

Participación de reacciones de multicomponentes en la síntesis de fármacos

Dominic Yaret Saldivar Barajas¹, María del Rocío Gámez Montaña¹

¹Universidad de Guanajuato, División de Ciencias Naturales y Exactas. Sede Noria Alta, Col. Noria Alta, S/N, C.P.: 36050; Guanajuato, Gto. Tel: (473) 732 00 06.

Resumen

Las reacciones de multicomponentes (MCR) son la estrategia sintética por excelencia, para desarrollar metodologías de síntesis menos agresivas al medio ambiente en la filosofía de la química verde, por ende, es importante comprender los parámetros a los que se puede llegar con este sistema y enfocarlo a la síntesis de compuestos de interés, entre ellos los que sean farmacológicamente competentes. El estudio recopila una serie de compuestos científicamente reportados con actividad, antiviral², antiinflamatoria⁵, analgésica⁶, antiepiléptica⁸, etc. Los cuales proponen un nuevo enfoque al ser parte de compuestos resultantes de una MCR, generando una recopilación de sus derivados en una biblioteca virtual, abriendo la pauta para la síntesis de fármacos con actividades farmacológicas mejoradas, recalcando la importancia de las reacciones de multicomponentes en contraste a una síntesis convencional o multipasos.

Palabras clave: Reacciones, Fármacos, Multicomponentes, Síntesis, Química verde, MCR

Introducción

Las reacciones multicomponente (MCR) por sus siglas en inglés, se definen generalmente como reacciones en las que tres o más materiales de partida reaccionan para formar un producto, donde básicamente todos o la mayoría de los átomos contribuyen al producto recién formado siendo en esencia la base de una química sustentable en la síntesis orgánica¹, las propiedades atribuidas a estas reacciones ejemplifican el arduo trabajo del investigador en el desarrollo de metodologías eficientes desarrolladas por Ivar Ugi, el cual descubrió la forma de condensar cuatro componentes para la obtención de una molécula de interés reconociendo el enorme potencial de los MCR en la química aplicada, con un bajo costo de operación y con la aplicación de los 12 principios que establece la química verde para una síntesis ideal (Figura 1). Al ser reacciones donde los elementos de partida reaccionan entre sí, la formación de subproductos es prácticamente nula durante la reacción, obteniendo así altos rendimientos globales.

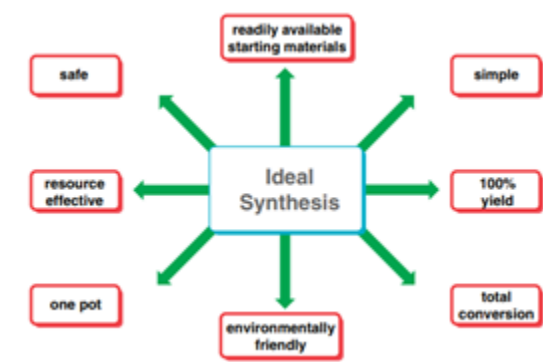


Figura 1. La síntesis ideal descrita por Wender y Miller¹

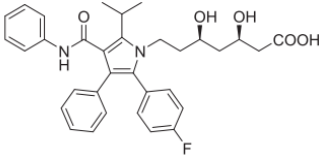
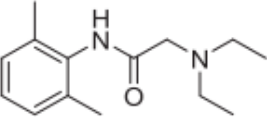
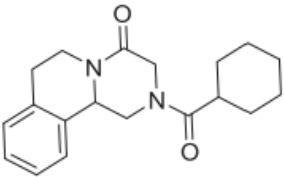
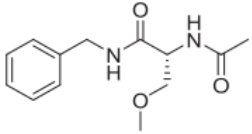
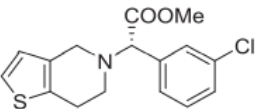
A lo largo de los años se han publicado una basta cantidad de metodologías diseñadas con MCR, para la obtención de diversas moléculas, que entre las más importantes, son aquellas con propiedades bioactivas y farmacológicas, que cuentan con estructuras simples o complejas, y no necesitan de reactivos extra que aporten al ensamblaje, teniendo ventajas considerables en comparación con otros métodos de síntesis orgánica, ya que ahorra un tiempo y reduce drásticamente el esfuerzo.¹ Por ello, el desarrollo de fármacos con MCR generan varias ventajas en la industria. Sin mencionar, la gran diversidad de derivados que se pueden llegar a obtener y almacenar en bibliotecas de información molecular para futuras referencias.

Síntesis de fármacos mediante MCR

Las reacciones de multicomponentes tienen un enfoque especial en la síntesis de fármacos los cuales hoy en día forman parte de la vida de las personas e incluso animales, la obtención de estos no es del todo sencilla para la industria farmacéutica, por ello la implementación de estrategias en la síntesis de diversos compuestos hacen que el papel del investigador sea arduo y de muchos retos venideros, debido a las crisis actuales, en falta de medicamentos, bacterias resistentes a medicamentos, contaminación industrial, etc. Por consiguiente, se ha evidenciado que el uso de MCR en el proceso para la obtención de moléculas bioactivas y farmacológicas reduce drásticamente los problemas que una síntesis convencional traería consigo.

Al ser reacciones del tipo multicomponente, todos los reactivos serán aprovechados en su totalidad sin generar pérdidas en el rendimiento global de la reacción, sin mencionar la versatilidad con la que cuenta el investigador y colegas para modificar los sustituyentes a voluntad siempre y cuando el núcleo central de la molécula no se vea modificando, originando un elevado número de compuestos que podrán ser estudiados a profundidad con los ensayos pertinentes.

Investigadores como Ivan Ugi han demostrado que la síntesis con MCR son prácticas y funcionales dejando como legado una biblioteca de moléculas que se puede ampliar hasta obtener el compuesto más eficaz. Logrando que la tecnología MCR sea ampliamente reconocida por su impacto en los proyectos de descubrimiento de fármacos. Desde entonces, se han descrito y ensamblado un número creciente de medicamentos clínicos y comercializados (Tabla 1). Los ejemplos incluyen lidocaína, praziquantel o telaprevir además de dos antagonistas del receptor de oxitocina para el tratamiento del parto prematuro y la eyaculación precoz, epelsiban y atosiban, los cuales se encuentran actualmente en ensayos clínicos en humanos. Ambos están ensamblados por el clásico Ugi MCR.³

No	Nombre Genérico	Estructura	Actividad
1	Atorvastatina		Antiinflamatorio ⁵
2	lidocaína/ Xilocaína		Anestésico ⁶
3	Praziquantel		Antihelmíntico ⁷
4	Lacosamida		Antiepiléptico ⁸
5	Clopidogrel		Antiplaquetario ⁹

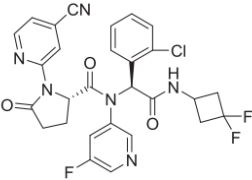
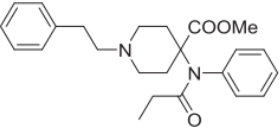
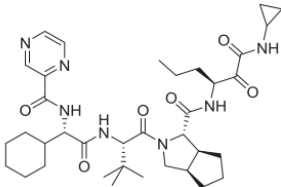
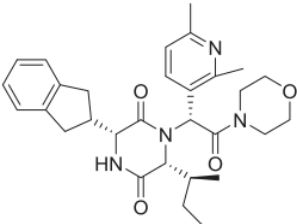
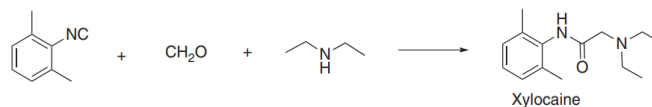
6	Ivosidenib		Inhibidor enzimático ¹⁰
7	Carfentanil		Analgésico veterinario ¹¹
8	Telaprevir		Antiviral ¹²
9	Epesilban		Tratamiento para la eyaculación precoz ¹³

Tabla 1. Pequeña selección de fármacos comercializados o candidatos clínicos que pueden sintetizarse ventajosamente mediante MCR.

Fuente: Adaptado de Abdelraheem, 2018.

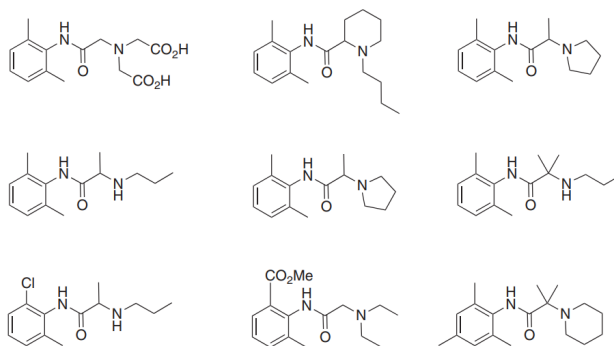
Operación de las MCR

Ya se han descrito una serie de compuestos con actividad farmacológica, entre los más destacables se encuentra la lidocaína (Esquema 1) por su característica síntesis de solo 3 compuestos generando una diversidad de análogos que han sido estudiados y reportados.



Esquema 1. Reacción de tres componentes hacia el anestésico local xilocaína¹

Entre la diversidad de compuestos (Esquema 2) generados se puede identificar fácilmente que el núcleo central de los compuestos permanece intacto, el único cambio en la conformación se encuentra en los sustituyentes. Demostrando la practicidad de las MCR en la síntesis de compuestos.

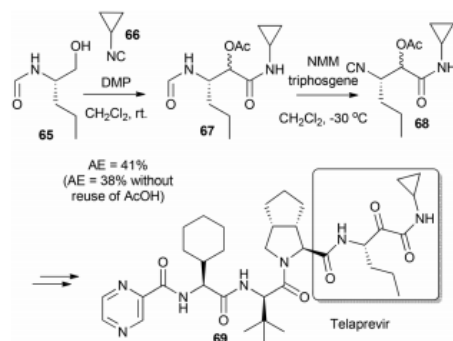


Esquema 2. Primera biblioteca combinatoria de moléculas pequeñas propuesta por Ivar Ugi en 19601

En los mecanismos de las MCR la economía intrínseca del átomo influye notablemente en el veredor de una síntesis orientada al objetivo de varios pasos.² La acumulación de subproductos estequiométricos se ven impedidas no solo por una reducción en el número de pasos requeridos, sino que también típicamente las manipulaciones químicas que siguen a la etapa de MCR son generalmente más eficientes en el uso de recursos.²

Esta eficiencia se debe a la consideración de los criterios cuantitativos y medibles de la química verde y visualizando en cifras cómo la química multicomponente anticipa y reduce el desperdicio en la síntesis orgánica.²

Las ventajas de usar reacciones de multicomponentes durante una síntesis son una maravilla de la investigación moderna, gracias a esto es posible garantizar experimentalmente una secuencia integrada de compuestos en una preparación muy concisa de fármacos, como el antiviral telaprevir (Esquema 3) que se ha convertido en un hito de la aplicación de reacciones multicomponente en la producción verde de medicamentos complejos.²



Esquema 3. Química de MCR en la preparación de telaprevir²

Comparación entre síntesis convencional y MCR

En las últimas décadas, se han considerado nuevos métodos de síntesis química de alto rendimiento⁴, por consiguiente, para entender correctamente la importancia de las MCR como la síntesis más próxima a una "Síntesis ideal" (a), es necesario tener un punto de enfoque y poder comprender con mayor entendimiento las ventajas que este sistema nos aporta en comparación con los métodos ya conocidos como las síntesis convencionales o multipasos. Para lograr comprender las diferencias entre las metodologías es imprescindible que se domine el concepto de lo que es una síntesis multipasos.

En una síntesis multipasos (lineal o convergente) hay varios productos intermedios que pueden conducir al compuesto deseado y cada uno puede generarse a través de varios otros intermediarios.¹⁴ Al ser reacciones que tienen una dirección y sentido, además de subproductos como parte de la reacción, no se considera del todo una síntesis eficiente. Es posible llegar al mismo producto de síntesis con ambas metodologías, sin embargo, las ganancias no serían las mismas, existiendo más pérdida de reactivos, con una obtención de rendimiento global bajo.

Entre las ventajas de realizar síntesis con reacciones de multicomponentes tenemos¹⁵:

- Bibliotecas de compuestos.
- Alta eficiencia.
- Economía de átomos.

Por lo tanto, con el enfoque adecuado es posible determinar que las MCR probablemente jueguen un papel cada vez más importante en el proceso de descubrimiento temprano de fármacos en el futuro.¹

CONCLUSIONES

Los compuestos con actividades bioactivas y farmacológicas son de los productos de síntesis más necesarios en la vida cotidiana, inclinándose a una innovación constante, además de buscar la forma más eficaz para producirlos, sin duda las reacciones de multicomponentes son la opción más benéfica que se puede considerar, tanto por el cuidado al medio ambiente como por las ventajas que la metodología trae consigo durante la síntesis de compuestos. Asimismo, es de vital importancia seguir desarrollando metodologías con un enfoque cada vez más eco-amigable para lograr un ciclo de cooperación entre la química verde y la síntesis orgánica.

Referencias

- Jieping Zhu, Qian Wang, Mei-Xiang Wang. (2015). *Multicomponent Reactions in Organic Synthesis*. Weinheim, Germany: Wiley-VCH.
- Cioc, R. C., Ruijter, E., & Orru, R. V. A. (2014). Multicomponent reactions: advanced tools for sustainable organic synthesis. *Green Chem.*, 16(6), 2958–2975. doi:10.1039/c4gc00013g
- Abdelraheem, E. M. M., Shaabani, S., & Dömling, A. (2018). Macrocycles: MCR synthesis and applications in drug discovery. *Drug Discovery Today: Technologies*. doi:10.1016/j.ddtec.2018.06.008
- Sánchez-González, Elizabeth Guadalupe; Vázquez-Olvera, José Ignacio; MarroquínSegura, Rubén; Espinosa Contreras, Cynthia; Hernández-Abad, Vicente Jesús Importancia de la investigación acerca del estado sólido durante las etapas iniciales del desarrollo de medicamentos *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, vol. 47, núm. 3, julio-septiembre, 2016, pp. 7-28
- Barsante, M. M., Roffê, E., Yokoro, C. M., Tafuri, W. L., Souza, D. G., Pinho, V., ... & Teixeira, M. M. (2005). Anti-inflammatory and analgesic effects of atorvastatin in a rat model of adjuvant-induced arthritis. *European journal of pharmacology*, 516(3), 282–289.
- Hernández-Bernal, E. (2011). Lidocaína intravenosa como anestésico de base en neurocirugía. *Revista mexicana de Anestesiología*, 34, s133–s137.
- Frohberg, H. (1982). Propiedades farmacocinéticas, farmacológicas y toxicológicas del praziquantel. *Salud Pública de México*, 24(6), 605–623.
- Doty, P., Rudd, G. D., Stoehr, T., & Thomas, D. (2007). Lacosamide. *Neurotherapeutics*, 4(1), 145–148.
- Coukell, A. J., & Markham, A. (1997). Clopidogrel. *Drugs*, 54(5), 745–50.
- Dhillon, S. (2018). Ivosidenib: first global approval. *Drugs*, 78(14), 1509–1516.
- Mortenson, J., & Bechert, U. (2001). Carfentanil citrate used as an oral anesthetic agent for brown bears (*Ursus arctos*). *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*, 32(2), 217–221.

- Forestier, N., Reesink, H. W., Weegink, C. J., McNair, L., Kieffer, T. L., Chu, H. M., ... & Zeuzem, S. (2007). Antiviral activity of telaprevir (VX-950) and peginterferon alfa-2a in patients with hepatitis C. *Hepatology*, 46(3), 640-648.
- Shinghal, R., Barnes, A., Mahar, K. M., Stier, B., Giancaterino, L., Condreay, L. D., ... & McCallum, S. W. (2013). Safety and efficacy of epelsiban in the treatment of men with premature ejaculation: A randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose study. *The journal of sexual medicine*, 10(10), 2506-2517.
- Deanna Marcano - Gustavo Cabrera . (2016). *Principios de Síntesis Orgánica* . Caracas: Ediciencias-UCV.
- AllenGordon, ShainazLandge. (2021). Chapter Three - Recent advances in multicomponent microwave-assisted Ugi reactions. July 2021, de *Nontraditional Activation Methods in Green and Sustainable Applications* Sitio web: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819009-8.00014-1>