dado el bajo rendimiento, era necesario el sacrificio de un árbol de cien años para disponer de unos 300 mg de taxol, aproximadamente una dosis para un paciente con cáncer. Aunque se desconocía todavía su estructura completa, el nombre de taxol indicaba que poseía algún grupo alcohólico.

Lythgoe y colaboradores demostraron que el esqueleto del alcaloide taxina, denominado taxano, posee una estructura diterpénica (65) y, ya en 1971, se determinó la estructura del taxol por cristalografía de rayos X (66). Posteriormente se aisló el taxol de otras especies de *Taxus*, pero siempre con muy bajos rendimientos.

El camino hasta su utilización en la terapia anticancerosa fue lento y difícil, fundamentalmente porque prácticamente se requería la estructura completa para mostrar toda la actividad. Los intentos del grupo de química del «Research Triangle Institute» en Carolina del Norte, donde se realizó el estudio químico bajo la dirección del Dr. Wall (67), para interesar al Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos y recibir mayores cantidades de corteza y madera, se vieron frenados por las limitaciones para el suministro de estas materias. Afortunadamente, iban a producirse acontecimientos importantes para el desarrollo de este fármaco.

En 1982 la Dra. Susan Horwitz del «Albert Einstein Medical Center» en Nueva York, demostró que poseía un mecanismo de acción desconocido hasta el momento, ya que actuaba enlazándose a la tubulina, una proteína implicada en la mitosis, de forma que los microtúbulos que se producen en su presencia son resistentes a la despolimerización (68). Este hallazgo renovó el interés por este diterpeno como candidato a fármaco, pero el problema para disponer de cantidades adecuadas seguía siendo insuperable.



Paclitaxel (Taxol); R= C_6H_5, R' = $COCH_3$

Docetaxel, R = $(CH_3)_3C$, R' = H

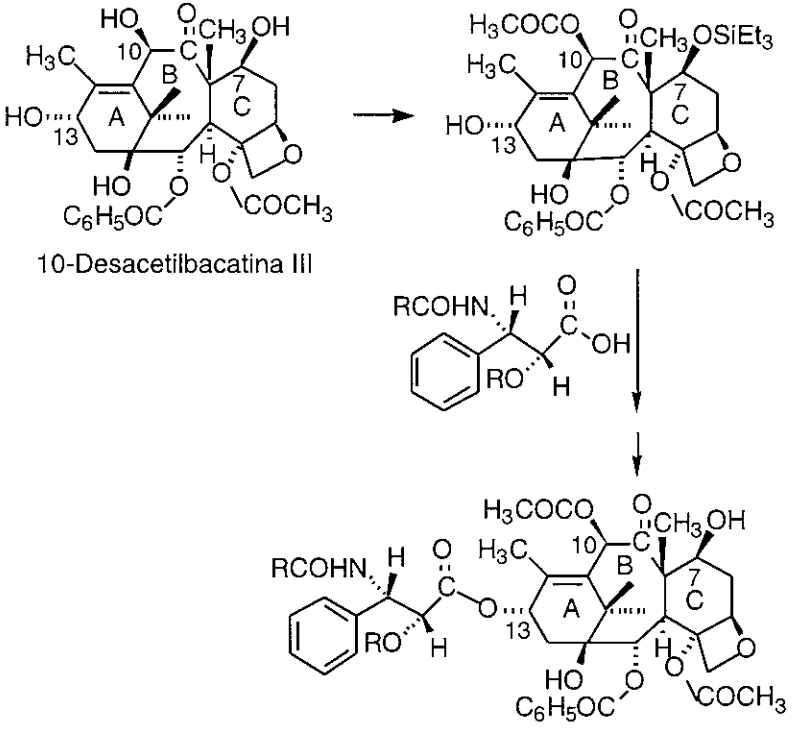
Aunque el mecanismo de acción era único entre los antitumorales hasta entonces conocidos, los químicos orgánicos estaban sin embargo impresionados por su estructura: un esqueleto tricíclico de 6-8-6 eslabones (anillos A, B y C), formado por catorce átomos de cabono de los que nueve son centros estereogénicos (asimétricos) y siete de ellos están unidos a oxígeno. El anillo C, de 6 eslabones, contiene 5 centros estereogénicos contiguos y un anillo adicional de 4 eslabones (oxetano) potencialmente electrófilo. El anillo B, de 8 eslabones, posee además una estructura desfavorable desde el punto de vista energético por las deformaciones de los ángulos de enlace y las interacciones transanulares.

El reto de su síntesis química total motivó una impresionante investigación durante dos décadas. En este tiempo, se produjeron muchos intentos de síntesis infructuosos que se han descrito en la literatura y, sin duda, muchos más que no se han contado (69). El 1995 se conocían ya tres síntesis totales del taxol (70-72), y desde entonces se han obtenido otros análogos que han demostrado poseer la misma o superior actividad antitumoral (73).

Al mismo tiempo, por aislamiento de las hojas de *Taxus bacata* se pudo disponer de grandes cantidades de 10-desacetilbacatina III, que es el alcohol que contiene los tres ciclos del taxol, del cual deriva por esterificación con el ácido 3-amino-2-hidroxi-3-fenilpropiónico. Las hojas de este árbol se regeneran rápidamente, y pueden cosecharse en grandes cantidades sin afectar a la plantación.

La producción del taxol a partir de 10-desacetilbacatina III es sencilla (Esquema 13), y consiste básicamente en proteger selectivamente los grupos hidroxilo en C-7 y C-10 de aquélla, realizando a continuación la acilación forzada del alcohol en C-13, muy poco reactivo, con la cadena lateral de *N*-benzoilfenilisoserina convenientemente protegida (74, 75). Alternativamente, el grupo alcohólico en C-13 se

oxida a cetona y el grupo hidroxilo en 7 se protege como trietilsilderivado para permitir otras operaciones de manipulación molecular. Este procedimiento y otros semejantes han permitido la semisíntesis a gran escala de paclitaxel y de sus análogos.



Esquema 13

En 1992 la FDA aprobó el uso de paclitaxel para el tratamiento de cáncer de ovario y en 1994 para el de mama. Su análogo semisintético, el docetaxel, fue igualmente aprobado para el cáncer de mama en 1996.

Ecteinascidina-743

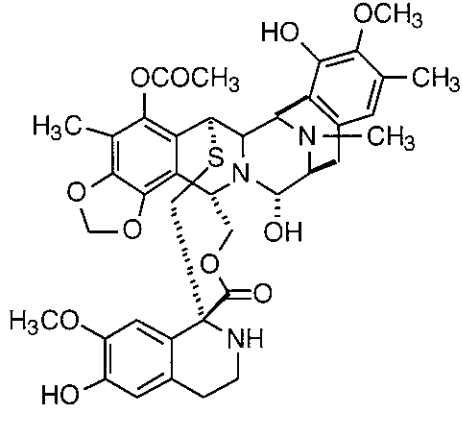
La historia de este antitumoral es bastante conocida en España, dado que en su desarrollo se ha empleado a fondo una empresa nacional dedicada fundamentalmente a la búsqueda de prototipos a partir de organismos marinos. Comenzó en Estados Unidos en 1969, y

30 años después, encontrándose en la fase II de su desarrollo clínico y habiendo demostrado hasta ahora su eficacia frente a diversos tumores, tiene como principal problema el encontrar un procedimiento de síntesis que pueda competir con su aislamiento de fuentes naturales y permitir su fabricación a gran escala.

Como consecuencia de un estudio promovido por el Instituto Nacional de la Salud de los Estados Unidos (NIH), en el que se estudiaron 132 organismos procedentes del mar Caribe, Sigel y colaboradores describieron en 1969 que un extracto etanólico del tunicado *Ecteinascidia turbinata* era muy activo frente a lineas celulares P388 y KB. También *in vivo* aumentaba el tiempo de vida en los ratones con leucemia (76).

Durante casi dos décadas se intentó determinar sin éxito cual o cuales componentes del extracto anteriormente mencionado eran responsables de la actividad antitumoral. Estos fracasos se debieron fundamentalmente a la escasísima proporción en que se encuentran los compuestos activos y a su relativa inestabilidad química. Algunos de estos componentes activos fueron finalmente purificados por Rinehart, quien describió sus propiedades fisicoquímicas (77). El más abundante, aunque no el más activo, fué el denominado ET-743, del que podía obtenerse 1 mg a partir de 1 Kg de *Ecteinascidia* congelada. Este compuesto poseía unos valores CI_{50} entre 1 y 100 x 10^{-9} M frente a lineas tumorales de colon, sistema nervioso central, malanoma, riñón y mama.

En 1990 dos grupos de trabajo diferentes publicaron la estructura y determinaron la estereoquímica relativa de los centros estereogénicos (78, 79), y en 1992 se determinó la estereoquímica absoluta (80).



Ecteinascidina-743

En 1996 el grupo de Corey, premio Nobel de Química de 1990, publicó la primera y, hasta el momento única síntesis total de ET-743. El proceso es enantioselectivo, contiene aproximadamente 50 etapas y se produce con un rendimiento global inferior al 0,5 % (81). El mismo grupo ha publicado en 1999 la síntesis de la ftalascidina, un análogo más sencillo y estable con una actividad muy semejante (82, 83).

En cuanto al mecanismo de acción, Rinehart propuso en 1993 que la ET-743 interacciona con el ADN y, posteriormente, se demostró su unión a la doble hélice de forma reversible y selectiva, alquilando finalmente el grupo amino en C-2 de la guanina en el surco menor (84, 85). Además, inhibe las polimerasas de ARN y ADN, interactuando también con la enzima topoisomerasa I (86). Por otra parte, el grupo de Hurley ha demostrado que, como consecuencia de la alquilación del surco menor, éste se dobla hacia el surco mayor causando una perturbación única en la estructura del ADN (87). Puede concluirse, a pesar de estos estudios, que el mecanismo exacto al que se debe la actividad antitumoral de la ET-743 no se ha determinado todavía.

En el desarrollo de este importante y prometedor antitumoral se volcó la empresa española Pharma-Mar, que posee la licencia exclusiva de la patente de uso y de la síntesis total y que, asociada a algunas empresas internacionales, está desarrollando todavía con un notable esfuerzo económico el escalado para su producción a escala industrial. Los primeros resultados de los ensayos clínicos en Fase I, presentados en 1998 (88), supusieron un gran éxito para la compañía. En 1999 han comenzado los estudios de Fase II.

Esta misma firma ha introducido en 1999 en Fase I otra molécula de origen marino con actividad antitumoral. Se trata de un depsipéptido cíclico aislado de tunicados del género *Trididemnum* denominado aplidina. El compuesto se obtiene por semisíntesis a partir de didimnin A y también por síntesis total, siguiendo una estrategia muy convergente que presenta muy buenas perspectivas (89).

SÍNTESIS COMBINATORIA

En los años 80, el diseño racional de fármacos estaba en pleno auge y el cribado al azar era mal aceptado. Hoy, sin embargo, las aproximaciones empíricas para identificar un nuevo candidato a fármaco están resurgiendo, debido en parte a los avances en las técnicas de evaluación biológica, que permiten disponer de muchos receptores y enzimas purificados, y de métodos automatizados de alto rendimiento.

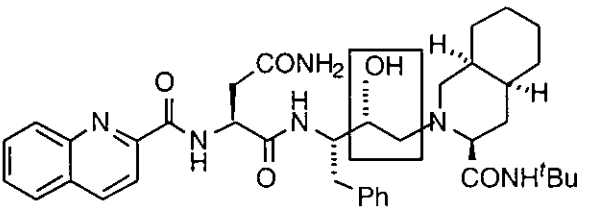
Con estas técnicas, una empresa farmacéutica puede ensayar facilmente cada año más de 200.000 compuestos sobre 40 dianas biológicas diferentes, por lo que se necesitan más y más moléculas para ser ensayadas y encontrar entre ellas a un prototipo o «cabeza de serie». A partir de él ya se puede comenzar la síntesis y estudio biológico de compuestos análogos para los que se espera encontrar un aumento en las interacciones con el receptor biológico o una mejor biodisponibilidad.

Aunque una industria farmacéutica potente disponga de muchas nuevas moléculas de síntesis, su diversidad estructural suele ser pequeña. Por otra parte la naturaleza, que ha sido una fuente aparentemente inagotable de prototipos, también puede empezar a estar limitada en términos de diversidad estructural.

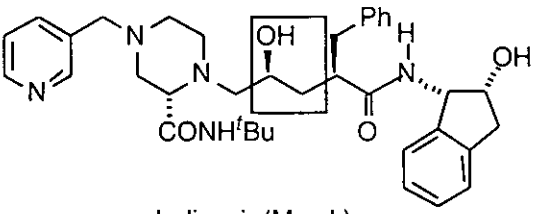
Otra de las causas del resurgimiento del empirismo es la lucha por las patentes que se produce cuando varias compañías se embarcan en programas de búsqueda de estructuras activas basados en un diseño racional manejando conocimientos análogos. Citemos como ejemplo el desarrollo de inhibidores de proteinasa HIV-1 (virus del SIDA) saquinavir de Hoffmann-La Roche, indinavir de Merck, Ritonavir de Abbott y nelfinavir de Agouron Pharmaceuticals.

La estructura de éstos se basa en el conocimiento de los inhibidores «análogos del estado de transición» de otra proteinasa de áspartico bastante semejante: la renina. No es de extrañar, por tan-

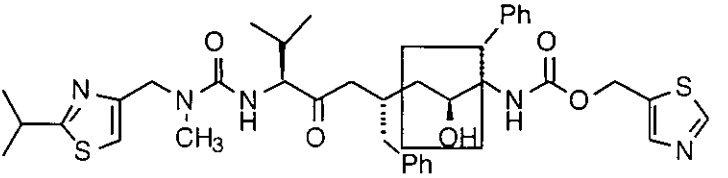
to, que estas firmas llegasen a compuestos estrechamente relacionados estructuralmente, por lo que los químicos debieron sintetizar análogos en los que la transformación del fármaco prototipo originara estructuras cuya semejanza estructural fuese «menos obvia» (90).



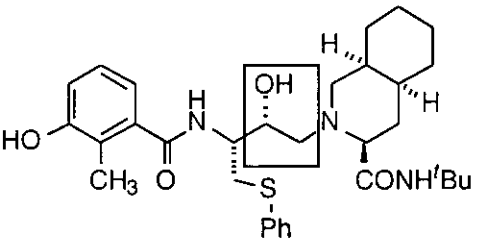
Saquinavir (Hoffmann- La Roche)



Indinavir (Merck)



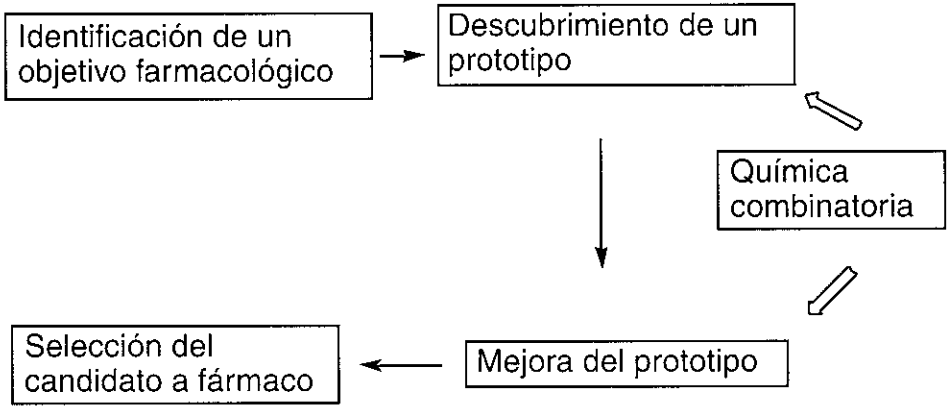
Ritonavir(Abbott)



Nelfinavir (Agouron Pharmaceuticals)

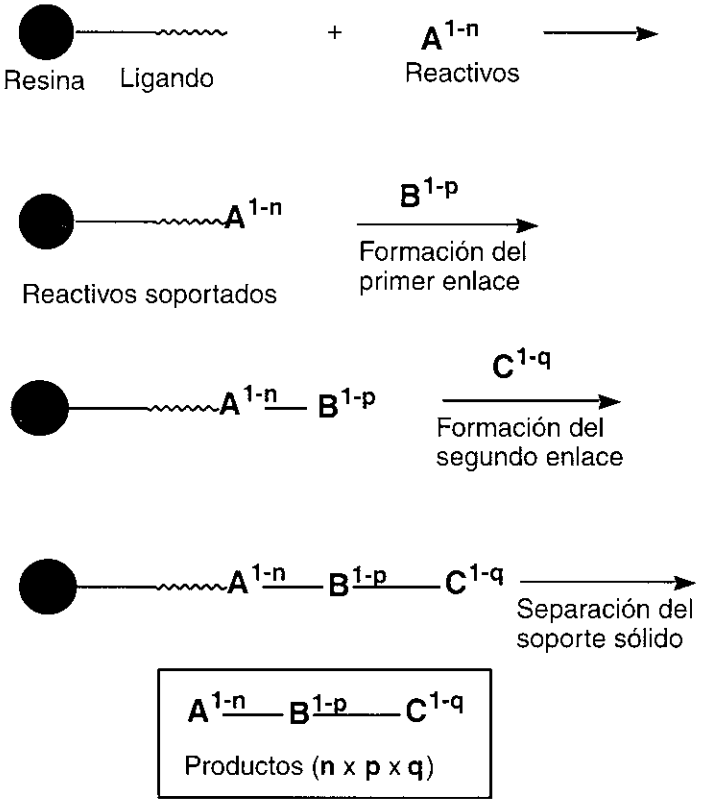
La química combinatoria, que también se ha definido como química de la diversidad, se ha propuesto, entre otras aplicaciones, como una nueva herramienta de trabajo para suministrar rápidamente un gran número de moléculas de síntesis a la industria farmacéutica, en competencia con el diseño racional de fármacos y con la búsqueda de prototipos en la materia natural que todavía no se ha explotado.

Esta nueva metodología de síntesis orgánica, que surgió a finales de los años ochenta para ser aplicada a la preparación de péptidos y polinucleótidos, y se extendió con posterioridad a otras «moléculas orgánicas pequeñas», puede aplicarse tanto al descubrimiento de un prototipo como a la mejora de su actividad biológica.



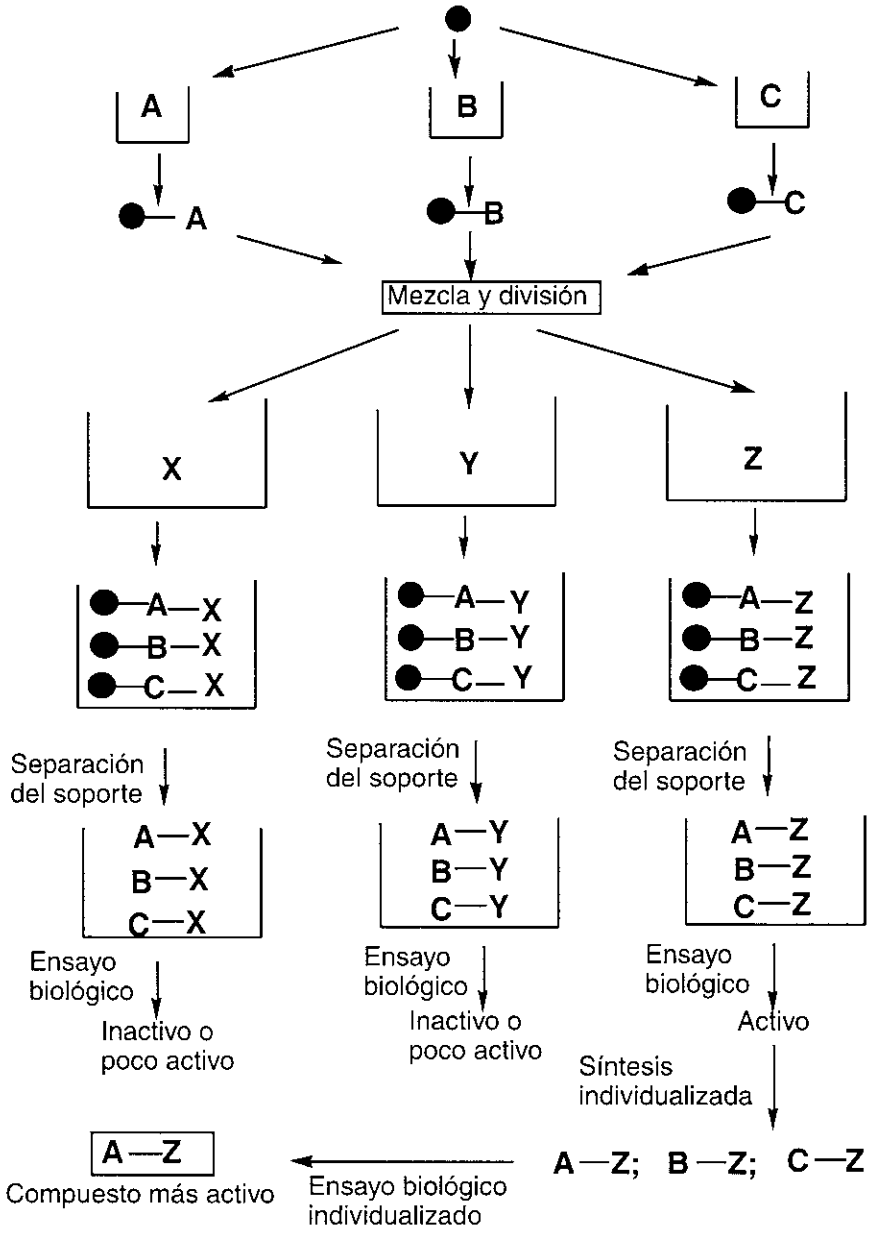
En la síntesis orgánica convencional, la reacción entre dos reactivos **A** y **B** da lugar a un sólo producto **A-B**, mientras que la síntesis combinatoria emplea diversos reactivos **A** ($\mathbf{A^1}$ a $\mathbf{A^{20}}$, por ejemplo) que combina con otros diversos reactivos **B** ($\mathbf{B^1}$ a $\mathbf{B^{10}}$, por ejemplo) con lo que se crea una serie de productos $\mathbf{A^1}$-$\mathbf{B^1}$, $\mathbf{A^2}$-$\mathbf{B^1}$,....hasta $\mathbf{A^{20}}$-$\mathbf{B^{10}}$ (20 X 10 = 200 compuestos, en este caso), que forman lo que se denomina una biblioteca combinatoria (91).

La metodología experimental puede transcurrir en disolución, pero la mayoría de los procesos tienen lugar sobre soportes sólidos, que son materiales insolubles (resinas) a los que se unen los reactivos sucesivamente, generalmente a través de ligandos o brazos de unión. Los productos intermedios, al igual que ocurre en la síntesis de péptidos de Merrifield (92), permanecen ligados durante toda la síntesis, lo que facilita extraordinariamente los procesos de purificación, para finalmente proceder a la separación de los productos finales del soporte sólido (93).



Una de las metodologías más utilizadas en síntesis combinatoria es la denominada síntesis de mezcla y división («mix split synthesis»), que nació en una comunicación titulada «Cornucopia of peptides by synthesis» presentada por Furka, un químico húngaro, a un congreso de Bioquímica que tuvo lugar en Praga en 1988 (94).

En ella, los diferentes reactivos soportados (**A**,**B**,**C**) se mezclan para, posteriormente, separar porciones iguales de esta mezcla que se hacen reaccionar con otros reactivos (**X**,**Y**,**Z**). Se forman así nuevos lotes de productos recombinados. El proceso, puede continuar tantas veces como se considere necesario para dar lugar a una biblioteca de productos, los cuales se evalúan biológicamente, aislándose e identificándose los compuestos de aquellas mezclas que resulten activas, o más activas que el prototipo de referencia.



En la actualidad, muchas compañías farmacéuticas trabajan asociadas a otras especializadas en química combinatoria. Sin embargo, no faltan detractores de estas aproximaciones a la búsqueda de fármacos. En primer lugar, el proceso no es barato. Por ejemplo, si se ensayan 200.000 compuestos sobre 40 dianas diferentes y cada ensayo cuesta 150 pts., el cribado costaría 1.200.000 pts., una cantidad

nada despreciable. En segundo lugar, el proceso de mezcla y división no permite, salvo excepciones, acceder a moléculas de estructura muy sofisticada, y requiere además una puesta a punto de cada paso de síntesis que permita un rendimiento de prácticamente 100%, sea cual sea la variabilidad estructural de los reactivos, una circunstancia que no es fácil de resolver en muchos casos.

Más aceptación tiene la síntesis en paralelo, que prácticamente es un método automatizado de síntesis en el que, si está bien diseñado, se van a sintetizar simultáneamente un gran número de análogos estructurales de tal forma, que de cada pocillo de reacción va a resultar finalmente un único producto. Este método es idóneo para la búsqueda de los compuestos de una serie derivada de un prototipo que posean la mejor y más selectiva actividad biológica (perfil farmacológico) y la mejor biodisponibilidad.

REFLEXIONES FINALES

Hace muchos años, en una conferencia que impartí a los alumnos de Química Farmacéutica de la Universidad de Granada, comparé el camino de la búsqueda y desarrollo de fármacos con un túnel en el que la Biología, en su más amplio sentido, proporciona la luz iluminadora y la síntesis química sólo es una herramienta de trabajo. A lo largo de este discurso he pretendido poner de manifiesto la importancia de esta herramienta.

En mi opinión, la síntesis de estructuras orgánicas seguirá desarrollándose utilizando nuevos procedimientos, los cuales permitirán su aplicación en distintas áreas y, concretamente, en el desarrollo de futuros fármacos. Sin embargo, los nuevos fármacos son innaccesibles para una gran parte de la humanidad. Se calcula que en África mueren diaramente de SIDA más personas que en el peor día de las catástrofes recientes producidas en las guerras de los Balcanes.

Por otro lado, resulta paradójico que cuando muchos procesos patológicos pueden ser entendidos a nivel molecular, pueden identificarse los genes implicados en una enfermedad, es posible establecer ensayos que facilitan la rápida evaluación biológica de los compuestos, los ordenadores pueden procesar una enorme cantidad de datos y suministrar representaciones tridimensionales de las interacciones entre los fármacos y sus receptores, puede establecerse la estructura de enzimas y receptores por diversos medios, y se dispone de técnicas para crear bibliotecas de compuestos en un tiempo récord, los gobiernos de los paises desarrollados, que gastan alrededor de un 1 % del producto interior bruto en medicamentos (aproximadamente un 10 % de la inversión en salud pública), se cuestionen el gasto farmacéutico.

Dado que los fármacos no pueden desarrollarse en los ámbitos académicos, es preocupante que la sociedad haya elegido el camino que marca tal restricción, ya que las compañías farmacéuticas se dirigirán cada vez más a las áreas terapéuticas que representen una mayor oportunidad comercial.

AGRADECIMIENTO FINAL

Y para terminar, quiero expresar mi agradecimiento a todos los presentes, por la paciencia que habeis demostrado al escucharme y, muy particularmente, al Excmo. Sr. D. Antonio Monge Vega por su padrinazgo en este acto. A Antonio me une una entrañable amistad que nunca me ha defraudado. A su faceta de trabajador incansable y promotor de ambiciosos proyectos, se une una personalidad llena de bondad y generosidad. Gracias, Antonio.

He dicho.

Madrid, 15 de noviembre de 1999

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. L. Rojas Marcos, conferencia pronunciada con motivo de la entrega del «Premio Periodístico Boehringer Ingelheim sobre Innovación en Medicina». Madrid, 13 de Mayo de 1999.

2. J. Elguero Bertolini, Lección Magistral de su Investidura como Doctor *Honoris Causa* por la Universidad de Castilla-La Mancha, Ciudad Real, 12 de Noviembre de 1999.

3. S. Lee, G. Robinson: «Process Development: Fine Chemicals from Grams to Kilograms», Oxford University Press, Oxford, 1995.

4. L. H. Sternbach, *J. Med. Chem.* **1979**, *22*, 1.

5. L. H. Sternbach, S. Kaiser, E. Reeder, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 475.

6. L. O. Randall, W. Schallek, G. A. Heise, E. F. Keith, R. E. Bagdon, J. *Pharmacol. Exp. Ther.* **1960**, *129*, 163.

7. L. H. Sternbach, E. Reeder, *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 4936.

8. L. H. Sternbach, *Angew. Chem.* **1971**, *83*, 70.

9. L. H. Sternbach, E. Reeder, O. Keller, W. Metlesics, *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 4488.

10. L. H. Sternbach, U. S. Patent 2 893 992 (July 7, 1959)

11. L. H. Sternbach, E. Reeder, *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 4936.

12. N. N. Gilman, L. H. Sternbach, *J. Heterocycl. Chem.* **1971**, *8*, 297.

13. a) B. A. Bunin, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc*, **1992**, *114*, 10997. b) M. J. Plunkett, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3306.

14. S. C. Bell, S. J. Childress, *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 1691.

15. R. S. L. Chang, V. J. Lotti, R. L. Monaghan, J. Birnbaum, E. O. Stapley, M. A. Goetz, G. Albers-Schönberg, A. A. Patchet, J. M. Liesch, O. D. Hensens, J. P. Springer, *Science*, **1985**, *230*, 177.

16. S. Tam *et al.* en: «Recent Advances in the Chemistry of Anti-infective Agents», ed. P.H. Bentley y R. Ponsford, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, 1993, p. 314.

17. G. Teutsch, R. Deraedt, D. Philibert, en «Chronicles of Drug Discovery», Ed. D. Lednicer, Vol. 3, pág. 1. Am. Chem. Soc., Washington. 1993.

18. J. Bradshaw, M. E. Butcher, J. W. Clitherow, M. D. Dowle, R. Hayes, D. B. Judd, J. M. Mackinnon, B. J. Price, en «Chemical Regulation of Biological Mechanisms», A. M. Creighton, y S. Turner, Eds. Royal Society of Chemistry, Londres, 1982, p. 45.

19. M. J. Wyvratt, E.W. Tristram, T.J. Ikeler, W. D. Lohr, H. Joshua, J. P. Springer, B. H. Arison, A. A. Patchett, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2816.

20. J. H. Humphrey, *Annu. Rev. Immunol.* **1984**, *2*, 1.

21. R. M. Roberts, «Serendipity: Accidental Discoveries in Science», Wiley, New York, 1989.

22. O. H. Williams, M. J. Stone, P. R. Hauck, S. R. Raham, *J. Nat. Prod.* **1989**, *52*, 1189.

23. M. J. Camarasa, M. J. Pérez-Pérez, A. San-Félix, J. Balzarini y E. de Clercq, *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 2721.

24. M. S. Saag, J. M. Kilby, *Nature Medicine*, **1999**, *5*, 609.

25. J. Balzarini, E. De Clercq, *Methods Enzymol.* **1996**, *275*, 472.

26. R. S. Schinazi, *Perspect. Drug Discov. Des.* **1993**, *1*, 151.

27. a) E. De Clercq, *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 2491. b) E. De Clercq, 1*Med. Res. Rev.* **1996**, *16*, 125. c) E. De Clercq, *Antiviral Res.* **1998**, *38*, 153.

28. S. D. Young, *Persp. Drug Discov. Des.* **1993**, *1*, 181.

29. E. De Clercq, *Med. Res. Rev.* **1993**, *13*, 229.

30. R. Álvarez, M. L. Jimeno, M. J. Pérez-Pérez, E. De Clercq, J. Balzarini, M. J. Camarasa, *Antiviral Chem. Chemother.*, **1997**, *8*, 507.

31. D. Harris, T. Lee, H. S. Misra, P. K. Pandey, V. N. Pandey, *Biochemistry*, **1998**, *37*, 5903.

32. H. S. Misra, P. K. Pandey, V. N. Pandey, *J. Biol. Chem.*, **1998**, *273*, 9785.

33. A. Calvo-Mateo, M. J. Camarasa, A. Díaz-Ortiz, F. G. de las Heras, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1988**, *11*, 14.

34. M. J. Pérez-Pérez, M. J. Camarasa, A. Díaz-ortiz, A. San Félix, F. G. de las Heras, *Carbohydrate Res.* **1991**, *216*, 399.

35. M. J. Pérez-Pérez, A. San Félix, J. Balzarini, E. De Clercq, M. J. Camarasa, *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 2988.

36. S. Velázquez, A. San Félix, M. J. Pérez-Pérez, J. Balzarini, E. De Clercq, M. J. Camarasa, *J. Med. Cehem.* **1993**, *36*, 3230.

37. A. San Félix, S. Velázquez, M. J. Pérez-Pérez, J. Balzarini, E. De Clercq, M. J. Camarasa, *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 453.

38. J. Balzarini, E. de Clerck, M. J. Camarasa, M. J. Pérez, A. San Félix, US Patent 7,939,410, 1992.

39. J. Balzarini, M. J. Camarasa, S. Velázquez, M. J. Pérez, E. de Clerck, US Patent 8,346,721, 1994.

40. S. Omura, Y. Iwai, K. Hinotozawa, H. Tanaka, Y. Takahashi, A. Nakagawa, *J. Antibiot.* **1982**, *35*, 1425.

41. S. Omura, A. Nakagawa, H. Aoyama, K. Hinotozawa, H. Sano, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3643.

42. 1) S. Omura, M. Murata, K. Kimura, S. Matsukura, T. Nishihara, H. Tanaka, *J. Antibiot.* **1985**, *38*, 1016. 2) M. Murata, T. Niyasaka, H. Tanaka, S. Omura, *J. Antibiot.* **1985**,*38*, 1025.

43. T. R. Kelly, J. A. Field, L. Qun, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3545.

44. K. Tsuzuki, T. Yokozuka, M. Murata, H. Tanaka, S. Omura, *J. Antibiot.* **1989**, *42*, 727.

45. a) C. Gesto, E. de la Cuesta, C. Avendaño, F. Emling, *J. Pharm. Sci.*. **1992**, *81*, 814. b) C. Avendaño, M. A. Alonso, M. Espada, D. García-Grávalos, J. C. Menéndez, B. Ocaña, J. M. Pérez, Eur. Pat. Appl. GB 93304354.9 (1993). c) C. Avendaño, G. García-Gravalos, G. Faircloth, J. L. Fernández-Puentes, *Annals of Oncology*, **1994**, *5*, PO32. d) M. T. Ramos, L. Díaz-Guerra, S. García-Copín, C. Avendaño, D. García-Grávalos, T. García de Quesada, *Il Farmaco*, **1996**, *51*, 375. e) C. Avendaño, D. García-Grávalos, US Patent 5,716,963 (1998).

46. Revisión de este trabajo: C. Avendaño, J. C. Menéndez, *Rec. Res. Dev. in Org. Chem.* **1998**, *2*, 69, y referencias allí citadas. Ver también: a) J. I. Úbeda, M. Villacampa, C. Avendaño, *Synlett* **1997**, 285. b) J. M. Pérez, C. Avendaño, J. C. Menéndez, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4717. c) M. M. Blanco, C. Avendaño, J. C. Menéndez, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 11465. d) J. M. Pérez, P. López-Alvarado, C. Avendaño, J. C. Menéndez, *Tetrahedon Lett.* **1998**, *39*, 673. e) P. López-Alvarado, C. Avendaño, J. C. Menéndez,

Synthesis **1998**, 186. f) J. I. Úbeda, M. Villacampa, C. Avendaño, *Synthesis*, **1998**, 1176. g) M. M. Blanco, C. Avendaño, J. C. Menéndez, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 12646.

47. C. Avendaño, J. M. Pérez, M. M. Blanco, J. C. Menéndez, D. García-Grávalos, J. L. Fernández-Puentes, British Patentent Application GB 9810998.6 (1998)

48. a) C. Avendaño, M. M. Blanco, J. C. Menéndez, D. García-Grávalos, J. L. Fernández-Puentes, British Patent Application 97088887551.4 (1997). b) M. M. Blanco, J. A. de la Fuente, C. Avendaño, J. C. Menéndez, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4097.

49. P. Potier, *Chem. Soc. Rev.* **1992**, *21*, 113.

50. K. C. Nicolaou; E. J. Sorensen «Classics in Total Synthesis», VCH, New York, 1996.

51. J. C. Sheehan, «The Enchanted Ring: The untold Story of Penicillin», the MIT Press, Cambridge, Massachussets, 1982.

52. J. C. Sheehan, K. R. Henery-Logan, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1262. *Ibid*, **1959**, *81*, 3089.

53. L. S. Fieser y M. Fieser, «Steroids» Reinhold Publishing Corporation, New York, 1950, Capítulo 19, pág. 600.

54. L. H. Sarett, *J. Biol. Chem.* **1946**, *162*, 601.

55. a) L. H. Sarett, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 1454. b) Idem. **1949**, *71*, 2443.

56. O. Hechter, R. P. Jacobsen, R. Jeanloz, H. Levy, C. W. Marshall, G. Pincus, V. Schenker, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 3261.

57. D. H. Peterson, H. C. Murray, S. H. Epstein, L. M. Reineke, A. Weintraub, P. D. Meister, H. M. Leigh, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 5933.

58. S. A. Simpson, J. F. Tait, A. Wettstein, R. Neher, J. von Euw, O. Schindler, T. Reichtein, *Experientia* **1954**, *10*, 132. b) Idem, *Helv. Chim. Acta* **1954**, *37*, 1200.

59. D. H. R. Barton, S. I. Parekh, «Half a Century of Free Radical Chemistry», Cambridge University Press, Gran Bretaña, 1993,

60. a) D. H. R. Barton, J. M. Beaton, *J. Am. Chem Soc.* **1960**, *82*, 2641. b) D. H. R. Barton, J. M. Beaton, *J. Am. Chem Soc.* **1961**, *83*, 4083.

61. D. H. R. Barton, N. K. Basu, M. J. Day, R. H. Hesse, M. M. Pechet, A.N. Starratt, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1975**, 2243.

62. J. Mann, *Nature*, **1994**, *367*, 594.

63. H. Lucas, *Arch. Pharm.* **1856**, *95*, 145.

64. a) E. Winterstein, D. Iatrides, *Z. Physiol. Chem.* **1921**, 240. b) E. Winterstein, A. Guyer, *Z. Physiol. Chem.* **1923**, 175.

65. B. Lythgoe, K. Nakanishi, S, Uyeo, *Proc. Chem. Soc.* **1964**, 301.

66. M. C. Wani, H. L. Taylor, M. E. Wall, P. Coggon, A. T, McPhail, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2325.

67. M. E. Wall en «Chronicles of Drug Discovery», ed. D. Lednicer, Am. Chem. Soc., Washington, 1993, Vol. 3, pg. 340.

68. J. Parness, D. G. I. Kingston, R. G. Powell, C. Harracksingh, S. B . Horwitz, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **1982**, *105*, 182.

69. Ver, por ejemplo: a) C. S. Swindell, *Org. Prep. Proced. Int.* **1991**, *23*, 465. b) S. Blechert, R. Müller, M. Beitzel, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 6953.

70. a) K. C. Nicolaou, Z. Yang, J.J. Liu, H. Ueno, P. G. Nantermet, R. K. Guy, C. F. Claiborne, J. Renaud, E. A. Couladouros, K. Paulvannan, E. J. Sorensen, *Nature*, **1994**, *367*, 630. b) K. C. Nicolaou, R. K. Guy, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2079.

71. R. A. Holton, C. Somoza, H.-B. Kim, F. Liang, R. J. Biediger, P. D. Boatman, M. Shindo, C. C. Smith, S. Kim, H. Nadizadeh, Y. Suzuki, C. Tao, P. Vu, S. Tang, P. Zhang, K. K. Murthi, L. N. Gentile, J. H. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1597.

72. J. J. Masters, J. T. Link, L. B. Snyder, W. B. Young, S. J. Danishesfsky, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1723.

73. a) P. A. Wender, N. F. Badhan, S. P. Conway, P. E. Floreancing, T. E. Glass, J. B. Houze, N. E. Krauss, D. Lee, D. G. Marquess, P. L. McGrane, W. Meng, M. G. Natchus, A. J. Shuker, J. C. Sutton, R. E. Taylor *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2757. b) I. Shiina, H. Iwadare, H. Sakoh, M. Hasegawa, Y. Tani, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1998**, 1.

74. a) J.-N. Denis, A. E. Greene, A. A. Serra, M.-J. Luche, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 46.b) J.-N. Denis, A. E. Greene, D. Guénard, F. Guéritte-Voegelein, L. Mangatal, P. Potier, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5917.

75. L. Mangatal, M.-T. Adeline, D. Guénard, F. Guéritte-Voegelein, P. Potier, *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 4177.

76. M. M. Sigel y otros autores en: «Food-Drugs from the Sea Proceedings», Ed. H. W. Youngken, Marine Technology Society, Washington DC, **1969**, pg. 281.

77. K. L. Rinehart, T. G. Holt, «Ecteinascidins 729, 743, 745, 759A, 759B and 770», US Pat. 5,089, 273, 18 de Feb.1992.

78. A. E. Wright, D. A. Forleo, G. P. Gunawardana, S. P. Gunasekera, F. E. Kohen, O. J. McConnell, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4508.

79. K. L. Rinehart, T. G. Holt, N. L. Fregeau, J. G. Stroh, P. A. Keifer, F. Sun, H. L. Li, D. G. Martin, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4512.

80. R. Sakai, K. L. Rinehart, Y. Guan, A. H.-J. Wang, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1992**, *89*, 11456.

81. E. J. Corey, D. Y. Gin, R. S. Kania, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9202.

82. E. J. Martínez, E. J. Corey, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 75.

83. E. J. Martínez, T. Owa, S. L. Schreiber, E. J. Corey, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1999**, *96*, 3496.

84. Y. Pommier, G. Kohlhagen, Ch. Bailly, M. Waring, A. Mazumder, K. W. Kohn, *Biochemistry*, **1996**, *35*, 13303.

85. B. M. Moore, F. C. Seaman, L. H. Hurley, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *1119*, 5475.

86. Y. Takebayashi, Ph. Pourquier, A. Yoshida, G. Kohlhagen, Y. Pommier, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **1999**, *96*, 7196.

87. M. Zewail-Foote, L. H. Hurley, *J. Med. Chem.*, **1999**, *42*, 2493.

88. 10th NCI-EORTC Symposium on New Drugs in Cancer Therapy, Amsterdam, Junio 1998.

89. Pharma Mar S. A. Informe Anual 1998, página 15.

90. a) N.A. Roberts, *et al. Science* **1990**, *248*, 358-361. b) J. Erickson, *et al. Science*, **1990**, *249*, 527-533. c) D.J. Kempf, *et al., J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 2687-2689. d) D.J. Kempf, *et al., J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 320-330. e) W.J. Thompson, *et al. J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 1685-1701. f) V. Kalish, *et al. Eur. J. Med. Chem.* **1995**, *30*, 201-214.

91. P. Ballesteros, C. Avendaño, «Química Combinatoria. Una nueva metodología en síntesis orgánica», *100cias@uned*, **1998**, nº 1, pg 80.

92. R. B. Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2149.

93. «Solid-supported Combinatorial and Paralell Synthesis of Small-Molecular-Weigth Compound Libraries» D. Obrecht, J. M. Villargordo, Pergamon, **1998**.

94. Á. Furka, F. Sebestyén, M. Asgedom, G. Dibó, Abstr. FR013, *14th Int. Cong. Biochem.* Praga, **1988**, *5*, 47.

CONTESTACIÓN AL DISCURSO DE INGRESO EN LA REAL ACADEMIA DE FARMACIA

de la Excma. Sra. D.ª M.ª del Carmen Avendaño López

POR EL ACADÉMICO DE NÚMERO

Excmo. Sr. D. Antonio Monge Vega

DISCURSO DE CONTESTACIÓN

Excmo. Sr. Director
Excmas. Sras. y Sres. Académicos
Señoras y Señores:

La recepción de un Nuevo Académico en nuestra corporación, es un hito importante, motivo de júbilo para la Institución, para el Recipiendario, y para muchas personas que reconocen la importancia del acto así como la singularidad de la distinción.

Cada nuevo Académico, trae con su incorporación aires nuevos, saberes importantes, iniciativas y una personalidad de excelencia que a todos nos enriquece. La incorporación de un nuevo Académico a la Real Academia de Farmacia, implica también la de su historia, de sus colaboradores y amigos, de su familia. De tantos como en el día de hoy se sienten también premiados con esta distinción que recibe la Prof Dra. M.ª del Carmen Avendaño. Y es que, en expresión farmacéutica, el efecto sinérgico, es determinante en estas ocasiones. Un trabajo bien hecho, como es el que hoy presenta nuestra Nueva Académica, reconoce un esfuerzo personal de primera categoría, pero también reconoce un ambiente intelectual y de trabajo. Muy especialmente un soporte familiar y de buenos amigos, que permiten navegar, soportando los vendavales, sabiendo que en el puerto siempre se encontrará la ayuda para continuar.

La Real Academia de Farmacia, me ha dado la honrosa misión de dar la bienvenida a nuestra Corporación a la nueva Académica. Es momento de manifestar mi gratitud, por este encargo que me satisface en sobremanera, al permitirme presentar a todos ustedes a una querida amiga y admirada compañera en los quehaceres de la investigación y la docencia en Química Farmacéutica.

COMIENZA SU ANDADURA

La Dra. Avendaño, nace en El Bonillo (Albacete). Es hija de maestros nacionales. Todo un título que a mucho compromete. La his-

toria de España tiene una deuda, que debe pagar, con la formidable tarea de los maestros nacionales. Personas que supieron, en momentos difíciles, crear un ambiente cultural de suma importancia para lo que luego fue el desarrollo de nuestro país.

Estudió la enseñanza media en el Instituto de Albacete, haciendo después las pruebas de admisión a la Universidad en Murcia.

En aquellos tiempos, Carmen tenía dudas entre seguir la carrera de Arquitectura o de Químicas. No es de extrañar que hiciera Farmacia, donde en el estudio de la estructura de las moléculas químicas podía encontrar una síntesis de las dos especialidades. Es cuestión simplemente de cambiar lo macro por lo micro. La condición familiar que se impone es que además de ser farmacéutica tenía que ser maestra. Lo que cumplió en 1961.

Desde el primer momento, tuvo clara su dedicación a la universidad, trabajando como alumna interna en dos departamentos. Primero en Inorgánica con el Prof. Doadrio, compañero en esta Corporación, y finalmente con los Dres. Torres y González Trigo en el Departamento de Química Orgánica. Este último, también compañero en la Real Academia de Farmacia, fue finalmente su maestro.

El Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Farmacia de la U. Complutense tiene una historia larga, ligada a personalidades de enorme prestigio. Señalar que su primer titular fue D. Manuel Rioz y Pedraja nombrado por R.O. el 28 de abril de 1845. Al Prof. Rioz le sucedieron con nombramiento de Catedráticos, los Profs. D. Santiago de Olozaga y Fodrain; D. José Rodríguez Carracido, Director que fue de esta Real Academia y a cuyo nombre se asocia la más alta distinción que esta Corporación concede, uno de los más ilustres profesionales de la farmacia española; D. Baldomero Bonet y Bonet; D. Antonio Medinaveitia y Tabuyo; D. Obdulio Fernández Rodríguez, Académico de Honor de esta Real Academia de Farmacia; D. Cándido Torres González (todos ellos fallecidos) y D. Gregorio González Trigo, jubilado, Académico de Número de esta Corporación. La siguiente en esta saga, es nuestra Nueva Académica, Carmen Avendaño.

Si no fuera porque el nombramiento de Académico de Número es consecuencia del reconocimiento de una larga e importante labor en el mundo del medicamento y sus afines, podría pensarse, que en el caso concreto de esta cátedra, es también hereditario. Y es que el ambiente científico en el desarrollo de las ciencias es cuestión de

primer orden. Quizás los particulares aromas de estos laboratorios, sean los responsables en la producción de personajes tan insignes, es difícil de saber, pero las biografías están a disposición del lector interesado.

La tesis doctoral de la Dra. Avendaño, la realizó sobre Hidantoínas Espiránicas, en el Dpto. de Q. Orgánica. La farmacología de sus nuevos compuestos, la realizó, otro ilustre compañero de esta Academia el Excmo. Sr. D. P. García-Jalón, en la Cátedra de Farmacología de la U. Complutense. Desde sus primeros pasos en la investigación científica, nuestra Académica se interesó muy especialmente por los métodos sintéticos, la aplicación de reactivos y la elucidación estructural de las nuevas moléculas orgánicas que había obtenido.

El año 1970, fue muy especial en la vida la Dra. Avendaño. Terminó su tesis doctoral, en la que obtuvo la máxima calificación, y se casa con Angel, su novio de toda la vida, que por aquellas fechas había ganado brillantemente unas oposiciones de Registrador de la Propiedad.

Coincidiendo con la jubilación del Prof. Torres, y con su substitución por el Prof. Trigo, aparece un ambiente científico nuevo en España que permite impulsar la investigación en el Departamento. En aquella época, comparte el laboratorio con otros científicos importantes entre los que hay que citar a los Drs. Gálvez y Alvarez Builla, en la actualidad catedráticos también de Q. Orgánica, y dirige la tesis doctoral de Paloma Ballesteros, también catedrática de Química Orgánica.

Aunque el ambiente es bueno, los momentos son de crecimiento y las cosas no son fáciles. Es necesario acudir a los colegas y amigos para obtener datos experimentales que la penuria de medios hace imposible su realización en el Departamento. En el CSIC y más concretamente en el Instituto Rocasolano y en investigadores como los Dres. Bellanato y Calderón encuentra sólidos puntos de apoyo. También aparecen colaboraciones internacionales, como la que tiene con Prof. T.T. Edward en Canadá.

Diversifica sus intereses científicos y se preocupa por ejemplo del transporte de aminoácidos, que desarrolla con el Dr. H.N. Christensen en USA. La mejor expresión de esta serie de trabajos se encuentra reflejada en una publicación de J. Med. Chem. (1983).

En 1978, madre de tres hijas, Ana (1972), Ester (1974) y Sara (1977) —su cuarta hija Elisa nacería en 1981—, la Dra. Avendaño de-

cide dar un nuevo impulso a su preparación científica y marcha a la U. de Norwich, donde participa activamente en un curso de Q. Heterocíclica que dictan los Drs. Katritzky y Mc. Killop. El objetivo de la estancia en Inglaterra estaba en su deseo de trabajar en nuevos reactivos y reacciones para la obtención de compuestos heterocíclicos de aplicación en compuestos farmacéuticos.

La Dra. Avendaño pone en práctica lo aprendido en su estancia en Inglaterra, y publica una serie de trabajos que hoy son de referencia obligada, en la aplicación de iminoésteres en la Q. Heterocíclica. Estos trabajos los desarrolla con el Prof A. Mc. Killop, y la referencia más importante aparece en Tetrahedron (1986).

Es de especial importancia en esta etapa de su vida investigadora, la colaboración con el Prof J. Elguero. Maestro indiscutible de la Química Orgánica internacional en general, y de la española en particular, José Elguero, es además de un sabio, maestro de gran humanidad que sabe escuchar, alentar y resolver problemas. Carmen acude a él para estudiar cuestiones de tautomerismo, de reactividad y muchos otros que van surgiendo en su investigación experimental. Consecuencia de este trabajo conjunto es una serie de publicaciones, entre las que destacan las que se refieren a la síntesis y estudio de heteroanálogos de Violeta Genciana, y su posible utilización en la enfermedad de Chagas, en colaboración con el Centro de Biología Molecular y la cátedra de Parasitología de la F. de Farmacia de la Complutense.

Como parece razonable, en medio de una actividad investigadora tan importante como la que estamos describiendo, la cátedra de Química Orgánica y Farmacéutica terminó por llegar. Fue en el año 1986. A continuación ocupó el cargo de Directora del Departamento.

A finales de los años 80, se plantea un nuevo interés científico, en el estudio de análogos de metabolitos secundarios con actividad anticancerosa.

Son años de plenitud y su trabajo empieza a ser reconocido internacionalmente. Colabora con empresas farmacéuticas que determinan la actividad biológica de los productos que sintetizan, en un principio en colaboraciones puntuales con los laboratorios Morrith o Janssen, y posteriormente en forma de contratos con Pharma Mar y Biomar. También participa en contratos para la síntesis de determinados productos con Lilly y Smith-Kline Beecham.

Los organismos oficiales reconocen su trabajo, y en 1993, entra a formar parte de la asesoría científica del Plan Farma de Ministerio de Industria.

Pero el interés de la Dra. Avendaño y los logros científicos más importantes, continúan centrados en los estudios de reactividad molecular y en la búsqueda de nuevos métodos de síntesis aplicados a sistemas policíclicos de aza y diazantraquinonas, quinolinatrionas y en compuestos relacionados donde aparece una excelente madurez creativa, que le permiten publicar en las mejores revistas de Química Orgánica. Su curriculum en estos últimos años está plagado de publicaciones en J. Org. Chem. en Tetrahedron en Synthesis, y sigue siendo activa en este campo.

En los últimos 5 años ha desarrollado la química de un sistema heterocíclico con estructura de peptidomimético: la pirazinoquinazolinatriona. Este proyecto va dirigido a la búsqueda del grupo farmacóforo de la *N*-acetilardeemina, un inhibidor de la multirresistencia a fármacos antitumorales mediada por la glicoproteína P-170.

En sus planes inmediatos, la Dra. Avendaño pretende utilizar la reactividad química que ha ido desvelándose en estos derivados de piperazina-2,5-diona, para sintetizar antitumorales relacionados con tripostatina, carcinomicina, saframicinas y ecteinascidina.

Punto y aparte merece el libro de Introducción a la Química Farmacéutica, que edita en 1993 para la editorial Mc. Graw-Hill Interamericana. Es este el texto más completo escrito en lengua castellana sobre la especialidad, y de referencia obligada en todas las Facultades de Farmacia de España y de América Latina. Permítanme ahora que haga una referencia en el recuerdo, de respeto afecto y justicia, al texto escrito en 1980 por el que fue Académico de esta Real Academia, el Excmo. Sr. D. Ramón Madroñero Peláez, que de alguna manera fue adelantado de la Química Farmacéutica en España.

La Dra. Avendaño, ha publicado un elevado número de trabajos, supera los ciento cincuenta, y dirigido un estimable número de tesis doctorales calificadas siempre con la máxima calificación. Su participación en reuniones científicas y congresos ha sido y es también muy importante. Algunas patentes suyas en antitumorales, tienen cobertura internacional.

Y dese por terminada esta parte de mi contestación, que los méritos son evidentes, y no por más hablar, termine con la paciencia de tan respetable auditorio.

EL DISCURSO

La Dra. Avendaño ha relatado las peripecias, que en los aspectos sintéticos, ha sido necesario resolver, para poder llegar a tener fár-

macos tan variados como Benzodiazepinas, Etopósido, Penicilinas, Cortixona, Taxol,... Un muy bien escogido, por importante y representativo, elenco de moléculas que han contribuido, y contribuyen, al bienestar de nuestra sociedad.

Se trata de un discurso que pone la síntesis y los procedimientos sintéticos, en lugar importante dentro del la investigación, descubrimiento y desarrollo de los medicamentos. Y no hace nada más que destacar, por escrito, una realidad que en ocasiones se olvida, la de que el medicamento es, ante todo, *un producto* activo. Ciertamente que además se reconoce con una forma farmacéutica, y que ha sufrido todos los trámites y reconocimientos necesarios para el registro. Dicho de otra forma, los medicamentos son mgr. de «*algo*» que cura, que no hace daño, como dice el slogan de esta Real Academia «*Medicamenta non Mella*». Además el medicamento se requiere *en el momento adecuado*, por razones de resolver un problema a la sociedad que sufre, y también por cuestiones económicas.

Si se consideran las fases preclínicas, se ve el cumplimiento de las predicciones de Scrip (XI,97) cuando decía que si el tiempo promedio de búsqueda de un objetivo concreto para un problema determinado, que en 1997 puede promediarse en 18 meses, en el ano 2000 iba ser de 7 meses como consecuencia del desarrollo de la biotecnología. El tiempo necesario para encontrar el correspondiente líder que en 1997 era de 16 meses, en la actualidad es de seis meses.

Respecto a la optimización de las moléculas líderes se ha pasado de 30 a 15 meses. El desarrollo preclínico completo que antes necesitaba 20 meses, ahora se completa en 6.

Un producto determinado *en un tiempo que cada vez va a ser más corto*, es el reto de la investigación de nuevos medicamentos en nuestro tiempo. La optimización de un líder, y en gran parte la búsqueda del mismo, es trabajo de la Síntesis Orgánica.

Me queda un tercer elemento en mi reflexión sobre el discurso de la Dra. Avendaño. En el futuro, la empresa farmacéutica, en lo concerniente al descubrimiento de nuevas entidades químicas, va a tener, está teniendo, un carácter virtual. Este tercer elemento, *empresa farmacéutica virtual en I+D*, que está emergiendo precisa de una justificación.

La I+D es la esencia del quehacer de la empresa farmacéutica, y de la aparición de nuevos medicamentos. Los ejemplos que se han ofrecido en este discurso, sirven también para reflexionar sobre la importancia que tiene el descubrimiento de nuevos fármacos en la su-

pervivencia de las empresas. La cuestión que se plantea ahora es reconocer si el *modus operandum* que fue útil en, ya se puede decir el siglo pasado, también lo va a ser en éste que acabamos de comenzar. Todo hace suponer que no va a ser así. En el informe anual del Centre for Medicines Research (1998) en Surrey, R. Sykes, informaba que solamente un compuesto de entre mil avanza hasta las últimas fases preclínicas, y de los que alcanzan este grado de desarrollo, solamente uno de diez consigue llegar al mercado. Es evidente que el descubrimiento de nuevos fármacos, tiene un carácter indudable de aventura, más, de aventura de alto riesgo.

Si se tiene en cuenta este factor en el descubrimiento, *el riesgo,* se puede entender los grandes esfuerzos que se están realizando en la actualidad en el descubrimiento de nuevos medicamentos. La Química, Combinatoria, el ensayo de alto rendimiento,.. no son otra cosa que la respuesta de la ciencia a obtener *principios activos nuevos, en el tiempo adecuado y con una minimización de riesgos.*

¿Cómo puede abordar la investigación moderna de medicamentos estos tres retos? Claro está que en este campo no puede haber profetas que prediquen la verdad. Desde luego no es mi caso. Pero sí se puede hacer alguna reflexión, consecuencia de la observación atenta sobre la forma en que estos problemas se están resolviendo en la actualidad.

Es necesario volver al concepto de *virtualización de la I+D farmacéutica.* Lo primero que se debe señalar es que esta aproximación no es única en la empresa farmacéutica, sino que se viene utilizando en muchas áreas de distintos negocios que van desde la fabricación de automóviles a la de aviones, como indica D. Cavalla de Arachnova Ltd., citando un trabajo de P.K. Banerjee y M Rofosky de Andersen Consulting, Chicago 1997, que titula «Re-inventing Drug discovery». Se trata de hacer investigación en muy diferentes sitios, aprovechando lo mejor de cada uno de ellos de forma que la investigación en la empresa farmacéutica, por lo que se va a referir a un buen número de proyectos, se va a limitar a una aceptación de propuestas exteriores, o búsqueda también exterior de aquello que se necesita, provisión de fondos y gestión de resultados. Solamente cuando los resultados sean interesantes, serán considerados por la empresa para su desarrollo. La empresa es conocedora de propuestas, aproximaciones, métodos y resultados, pero nada de esto se está desarrollando *intra* muros, de aquí el nombre de virtual que estamos proponiendo.

La compañía farmacéutica tradicional buscaba la fuerza en lo que a I+D se refiere en sus empleados. La empresa farmacéutica moderna, además de tener unos colaboradores internos de excelencia, va a

encontrar su fuerza en las colaboraciones externas. Este objetivo no es fácil de lograr porque en el mundo de la investigación hay pautas, estilos, historia que van a requerir mucha ciencia y bastante decisión. Hacer comprender esto a los colaboradores externos es asunto muy complicado. Hacérselo querer a los colaboradores internos es todavía más difícil. Es momento de líderes, que *hacen querer* las cosas, más que de managers que *hacen hacer* las cosas.

La ciencia farmacéutica es integradora, se trata de poner a disposición de un proyecto personas, materiales y métodos muy diferentes, pero que están orientados a un fin. Como la industria aeronáutica, se trata de ordenar diseño y reactores, pero también acabados, transmisiones.... Y todo tiene que funcionar bien y estar listo en un momento adecuado. Pues bien, en la actualidad, es simplemente imposible llegar a ningún sitio en el descubrimiento del medicamento contando con las fuerzas de uno solo, por muchos medios de que se disponga, es necesaria la integración de saberes, de personas y equipos, que por otro lado no están a disposición de nadie en su totalidad.

Que las cosas en la investigación del medicamento van en la dirección que se indica, puede deducirse de la importancia que están cobrando mundialmente las CRO (Organizaciones para gestionar investigación contratada), que inicialmente consideraban en exclusividad la clínica en tanto que ahora están incorporando en sus intereses las fases pre-clínicas. Es igualmente importante considerar la importancia creciente que están tomando actividades profesionales de gestión como el manager de proyecto.

Nuestra tesis, que proponemos con la misma fuerza que se hacía en las escuelas medievales, es que el futuro de la investigación en nuevos medicamentos, tiene mucho que ver con la integración de grupos de excelencia, que saben y pueden unirse para hacer cosas con un fin.

Y vuelvo otra vez al importante discurso que acabamos de escuchar. Si el fármaco es un producto con unas características especiales, pero al fin una molécula concreta, las personas que sepan poner a disposición del proyecto las sustancias propuestas tendrán una importancia singular.

Es necesario señalar inmediatamente que estamos refiriéndonos a una conjunción de metodologías sintéticas, pero también de productos intermedios y de partida. Como es razonable, se construye en función de los métodos y las técnicas, que están en uso y emergentes, aprovechando los materiales de que se dispone. Y es que también los medicamentos son hijos de su tiempo.

Que esto es así, se deduce fácilmente del estudio de la bibliografía. Por ejemplo: Quetiapina (neuroléptico); Delavisodina (antiviral); Tendospirona (ansiolítico); Quizapina (antihemético); Rimcazol (Modulador de la acción psicoestimulante de la cocaína)... Presentan todos una molécula de piperazina en su estructura. Otro ejemplo: Fexofenacina (antialérgico); Ropivacina (anestésico); Tiagalina (antihepiléptico); Noratriptán (antimigraña); Budispina (antiparkinsoniano)... Todos presentan en su estructura una molécula de piperidina.

Los ejemplos anteriores se refieren a fármacos de actualidad, son el resultado de proyectos de investigación de los últimos años que han tenido un final feliz llegando al mercado farmacéutico, se utilizan en patologías, muy diferentes, y sin embargo tienen un fragmento en común que sería muy difícil de racionalizar *a priori*. La explicación es muy sencilla, los fragmentos estaban allí y los químicos diseñaron los productos activos con los intermedios que les proporcionaban las casas de productos químicos. Sin acudir a razonamientos físico - químicos ni a ningún otro tipo de aproximación.

Para comentar la importancia de los métodos de síntesis voy a hacer alguna reflexión sobre uno de los compuestos presentados en este discurso, el *Taxol*. Cuando se estudia la historia en el descubrimiento de esta molécula, como se ha citado en el discurso, pueden establecerse unas fechas importantes en su desarrollo: 1962-1966 se corresponde con los trabajos de cribado del INC en la búsqueda de citotoxicidad y actividad antileucémica; 1969 es el año en que se aisla el taxol puro; 1971 aparecen los resultados de Wani y Wall en las propiedades antileucémicas del compuesto; 1979 Susan Horwitz describe las propiedades del Taxol en el ensamblaje de microtubulos; 1983-1990 se hacen las fases I y II en diversos tipos de cáncer, encontrándose resultados favorables para el de pecho y ovario; 1991 el INC ASA inicia el desarrollo del Taxol como compuesto anticanceroso; 19911998 se realizan ensayos de eficacia y se aprueba por el FDA USA; 1994 se publican las primeras síntesis por Nicolau y Holton; 1999 se descubre que la molécula interacciona no solamente con tubulina, sino también con Bcl-2, una proteína humana que se relaciona con la prevención de la apoptosis; 2000 segunda generación de taxoides, Sognian Lin, State University of NY USA., Estudios biogenéticos de precursores y productos de degradación del Taxol, Xiao-Jie Tong., Yung Shin Pharma Ind. Inc. Tachia. Taiwan. China (comunicados en agosto de 1999). *Y la historia continuará...*

¿Qué puede deducirse de la secuencia citada? Nuevamente la necesidad de producto para poder hablar de medicamento. Entre 1971 y 1979, parece que se ha parado el desarrollo del compuesto. Simple-

mente las autoridades americanas al observar que para preparar una dosis de compuesto era necesaria la corteza de un árbol de 300 años de antigüedad, decidieron parar la investigación. La costa oeste de USA podía quedarse sin *Taxus brevifolia*. Fue necesario el descubrimiento de un mecanismo de acción original, además de eficacia, para que se permitiese seguir adelante. Permanece el problema de la disponibilidad del producto y aparecen diversas aproximaciones.

La primera aproximación podría ser la ruta sintética, pero esto no es posible por la complejidad de la molécula, como se ha de mostrado por los trabajos de Nicolau y Horton entre otros.

La obtención de taxanos del *Taxus baccata*, es un ejemplo, que permitió poder disponer de intermedios complejos que podían llevar a Taxol y análogos por modificaciones simples. Las primeras semisíntesis supusieron la reacción de bacatina, obtenida de *Taxus baccata* y adecuadamente protegida, con derivados beta-lactámicos. Esta posibilidad precisó de los expertos en síntesis con lactamas, como son muchos de los intermediarios clave que utiliza y ha utilizado la Dra. Avendaño.

Dicho sea de paso, una estrategia, ésta de la hemi-síntesis, que había dado buenos resultados en los años cincuenta en la obtención de esteroides partiendo de las Diascoroideas Mexicanas. Como decía Oscar Wilde, «*es difícil ser original*».

Otras estrategias en las que está presente la síntesis en el desarrollo de Taxol implica la preparación de derivados más activos. Lo que supondrá menores dosis. Tales son los estudios estructura actividad en la reacción anterior, que han llevado a productos mucho más activos que el propio Taxol, mediante una elección de la mejor beta-lactama.

Igualmente interesante puede ser referirse a la preparación de compuestos que no presenten los problemas de solubilidad que tiene el Taxol, y que ha llevado a los compuestos de Bristol- Meyers Squibb, estructuras que se corresponden con derivados fosfatados en la posición siete.

O por último, porque, aunque la historia de este tema es fecunda, y es necesario ir terminando, se puede referir un derivado betalactámico de Taxol desarrollado por Genentech, el Protax, que asegura la liberación del Taxol, precisamente en la célula cancerosa.

En 1999 Ojima y colaboradores han propuesto el farmacóforo común en agentes que interfieren con el ensamblaje de microtúbulos.

Los investigadores, utilizando nonataxel como modelo de Taxol en sus estudios, han encontrado relaciones entre moléculas tan diferentes y tan complejas como; Taxol, Discordimolina; Epotilona; Eleuterobina y el citado Nonataxel.

Quizás están aplicando aquel aforismo tan utilizado en nuestra especialidad de que: «*La esencia de la ciencia es encontrar similitudes en diferencias*».

Sobre la importancia de la síntesis química en el desarrollo de medicamentos se está escribiendo mucho en los últimos meses. T Laird, editor en jefe de Organic Process Research and Development, comentaba a comienzos de este año «Las moléculas químicas que constituyen los principios activos de los medicamentos se están haciendo más y más complejas. Las autoridades regulatorias están pidiendo más información sobre procesos y constantes físico químicas. Esto supone la necesidad de una mayor implicación de la química en el descubrimiento del medicamento». A esta afirmación es necesario añadir la del Profesor R. Breslow de Columbia University cuando dice en C&EN, noviembre 1999, «En el descubrimiento es necesario obtener lo antes posible un poco de compuesto para determinar si es activo, pero luego será necesario disponer de buenos métodos de síntesis para obtener las cantidades necesarias para la profundización de su estudio».

Como ha dicho recientemente D. M. Floyd, Vice-presidente para el Descubrimiento de Medicamentos de Bristol Myers Squibb, en Princenton N.J. «Es necesario incorporar en nuestra compañía gentes que sean capaces de transformar nuevos líderes en candidatos a medicamentos».

Sin ningún ánimo de polémica pueden ser de interés las palabras de S. King de Abbott, cuando afirma «Aunque la biología es un tema fascinante, es necesario dedicar más tiempo a la química en la búsqueda de nuevos medicamentos». Y es que la biología encuentra objetivos, pero la química prepara compuestos activos y éstos están sometidos a limitaciones estructurales y funcionales.

Como ha demostrado C.A. Lipinski, en una serie de trabajos que empiezan en 1997 y que consideran la realidad estadística de los compuestos activos en los últimos años, hasta estos momentos el número de medicamentos que se registran anualmente con peso molecular superior a 500 no superan el 6%, incluyendo antibióticos y antivirales. Son en consecuencia compuestos de la síntesis orgánica.

Según se relata en Annual Reports in Medicinal Chemistry, aparecido recientemente, a finales de 1999, en el año 1988 se ha observado un incremento en la relación de nuevos compuestos de origen biológico, con respecto a los compuestos de origen químico tradicional, siendo en la actualidad de uno a tres. El tiempo establecerá la importancia relativa de unos y otros.

En todo caso, la síntesis orgánica es y será una pieza importante, a considerar siempre, en la construcción de ese gran edificio que es el medicamento. Por sí sola no es nada, pero sin ella a nada se llega en el descubrimiento de nuevos productos activos. Éste creo que es el mensaje, al que me sumo, que deja en su discurso nuestra Nueva Académica.

EPÍLOGO

Momento importante este, en que un científico se incorpora como Académico de Número a la Real Academia de Farmacia, una de las siete que constituyen el Instituto de España. Responsabilidad grande que adquieres Carmen.

Deseo recordar ahora que, S.M. El Rey, y el Excmo. Sr. Ministro de Educación y Cultura en nombre del Gobierno de España, en la apertura del Curso 1999-2000, nos han pedido que atendamos a las necesidades de nuestra sociedad y de nuestros conciudadanos, como centros vivos de excelencia que son las Reales Academias del Instituto de España.

Tiempo habrá para un trabajo ilusionante, que no te va a faltar, ahora es momento de que nuestro director te imponga la medalla, a que tus méritos te han hecho merecedora, y de que tomes posesión de tu escaño, que deseamos utilices durante muchos años.

Por mi parte, no me queda nada más que terminar con la norma de cortesía que impone el uso:

He dicho.

Pamplona, 16 de noviembre, 1999.