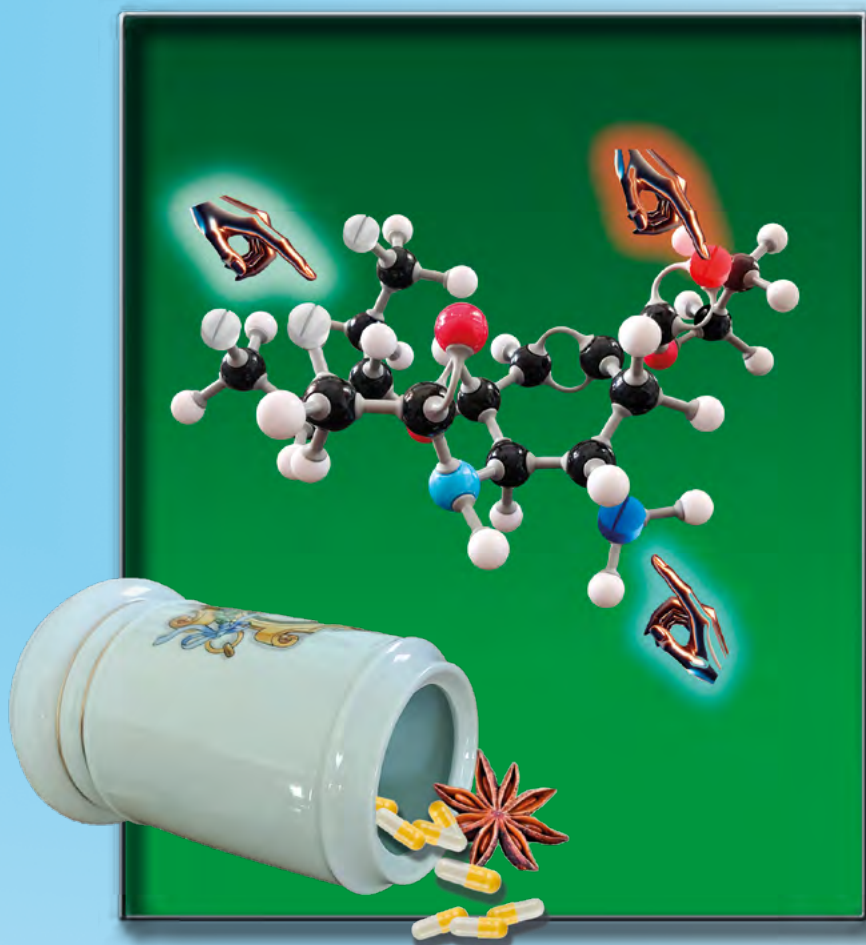


José Manuel Vega Pérez (coordinador)



# SOBRE LA QUÍMICA FARMACÉUTICA

## DIANAS, FÁRMACOS, MOLÉCULAS, INVESTIGADORES

Editorial Universidad de Sevilla



SOBRE LA QUÍMICA FARMACÉUTICA.  
DIANAS, MOLÉCULAS, FÁRMACOS, INVESTIGADORES



JOSÉ MANUEL VEGA PÉREZ (COORDINADOR)

# SOBRE LA QUÍMICA FARMACÉUTICA. DIANAS, MOLÉCULAS, FÁRMACOS, INVESTIGADORES

MARÍA DE GRACIA GARCÍA MARTÍN, FERNANDO IGLESIAS GUERRA,  
MARGARITA VEGA HOLM Y JOSÉ MANUEL VEGA PÉREZ (AUTORES)



Sevilla 2026

Colección **Ciencias**

Núm.: 91

COMITÉ EDITORIAL DE LA  
EDITORIAL UNIVERSIDAD DE SEVILLA:

Elena Leal Abad (Directora)

Concepción Barrero Rodríguez

Rafael Fernández Chacón

María del Pópulo Pablo-Romero Gil-Delgado

Manuel Padilla Cruz

Marta Palenque

María Eugenia Petit-Breuilh Sepúlveda

Marina Ramos Serrano

José-Leonardo Ruiz Sánchez

Antonio Tejedor Cabrera

Reservados todos los derechos. Ni la totalidad ni parte de este libro puede reproducirse o transmitirse por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia, grabación magnética o cualquier almacenamiento de información y sistema de recuperación, sin permiso escrito de la Editorial Universidad de Sevilla.

Motivo de cubierta: © Francisco Ruiz Rodríguez, Dr. en Farmacia, farmacéutico comunitario, artista y amigo de los autores.

Se trata de una representación gráfica que recoge diferentes aspectos del diseño de nuevos fármacos, eje argumental de este libro, y de su evolución temporal, tomando como modelo el descubrimiento del oseltamivir, primer antiviral dirigido específicamente al virus de la gripe y cuya historia se relata aquí. En ella aparecen desde el clásico albarelo a las modernas cápsulas, recordando la fuente natural de muchos fármacos o de sus precursores sintéticos (vaina del anís estrellado) y remarcando el actual diseño racional, simbolizado por las manos del investigador, que considera la colocación de funciones químicas de naturalezas diferentes en el nuevo fármaco capaces de interaccionar con las complementarias de la diana vírica escogida que, previamente, se ha estudiado exhaustivamente.

© Editorial Universidad de Sevilla 2026  
C/ Porvenir, 27 - 41013 Sevilla.  
Tfnos.: 954 487 447; 954 487 451  
Correo electrónico: [info-eus@us.es](mailto:info-eus@us.es)  
Web: <https://editorial.us.es>

© José Manuel Vega Pérez (coordinador) 2026

© María de Gracia García Martín, Fernando Iglesias Guerra, Margarita Vega Holm  
y José Manuel Vega Pérez 2026

ISBN 978-84-472-3238-3

DOI: <https://dx.doi.org/10.12795/9788447232383>

Diseño de cubierta, maquetación y edición electrónica: Dosgraphic s.l. ([dosgraphic@dosgraphic.es](mailto:dosgraphic@dosgraphic.es))

# Índice

---

|                                                                           |    |
|---------------------------------------------------------------------------|----|
| PRÓLOGO.....                                                              | 13 |
| CAPÍTULO 1. EL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA (RAAS).....        | 15 |
| 1. Introducción .....                                                     | 15 |
| 2. Inhibidores de la renina .....                                         | 18 |
| 3. Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.....             | 22 |
| 3.1. Introducción .....                                                   | 22 |
| 3.2. Captopril .....                                                      | 26 |
| 3.3. Familia de los IECA .....                                            | 34 |
| 3.4. Síntesis del captopril y del enalapril.....                          | 40 |
| 4. Antagonistas de la Angiotensina II. Sartanes .....                     | 41 |
| 4.1. Introducción .....                                                   | 41 |
| 4.2. Losartán .....                                                       | 43 |
| 4.3. Eprosartán .....                                                     | 48 |
| 4.4. Losartán y otros sartanes. <i>Me too</i> .....                       | 51 |
| Bibliografía.....                                                         | 54 |
| CAPÍTULO 2. ANTIBIÓTICOS CON ESTRUCTURA DE QUINOLONAS .....               | 57 |
| 1. Inicios y primera generación. Introducción al mecanismo de acción..... | 57 |
| 2. Hacia adelante: Segunda Generación.....                                | 62 |
| 3. Tercera y cuarta generaciones .....                                    | 65 |
| 4. Situación clínica actual y nuevos desarrollos .....                    | 69 |
| 5. Relaciones estructura-actividad .....                                  | 70 |
| 6. Mecanismo de acción .....                                              | 73 |
| 7. Apéndice. Sobre el origen del grupo .....                              | 79 |
| Bibliografía.....                                                         | 87 |

|                                                                                               |            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>CAPÍTULO 3. VANCOMICINA Y SU GRUPO: ANTIBIÓTICOS CON ESTRUCTURA DE GLICOPÉPTIDOS .....</b> | <b>91</b>  |
| 1. Introducción Histórica.....                                                                | 91         |
| 2. Estructura .....                                                                           | 94         |
| 3. Mecanismo de acción .....                                                                  | 98         |
| 3.1. Visión general de la biosíntesis del peptidoglicano .....                                | 98         |
| 3.2. Mecanismo de acción de los antibióticos glicopeptídicos.....                             | 106        |
| 4. Mecanismo de resistencia .....                                                             | 119        |
| 5. Derivados semisintéticos. La familia de los lipoglicopéptidos ...                          | 122        |
| 5.1. Telavancina .....                                                                        | 124        |
| 5.2. Dalbavancina.....                                                                        | 126        |
| 5.3. Oritavancina .....                                                                       | 129        |
| 6. Situación actual .....                                                                     | 135        |
| 6.1. Cambios en el núcleo ( <i>pocket</i> ) del glicopéptido .....                            | 137        |
| 6.2. Cambios periféricos.....                                                                 | 142        |
| Bibliografía .....                                                                            | 149        |
| <br><b>CAPÍTULO 4. DESARROLLO DE AGENTES ANTIVIRALES.</b>                                     |            |
| <b>DIANA: PROTEÍNAS NO ESTRUCTURALES .....</b>                                                | <b>155</b> |
| 1. Introducción .....                                                                         | 155        |
| 1.1. Virus ADN y ARN .....                                                                    | 155        |
| 2. Proteasas víricas .....                                                                    | 157        |
| 2.1. Inhibidores de la proteasa del HIV .....                                                 | 158        |
| 2.1.1. Saquinavir .....                                                                       | 159        |
| 2.1.2. Análogos. <i>Me too</i> .....                                                          | 164        |
| 2.1.3. Otros inhibidores de la proteasa del HIV: tipranavir .....                             | 166        |
| 2.2. Inhibidores de la proteasa del HCV: la proteína NS3. Boceprevir .....                    | 169        |
| 2.2.1. La diana.....                                                                          | 169        |
| 2.2.2. Búsqueda del prototipo .....                                                           | 171        |
| 2.2.3. Desarrollo.....                                                                        | 174        |
| 2.2.4. Análogos .....                                                                         | 178        |
| 3. Polimerasas víricas: desarrollo de inhibidores.....                                        | 179        |
| 3.1. Polimerasa del HCV: la proteína NS5B.....                                                | 179        |
| 3.1.1. Inhibidores de la polimerasa de HCV no nucleosídicos .....                             | 179        |
| 3.1.2. Inhibidores de la polimerasa de HCV nucleosídicos. Sofosbuvir .....                    | 180        |
| 3.2. Otros inhibidores nucleosídicos de polimerasas. Remdesivir .....                         | 185        |
| 4. La proteína NS5A y sus inhibidores.....                                                    | 188        |
| 4.1. El caso de NS5A.....                                                                     | 189        |
| 4.1.1. Análogos <i>me too</i> .....                                                           | 192        |
| Bibliografía .....                                                                            | 193        |

## CAPÍTULO 5. DESARROLLO DE AGENTES ANTIVIRALES.

|                                                                                                                                              |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| DIANA: PROTEÍNAS ESTRUCTURALES. EL CASO DE LA GRIPE .....                                                                                    | 199 |
| 1. Introducción. Primeros antivirales .....                                                                                                  | 199 |
| 2. Diseño racional de agentes antivirales directos (DAAs)<br>para el virus de la gripe. Inhibidores de la Neuraminidasa<br>vírica (NA) ..... | 202 |
| 2.1. La Diana: la Neuraminidasa (NA) .....                                                                                                   | 202 |
| 2.2. Antecedentes .....                                                                                                                      | 205 |
| 2.3. Zanamivir (Relenza®) .....                                                                                                              | 207 |
| 2.4. Oseltamivir (Tamiflu®) .....                                                                                                            | 210 |
| 2.5. Peramivir .....                                                                                                                         | 227 |
| 2.6. Resumen y perspectiva .....                                                                                                             | 232 |
| 3. Inhibidores de la Endonucleasa vírica .....                                                                                               | 232 |
| 3.1. La Diana .....                                                                                                                          | 232 |
| 3.2. Inhibidores de la endonucleasa del virus<br>de la gripe .....                                                                           | 236 |
| Bibliografía .....                                                                                                                           | 242 |

## CAPÍTULO 6. ABORDAJE QUÍMICO-FARMACÉUTICO

|                                                                                                                                                           |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| DE LA COVID-19. ESTADO DE LA SITUACIÓN .....                                                                                                              | 247 |
| 1. Introducción .....                                                                                                                                     | 247 |
| 2. El virus .....                                                                                                                                         | 248 |
| 3. Antivirales de molécula pequeña dirigidos a dianas víricas<br>del SARS-CoV-2: estrategias de reposicionamiento<br>y búsqueda de nuevas moléculas ..... | 251 |
| 4. La polimerasa RdRp del SARS-CoV-2 como diana .....                                                                                                     | 252 |
| 5. Antivirales de molécula pequeña dirigidos a dianas<br>específicas del SARS-CoV-2: el caso de la proteasa principal<br>del coronavirus .....            | 256 |
| 5.1. Planteamiento .....                                                                                                                                  | 256 |
| 5.1.1. Inhibidores covalentes irreversibles.<br>Grupo electrofílico: carbonilo $\alpha,\beta$ -insaturado .....                                           | 261 |
| 5.1.2. Inhibidores reversibles. Grupo electrofílico:<br>$\alpha$ -cetoamida .....                                                                         | 263 |
| 5.1.3. Grupo electrofílico: aldehído .....                                                                                                                | 265 |
| 5.1.4. Modulando el carácter reversible/irreversible<br>de la inhibición. Grupo electrofílico:<br>$\alpha$ -aciloxi/ $\alpha$ -hidroxicetonas .....       | 267 |
| 5.1.5. Primer inhibidor de la proteasa principal<br>del SARS-CoV-2 de administración oral .....                                                           | 271 |
| 5.2. Búsqueda de inhibidores de la proteasa M <sup>pro</sup><br>de SARS-CoV-2 a través de la estrategia de reutilización<br>o reposicionamiento .....     | 274 |
| Bibliografía .....                                                                                                                                        | 277 |

## CAPÍTULO 7. FÁRMACOS ANTICÁNCEROSOS VECTORIZADOS I.

|                                                                                       |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| IMATINIB: PROBANDO UN NUEVO PARADIGMA .....                                           | 285 |
| 1. Introducción .....                                                                 | 285 |
| 1.1. Estado de la situación .....                                                     | 286 |
| 1.2. Oncogenes .....                                                                  | 287 |
| 1.3. Proteinquinasas .....                                                            | 288 |
| 1.4. Factores de crecimiento y sus receptores .....                                   | 289 |
| 1.5. Transducción de la señal. Oncogenización<br>en la transducción de la señal ..... | 290 |
| 1.6. Búsqueda de inhibidores de TKs.....                                              | 291 |
| 2. Leucemias. Leucemia Mieloide Crónica .....                                         | 294 |
| 2.1. Introducción .....                                                               | 294 |
| 2.2. Leucemia mieloide crónica: cromosoma Filadelfia (Ph).....                        | 296 |
| 2.3. Buscando inhibidores de BCR-ABL. Antecedentes .....                              | 298 |
| 3. Desarrollo de imatinib (Glivec®).....                                              | 299 |
| 3.1. Buscando un <i>hit</i> .....                                                     | 299 |
| 3.2. Continuando la optimización. Diversidad y selectividad.....                      | 304 |
| 3.3. Alcanzando el objetivo .....                                                     | 308 |
| 3.4. Resistencia al imatinib.....                                                     | 313 |
| 3.5. Análogos <i>me too</i> . Inhibidores de la 2ª generación .....                   | 315 |
| 3.5.1. Dasatinib .....                                                                | 315 |
| 3.5.2. Bosutinib .....                                                                | 316 |
| 3.5.3. Nilotinib .....                                                                | 318 |
| 3.6. Inhibidores de la 3ª generación. Ponatinib .....                                 | 321 |
| 4. Inhibición alostérica.....                                                         | 331 |
| Bibliografía .....                                                                    | 334 |

## CAPÍTULO 8. FÁRMACOS ANTICÁNCEROSOS VECTORIZADOS II.

## INHIBIDORES DE QUINASAS (SMKIS) DE MOLÉCULA PEQUEÑA:

|                                                                                     |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| VECTORIZANDO EGFR .....                                                             | 339 |
| 1. Introducción .....                                                               | 339 |
| 2. Factores de crecimiento y sus receptores. EGF y EGFR.....                        | 342 |
| 3. Primera generación de inhibidores de EGFR.....                                   | 345 |
| 3.1. Gefitinib.....                                                                 | 345 |
| 3.2. Erlotinib.....                                                                 | 350 |
| 3.3. Lapatinib .....                                                                | 351 |
| 3.4. Icotinib.....                                                                  | 352 |
| 3.5. Tucatinib.....                                                                 | 353 |
| 3.6. Relaciones estructura-actividad .....                                          | 354 |
| 4. Segunda generación. Inhibidores irreversibles covalentes.....                    | 354 |
| 4.1. Introducción .....                                                             | 354 |
| 4.2. Hacia los primeros inhibidores irreversibles:<br>confirmando la hipótesis..... | 357 |
| 4.3. Dacomitinib .....                                                              | 359 |
| 4.4. Afatinib.....                                                                  | 361 |
| 4.5. Neratinib .....                                                                | 363 |

|                                                                                                      |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 5. Tercera generación de inhibidores de EGFR .....                                                   | 367 |
| 5.1. Osimertinib (AZD9291) .....                                                                     | 370 |
| 6. Aproximaciones actuales. Otras estrategias de unión covalente: la investigación continúa.....     | 376 |
| 6.1. Inhibidores covalentes reversibles (CRIs).....                                                  | 377 |
| 6.2. Fluoroolefinas .....                                                                            | 381 |
| 6.3. Aminopropanamidas.....                                                                          | 383 |
| 7. Apéndice .....                                                                                    | 383 |
| Bibliografía .....                                                                                   | 386 |
| <br>CAPÍTULO 9. FÁRMACOS ANTICÁNCEROSOS VECTORIZADOS III.                                            |     |
| CONJUGADOS ANTICUERPO/FÁRMACO (ADC) EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER .....                               |     |
| 1. Introducción .....                                                                                | 391 |
| 2. Anticuerpos monoclonales.....                                                                     | 392 |
| 3. Primera generación de conjugados Anticuerpo-Fármaco (ADCs).....                                   | 396 |
| 3.1. Función de enlace.....                                                                          | 397 |
| 3.2. Naturaleza de la unión.....                                                                     | 398 |
| 4. Reevaluación de la situación.....                                                                 | 400 |
| 4.1. Características del fármaco citotóxico .....                                                    | 400 |
| 4.2. El anticuerpo y su antígeno .....                                                               | 401 |
| 4.3. La unión.....                                                                                   | 401 |
| 4.4. Hacia adelante .....                                                                            | 403 |
| 5. Conjugados a través de las lisinas .....                                                          | 404 |
| 5.1. Agentes que actúan sobre los microtúbulos.                                                      |     |
| Anticuerpo-Maytansinoides (MACs) .....                                                               | 404 |
| 5.1.1. Maytansina y derivados funcionalizados.....                                                   | 404 |
| 5.1.2. Síntesis de maytansinoides.....                                                               | 405 |
| 5.1.3. Anticuerpos y derivados funcionalizados de maytansinoides. Síntesis de los ADCs .....         | 408 |
| 5.1.4. Propiedades de los maytansinoides conjugados con anticuerpos (MACs).....                      | 409 |
| 5.1.5. Trastuzumab emtansina. Kadcyla® .....                                                         | 417 |
| 5.2. Anticuerpo-agentes anti-ADN. Calicheamicinas: el caso de gentuzumab-ozogamicina, Mylotarg®..... | 419 |
| 6. Conjugados a través de tioles de cisteínas .....                                                  | 424 |
| 6.1. Auristatinas. El caso de brentuximab vedotin, Adcetris® .....                                   | 424 |
| 6.1.1. Estrategia .....                                                                              | 424 |
| 6.1.2. Agente citotóxico.....                                                                        | 425 |
| 6.1.3. Separador (linker) .....                                                                      | 427 |
| 6.1.4. Anticuerpo .....                                                                              | 428 |
| 6.1.5. Síntesis del conjugado .....                                                                  | 429 |
| 6.1.6. Catabolismo intracelular .....                                                                | 430 |
| 6.2. Otros ADCs conjugados con vedotin .....                                                         | 431 |

|                                                                                             |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 6.3. Las Camptotecinas como agentes citotóxicos<br>para la generación de ADCs .....         | 434 |
| 6.3.1. Introducción .....                                                                   | 434 |
| 6.3.2. Trastuzumab deruxtecan.....                                                          | 437 |
| 6.3.3. Sacituzumab govitecan. Trodelvy®.....                                                | 443 |
| 6.4. Anticuerpo-agentes anti ADN: el caso de loncastuximab<br>tesirina-lpyl, Zylonta® ..... | 452 |
| Bibliografía .....                                                                          | 455 |

## Prólogo

---

Este libro trata sobre Química Farmacéutica desde el punto de vista más genuino de la misma, que es aquel relacionado con la búsqueda, desarrollo, invención, de nuevos fármacos. Los autores, profesores del Departamento de Química Orgánica y Farmacéutica de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Sevilla, cuentan con amplia experiencia en la enseñanza de esta materia, propia de los planes de estudio del Grado en Farmacia y también incluida en diferentes másteres relacionados con la Farmacia, la Química, la Biomedicina y la Biología, y han dedicado a la misma gran parte de su esfuerzo investigador.

Aunque en los últimos años se ha desarrollado un gran esfuerzo teórico de conceptualización del desarrollo de las estrategias racionales para el desarrollo de nuevos fármacos, ideas que suelen presentarse en la primera parte de los temarios dedicados a la Química Farmacéutica en los planes de estudios, la propia idiosincrasia de la materia hace difícil su presentación como un bloque teórico monolítico. Efectivamente, la diferencia que presentan las dianas, las zonas moleculares con las que interaccionan los fármacos, en cuanto a su localización biológica, su accesibilidad, su mayor o menor ubicuidad, el hecho de que sean de microorganismos o no, su estructura funcional concreta, su topografía, su facilidad para el desarrollo de test biológicos técnicamente viables, etc., por un lado; y la diferencia estructural, en cuanto a complejidad molecular, estereoquímica, procedencia y facilidad de disponibilidad de los fármacos hace que, aun aplicando técnicas de búsquedas de nuevos fármacos racionales y generales, la investigación concreta en cada grupo de fármacos presente características peculiares que, en ocasiones, son difíciles de encuadrar en un punto de vista general. Por estas razones, los autores consideramos que tiene un gran valor pedagógico la presentación del desarrollo de nuevas líneas de fármacos, tal como los grupos investigadores lo han pensado y llevado a cabo en la práctica, deducido

a través de las publicaciones de los diferentes grupos de investigación. Estos grupos son multidisciplinarios, pertenecientes a la industria farmacéutica y a organismos públicos de investigación, fundamentalmente del ámbito universitario, y a menudo interaccionan unos con otros situados en lugares geográficos diferentes. Esto da personalidad al desarrollo de cada línea concreta, ofreciendo gran cantidad de matices y enriqueciendo el valor pedagógico del conjunto.

Se presenta en este libro una selección limitada de ejemplos de desarrollo de nuevos fármacos. Los temas han sido escogidos intentando cubrir las diferentes características que puedan presentar las dianas farmacológicas, los diferentes retos que cada una supone, los diferentes tipos de estructura que los fármacos presentan y el interés de las propias líneas de investigación. Se ha hecho especial hincapié en el desarrollo de antivirales y de las nuevas estrategias que se utilizan para el desarrollo de agentes anticancerosos más seguros y selectivos que los quimioterápicos clásicos. Ambas líneas emergen en investigaciones desarrolladas fundamentalmente en las últimas décadas del siglo XX, y están actualmente en pleno apogeo.

Esta obra está dirigida a estudiantes del grado y máster en Farmacia y, más allá de este objetivo primordial, pensamos que es interesante para los científicos especialistas en el área y, en general, profesionales interesados en la ciencia y el arte del descubrimiento y desarrollo de fármacos modernos. Se trata de una apasionante área de la ciencia, de gran interés investigador, sanitario, económico... En definitiva, de gran repercusión social y que presenta una gran demanda de conocimiento e información incluso a nivel de divulgación.

Los autores agradecen al Prof. Dr. D. José Luis Espartero Sánchez, segundo doctorando del coordinador de este libro y compañero del Departamento, su exhaustiva labor de corrección del manuscrito, así como sus valiosas sugerencias y aportaciones, que lo han enriquecido.

Asimismo, los autores agradecen al Dr. D. Francisco José Ruiz Rodríguez, primer doctorando del coordinador de este libro, la sugerente y artística ilustración que da vida a la portada del mismo. Le ha puesto cara a este trabajo.

Sevilla, 26 de octubre de 2024

# 1

---

## El sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (RAAS)

---

### 1. INTRODUCCIÓN

El sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (RAAS) es un importante regulador de la presión sanguínea y de la homeostasis fluido/electrolitos, y la historia de su descubrimiento y conocimiento de su importancia fisiológica, cuyo desajuste se proyecta en la génesis de diferentes estados patológicos, puede rastrearse hasta el siglo XIX. Realmente, el RAAS ha sido implicado en la patogénesis de la hipertensión, el fallo congestivo del corazón y la insuficiencia renal crónica<sup>1</sup>.

De forma más simple, el RAAS se activa a través de una sucesión catalítica en la que los sustratos son siempre péptidos, y que convierte al angiotensinógeno (inactivo), con el concurso de la enzima proteolítica renina, en angiotensina I (inactivo), que finalmente, a través de otra reacción enzimática, es convertido en el péptido activo, la angiotensina II, la cual desencadena la(s) respuesta(s) fisiológica(s). El sistema repercute en otros a los que está conectado, entre los que destaca la activación del quinínogeno a bradiquinina, un potente vasodilatador, y la posterior inactivación de este último (fig. 1). El llegar a conocer las relaciones precisas entre todos estos importantes compuestos ha sido una labor de diferentes grupos de investigación públicos y privados, desarrollada fundamentalmente a lo largo de la segunda mitad del siglo XX, sobre todo en proyectos relacionados con la enzima convertidora de angiotensina I en angiotensina II (ECA, acrónimo inglés: ACE), y que ha supuesto la introducción en clínica de un importante arsenal terapéutico para tratar la hipertensión.

La representación esquemática del sistema RAAS se muestra en la figura 2<sup>1c</sup>.

Las dos enzimas claves, la renina y la ECA, pertenecen al importante grupo de las proteasas. Las proteasas específicamente hidrolizan enlaces

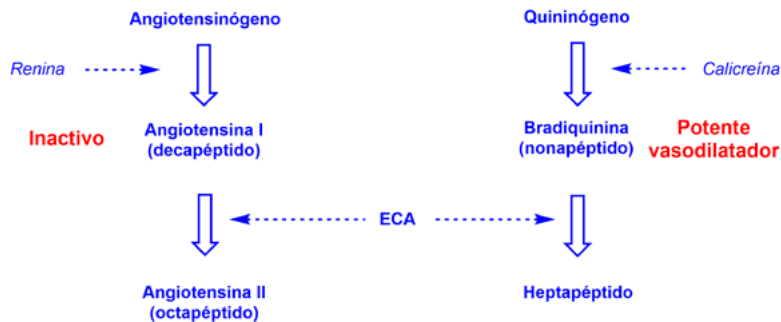


Figura 1. Esquema de las relaciones en el sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (RAAS)

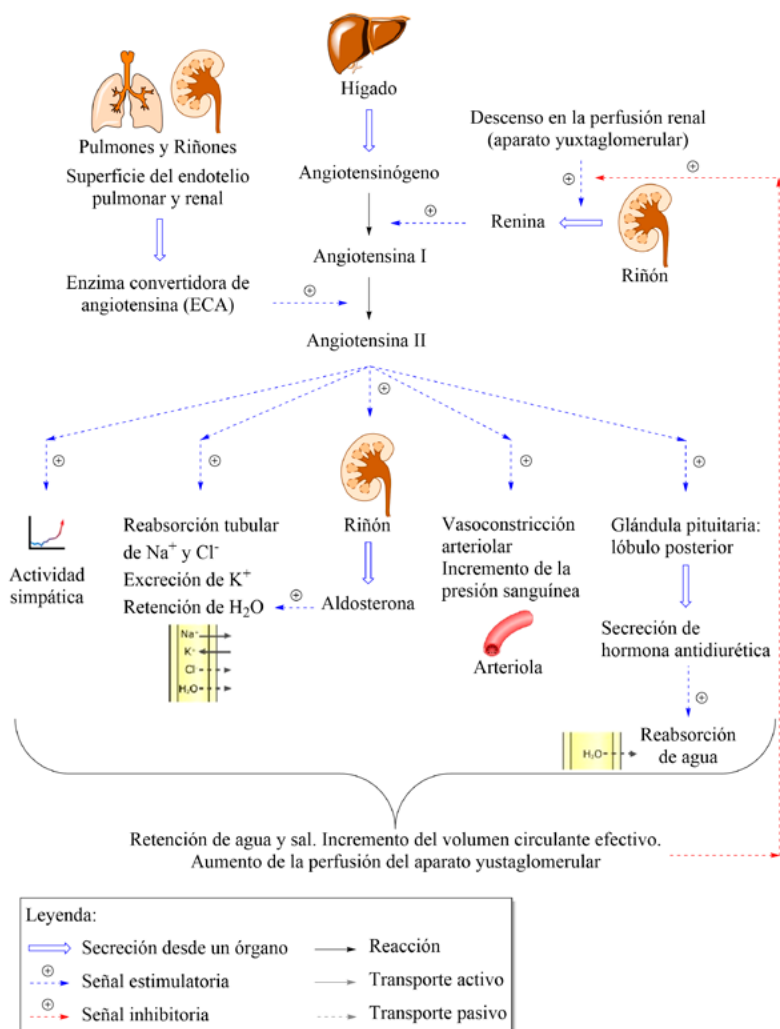


Figura 2. Esquema del RAAS, adaptado de ref. 1c

peptídicos, bien situados en los extremos, exopeptidasas (*N* o Carboxipeptidasas), o bien situados en el centro, las endopeptidasas. Su relevante papel primario en la degradación de las proteínas, propio de la digestión de los alimentos, y en el reciclaje de proteínas intracelular, no dejó apreciar otras importantes funciones de las proteasas. Actualmente es sabido que la hidrólisis precisa de determinados enlaces peptídicos que las proteasas llevan a cabo, y supone un medio muy sutil de regulación de numerosos procesos claves de la homeostasis fisiológica y, por ello, actualmente están en el centro de la investigación como dianas para el desarrollo de nuevos fármacos, como es el caso que se presenta en este tema. El esquema del modelo de interacción de una proteasa con su proteína sustrato y la simbología que se usa se muestra en la figura 3<sup>2</sup>.

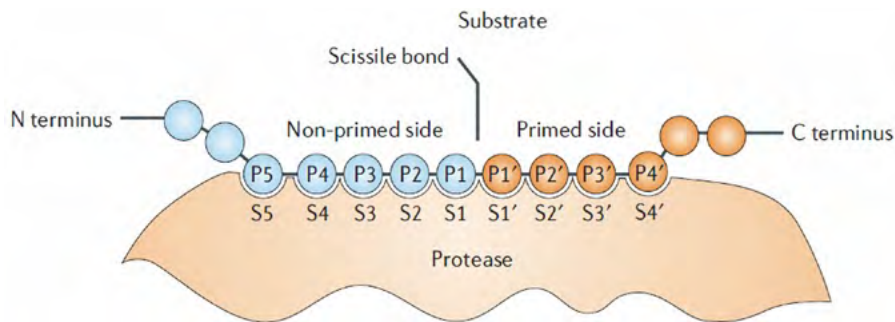


Figura 3. Modelo de interacción de una proteasa con su sustrato, adaptado de ref. 2

Cada residuo de aminoácido que se aloja en el sitio activo de la enzima se acomoda en un hueco de la superficie de la proteasa que se denomina subsitio. A partir de donde se alojan los residuos correspondientes al enlace que se rompe, los subsitos se denominan S1 a Sn hacia el extremo *N*-terminal y S1' a Sn' hacia el extremo carboxílico terminal. Igual criterio se sigue para los residuos, a los que se denominan P. La estructura del sitio activo de la proteasa selecciona a los residuos que pueden alojarse en él, determinando la especificidad del mismo.

Actualmente, existen numerosos fármacos que actúan a través de la inhibición de proteasas. Su espectro terapéutico incluye antihipertensivos, antivirales, anticoagulantes, enfermedades respiratorias, pancreatitis, cáncer, etc.

Asumiendo el papel clave que la renina y la ECA tienen como proteasas, y examinando el esquema del eje del RAAS desde nuestro conocimiento actual, es fácil comprender que existen tres pasos candidatos claros a ser considerados dianas para controlar la hipertensión, tal como se recoge en la figura 4.

1. En primer lugar, la conversión del angiotensinógeno, una glicoproteína de 452 aminoácidos, a angiotensina I, un decapeptido inactivo. Catalizada por la renina, se trata de buscar inhibidores de esta enzima.

2. La conversión de la angiotensina I (Ang I) en angiotensina II (Ang II), octapéptido activo, catalizada por la enzima convertidora de angiotensina, ECA; el objetivo es la búsqueda de inhibidores de la misma.
3. La propia actividad de la Ang II mediante la búsqueda de *antagonistas* de la misma, que ocupen el sitio activo de su receptor y lo bloqueen.



Figura 4. Dianas en el eje RAAS para la búsqueda de antihipertensivos

Este es el esquema que vamos a seguir, aunque no ha sido el orden histórico temporal principal que ha seguido la investigación. Las estructuras de las angiotensinas, que van a jugar un papel importante en esta historia, aparecen en la figura 5.

## 2. INHIBIDORES DE LA RENINA

Es un campo muy actual que solo ha introducido en clínica, hasta ahora, una sustancia, aunque hay varias que están sometidas a ensayos clínicos. Es de destacar que las estructuras basadas en péptidos no han dado buenos resultados, principalmente por la poca biodisponibilidad que este tipo de estructuras impone.

En su estado de reposo, la enzima se une fuertemente a un fragmento peptídico, llamado prosegmento; el conjunto forma un complejo llamado pro-renina. El prosegmento estabiliza a la renina en una conformación inactiva porque interacciona fuertemente con el resto de la cadena de la misma, impidiendo su despliegue y liberalización<sup>3</sup>. El paso inicial fue identificar el prosegmento de la pro-renina. Para que la renina alcance su capacidad catalítica la pro-renina debe unirse al denominado receptor dimérico de la misma (RPR). Este enlace comienza a través de fuertes interacciones con el prosegmento de la pro-renina, que hace que se despliegue y se convierta en funcionalmente activa (renina funcional) para la actividad catalítica, que consiste en convertir el angiotensinógeno (AGT) en Ang I. La Ang I es convertida en Ang II por el ECA y, finalmente, la Ang II interacciona con sus receptores (AT1R) tal como se indica en la figura 6<sup>3b</sup>.

Esta interacción tan fuerte, que mantiene a la prorenina en su forma inactiva, dio la idea para el diseño de los primeros inhibidores peptídicos de la

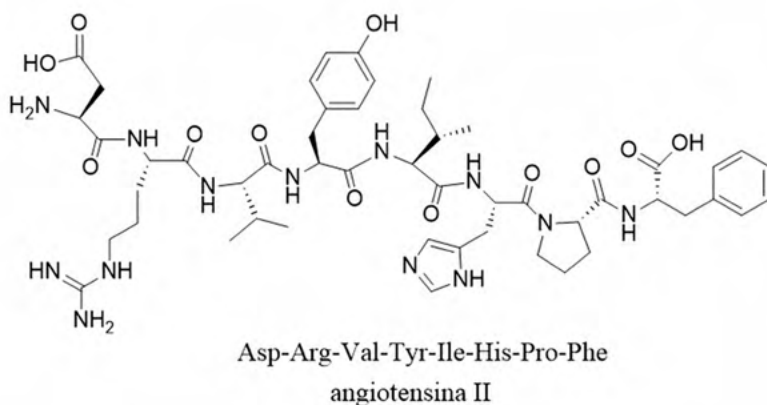
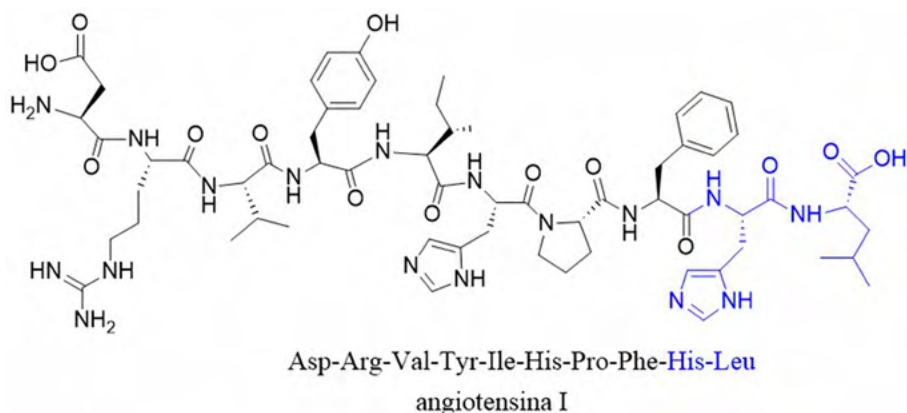


Figura 5. Estructuras de angiotensina I y angiotensina II

renina: moléculas que se unieran a la región a la que se une el prosegmento manteniendo la conformación inactiva no reconocible por RPR e impidiendo la unión de la propia prorreina al angiotensinógeno; esto fue verificado al sintetizar péptidos derivados del propio prosegmento y probar su capacidad inhibitoria<sup>4,5</sup>. Sin embargo, el efecto inhibitorio de estos péptidos es demasiado pequeño para siquiera considerarlos compuestos líderes<sup>3c</sup>.

Es sabido que la parte del angiotensinógeno que va a dar la angiotensina I y que, por tanto, es reconocida por la renina es su extremo *N*-terminal; el enlace que se hidroliza es Leu10-Val11 (fig. 7), ambos residuos hidrófobos; por eso, el segundo grupo importante de inhibidores de la renina de naturaleza peptídica son análogos de la secuencia amino terminal del angiotensinógeno que contienen el sitio de ruptura catalizado por la renina<sup>3c,4</sup>. Se consiguieron compuestos activos, pero no alcanzaron el uso clínico por problemas de escasa biodisponibilidad cuando se administraron oralmente.

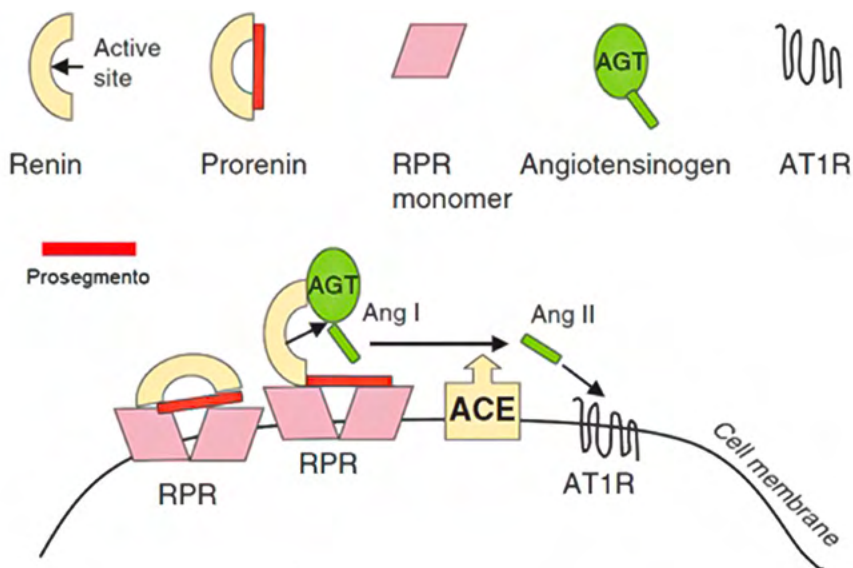


Figura 6. Activación de la renina, adaptado de ref. 3b

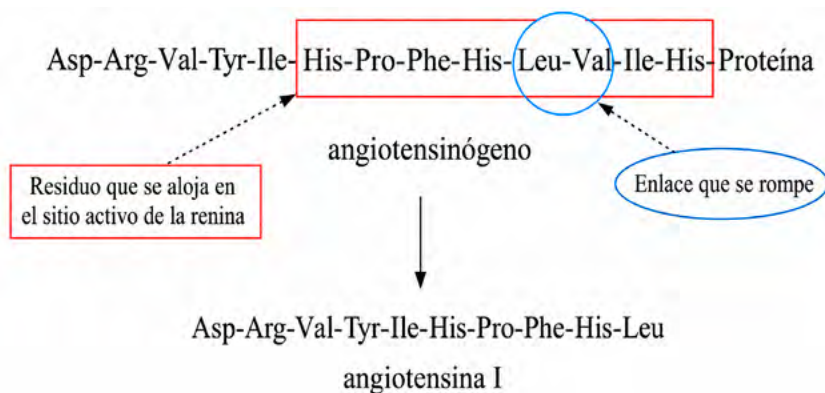


Figura 7. Residuo del angiotensinógeno sustrato de la renina

La búsqueda de inhibidores ha seguido centrándose, en tercer lugar, en el diseño de análogos del estado de transición. Esto se debió, principalmente, al conocimiento temprano del carácter inhibitorio que la pepstatina ejerce sobre la capacidad catalítica de las aspartil proteasas, proteasas que usan un residuo de ácido aspártico en su mecanismo de catálisis, y teniendo en cuenta que la renina es una aspartilproteasa. Dicho péptido (la pepstatina, fig. 8) incluye en su parte central un residuo de estatina, un  $\gamma$ -aminoácido cuya estructura se asemeja precisamente al estado de transición de una reacción de hidrólisis peptídica lo que justifica su carácter de potente inhibidor de las aspartilproteasas.

La pepstatina contiene dos residuos de estatina insertos en un esqueleto peptídico que se caracteriza por su carácter hidrófobo y por su capacidad de enlace e inhibición de la renina hechos que se tuvieron en cuenta para diseñar inhibidores no peptídicos.

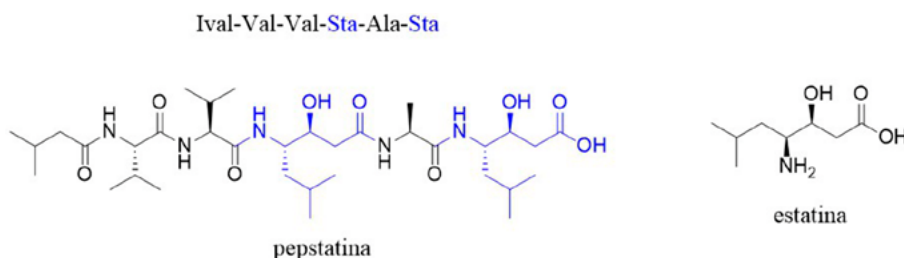


Figura 8. Estructuras de la pepstatina y estatina

La estatina central mimetiza el estado de transición y los residuos hidrófobos refuerzan la interacción, tal como se aprecia en la figura 9.

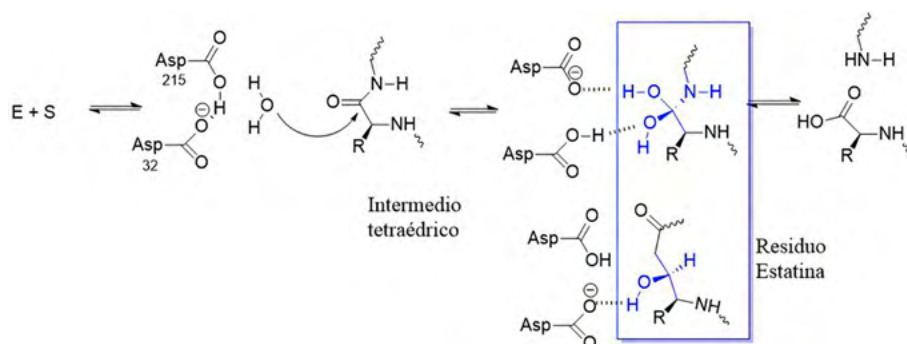


Figura 9. Esquema del mecanismo catalítico y del papel inhibitorio en la renina

Aun siendo la pepstatina un potente inhibidor de las aspartilproteasas, la inhibición sobre la renina es débil. Los primeros derivados sintéticos intentaron potenciar esta capacidad inhibitoria, aumentando la cadena peptídica de la pepstatina y asemejándola a la fracción que se une al sitio activo del angiotensinógeno; por ejemplo, el compuesto CGP29287, cuya secuencia se presenta en la figura 10.

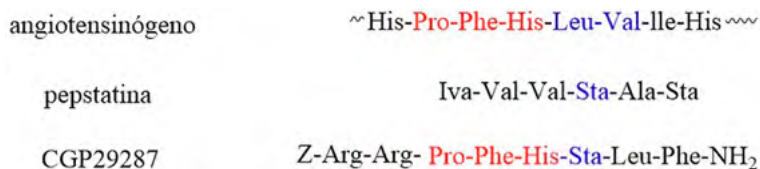


Figura 10. Secuencia de CGP29287

El compuesto CGP29287, desarrollado por Ciba-Geigy, es 2000 veces más potente ( $IC_{50}$  20 nM) que la propia pepstatina<sup>3c,3d</sup>. Sin embargo, la naturaleza peptídica de estos compuestos fue un obstáculo insalvable para su uso clínico.

La solución se puede alcanzar a través de la búsqueda de peptidomiméticos que mantengan ese motivo central de analogía con la estatina, manteniendo la similitud con el intermedio tetraédrico, pero con mejor capacidad de enlace y biodisponibilidad cuando se administra por vía oral. El camino ha sido largo y con escaso éxito final. Hay varias moléculas en ensayos clínicos, pero en la actualidad solo hay una molécula inhibidora de la renina, de naturaleza no peptídica y de uso oral, aprobada por la FDA (2007) para su uso como antihipertensivo<sup>3b</sup>. Se trata del aliskiren (Rasilez®), desarrollado por Novartis y Speedel (fig. 11).

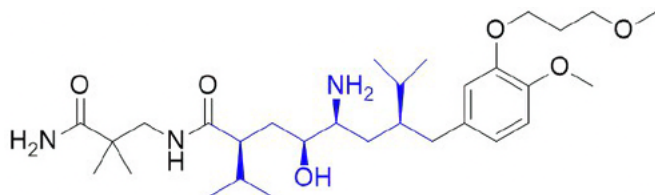


Figura 11. Estructura del aliskiren

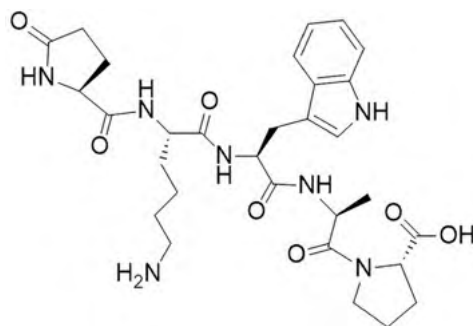
### 3. INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA

#### 3.1. Introducción

La historia del descubrimiento del captopril, el primer inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) introducido en clínica, está bien documentada, aunque hay discrepancias menores en cuanto al papel preciso jugado por los diferentes protagonistas<sup>6</sup>. Un buen punto de arranque puede ser los descubrimientos de Sergio Ferreira (Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, U.S.P. Ribeirao Prito, E.S. Paulo, Brasil) sobre el efecto potenciador de la bradiquinina (BPF), de extractos procedentes del veneno de la víbora de origen brasileño *Bothrops jararacá*<sup>7</sup>. Ferreira aisló nueve péptidos del veneno de la serpiente, determinó sus estructuras y sintetizó uno de ellos<sup>8</sup>, conocido como BPP<sub>5a</sub> (fig. 12).

Posteriormente, este extracto, BPF, a instancias de J.R. Vane del *Royal College of Surgeons* (Londres) con el que Ferreira realizó un postdoctorado, se probó frente a la enzima convertidora de angiotensina (ECA), exhibiendo un potente carácter inhibidor de la misma<sup>6a,9</sup>. Desde ese momento, J.R. Vane, que fue galardonado con el Premio Nobel de Medicina en 1982 “por sus descubrimientos relacionados con las prostaglandinas y sustancias biológicamente activas relacionadas”, se convirtió en un decidido impulsor, en el seno de la empresa E. R. Squibb and Sons (desde 1989 integrada en Bristol Myers Squibb, BMS), de la que era consultor, de la investigación sobre la

búsqueda de inhibidores de la ECA para el tratamiento en clínica de la hipertensión esencial<sup>6a</sup>.



*pyroGlu-Lis-Trp-Ala-Pro*

Figura 12. Estructura del pentapéptido BPP<sub>5a</sub>

En Squibb, la investigación se nucleó, inicialmente en torno al químico orgánico de origen argentino Miguel Ondetti y al farmacólogo norteamericano David Cushman, en colaboración con Bernard Rubin, clave en el diseño de tests biológicos para medir la capacidad inhibitoria sobre la ECA de las sustancias sintetizadas. Ondetti y Cushman fueron distinguidos por la ACS con el premio Heroes of Chemistry en el año 2000, por “su descubrimiento del Capoten®”. Sus primeras contribuciones relevantes fueron el fraccionamiento del veneno de la serpiente del que aislaron seis péptidos más largos de los aislados previamente por Ferreira, determinaron sus estructuras, los sintetizaron y midieron su capacidad inhibitoria sobre la ECA. El más potente de todos estos péptidos es un nonapéptido muy estable, SQ 20881, idéntico a uno de los péptidos de Ferreira<sup>10,11</sup>; posteriormente se le dio el nombre de teprotide, que refleja la existencia de cuatro residuos de prolina en su estructura lo que contribuye a su estabilidad.

Toda esta investigación condujo al conocimiento, entre otras cosas, de que tanto la angiotensina I como la bradiquinina son sustratos de lo que desde el principio se había denominado ECA. Por otra parte, de esta misma investigación surge el citado teprotide, SQ 20881 (fig. 13), que muestra una efectiva capacidad inhibitoria de la ECA que conduce a la bajada de la presión arterial, como el primer antihipertensivo que funciona a través de la inhibición de la ECA; pronto se demostró a través de ensayos clínicos su eficacia al bajar la tensión arterial en pacientes que exhibían hipertensión maligna, o la más común, hipertensión esencial.

Sin embargo el teprotide presenta importantes limitaciones, no por sabidas y esperadas, menos importantes, entre las que destaca su escasez, carestía de su síntesis y, destacadamente, su falta de actividad al administrarlo oralmente, gráficamente expresado en estos términos: “aunque la ruta de administración parenteral es satisfactoria para los fines de la víbora,

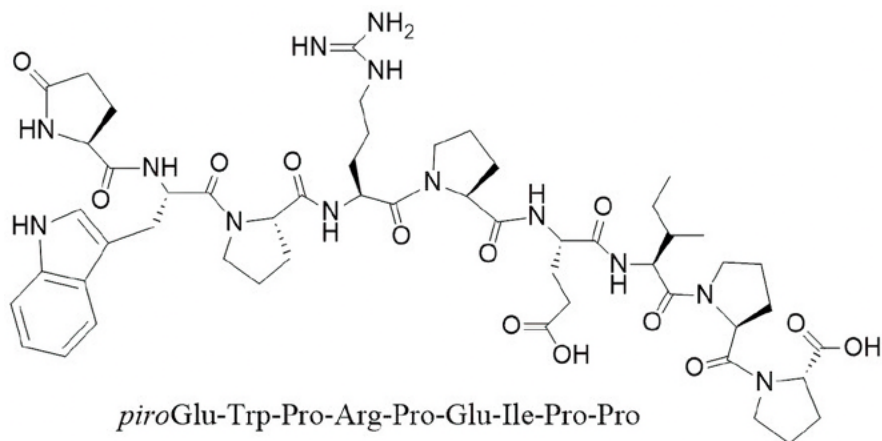


Figura 13. Estructura del teprotide, SQ 20881

representa una limitación severa para el uso de los péptidos de la serpiente, como el teprotide, como fármacos antihipertensivos”<sup>12</sup>.

Se inicia así el largo camino, en el seno de Squibb, para mejorar la potencia, pero sobre todo la asequibilidad y propiedades farmacocinéticas del teprotide. El primer paso lo constituyó el estudio de SAR de estos péptidos con el fin de encontrar moléculas más simples, más estables y con buena potencia; para ello se sintetizaron numerosos péptidos tomando como modelo el pentapéptido BPP<sub>5a</sub> y el propio teprotide<sup>13</sup>.

Los principales datos y conclusiones que se extrajeron de este estudio y cuya existencia planeó a lo largo de toda la investigación fueron:

1. La unión de los péptidos del veneno a la ECA es del orden de  $10^2$  a  $10^3$  más fuerte que la mayoría de los sustratos de la enzima.
2. El ácido carboxílico terminal es imprescindible. No se puede eliminar, ni convertir en éster o amida.
3. La capacidad de estos péptidos para convertirse en sustratos de la ECA reside en el residuo tripeptídico C-terminal, al que denominan “porción competitiva”, si bien los residuos del extremo N-terminal pueden fortalecer las interacciones.
4. El cambio en el pentapéptido del residuo de triptófano por fenilalanina, mantiene la capacidad inhibitoria, pero aumenta su estabilidad (fig. 14).
5. En los análogos sintéticos del teprotide, la penúltima prolina no es el residuo óptimo para la potencia inhibitoria. Su sustitución mejora la capacidad de inhibición, sobre todo si se cambia por alanina, aminoácido que ocupa esa posición en el pentapéptido aislado y sintetizado por Ferrera, BPP<sub>5a</sub>.

Combinando simplicidad estructural, potencia y estabilidad se puede, en esta primera etapa de búsqueda de inhibidores peptídicos de la ECA, señalar

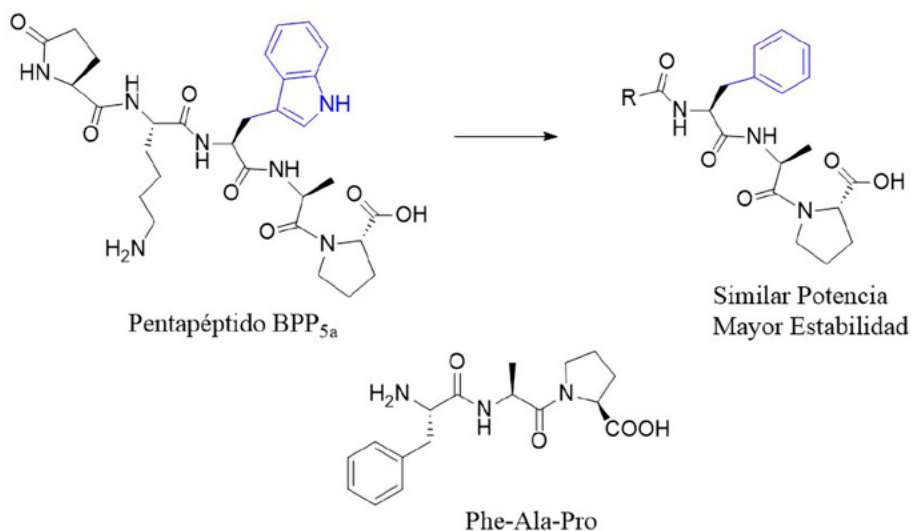


Figura 14. Relaciones estructura /actividad en los péptidos

como esqueleto seleccionable el tripéptido derivado de la estructura general antes comentada, Phe-Ala-Pro, cuyo conjunto de rasgos estructurales están destinados a jugar un papel importante en nuestra historia (fig. 14).

Antes de seguir, es interesante comentar brevemente sobre el posible origen de la inhibición que estos péptidos ejercen sobre la capacidad enzimática de la ECA. Es decir, interrogarnos sobre el hecho de que son péptidos, encajan en el sitio activo, pero no sufren el proceso hidrolítico. Para eso debemos analizar sus semejanzas y diferencias estructurales, considerando únicamente los residuos tripeptídicos terminales y el tripéptido de referencia (fig. 15).

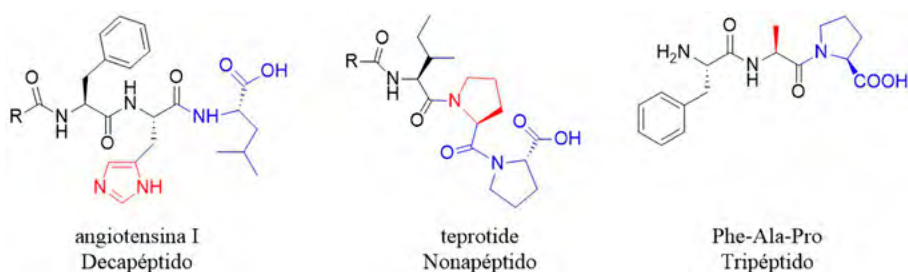


Figura 15. Estructuras de los residuos tripeptídicos terminales con capacidad-inhibitoria

Los péptidos inhibidores portan un residuo de prolina en su extremo terminal. La importancia de este hecho se ha corroborado también en el campo de los análogos sintéticos. Es decir, la última prolina refuerza la interacción.

Es plausible pensar que su sistema rígido favorezca la interacción hidrófoba que ya presenta el sustrato natural, angiotensina I, con su último residuo de leucina. Ya hemos comentado que la fenilalanina antepenúltima favorece la interacción (la tiene el propio sustrato natural) y la estabilidad, lo que hace que la fortaleza de la interacción sea fácil de entender. Por otra parte, la cuestión de que estos péptidos que se unen bien no sean sustratos, esto es, que no se hidrolicen por la enzima, tiene que ver con el importante cambio del penúltimo residuo, cuyo enlace con el antepenúltimo es el que sufre la hidrólisis. Efectivamente, la ECA es una enzima muy específica y el cambio de una histidina (residuo aromático funcionalizado) por prolina (teprotide) o por alanina (ambos residuos alifáticos, que confiere al tripéptido una mayor estabilidad aun), dificulta, hasta hacer inviable en el tiempo catalítico, el proceso hidrolítico.

### 3.2. Captopril

La estabilidad de la que se habla hace referencia a su comportamiento en el sitio activo de la enzima, no frente a la sucesión de condiciones a las que se enfrenta la molécula cuando se administra por vía oral, lo que explica la pobre farmacocinética que estos péptidos, en general, presentan. Pero la segunda etapa, esto es la subsiguiente modificación para obtener análogos no peptídicos de este tripéptido más estables oralmente, no llevó a ningún resultado realmente práctico, a pesar de que en Squibb se sintetizaron más de 2000 compuestos. Este resultado es algo sorprendente considerándolo *a posteriori*, teniendo en cuenta el resultado final de esta investigación y la similitud tan estrecha que tienen, en general, los compuestos que finalmente resultaron exitosos con el tripéptido citado. Esto pone de relieve que el camino hacia un fármaco completamente nuevo es difícil y que, aunque a veces parezca que se va hacia atrás, no es evidente que se puedan saltar etapas que, al final, suponen una comprensión más profunda del problema. Además, el esfuerzo sintético, y su necesidad de verificar las actividades condujo a la optimización de los tests biológicos de inhibición desarrollados por B. Rubin en Squibb<sup>14</sup>, que facilitaron la investigación posterior.

En el desarrollo de esta historia es importante el establecimiento temprano de la relación de la ECA con las carboxipeptidasas, concretamente con la carboxipeptidasa A. Las carboxipeptidasas, como ya se ha comentado, son enzimas del grupo de las peptidasas o proteasas (proteolíticas) capaces de hidrolizar un enlace peptídico situado en el extremo carboxi-terminal de una proteína o polipéptido, liberando de esta forma el último aminoácido, el situado al final de la cadena en su extremo carboxílico (fig. 16). Por esa razón se llaman exopeptidasas para diferenciarlas de las endopeptidasas que catalizan la hidrólisis de enlaces peptídicos situados en la zona central de las cadenas peptídicas. La carboxipeptidasa A es una metaloproteína en la que el  $Zn^{2+}$  juega un papel esencial en su actividad enzimática<sup>15</sup>; su estructura es de las pocas que había sido ya determinada por cristalografía de rayos X en los años 70 del siglo pasado y su conocimiento fue clave en el desarrollo de

esta investigación sobre la comprensión de la ECA y la explotación de esta vía bioquímica para el desarrollo de nuevos agentes antihipertensivos<sup>16</sup>.

El equipo de Squibb concibe la idea, expresada explícitamente en sus publicaciones (ver por ejemplo la ref. 16), del parentesco funcional de la carboxipeptidasa y la ECA (fig. 16). Así, textualmente: “Nuestros estudios sobre las propiedades de la ECA sugieren que podía tratarse de una clase muy similar de exopeptidasa, aunque el centro catalítico haya evolucionado para efectuar la hidrólisis del penúltimo enlace peptídico, liberando un producto con estructura de dipéptido”.

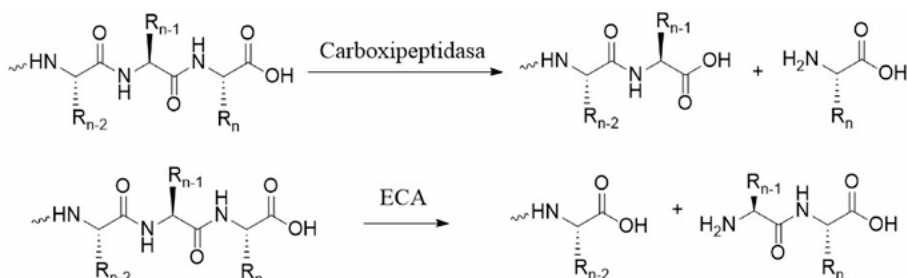


Figura 16. Relación entre la actividad catalítica de las carboxipeptidasas y ECA

Por tanto, dentro de su estrategia general, aplican los conocimientos ya adquiridos sobre la carboxipeptidasa en particular, a la ECA, y por esa razón, tienen en mente el modelo de interacción entre las peptidasas en general y las exopeptidasas en particular y sus sustratos propuestos por I. Schechter y A. Berger. Este modelo, es todavía hoy el comúnmente aceptado<sup>17a</sup>, del que deriva el modelo general expuesto al principio y del que se han hecho muchas adaptaciones y del que aquí, para recordarlo, presentamos una figura distinta (fig. 17)<sup>17b</sup>.

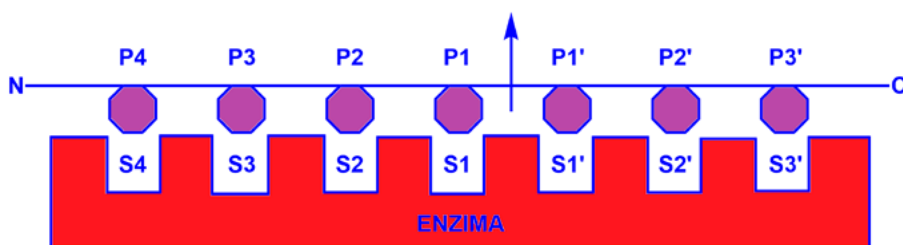


Figura 17. Modelo de interacción de una proteasa con su sustrato, adaptado de ref. 17b

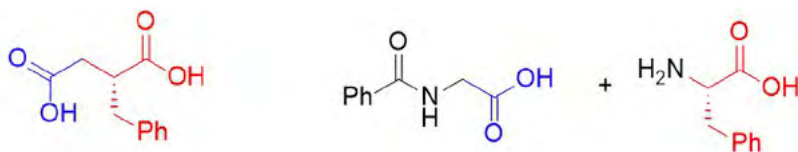
Como vimos, según el modelo, los residuos de los aminoácidos del sustrato que se hidroliza que se alojan en el centro activo de la enzima (P) lo hacen en subsitos o bolsillos (S) capaces, a su vez, de alojar un único residuo.

Los requisitos de especificidad P/S en cada peptidasa justifica la versatilidad de las mismas. Tanto P como S se numeran a partir del enlace que se hidroliza en ambos sentidos, hacia el extremo *N*-terminal, *n*, y hacia el extremo carboxílico, *n'*. Este es el esquema general, pero en las carboxipeptidasas, lógicamente solo hay un subsitio S1' y un residuo P1', situación que en la ECA llega a dos. Considerando probado su carácter de metaloproteína ( $Zn^{2+}$ ) y, análogamente a las carboxipeptidasas, proponen un papel relevante para el carboxilo terminal al formar esta una interacción clave con un residuo de arginina.

En este estado de la cuestión, aparecen dos publicaciones de L. D. Byers y R. Wolfenden del Departamento de Bioquímica de la Universidad de Carolina del Norte, que cambian radicalmente el curso de la investigación<sup>18,19</sup> en el seno del grupo de Squibb.

En ellas se presenta al ácido bencilsuccínico (fig. 18), como potente inhibidor de la carboxipeptidasa A, siendo el enantiómero *R* diez veces más potente que el *S*. Otras modificaciones conducen a la disminución o pérdida de la capacidad inhibitoria. La potencia de enlace a la enzima que exhibe el eutómero es muy superior que la de algunos péptidos que son sustratos de la propia enzima.

Los autores justifican la potencia inhibitoria del ácido (*R*)-bencilsuccínico sobre la carboxipeptidasa A por considerarlo un *biprodukt analog*, análogo doble de los dos productos, esto es, una única molécula sencilla que mimetiza las interacciones características de los dos productos de la reacción catalizada por la carboxipeptidasa: la mayor parte de la estructura es análogo de un aminoácido aromático y el otro grupo carboxilo es análogo de la correspondiente función carboxílica del segundo producto de la reacción. La importancia de los dos carboxilos libres queda patente a partir de este momento. En este sentido, los autores precisan que la enzima (carboxipeptidasa A) exhibe una afinidad por el ácido (*R*)-bencilsuccínico comparable a la afinidad combinada de pares de compuestos de estructura similar, como el ácido hipúrico y la L-fenilalanina (fig. 18).



Ácido (*R*)-2-bencilsuccínico

Figura 18. El ácido bencilsuccínico como *biprodukt analog*, análogo doble de los dos productos de la reacción enzimática

El resultado neto es una interacción más fuerte que bloquea a la enzima porque, además, el succínico, como sustrato no es hidrolizable. Utilizando términos propios de la Química Farmacéutica, se ha obtenido un análogo por cambio del grupo NH del enlace peptídico terminal por un isómero clásico,

el grupo metileno, que no participa en la reacción que la enzima cataliza. Lo que representa esta molécula para la carboxipeptidasa, por su fuerte afinidad e imposibilidad de hidrólisis, se proyectará en la investigación sobre los inhibidores de la ECA.

Realmente, estos trabajos impulsaron al grupo de Squibb, cuyos componentes recuerdan con precisión el principio de la tarde del miércoles 13 de marzo de 1974 como el momento de la reunión clave que mantuvieron para discutirlos y que fue decisiva en el devenir de la investigación<sup>6e</sup>. El grupo, que considera verificada su hipótesis inicial<sup>20,21</sup> de que la ECA, al igual que la carboxipeptidasa A contiene  $\text{Zn}^{2+}$  que es crucial para su actividad catalítica<sup>15</sup>, y con el conocimiento que sucintamente hemos presentado aquí, relanza la investigación basándose en una serie de consideraciones entre las que destacan las siguientes<sup>16,20,22</sup>:

1. Proponen por primera vez un modelo de sitio activo para la ECA similar al de la carboxipeptidasa, pero teniendo en cuenta el hecho diferencial antes citado, considerando que la ECA podría haber evolucionado a partir de las carboxipeptidasas para acomodar un residuo dipeptídico en vez del único aminoácido como el grupo saliente de la reacción de hidrólisis que cataliza.
2. Asumen, en líneas generales, las conclusiones de los trabajos citados acerca de la mayor capacidad de enlace del bencilsuccínico sobre el sustrato natural al sitio activo de la carboxipeptidasa, pero resaltan el papel del otro grupo carboxilo del ácido succínico, al que hacen responsable de una fuerte interacción con el catión  $\text{Zn}^{2+}$  que la amida del enlace peptídico no puede mantener. En todo momento, en Squibbs se le da una importancia decisiva a la interacción con el ion  $\text{Zn}^{2+}$ , de manera que su consideración dirige la investigación, que se centra sustancialmente en incorporar ligandos para ese átomo de  $\text{Zn}^{2+}$  y que finalmente llega a buen puerto. Como suele ocurrir en Química Farmacéutica, esto supone una toma de decisiones que abandona otras líneas que también pueden ser exitosas.
3. Como consecuencia de todo ello, se plantean la síntesis de nuevos posibles inhibidores no peptídicos, tomando como modelo el bencilsuccínico, inhibidor potente de la carboxipeptidasa, pero uniéndole un resto de prolina para mimetizar los sustratos peptídicos ya conocidos, colocando así el enlace no hidrolizable y el resto ácido coordinable con el  $\text{Zn}^{2+}$  en el penúltimo residuo, en consonancia con el modelo de interacción por ellos propuesto que se presenta en la figura 19<sup>20</sup>.

El grupo, en un trabajo de recopilación posterior<sup>6e</sup>, hace la siguiente consideración textual: “El ácido bencilsuccínico es un análogo del aminoácido fenilalanina, que como aminoácido terminal de un sustrato peptídico o como producto, se enlaza muy eficazmente al sitio activo de la carboxipeptidasa A. Dado que nosotros necesitábamos de un dipéptido que se enlazara efectivamente al ECA, Ala-Pro era la elección obvia a partir de nuestros

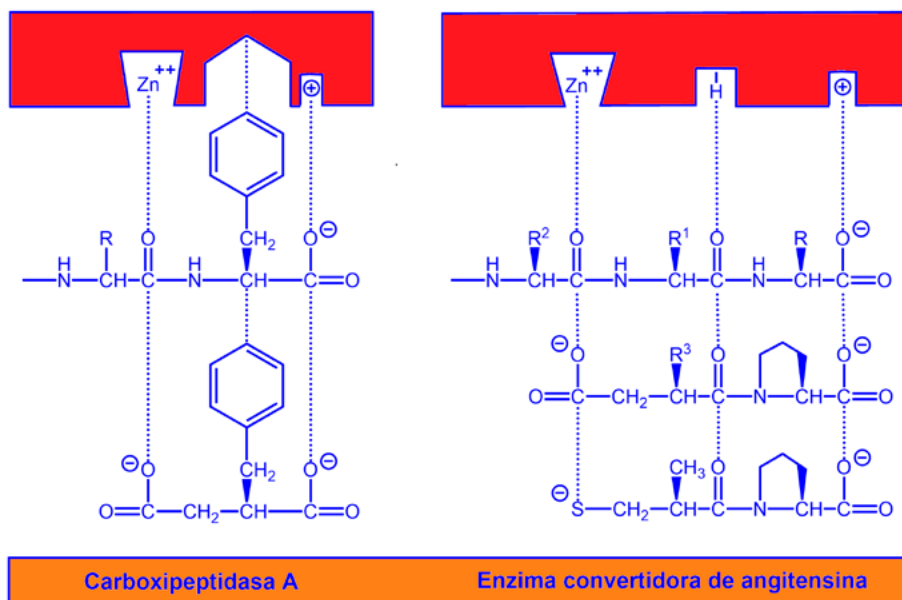


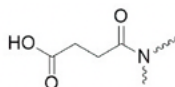
Figura 19. Representación esquemática de la interacción de las dos enzimas con sus sustratos, adaptada de ref. 20

estudios con los péptidos de *Bothrops jararaca*. El compuesto que surge a partir de tales deliberaciones es D-2-metilsuccinil-L-prolina, aunque nosotros decidimos hacer primero la molécula más simple, succinil-L-prolina, un análogo del dipéptido Gly-Pro". Y añaden: "Desde este momento original del 13 de marzo de 1974, solo pasó un año y medio de la primera síntesis del captopril".

En el modelo propuesto, el carboxilo terminal se enlaza a un resto catiónico de un residuo de Arginina de la carboxipeptidasa (Arg-145) y de su análogo de la ECA y el enlace del carbonilo correspondiente (penúltimo, carboxipeptidasa, antepenúltimo, ECA) con el catión  $\text{Zn}^{2+}$ , es reforzado en el caso del bencilsuccínico por la presencia del segundo grupo carboxilato. De ahí la importancia de los dos grupos carboxilos libres.

El grupo de Squibb traza una estrategia para validar las ideas que subyacen en este modelo propuesto y optimizar, en su caso, las interacciones hidrofóbicas que puedan crear las cadenas laterales. Para ello, parte del modelo nucleado en torno al residuo de ácido succínico al que le unen, para acomodar un residuo análogo dipeptídico propuesto, un resto de prolina en base a los hallazgos anteriores. La ruta seguida se puede esquematizar así<sup>22</sup>:

A) Elección del aminoácido. Confirmación de la L-Prolina. La medida de la capacidad de inhibir a la ECA de una serie de hemiamidas del succínico con diferentes aminoácidos confirma la hipótesis repetidamente citada, tal como se presenta en la figura 20<sup>22</sup>.

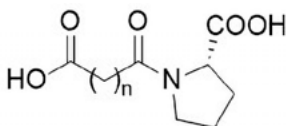


|                       |       |       |       |       |       |       |       |       |      |       |        |        |
|-----------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------|-------|--------|--------|
| Aminoácido            | L-Pro | L-Arg | L-Phe | L-Leu | L-Met | L-Ile | L-Val | L-Ala | Gly  | L-Ser | L-His  | D-Phe  |
| IC <sub>50</sub> (μM) | 330   | 470   | 550   | 610   | 750   | 1040  | 1100  | 1340  | 1990 | 1440  | > 3000 | > 3000 |

Figura 20. Capacidad inhibitoria de la ECA de hemiamidas del ácido succínico con diferentes aminoácidos

El compuesto elegido, la succinilprolina, es un inhibidor solo moderadamente potente, comparado con nuestro prototipo, el SQ 20881, el teprotide (IC<sub>50</sub> 0,56 μM) pero presenta una prometedora especificidad hacia la ECA<sup>22</sup>. Por otra parte, respecto a la potencia, si examinamos el modelo se puede argüir que la interacción con el Zn<sup>2+</sup> del compuesto seleccionado es más fuerte que la del teprotide (cambio de una amida por un carboxilo), pero la drástica eliminación de siete residuos de aminoácido disminuye la interacción global.

B) Tamaño de la cadena. En este caso, y quizás sorprendentemente, teniendo en cuenta la linealidad del relato y del conocimiento que ya tenemos de la meta alcanzada, el homólogo derivado del glutárico da una potencia superior al del previsto succínico (ver fig. 21)<sup>22</sup>.



|                       |      |      |     |    |        |
|-----------------------|------|------|-----|----|--------|
| n                     | 0    | 1    | 2   | 3  | 4      |
| IC <sub>50</sub> (μM) | 4800 | 2600 | 330 | 70 | > 3000 |

Figura 21. Capacidad inhibitoria de la ECA de hemiamidas de la prolina

C) Optimización de la cadena. Es reseñable que, en este camino desde que la succinilprolina condujo al captopril, únicamente se necesitaron sintetizar 60 compuestos en una secuencia lógica para confirmar las interacciones claves propuestas y conseguir un compuesto de óptima potencia.

En primer lugar, se abordó la ramificación en la cadena en busca de su optimización, y el grupo escogido, por razones de antecedentes (residuo de L-alanina en el tripéptido original) y de sencillez estructural, fue el metilo (fig. 22)<sup>22</sup>.

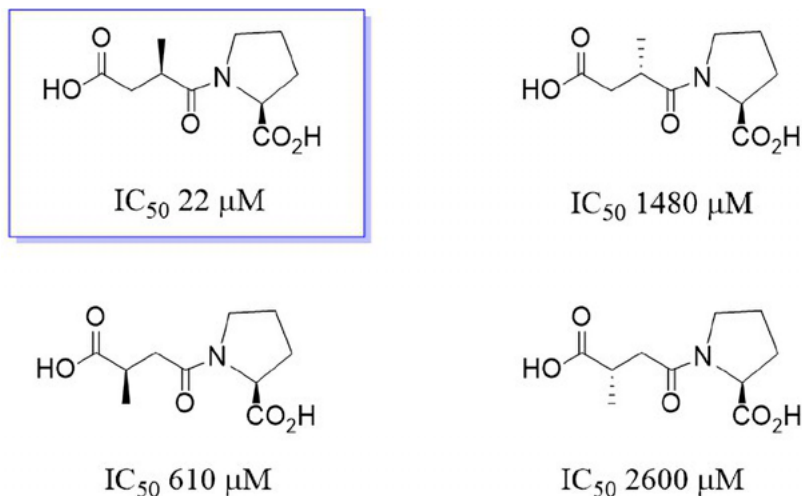


Figura 22. Capacidad inhibitoria de la ECA de metil-succinil prolinas

Como se puede apreciar en la serie del succínico, la ramificación óptima es la posición 2 de configuración *R*. La configuración *R* es la mejor en los dos casos. Lo mismo ocurre en la serie del glutárico en el que, notablemente, se confirma la mayor potencia inhibitoria que aporta este residuo (alrededor de 4 veces más potente; fig. 23)<sup>22</sup>.

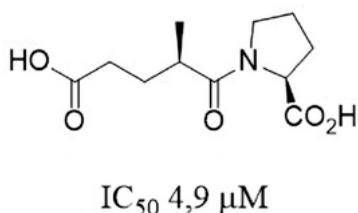


Figura 23. Inhibición de metil-glutarilprolina

Posteriormente, y en relación con este resultado, el grupo de Squibb señaló, escuetamente, lo siguiente: “nuestra observación de que las glutaril prolinas sustituidas eran mejores que los correspondientes succinil derivados fue uno de los puntos de partida para el desarrollo por parte de Merck de la siguiente generación de inhibidores específicos de la ECA, que condujeron al Enalapril y al Linosipril, publicados en 1980”<sup>66</sup>.

D) Optimización de las funciones. En el seno de Squibb uno de los *leitmotiv* de la investigación siempre fue la optimizar la unión con el átomo de  $Zn^{2+}$ , y con este fin sintetizaron un gran número de compuestos. El cambio del carboxilato por grupos hidroxamato o fosfonato condujo a un aumento de la actividad mientras que otros grupos condujeron a la pérdida de esta, pero fue la sustitución simple del grupo carboxilo del succínico por un grupo tiol, lo que

condujo a un fuerte aumento de la capacidad inhibitoria, multiplicándola por un orden de magnitud de 3, tal como se muestra en la figura 24<sup>22</sup>.

El compuesto SQ 13863 es de 10 a 20 veces más potente que el propio teprotide. La única interacción del tiol con el  $\text{Zn}^{2+}$  es más que suficiente para compensar la pérdida de las múltiples interacciones que tienen lugar entre la enzima y el extremo *N*-terminal del teprotide. La clara, y conceptualmente simple, estrategia seguida realmente consiguió sus objetivos<sup>22</sup>.

Después del cambio de esta importante función, se examinaron las otras variables previamente ya consideradas: longitud de la cadena y ramificación.

En cuanto a la longitud, quizás sorprendentemente, el tamaño ahora óptimo es el de los dos carbonos iniciales del residuo de succínico en lugar de los tres del residuo de glutárico que con la función carboxílica había conducido a compuestos más potentes (fig. 24).

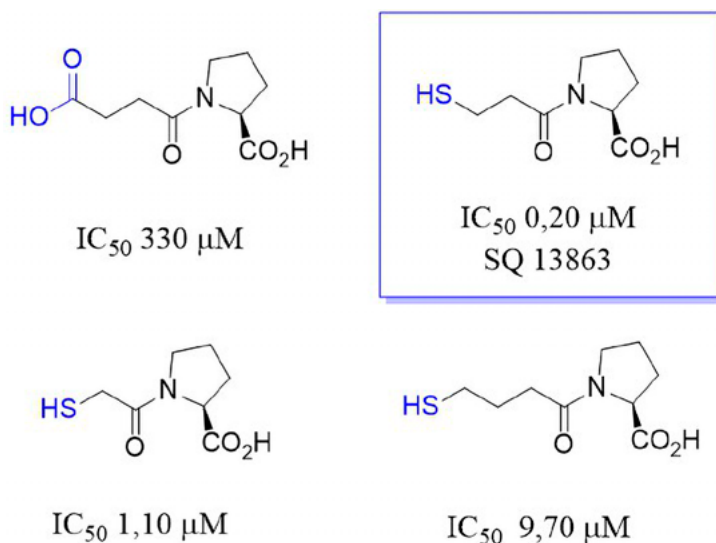


Figura 24. Cambio del grupo carboxílico por el grupo tiol

Se pueden atender a razones de tipo geométrico para intentar comprender el cambio en la longitud de la cadena que es necesario hacer para maximizar la potencia cuando se pasa del carboxilo al tiol. El grupo carboxilo, triangular, bidentado necesita un espaciador que le permita plegarse correctamente para establecer la interacción eficaz; el esférico tiolato, mucho más libre conformacionalmente, no. En palabras de los autores en su fundamental aportación de 1977: “si la longitud de la cadena óptima para los derivados de diácidos está entre la del succínico y glutárico, la mayor inhibición de este último se puede explicar por su mayor flexibilidad conformacional, que le facilita la adopción de una conformación doblada que facilite la interacción”<sup>22</sup>.

La introducción de la ramificación en busca de la optimización produjo el resultado esperado dando lugar finalmente al captopril, SQ 14255 (fig. 25).

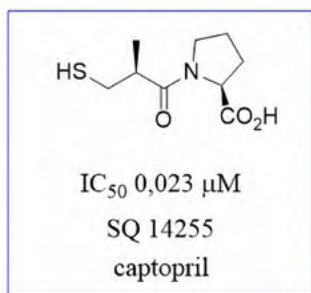


Figura 25. Estructura del captopril

Fue patentado en agosto de 1978 (USP 4105776) y aprobado por FDA en 1981 (Capoten®); pronto se convirtió en un auténtico *blockbuster* de la industria farmacéutica. El éxito de su descubrimiento fue tal que es calificado, a menudo, como el primer caso de diseño racional de un fármaco<sup>23</sup>.

### 3.3. Familia de los IECA

Este éxito estimuló una investigación activa por parte de otras industrias para conseguir sus propios inhibidores de la ECA; se trata de la consabida búsqueda de análogos conocidos como *me too*, que se justifica plenamente cuando aparece una diana nueva. Naturalmente, estos análogos deben presentar mejoras sobre el fármaco original que justifiquen su aprobación por los organismos reguladores competentes. En este caso esta búsqueda tiene, quizás, un perfil especial por la importancia decisiva dada por el grupo de Squibb a la interacción con el  $Zn^{2+}$  ya comentada, que ellos logran hacer efectiva a través del grupo tiol, grupo que en este contexto estudian (y patentan) exhaustivamente; esto tuvo una repercusión sorprendente en el desarrollo de la investigación posterior. Por estas razones, otras empresas abandonan esta función de enganche al átomo de  $Zn^{2+}$  y se replantean la situación de una manera más general atendiendo al modelo e ideas que, entre otros, la propia Squibb había generado. Básicamente, si hay que prescindir del grupo tiol, hay que potenciar otras interacciones.

Como punto de arranque, recordemos la existencia del análogo simple tripeptídico de los péptidos encontrados en el veneno de la serpiente, Phe-Ala-Pro, y el hallazgo por el grupo de Squibb de la potencia superior de las hemiamidas de la prolina en el caso del glutárico y repetidamente citado por ellos (fig. 26)<sup>66</sup>.

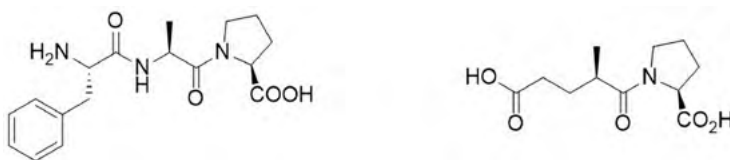


Figura 26. Estructura del tripeptido Phe-Ala-Pro y de metil-glutarilprolina

Por otra parte, y como consecuencia del acúmulo de datos, el modelo inicial de interacción se extiende y se tienen en cuenta los subsitios adicionales a los que se consideraban en el modelo simple de la succinilprolina inicialmente propuesto<sup>16</sup>.

Estos sitios adicionales son responsables de la interacción con los péptidos superiores del veneno de la serpiente y pueden ser explotados en la búsqueda de inhibidores simples; dan cuenta de las interacciones ya encontradas del anillo de prolina y del grupo metil<sup>16,24</sup>.

Dado que el captopril es un análogo del dipéptido terminal, y en consonancia con la sencilla línea argumental que sustenta todo el proceso de diseño, Squibb y otros grupos, en su búsqueda de interacciones adicionales, exploraron aproximarse a la estructura del tripéptido a partir del captopril. Como esto supuso, en diferentes líneas de investigación, la pérdida de la fuerte interacción que el grupo tiol establece con el  $\text{Zn}^{2+}$ , se distinguió<sup>12</sup> entre inhibidores con interacciones fuertes e inhibidores con interacciones débiles con el  $\text{Zn}^{2+}$  (fig. 27)<sup>12</sup>.

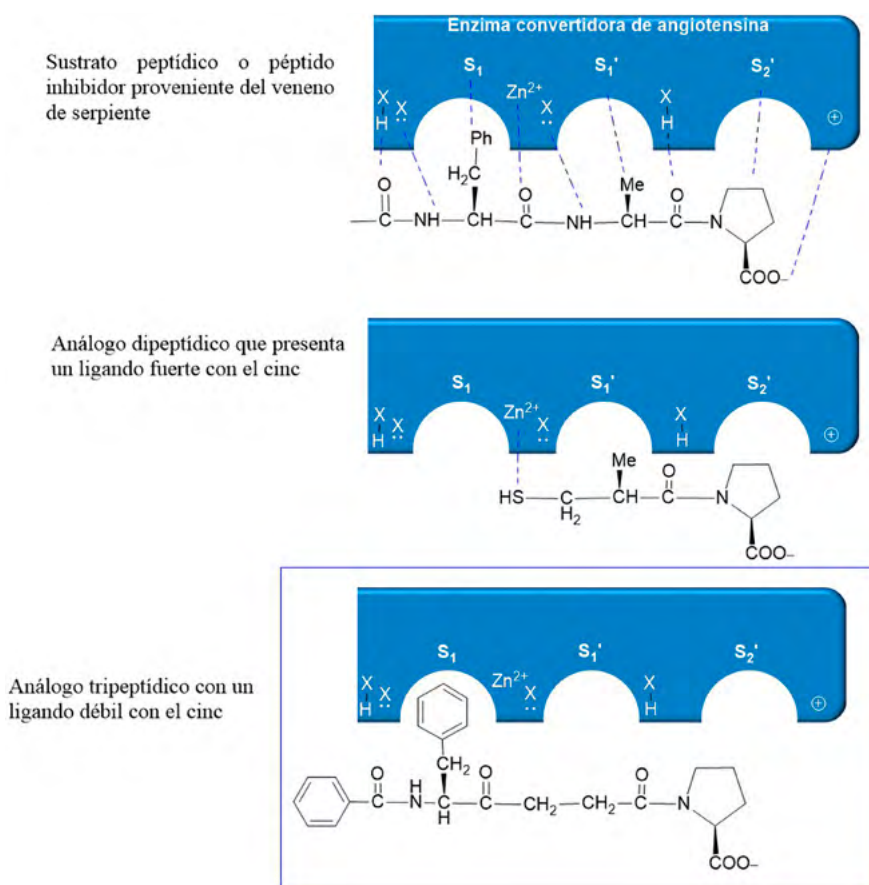


Figura 27. Interacciones propuestas de los inhibidores con ECA, adaptado de ref. 12

En este sentido, es verdaderamente notable que muy pronto se publicara la síntesis de compuestos sencillos, de estructura pseudotripeptídica, con débil unión al  $\text{Zn}^{2+}$  presentando *in vitro* una mayor potencia ( $\text{IC}_{50}$  0,07  $\mu\text{M}$ ) que el propio captopril ( $\text{IC}_{50}$  0,30  $\mu\text{M}$ ), como el representado en la figura 28<sup>25</sup>.

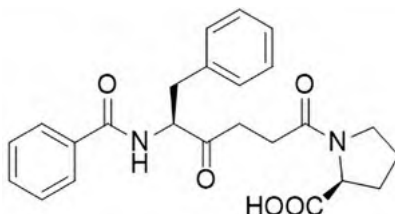


Figura 28. Pseudotripeptido inhibidor de la ECA

Esta sustancia, es un análogo de la succinilprolina, no hidrolizable, por tanto, a nivel del penúltimo enlace peptídico, sin grupo carboxilo, lo que la convierte en un interaccionador débil con el  $\text{Zn}^{2+}$ , pero con la incorporación de radicales relacionados con la fenilalanina, que mimetizan las otras interacciones del tripéptido de referencia. Es, asimismo, un análogo isostérico del tripéptido lo que hace que el grupo bencilo se encuentre en los dos casos a la misma distancia del nitrógeno del aminoácido terminal.

### A) Enalapril

La búsqueda de IECA en Merck se efectúa conociendo y teniendo en cuenta las consideraciones anteriores, apostando desde el principio por la estrategia de una interacción con el  $\text{Zn}^{2+}$  menos potente que la del tiol, pero más que la del carbonilo del tripéptido y, consiguientemente, por el aumento del número de interacciones. En su publicación inicial ellos justifican su estrategia así<sup>26</sup>: “Los efectos secundarios más comunes que produce el captopril son erupciones y pérdida del sentido del gusto; dado que efectos similares se observan con la penicilamina buscamos inhibidores de la ECA, potentes y específicos, sin la función tiol y que se caracterizaran por sus débiles propiedades quelantes”.

Otro objetivo esgrimido es la prolongación del tiempo de acción, dada la fácil metabolización que provoca la presencia del grupo tiol. Por tanto, se proponen la eliminación de ese grupo y la introducción de otras interacciones. En resumen, la estrategia, conceptualmente dependiente de todo lo expuesto, supone:

1. Eliminación del tiol, lo que conduce a la búsqueda de ligandos menos fuertes respecto al  $\text{Zn}^{2+}$ . El grupo carboxílico se puede considerar fuerte, en comparación con la amida de los péptidos, pero más débil que el tiol.
2. Aumento de las interacciones, lo que conduce a la búsqueda de estructuras, más largas, análogas al tripéptido.

3. Introducción de cadenas laterales que aseguren las nuevas interacciones, tipo fenilalanina.
4. Mantenimiento del carácter no hidrolizable del penúltimo enlace del tripéptido original.

La línea de salida procede de la comparación de las dos estructuras relacionadas, el tripéptido y el derivado glutárico de Squibb (fig. 29).

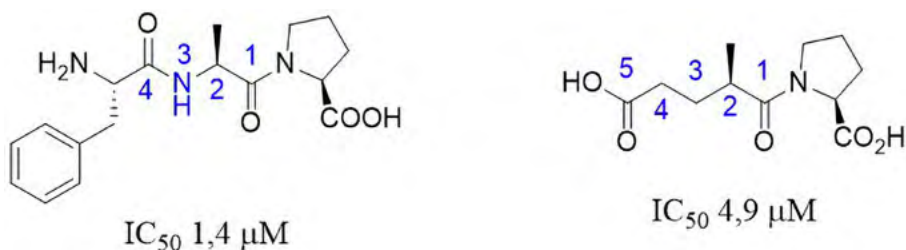


Figura 29. Estructuras del tripéptido de referencia y metil-glutarilprolina

Y la primera decisión<sup>24</sup> es hacer un cambio isostérico, que en nuestra historia podemos llamar inverso, recuperando así la estructura propia de dipéptido terminal propia del tripéptido y de todos los inhibidores peptídicos, completando así una unidad de Ala-Pro, pero manteniendo la distancia con el tercer carbonilo propia del derivado del glutárico, que probó su eficacia anteriormente, al tiempo que posibilita nuevas interacciones a través del grupo amino básico<sup>24</sup>. Eso permitía el mantenimiento del carboxilo para interactuar con el  $Zn^{2+}$  a la distancia óptima que existe en el derivado de la glutarilprolina.

El primer compuesto probado fue la carboximetil-L-Ala-L-Pro (fig. 30).

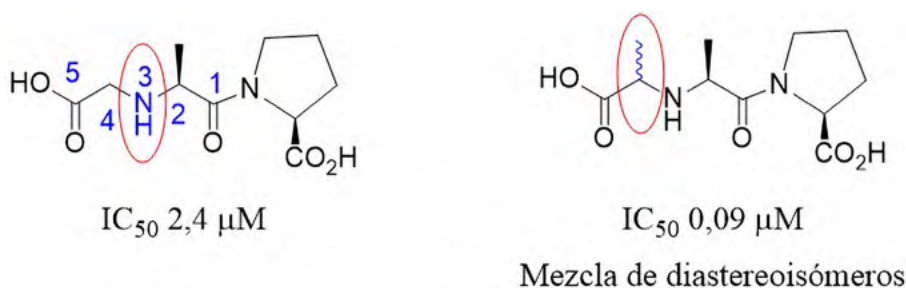


Figura 30. Estructura de carboximetil-L-Ala-L-Pro y su metil derivado

Su potencia, para disgusto del equipo de Merck resultó ser similar. Sin embargo, dada la contrastada eficacia del residuo Ala-Pro para interactuar con el sitio activo de la enzima, y el hecho de que la potencia no disminuiera, los llevó a pensar que la hidrofilia introducida anulaba el esperado

aumento de potencia; en sus palabras: “Dado que el grupo NH es mucho más hidrofílico que el metileno, decidimos probar el efecto de introducir grupos hidrófobos en la posición contigua”. Quizás consideraron también que la ramificación en esa posición podría mimetizar al resto de bencilo del residuo de fenilalanina del tripeptido modelo, pudiéndose alojar en el mismo subsitio S1. En cualquier caso, la simple introducción de un metilo elevó drásticamente la potencia (fig. 31).

A partir de aquí, la optimización. Se encontró que los arilalquil derivados aumentan la potencia, en concordancia con el residuo bencílico de la fenilalanina, siendo superior el feniletilderivado.

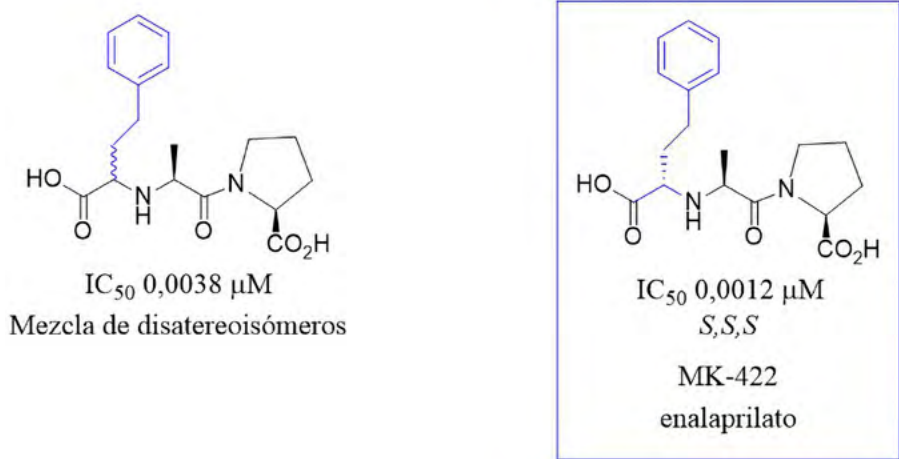


Figura 31. Enalaprilato

El diastereoisómero más activo, del compuesto asimismo más activo de la serie, el MK-422, es claramente más potente que el captopril y se llamó enalaprilato, análogo tripeptídico (fig. 31). En efecto, las interacciones adicionales compensaron la pérdida del potente grupo tiol (fig. 32)<sup>12</sup>.

El enalaprilato resultó ser mucho menos efectivo que el captopril administrado oralmente. La causa es su baja biodisponibilidad. Este problema se solucionó convirtiendo el compuesto en su éster etílico, el enalapril, profármaco del enalaprilato, menos potente ( $IC_{50}$  1,2  $\mu M$ , MK-421) pero con buena biodisponibilidad y rápida transformación *in vivo* en el compuesto activo.

### B) Lisinopril

Merck siguió la investigación en este campo y, en una línea de optimización posterior, consideró la variabilidad en el penúltimo aminoácido. De una serie de análogos resultó que la lisina confiere una potencia incluso superior que el enalaprilato. Inesperadamente, lisinopril ofreció una ventaja adicional

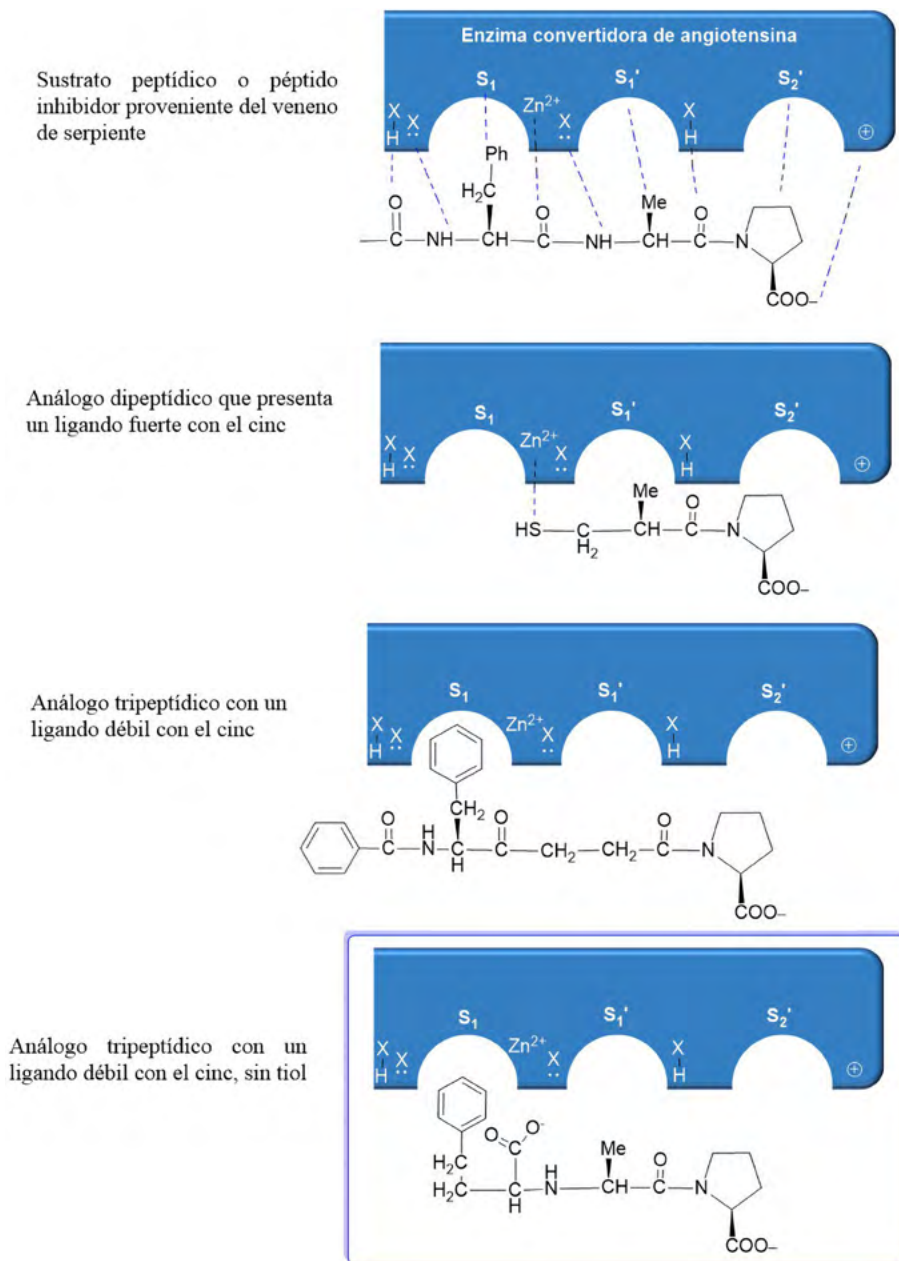


Figura 32. ECA: Interacción fuerte con catión  $Zn^{2+}$  sin grupo tiol adaptado de ref. 12

porque es muy bien absorbido desde el tracto gastrointestinal debido a que lo hace por medio de transporte activo. No es necesario, por tanto, transformarlo en un profármaco (fig. 33).

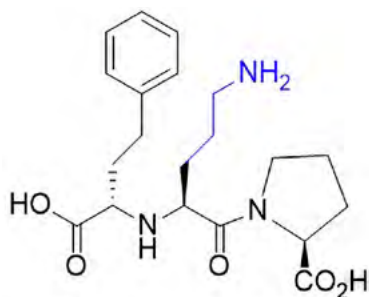


Figura 33. Lisinopril

Por otra parte, la geometría tetraédrica del carbono que porta el grupo feniletilo y que ocupa la posición del carbonilo del tripéptido original inducen a los autores a considerar estos compuestos como análogos del estado de transición que alcanza el sustrato en la reacción de hidrólisis catalizada por la enzima.

### 3.4. Síntesis del captopril y del enalapril

La síntesis del captopril y del enalapril se muestra en las figuras 34 y 35, respectivamente<sup>27</sup>.

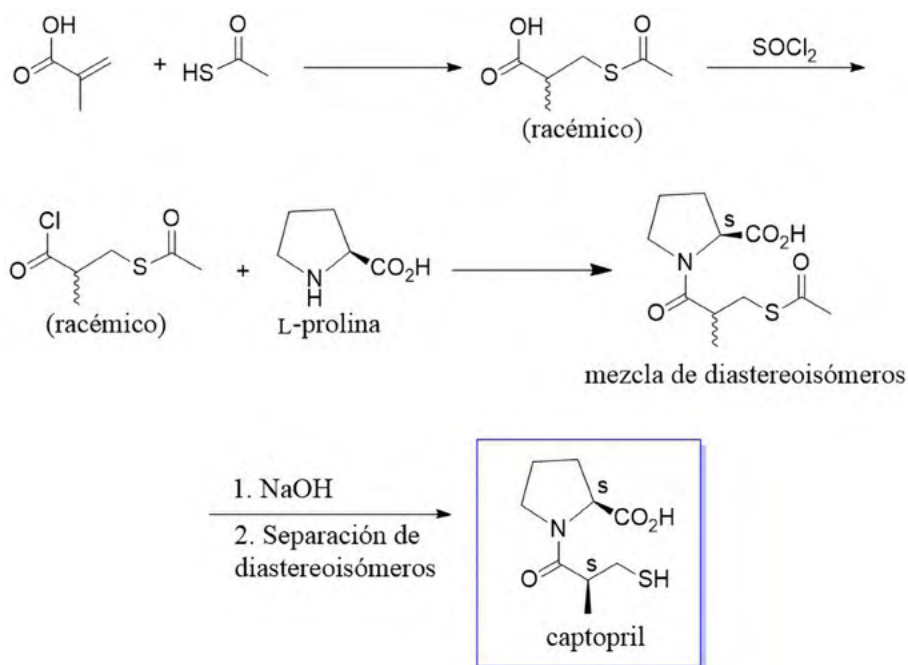


Figura 34. Síntesis de captopril

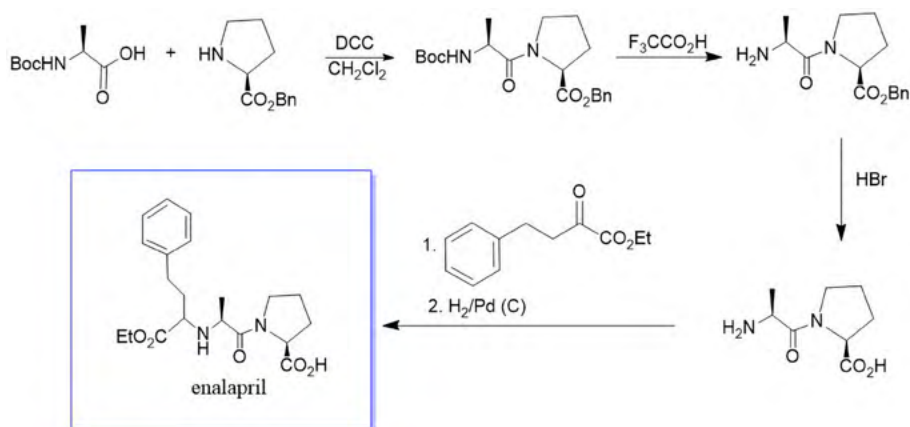


Figura 35. Síntesis de enalapril

## 4. ANTAGONISTAS DE LA ANGIOTENSINA II. SARTANES

### 4.1. Introducción

Una vez explotada la inhibición de la formación de la angiotensina II en el tratamiento de la hipertensión y conocido el papel decisivo que esta molécula juega en la misma, se abordó la posibilidad de conseguir efectos antihipertensivos bloqueando los receptores a través de los cuales la angiotensina II actúa, como se indica en la figura 4.

Como antes, y dada la estructura peptídica de la angiotensina II (fig. 5) es entendible que en el abordaje de la búsqueda de antagonistas de sus receptores incluyeran inicialmente compuestos con esa misma estructura.

Siguiendo esta línea, se sintetizaron numerosos péptidos que exhibían propiedades agonistas/antagonistas parciales en diferente grado<sup>28</sup> y pronto se encontró que la capacidad de enlace con el receptor residía principalmente en el extremo C-terminal de la angiotensina II. Esto condujo a la sustitución de aminoácidos en ese extremo para aumentar la afinidad y en el extremo amino terminal para anular sus propiedades agonistas.

El compuesto saralasina, un prototipo de este tipo de sustancias (fig. 36), análogo de la angiotensina II por cambio de los aminoácidos 1 (aspártico, aminoácido ácido) y 8 (fenilalanina, aminoácido aromático) por sarcosina (aminoácido básico) y alanina (aminoácido alifático), respectivamente, fue estudiado en ensayos preclínicos, demostrándose que, efectivamente, bajaba la presión arterial en humanos. Sin embargo, la necesidad de administración parenteral, su corto período de acción y el hecho de mostrar carácter agonista parcial en un porcentaje relevante de pacientes, limitó el uso terapéutico de esta sustancia.

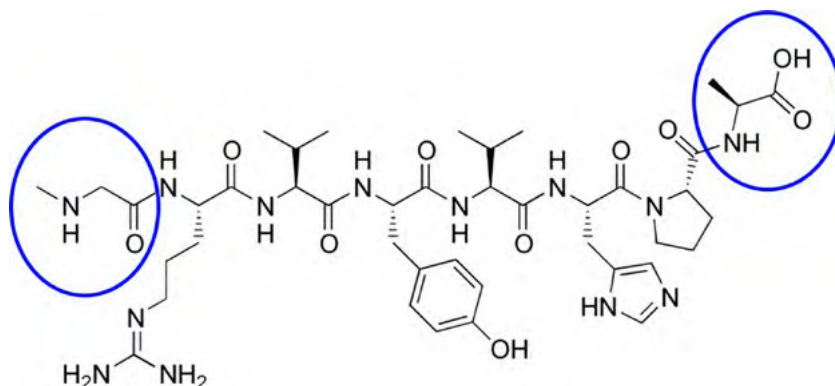
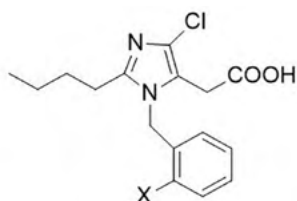
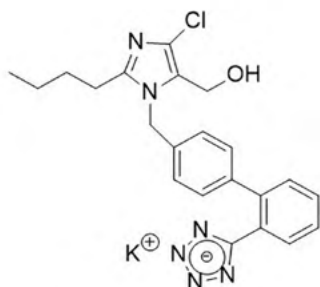


Figura 36. Estructura de saralasina

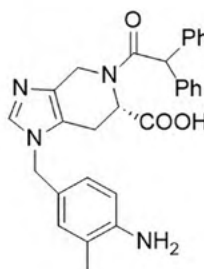
Pronto se empezó la búsqueda de este tipo de antagonistas a partir de estructuras no peptídicas. Aunque los primeros intentos fueron infructuosos, se produjo un punto de ruptura hacia adelante con la publicación de unas patentes<sup>29</sup> que informaban de la capacidad hipotensiva de una serie de ácidos 5-imidazolacéticos, entre los que destacan los denominados S-8307 y S-8308 (fig. 37), los cuales antagonizaban el receptor de la angiotensina II.



|        |                     |                        |
|--------|---------------------|------------------------|
| S-8307 | X = Cl              | IC <sub>50</sub> 40 μM |
| S-8308 | X = NO <sub>2</sub> | IC <sub>50</sub> 15 μM |



DuP 753 (losartán, DuPont)  
Selectivo AT<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> 0,019 μM



PD123177 (Parke Davis, Pfizer)  
Selectivo AT<sub>2</sub>

Figura 37. Evolución de antagonistas de la Ang II a partir de los hits

La estructura de estos compuestos sobrevoló la investigación posterior en los diferentes grupos de investigación, actuando como auténticos *hits* para ellos.

Estas patentes fueron cruciales; su análisis condujo al desarrollo del losartán, DuP753 (DuPont) y del PD123177 (Parke-Davis, desde 2000, integrada en Pfizer), cuyas estructuras se presentan en la figura 37.

Estas sustancias corroboraron la importancia farmacológica de dos subtipos importantes de receptores de la angiotensina II, los subtipos 1 y 2. El subtipo 1, ahora llamado AT1, está claramente relacionado con los sucesos que tienen que ver con la regulación arterial y es antagonizado por el losartán, sustancia que encabezó la serie de los sartanes; el subtipo 2, AT2, está más activo<sup>3b</sup> (o presente) en fetos, neonatos, nuevos tejidos en general y tiene un papel de equilibrador de los procesos proliferativos, con poca incidencia en la presión arterial; es bloqueado por PD123177 que ha sido muy útil para estudiar la relación entre estos subtipos, que se esquematiza en la figura 38<sup>30</sup>.

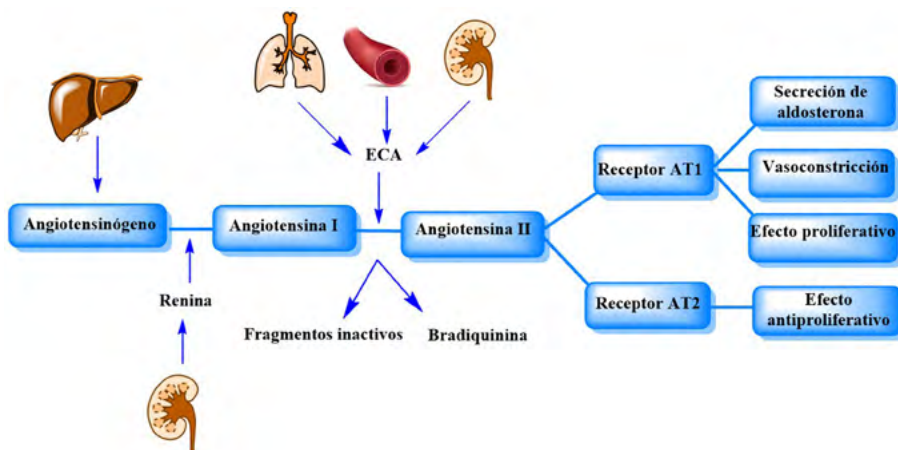


Figura 38. Relación entre los subtipos de receptores de la ECA, adaptado de ref. 30

Ciñéndonos al desarrollo de inhibidores de tipo 1 (AT1) de Ang II, el análisis por grupos diferentes de los imidazoles de Takeda, condujo a las dos primeras estructuras que llevaron a sustancias introducidas en clínica, losartán (DuP753) y eprosartán.

#### 4.2. Losartán

Desarrollado, como se ha dicho, por DuPont, se presenta siguiendo el siguiente esquema que resume las ideas principales de su diseño<sup>28</sup>. Los compuestos líderes, como ya se ha dicho, se tomaron de las patentes de Takeda antes citadas<sup>29</sup> y tenían propiedades antihipertensivas muy débiles, pero eran específicos para el receptor Ang II.

El análisis de estas moléculas condujo a los postulados siguientes<sup>28a,1b</sup>:

- Ambos, la Ang II y los líderes se enlazan al receptor por el mismo sitio<sup>1b</sup>.
- Tanto el grupo COOH de la Ang II como el de los líderes existen en medio fisiológico en forma ionizada, lo que supone la existencia de una carga positiva en el receptor.
- El núcleo estructural de los líderes deberían expandirse para mimetizar mejor la Ang II y sus puntos de contacto con el receptor.

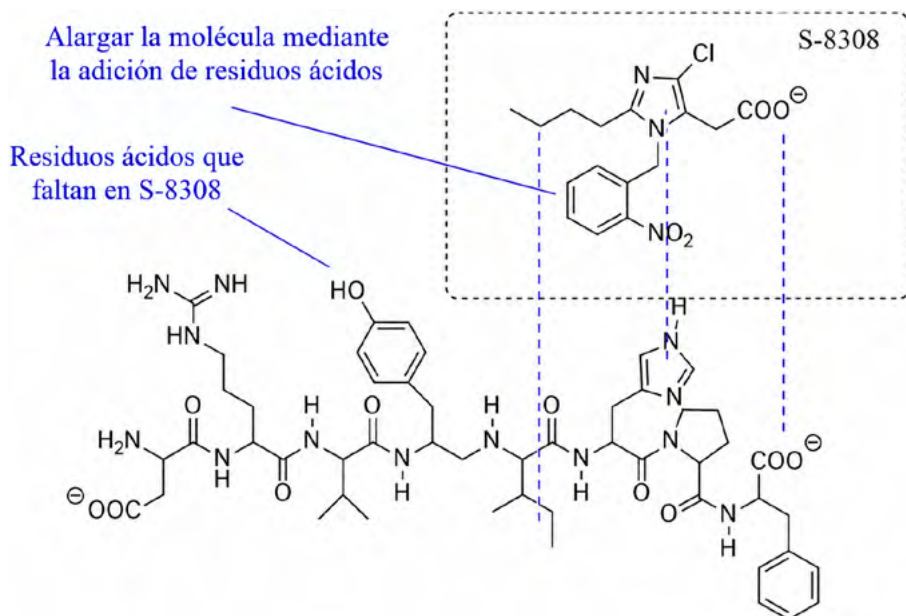


Figura 39. Estrategia para incorporar grupos farmacóforos de Ang II a S-8308<sup>1b</sup>

Efectivamente, en el estudio por modelización molecular de la interacción de Ang II y el núcleo de los líderes con el receptor destacan los siguientes hechos, que se esquematizan en la figura 39<sup>1b</sup>:

- Hay concordancia de los aniones carboxilatos en su interacción con el mismo resto catiónico del receptor;
- El papel de los dos núcleos de imidazol es semejante;
- La cadena de butilo de los líderes y el resto de isoleucina cumplen el mismo papel. De todo ello se deduce que la interacción principal de los líderes con el receptor es con la parte de este que interacciona con el extremo carboxílico de la cadena peptídica de Ang II, faltando las interacciones debidas a la parte amino terminal. Esta parte tiene dos residuos ácidos, el carboxilo del aspártico y el grupo hidroxilo de la tirosina; se postuló que a los líderes le faltaba, al menos un residuo ácido adicional para fortalecer las interacciones.

Esta idea, desarrollada en DuPont fue exitosa pues al colocar un grupo carboxilo en *para*, se origina un compuesto con una afinidad 10 veces superior (EXP6155). La adición de un grupo fenilo, buscando interacciones con la tirosina y manteniendo el grupo carboxilo volvió a multiplicar la potencia por 10 (compuesto EXP6803). Es además interesante que, para mantener esa potencia, la unión de los fenilos debía suponer una restricción de los grados de libertad, conseguida a través de la extensión de la conjugación mediante una función amida, compuesto EXP6803 (fig. 40)<sup>31</sup>.

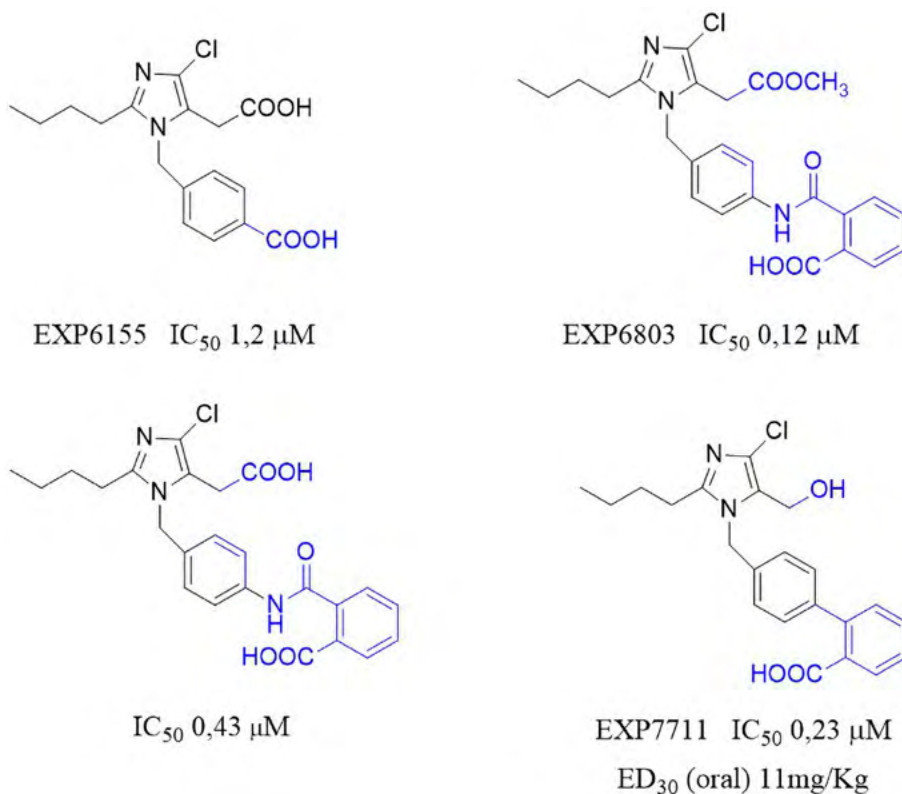


Figura 40. Desarrollo del losartán

Puede llamar la atención la sustitución del relevante grupo carboxilo unido al imidazol a través del puente metileno por su éster metílico. En realidad, el éster es un intermedio de reacción utilizado para proteger el carboxilo. Cuando se obtuvo la sustancia inicialmente objetivo, con el grupo carboxilo libre, se encontró que su potencia era menor ( $IC_{50}$  0,43  $\mu$ M, fig. 40). El nuevo grupo carboxilo, ha tomado el *relevo* y el éster metílico contribuye a una mejor biodisponibilidad<sup>28b,31</sup>.

Se iba mejorando la potencia, pero la biodisponibilidad por vía oral siempre era baja. La unión de los dos fenilos, realizada a través de un enlace



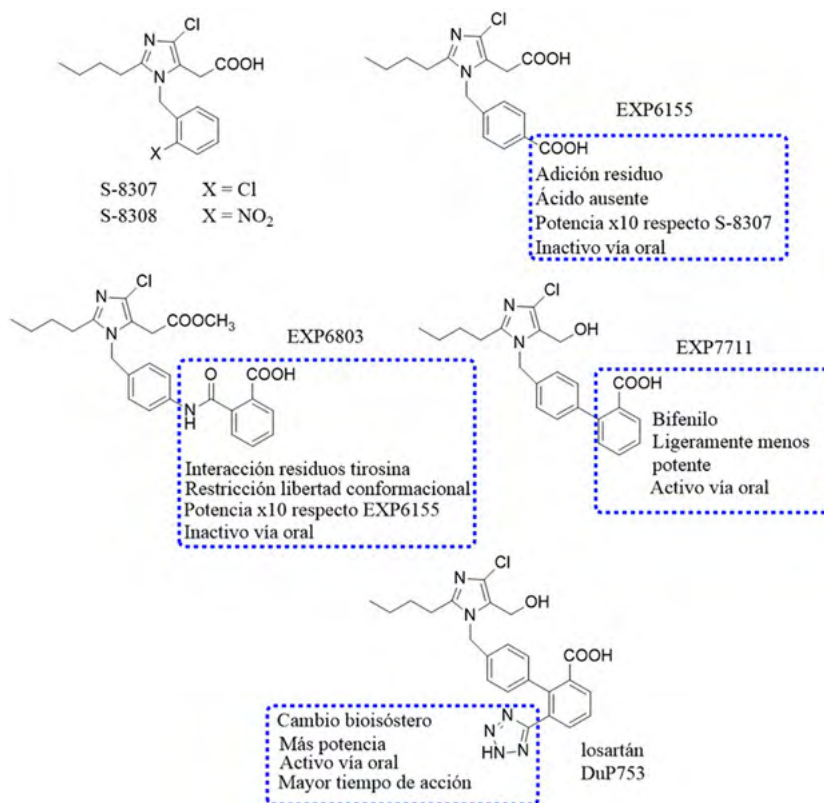
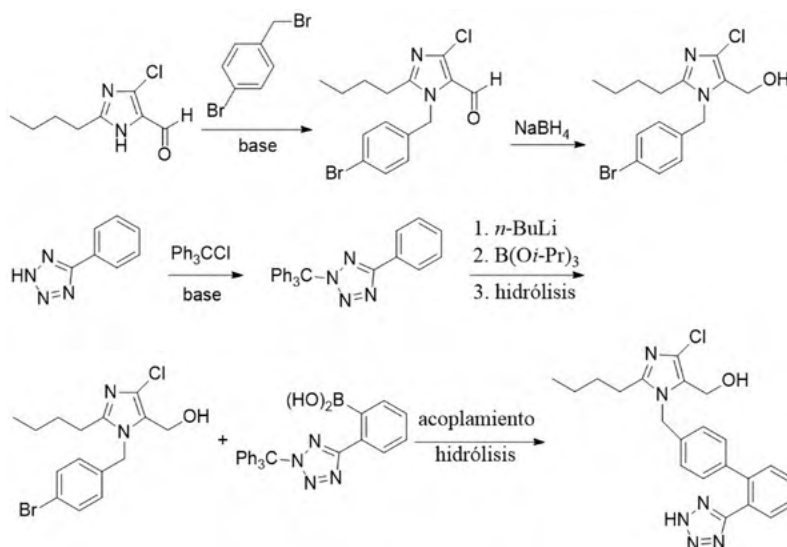


Figura 42. Estrategia seguida por DuPont a partir de los compuestos de Takeda

Figura 43. Esquema de la síntesis publicada de losartán<sup>32</sup> del grupo de DuPont

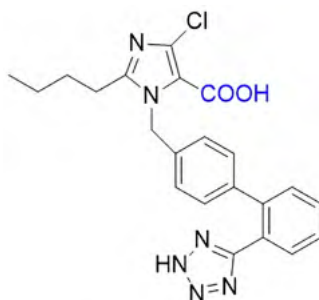


Figura 44. Metabolito principal del losartán

Como consecuencia de todo ello, los autores proponen un modelo de interacción que tiene en cuenta este hecho, modelo que se recoge en la figura 45<sup>28b</sup>.

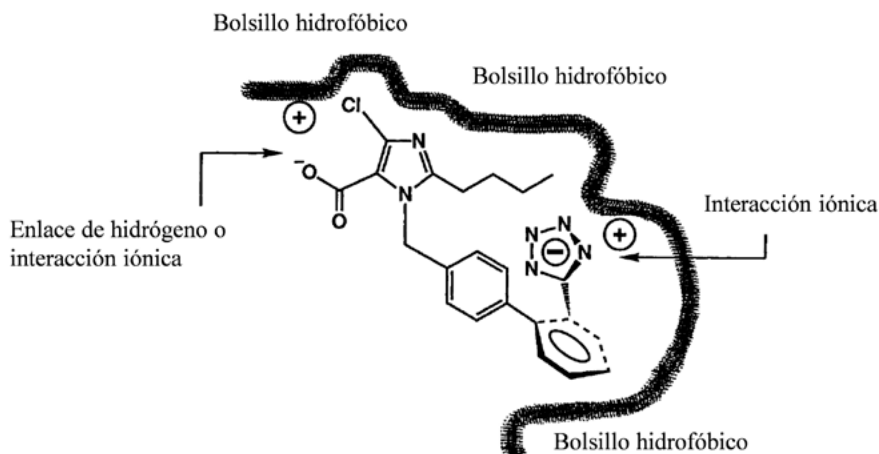


Figura 45. Modelo de interacción del losartán con el receptor AT1, adaptado de ref. 28b

### 4.3. Eprosartán

Una estrategia diferente fue seguida por SmithKline Beecham Pharmaceuticals, en su descubrimiento del eprosartán, partiendo también de los dos bencimidazoles reportados por el grupo de Takeda en sus patentes (fig. 37). Encontraron que se podía hacer coincidir la cadena bencílica de los líderes con el residuo aromático de la Tyr4 de la Ang II y el grupo carboxílico con el resto carboxílico de la Phe8 en una conformación con ángulos aceptables<sup>33</sup>. Con objeto de aproximarse mejor a la separación Tyr4-Phe8 se alejó el grupo carboxilo del prototipo evitando la libertad conformacional. Se preparó así el derivado imidazol acrílico que resultó ser 5 veces más potente ( $IC_{50}$  8,9  $\mu$ M).

La adición de un grupo  $\alpha$ -bencilo a la cadena lateral de ácido acrílico para mimetizar mejor la cadena lateral de Phe8 condujo a otro aumento notable de la actividad (15 veces la del líder,  $IC_{50}$  2,6  $\mu$ M, fig. 46<sup>33</sup>).

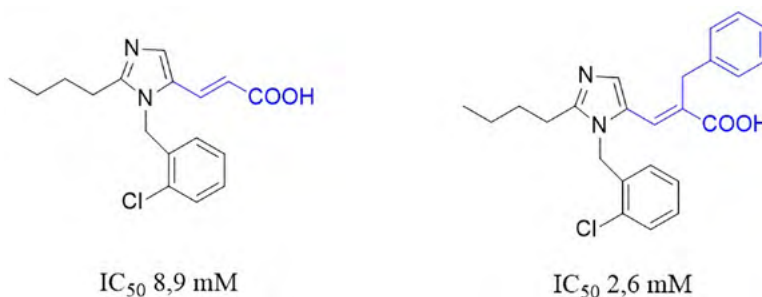


Figura 46. Desarrollo del eprosartán

El cambio temático isostérico del fenilo por el tienilo multiplica por 5 la potencia y le comunica mejor biodisponibilidad por vía oral (fig. 47).

Se estudió también el efecto del cambio de función en el bencilo sobre el nitrógeno del imidazol. Varios grupos en diferentes posiciones condujeron a un aumento notable de la actividad siendo la mejor sustitución la colocación de un grupo carboxilo en la posición 4 del fenilo (fig. 47)<sup>33</sup>.

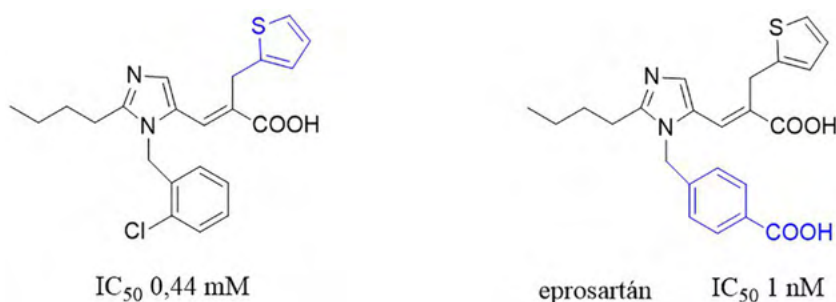


Figura 47. Optimización del eprosartán

Este compuesto, SK&F 108566, es varios miles de veces más potente que los líderes. El grupo carboxilo adicional puede formar un nuevo enlace con el receptor, quizás mimetizando el OH fenólico de Tyr4. Es inhibidor potente y selectivo del receptor de tipo 1, no interactuando con el tipo 2. Fue aprobado por la FDA 1997. Eprosartán, solo o en combinación con hidroclorotiazida, es un potente y bien tolerado antihipertensivo. Derivado de los imidazoles de Takeda, tiene un perfil estructural diferente a la mayoría de la familia de los sartanes.

En la figura 48 se presenta un esquema de la estrategia de SmithKline Beecham Pharmaceuticals a partir de los compuestos de Takeda<sup>1b</sup>.

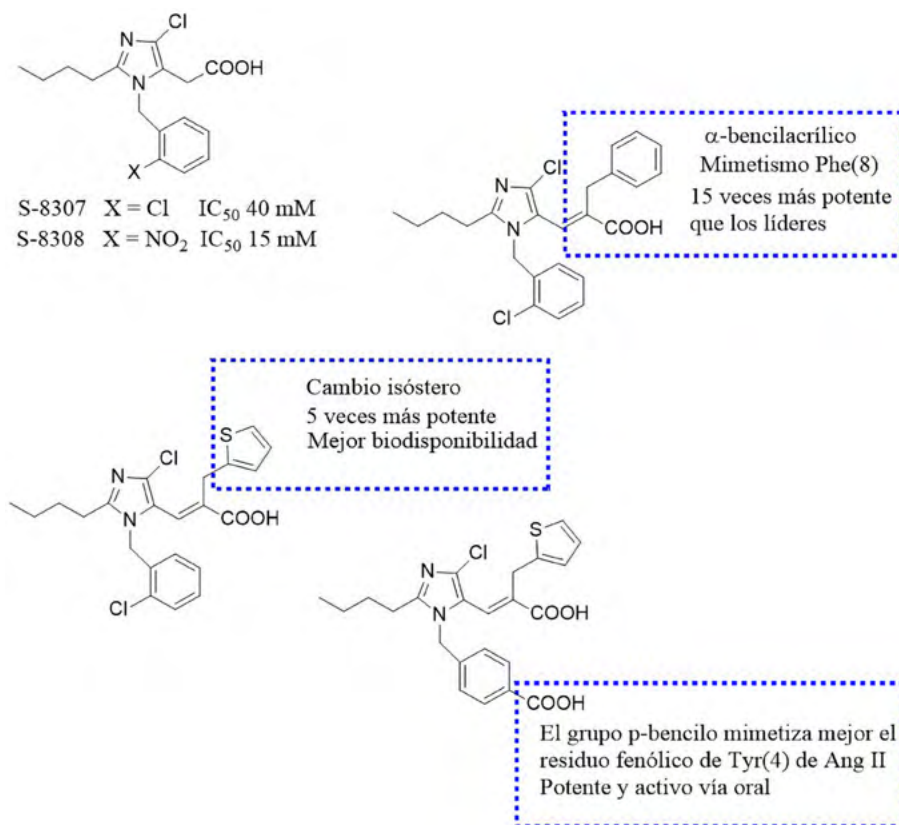


Figura 48. Desarrollo del eprosartán. Estrategia seguida por SmithKline Beecham

El esquema de la síntesis del eprosartán se presenta en la figura 49<sup>33</sup>.

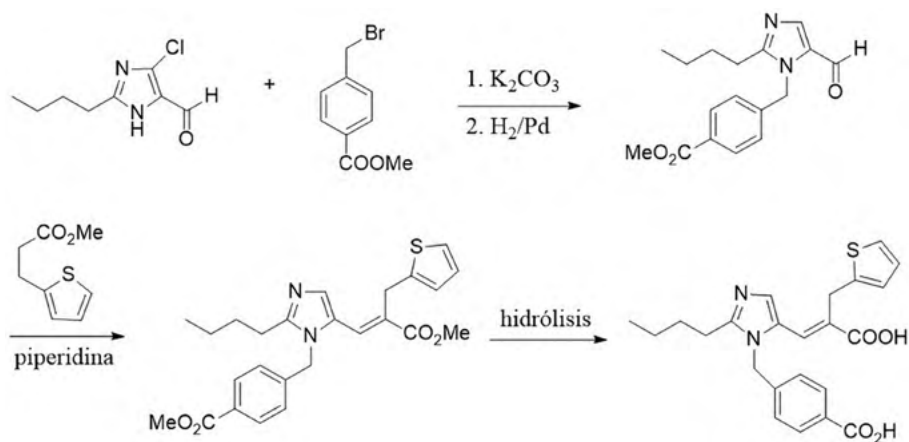


Figura 49. Síntesis del eprosartán

#### 4.4. Losartán y otros sartanes. *Me too*

Losartán. Fue el compuesto líder, en un sentido amplio, y dio origen a la familia de los sartanes:

Candesartán. Inicialmente, Takeda. TCV 116. Astra Zeneca (Atacand®). Aprobado FDA 1998 (fig. 50).

Irbesartán. Inicialmente, Sanofi Aventis SR 47436. Desarrollado por Bristol-Myers Squibb. BMS 186295 (Aprovel®, Avapro® entre otras). Aprobado FDA 1997 (fig. 50).

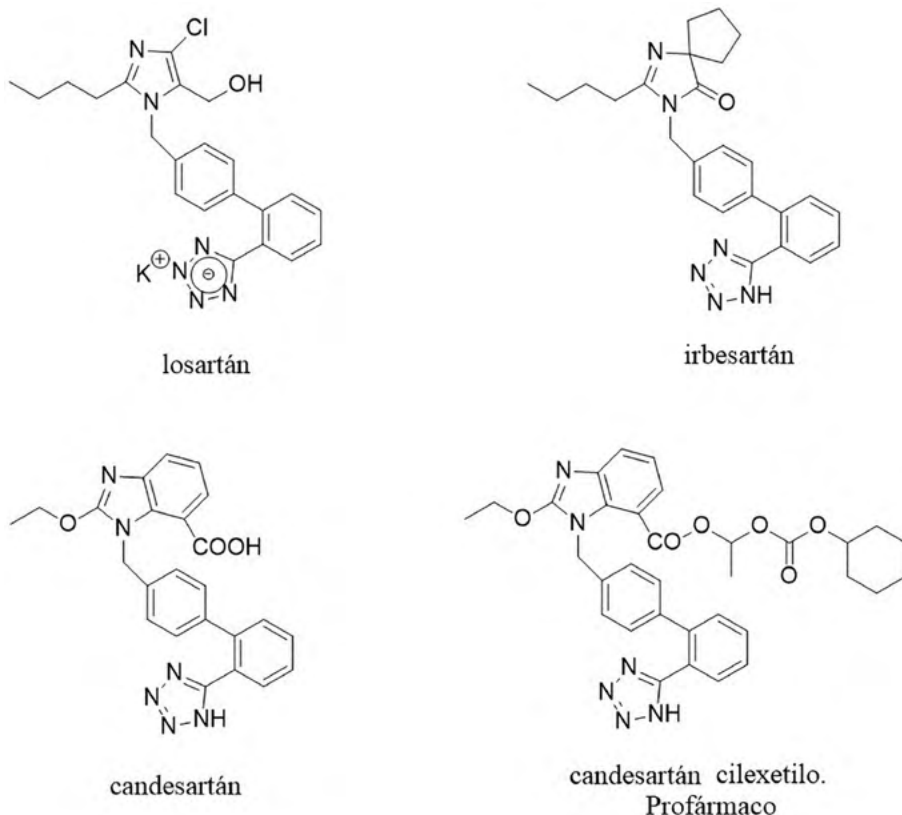


Figura 50. Estructura de losartán y otros sartanes

Valsartán. Inicialmente, Novartis CGP 48933 (Diovan®, Avapro® entre otras). Aprobado FDA 1996, primer análogo introducido en clínica después de losartán. Se expone a continuación, a grandes rasgos, la línea de pensamiento seguida por los autores en el diseño del valsartán<sup>34</sup>. El grupo butilo presente en estos compuestos mimetiza la cadena lateral de Ile(5) de Ang II, lo que implica que el imidazol del compuesto no peptídico podía ser un sustituto del enlace amida situado entre Ile(5) y His(6) (fig. 51)<sup>34</sup>.

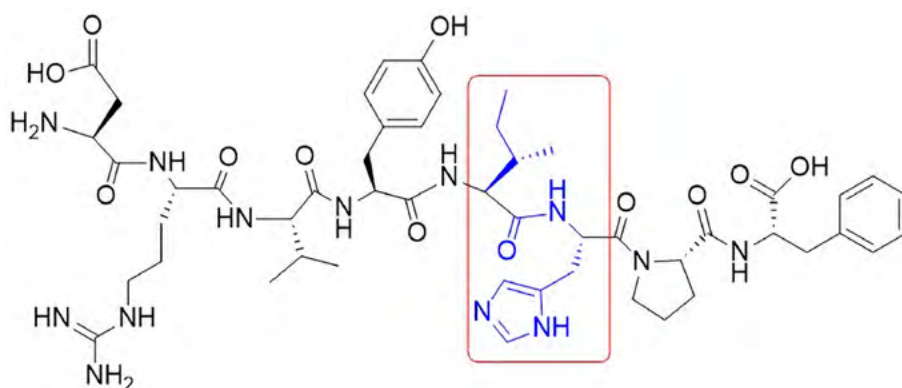


Figura 51. Estructura de Ang II con los grupos referibles a los *hits*

Análisis comparativos exhaustivos de las conformaciones de mínima energía del losartán y el pentapéptido C-terminal de Ang II, Tyr-Ile-His-Pro-Ile apoyaron esta idea y condujeron a proponer la sustitución del heterociclo por una estructura de amida más libre conformacionalmente. Como el aminoácido siguiente al enlace peptídico que se quiere mimetizar es la histidina, se sintetizaron primero una serie de amidas aromáticas, de las que emergió el siguiente compuesto seleccionado. La mezcla *R/S* es solo 10 veces menos potente que losartán. Pronto se vio que los residuos alifáticos aumentaban la potencia y que el enantiómero *S* era asimismo más potente que el *R*. Se llega así al valsartán (fig. 52)<sup>34</sup>.

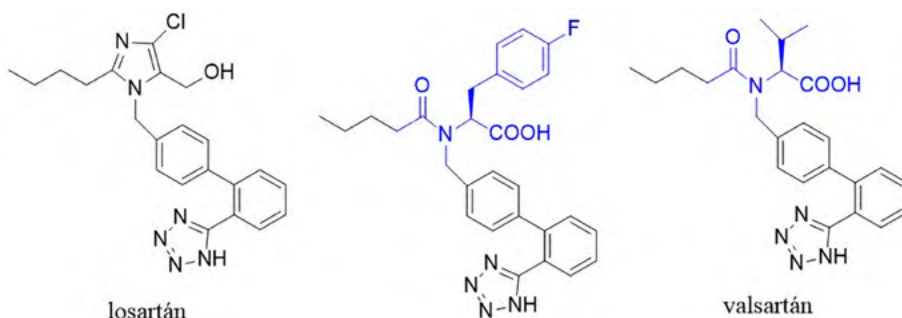


Figura 52. Desarrollo del valsartán

La síntesis publicada inicialmente<sup>34</sup> se muestra en la figura 53.

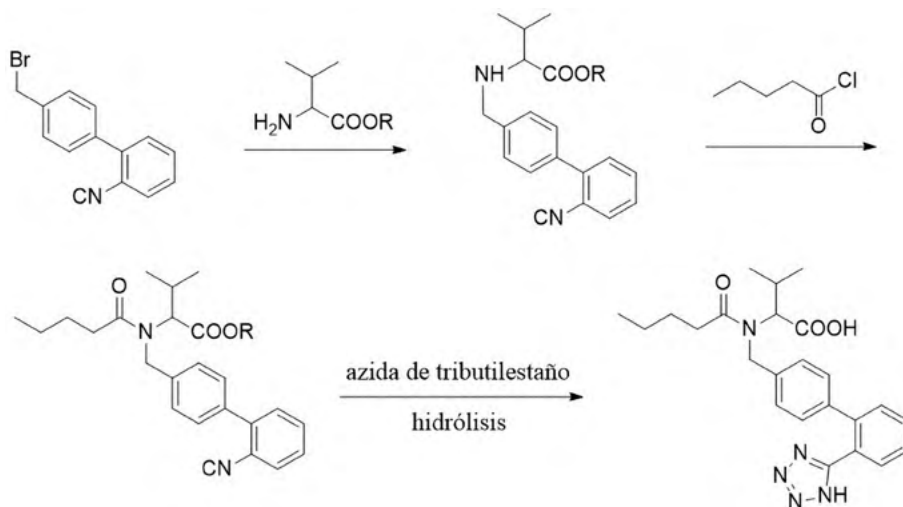


Figura 53. Síntesis inicial del valsartán

En la figura 54 se presenta otra síntesis muy citada y más reciente<sup>35</sup>.

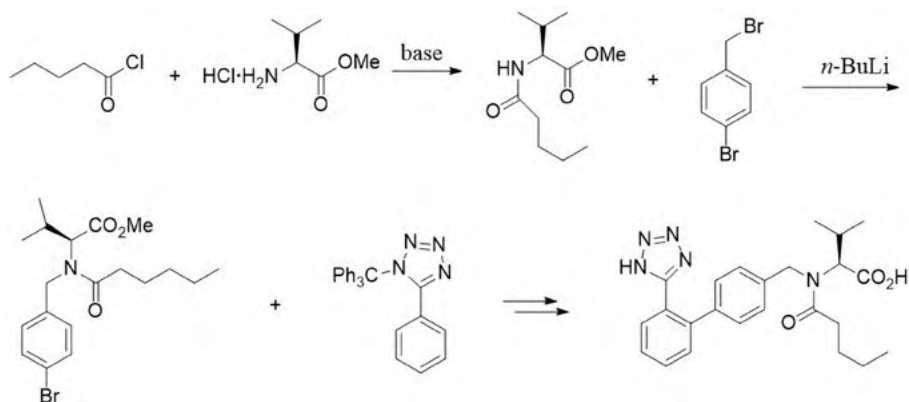


Figura 54. Síntesis del valsartán vía reacción de Negishi

## BIBLIOGRAFÍA

1. (a) *The ACE and I: how ACE inhibitors came to be*. E.G. Erdös. *FASEB J.*, 2006, 20, 1034-1038. (b) *An update on non-peptide angiotensin receptor antagonists and related RAAS modulators*. G.K. Aulakh, R.K. Sodhi, M. Singh. *Life Sci.*, 2007, 81, 615-639. (c) <https://www.straighthealth-care.com/renin-angiotensin-aldosterone-system-figure.html>; Consultado el 28 de octubre de 2022.
2. *Targeting proteases: successes, failures and future prospects*. B. Turk. *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2006, 5, 785-799.
3. (a) *Prorenin and the (pro)renin receptor-an update*. A.H. Jan Danser, W.W. Batenburg, J.H. M. van Esch. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2007, 22, 1288-1292. (b) *Renin-angiotensin system revisited*. F. Fyhrquist, O. Saijonmaa. *J. Intern. Med.*, 2008, 264, 224-236. (c) *Human Renin Inhibitor Peptides*. P. Corvol, D. Chauveau, X. Jeunemaitre, J. Ménard. *Hypertension*, 1990, 16, 1-11. (d) *Effects of a Specific and Long-Acting Renin Inhibitor in the Marmoset*. J.M. Wood, N. Gulati, P. Forgiarini, W. Fuhrer, K.G. Hofbauer. *Hypertension*, 1985, 7, 797-803.
4. *Oral renin inhibitors*. J.A. Staessen, Y. Li, T. Richart. *Lancet*, 2006, 368, 1449-1456.
5. *Inhibition of Human Renin y Synthetic Peptides Derived from Its Prosegment*. F. Cumin, G. Evin, J. Fehrentzg, R. Seyer, B. Castro, J. Menard, P. Corvol. *J. Biol. Chem.*, 1985, 260, 9154-9157.
6. (a) *The Discovery of Captopril*. C.G. Smith, J.R. Vane. *FASEB J.*, 2003, 17, 788-789. (b) *The Discovery of Captopril: reply*. H. Gavras. *FASEB J.*, 2004, 18, 225. (c) *The Discovery of Captopril: reply*. E.G. Erdös. *FASEB J.*, 2004, 18, 226. (d) *The Discovery of Captopril: a reply*. J.R. Vane. *FASEB J.*, 2004, 18, 935. (e) *History of the design of captopril and related inhibitors of angiotensin converting enzyme*. D.W. Cushman, M.A. Ondetti. *Hypertension*, 1991, 17, 589-592.
7. *A Bradykinin-potentiating Factor (BPF) present in the venom of Bothrops jararaca*. S.H. Ferreira. *Brit. J. Pharmacol.*, 1965, 24, 163-169.
8. *Isolation of Bradykinin-Potentiating Peptides from Bothrops jararaca Venom*. S.H. Ferreira, D.C. Bartelt, L.J. Greene. *Biochemistry*, 1970, 9, 2583-2593.
9. *Conversion of Angiotensin I to Angiotensin II by Cell-free Extracts of Dog Lung*. Y.S. Bakhle. *Nature*, 1968, 220, 919-921.
10. *Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors from the Venom of Bothrops jararaca. Isolation, Elucidation of structure, and Synthesis*. M.A. Ondetti, N.J. Williams, E.F. Sabo, J. Pluscec, E.R. Weaver, O. Kocy. *Biochemistry*, 1971, 10, 4033-4039.
11. *Inhibition of homogeneous Angiotensin-converting enzyme of rabbit lung by synthetic venom peptides of Bothrops Jararaca*. H.S. Cheung, D.W. Cushman. *Biochim. Biophys. Acta.*, 1973, 293, 451-463.
12. *Rational Design and Biochemical Utility of Specific Inhibitors of Angiotensin-Converting Enzyme*. D.W. Cushman, M.A. Ondetti, E.M. Gordon,

- S. Natarajan, D.S. Karanewsky, J. Krapcho, E.W. Petrillo, Jr. *J. Cardio-vasc. Pharmacol.*, 1987, 10 (Suppl. 7), S17-S30.
13. *Inhibition of Angiotensin-Converting Enzyme by Analogs of Peptides from Bothrops jararaca Venom.* D.W. Cushman, J. Pluscec, N.J. Williams, E.R. Weaver, E.F. Sabo, O. Kocy, S.H. Cheung, M.A. Ondetti. *Experientia*, 1973, 29, 1032-1035.
  14. *SQ 14,225 (D-3-mercapto-2-methylpropanoyl-L-proline), a novel orally active inhibitor of angiotensin I-converting enzyme.* B. Rubin, R.J. Laffan, D.G. Kotler, E.H. O'Keefe, D.A. Demaio, M.E. Goldberg. *Pharmacol. Exp. Ther.*, 1978, 204, 271-228.
  15. *Carboxypeptidase A: A Protein and an Enzyme.* F.A. Quiocho, W.N. Lipscomb. *Adv. Protein Chem.*, 1971, 25, 1-78.
  16. *Design of angiotensin converting enzyme inhibitors.* D.W. Cushman, M.A. Ondetti. *Nat. Med.*, 1999, 5, 1110-1112.
  17. (a) *On the Size of the active site in Proteases. I. Papain.* I. Schechter, A. Berger. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1967, 27, 157-162.  
(b) *Modes of inhibition of cysteine proteases.* M. Rzychon, D. Chmiel, J. Stec-Niemczyk. *Acta Biochim. Pol.*, 2004, 51, 861-873.
  18. *A Potent Reversible Inhibitor of Carboxypeptidase A.* L.D. Byers, R. Wolfenden. *J. Biol. Chem.*, 1972, 247, 606-608.
  19. *Binding of the biproduct analog benzylsuccinic acid by carboxypeptidase A.* L.D. Byers, R. Wolfenden. *Biochemistry*, 1973, 12, 2070-2078.
  20. *Design of Specific Inhibitors of Angiotensin-Converting Enzyme: New Class of Orally Active Antihypertensive Agents.* M.A. Ondetti, B. Rubin, D.W. Cushman. *Science*, 1977, 196, 441-444.
  21. *Pulmonary Angiotensin-Converting Enzyme Antienzyme Antibody.* M. Das, R.L. Soffer. *Biochemistry*, 1976, 15, 5088-5094.
  22. *Design of Potent Competitive Inhibitors of Angiotensin-Converting Enzyme. Carboxyalkanoyl and Mercaptoalkanoyl Amino Acids.* D.W. Cushman, H.S. Cheung, E.F. Sabo, A. Ondetti. *Biochemistry*, 1977, 16, 5484-5491.
  23. *Medicamentos. Un viaje a lo largo de la evolución histórica del descubrimiento de fármacos II.* E. Raviña. Ed. Universidad de Santiago de Compostela, Servizo de Publicacións e Intercambio Científico 2008, 625-635.
  24. *The chemistry of enalapril.* A.A. Patchett. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 1984, 18, 201S-207S.
  25. *Synthesis and Biological Activity of a Ketomethylene Analogue of a Tripeptide Inhibitor of Angiotensin Converting Enzyme.* R.G. Almquist, W. Chao, M.E. Ellis, H.L. Johnson. *J. Med. Chem.* 1980, 23, 1392-1398.
  26. *A new class of angiotensin-converting enzyme inhibitors.* A.A. Patchett, E. Harris, E.W. Tristram, M.J. Wyvratt, M.T. Wu, D. Taub, E.R. Peterson, T.J. Ikeler, J. ten Broeke, L.G. Payne, D.L. Ondeyka, E.D. Thorsett, W.J. Greenlee, N.S. Lohr, R.D. Hoffsommer, H. Joshua, W.V. Ruyle, J.W. Rothrock, S.D. Aster, A.L. Maycock, F.M. Robinson, R. Hirschmann, C.S. Sweet, E.H. Ulm, D.M. Gross, T.C. Vassil, C.A. Stone. *Nature*, 1980, 288, 280-283.

27. *Top Drugs. Top Synthetic Routes*, I. Saunders. Ed. Oxford University Press, 2000.
28. (a) *Angiotensin II Receptors and Angiotensin II Receptor Antagonists*. P.M. Timmermans, P.C. Wong, A.T. Chiu, W.F. Herblin, P. Benfield, D.J. Carini, R.J. Lee, R.R. Wexler, J. A. M. Saye, R.D. Smith. *Pharmacol. Rev.*, 1993, 45, 205-251. (b) *The Discovery of DuP 753, a Potent, Orally Active Nonpeptide Angiotensin II Receptor Antagonist*. J.V. Duncia, D.J. Carini, A.T. Chiu, A.L. Johnson, W.A. Price, P.C. Wong, R.R. Wexler, P.B.M.W.M. Timmermans. *Med. Res. Rev.*, 1992, 12, 149-191.
29. *Hypotensive imidazole derivatives and hypotensive imidazole-5-acetic acid derivatives*. Y. Furakawa, S. Kishimoto, K. Nishikawa. Patentes emitidas a Takeda Chemical Industries Ltd. Julio 20, 1982, y Octubre 19, 1982, respectivamente, U.S. Patents 4,340,598 y 4,355,040. Osaka, Japan.
30. <http://www.insuficienciacardiaca.org/html/v9n2/body/v9n2a05.htm>; Consultado el 28 de octubre de 2022.
31. *The Discovery of Potent Nonpeptide Angiotensin II Receptor Antagonists: A New Class of Potent Antihypertensives*. J.V. Duncia, A.T. Chiu, D.J. Carini, G.B. Gregory, A.L. Johnson, W.A. Price, G.J. Wells, P.C. Wong, J.C. Calabrese, P.B.M.W.M. Timmermans. *J. Med. Chem.*, 1990, 33, 1312-1329.
32. *Efficient Synthesis of Losartan, A Nonpeptide Angiotensin II Receptor Antagonist*. R.D. Larsen, A.O. King, C.Y. Chen, E.G. Corley, B.S. Foster, F.E. Roberts, C. Yang, D.R. Lieberman, R.A. Reamer, D.M. Tschaen, T.R. Verhoeven, P.J. Reider. *J. Org. Chem.*, 1994, 59, 6391-6394.
33. *1-(Carboxybenzyl)imidazole-5-acrylic Acids: Potent and Selective Angiotensin II Receptor Antagonists*. J. Weinstock, R.M. Keenan, J. Samanen, J. Hempel, J.A. Finkelstein, R.G. Franz, D.E. Gaitanopoulos, G.R. Girard, J.G. Gleason, D.T. Hill, T. Morgan, C.E. Peishoff, N. Aiyar, D.P. Brooks, T.A. Fredrickson, E.H. Ohlstein, R.R. Ruffolo, E.J. Stack, A.C. Sulpizio, E.F. Weidley, R.M. Edwards. *J. Med. Chem.*, 1991, 34, 1514-1517.
34. *Valsartan, a potent, orally active angiotensin II antagonist developed from the structurally new amino acid series*. P. Buhlmayer, P. Furet, I. Criscione, M. Gasparo, S. Whitebread, T. Schmidlin, R. Lattmannann, J. Wood. *Bioorganic Med. Chem. Lett.*, 1994, 4, 29-34.
35. *A short and efficient synthesis of valsartan via a Negishi reaction*. S. Ghosh, A. Sanjeev Kumar, G.N Mehta. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 2010, 6, 27. doi:10.3762/bjoc.6.27

Este libro aborda la Química Farmacéutica desde su punto de vista más genuino: la búsqueda, desarrollo e invención de nuevos fármacos. Los autores, todos ellos profesores del Departamento de Química Orgánica y Farmacéutica de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Sevilla, consideran que tiene un gran valor pedagógico la presentación del desarrollo de nuevas líneas de fármacos, tal como los grupos investigadores lo han pensado y llevado a cabo en la práctica a través de su labor científica, reflejada en numerosas publicaciones. Se presenta en este libro una selección limitada de ejemplos de desarrollo de nuevos fármacos, con especial atención al caso de los antivirales y de las nuevas estrategias que se utilizan para el desarrollo de agentes anticancerosos más seguros y selectivos que los quimioterápicos clásicos. Ambas líneas emergen en investigaciones desarrolladas fundamentalmente en las últimas décadas del siglo XX y están actualmente en pleno apogeo.