



ACADEMIA DE FARMACIA DE LA COMUNITAT VALENCIANA

EL FLÚOR EN QUÍMICA MÉDICA: APLICACIONES

Discurso de presentación del Académico Numerario

Illmo. Sr. D. Agustín Llopis González

Discurso de recepción como Académico correspondiente

Sr. Dr. D. Santos Fustero Lardiés

Leídos en Valencia el día 28 de enero de 2020

EL FLÚOR EN QUÍMICA MÉDICA: Aplicaciones

© Santos Fustero Lardiés - 2020

I.S.B.N. 978-84-09-18026-4

Edición e impresión:

Art Gráfico, Fotografía y Artes Gráficas S.L.

C/ San Francisco de Borja, 12 bajo. 46007 Valencia

www.artgrafic.es · correo@artgrafic.es · 96 384 13 10

Impreso en España

Valencia, 2020

Este libro no podrá ser reproducido, ni total ni parcialmente, sin el permiso previo y por escrito de su autor. Ninguna de las partes de la misma puede ser reproducida, almacenada ni transmitida en ninguna forma ni por medio alguno, electrónico, mecánico o de grabación, incluido fotocopias, o por cualquier otra forma.

Reservados todos los derechos.

DISCURSO DE PRESENTACIÓN
DEL ACADÉMICO NUMERARIO
ILLMO. SR. D. AGUSTÍN LLOPIS GONZÁLEZ

Excmo. Sr. Presidente de la Academia de Farmacia de la Comunidad Valenciana,

Illmos. Señores Académicos,

Autoridades presentes,

Familiares, compañeros, amigos

Señoras y Señores

La recepción de un nuevo académico es siempre un acto de especial relieve y uno de los más importantes entre los muchos que desarrolla la Academia de Farmacia de la Comunidad Valenciana. Es costumbre de las Academias y Reales Academias que el discurso de ingreso de los nuevos Académicos Correspondientes lo lleve a cabo un Académico de Número, y en este sentido quiero que mis primeras

palabras sean de agradecimiento a los Excmos e Ilmos. Señores Académicos de Farmacia de la Comunidad Valenciana por brindarme la oportunidad de proceder en este sentido con el nuevo académico D. Santos Fustero Lardiés.

Santos Fustero nació en Aínsa (Huesca) en 1949. Estudió Química en la Universidad de Zaragoza donde obtuvo la licenciatura en Ciencias Químicas en 1972. En esta misma Universidad inició sus estudios de Doctorado bajo la supervisión de los Profesores José Barluenga y Vicente Gotor, alcanzando el Título de Doctor en 1975. El trabajo de su Tesis Doctoral estaba centrado en el campo de la Química Heterocíclica. Ese mismo año se trasladó a la universidad de Oviedo donde ejerció como profesor adjunto y agregado interino en los cursos 1975-77. Entre 1977 y 1979 efectuó una estancia post-doctoral en el Instituto Max-Planck für Kohlenforschung en Mülheim an der Ruhr (Alemania) donde investigó en el campo de la Química Organometálica. En 1983 ganó, por oposición, la plaza de Profesor Adjunto de Química Orgánica en la Universidad de Oviedo. Continuó su investigación en dicha universidad hasta el año 1990 en el que obtuvo la cátedra de Química Orgánica y Farmacéutica en la Universidad de Valencia, e inició una nueva línea de investigación en el campo de los Compuestos Organofluorados. En el año 2005 se estableció un Convenio de Colaboración entre la Universitat de València-Estudi General (UVEG) y el Centro de Investigación "Príncipe Felipe" (CIPF), dependiente de la Consejería de Sanidad, para la creación de una Unidad Mixta de Investigación integrada por los miembros del grupo de la UVEG y los del Laboratorio de Moléculas Orgánicas del CIPF. Hasta finales de 2019 compartió su labor docente e investigadora entre este Centro y el Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Valencia.

De 1972 a 2019 ha impartido docencia en la licenciatura de química, cursos de doctorado y máster en las universidades de Zaragoza, Oviedo y Valencia y de las asignaturas de "*química farmacéutica, síntesis industrial de fármacos y química orgánica general*" en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Valencia.

Durante las dos últimas décadas su principal línea de investigación se ha dirigido a la puesta a punto de nuevas metodologías para la *síntesis de compuestos fluorados de importancia farmacológica*, utilizando métodos de fluoración selectiva y otras estrategias sintéticas ba-

sadas en el uso de “*building blocks*” fluorados. Su experiencia en este campo mereció la atención del sector industrial, lo que se materializó en la financiación pública de proyectos de investigación I+D+i a través del IMPIVA y la firma de contratos con diversas empresas: Medichem (Gerona), ECOZONO, Durviz S. L. y AFRASA S.A. (Valencia) y Astur Pharma S.A. (Asturias). Esto permitió contactar con la problemática industrial y adquirir experiencia en este sector.

Posteriormente su labor investigadora se centró en otros campos: la *síntesis fluorosa*, *síntesis asimétrica* y *organocatálisis*. Su estancia en el CIPF le permitió además interaccionar con grupos de biomedicina, lo que se tradujo en nuevas colaboraciones con empresas, entre las que destacan los convenios firmados con las multinacionales Jansen-Cilag (CIPF) y Eli Lilly (UVEG).

Esta actividad investigadora se ha visto refrendada, con la dirección, hasta el momento, de 38 tesis doctorales, la publicación de varios capítulos de libro y más de 260 artículos en revistas científicas reconocidas internacionalmente. Además, el grupo que dirige ha presentado diez solicitudes de patente relacionadas fundamentalmente con la investigación del cáncer, VIH y Alzheimer.

Desde 1990 ha participado como investigador principal en más de 35 proyectos de investigación de convocatoria pública financiados por los diferentes ministerios de educación del Estado Español y de la Generalitat Valenciana entre los que destacan en esta última el Proyecto PROMETEO durante 8 años.

También fue coordinador del área de química durante los años 1999 y 2000 en el proyecto “*Aplicaciones Tecnológicas de la Universitat de València de interés para la Empresa Valenciana (Proyecto PROITEC Promoción para la Innovación Tecnológica)*” y organizador (*chairman*) de varios *workshop* (en siete ocasiones) dentro del programa Prometeo y del congreso internacional “*3rd International Symposium on Organofluorine Compounds in Biomedical, Materials and Agricultural Sciences “Valencia Fluorine Days”* en mayo de 2012.

Ha sido profesor visitante en las Universidades de California del Sur (*Southern California*) (USC) (USA) y de Louisville (Kentucky) (2013), en la Universidad de Múnster (Alemania) (2013) y en el Instituto Tecno-

lógico de Nagoya (ITN) (2017) (Japón). Con algunas de estas universidades se establecieron convenios de colaboración para el intercambio de profesores y estudiantes entre la Universidad de Valencia y las de Louisville (Kentucky) (USA), de Gakushuin (Tokyo) (Japón) y el Instituto Tecnológico de Nagoya (ITN) (Japón).

Ha sido becario de la Sociedad Max Planck (Alemania), premio extraordinario de doctorado y premio Gobernador Civil en la Universidad de Zaragoza. Es miembro de la Real Sociedad Española de Física y Química, del grupo de Química Orgánica (desde 1976) y de la Sociedad Española de Química Terapéutica (1998) así como de la *American Chemical Society* (ACS, 2000).

Fue nombrado en 2013 “*Brown-Williamson Lecturer*” (título destinado para las ponencias distinguidas) de la universidad de *Louisville* (Kentucky, USA).

Destacan las más de 90 ponencias plenarias e invitadas en congresos y universidades mayoritariamente internacionales. Ha participado en comités científicos nacionales e internacionales y actualmente pertenece al consejo editor de algunas revistas como “*Journal Fluorine Chemistry*” y “*Fluorine Notes*” y hasta 2018 en “*Frontiers in Chemistry*”.



ACADEMIA DE FARMACIA DE LA COMUNITAT VALENCIANA

Santos Fustero Lardiés

EL FLÚOR EN QUÍMICA MÉDICA:
APLICACIONES

Excmo. Sr. Presidente de la Academia de Farmacia de la Comunidad Valenciana,

Illmos. Señores Académicos,

Autoridades presentes,

Familiares, compañeros, amigos

Señoras y Señores.

En primer lugar quisiera expresar mi agradecimiento a los Académicos de Número que han avalado mi candidatura de ingreso en esta Institución, a los Drs. D. Fernando Rius, D. Javier Hernández y D. Agustín Llopis. Cuando Agustín me comentó esta posibilidad, me sentí halagado, abrumado y, a la vez, confundido. Me pregunté ¿cómo voy a participar en la Academia de Farmacia siendo químico? Luego pensé que, cuando me incorporé a la Universidad de Valencia en 1990, lo hice en la Facultad de Farmacia y mi docencia derivó casi inmediatamente a una de las asignaturas con la que más he disfrutado en mi vida académica, la Química Farmacéutica, asignatura que me introdujo de lleno en una parte de la farmacia que no conocía.

Quisiera también expresar mi más sincero agradecimiento a tres científicos que han influido notablemente en el devenir de mi carrera científica. En primer lugar al profesor **José Barluenga** que junto con el profesor **Vicente Gotor** me dirigieron la tesis doctoral. En el grupo del profesor Barluenga permanecí desde 1972 hasta mi incorporación a la Universidad de Valencia en 1990 y en él aprendí los fundamentos de la investigación que luego me acompañaron durante toda la vida científica. El profesor **Herbert Lehmkuhl** fue mi supervisor en mi estancia postdoctoral en el Instituto Max-Planck en Alemania y allí aprendí a manejar técnicas que resultaban difíciles de imaginar en aquella época en España y, por último, el profesor **Kenji Uneyama** de la Universidad de Okayama que me introdujo a través de sus consejos y ayuda en la parte de investigación que me ha tenido implicado prácticamente todos los años que he permanecido en la Universidad de Valencia: la química de los compuestos organofluorados. Quisiera también agradecer al **Centro de Investigación Príncipe Felipe** que me diera la posibilidad de compartir mi investigación con el Centro y la universidad durante los últimos 15 años.

Por supuesto agradecer sin personalizar, a todas las personas, doctorandos, doctores, post-doctores y compañeros que me han acompañado a lo largo de todos estos años en las Universidades de Zaragoza, de Oviedo y, en particular, en la Universidad de Valencia en la que he desarrollado la parte más significativa de mi carrera científica.

Igualmente, y de manera muy especial a mi familia, a nuestros padres que ya no están con nosotros, a mis hermanos y a María Pilar que me ha acompañado a lo largo de esta travesía y, que sin ella, una parte muy importante de mi vida (personal y científica) no hubiera podido llevarse a cabo.

Mi conferencia va a versar sobre la importancia biológica del flúor y de los compuestos organofluorados: *“El Flúor en Química Médica”* a cuyo estudio he dedicado la mayor parte de mi investigación en los últimos 25 años.

EL FLÚOR EN QUÍMICA MÉDICA

INTRODUCCIÓN

Un “átomo pequeño con un gran ego” (*Small atom with a big ego*) fue la frase con que se definió a este elemento singular en el Simposio de la Sociedad Americana de Química (ACS) en San Francisco en el año 2000, al tiempo que se discutían los aspectos científicos e industriales más sobresalientes de la química del flúor.

Los compuestos organofluorados muestran a menudo unas propiedades y comportamientos inusuales en comparación con sus análogos no fluorados. De ahí, que se le definiera, además, como un átomo con una personalidad única y una fuerte autoestima (*Fluorine is an Atom with Unique Personality and Strong Self-assertion*). Todo ello ha conducido a que se reconozca al flúor como un elemento mágico (*Fluorine Magic*).

En 1888, la revista *Scientific American* recogía: “*La furia del mundo químico es el flúor. Existe pacíficamente en compañía con el calcio en la fluorita y también en otros pocos compuestos; pero una vez aislado, como recientemente ha ocurrido es un gas rabioso que nada se le resiste*” (“*The fury of the chemical world is the element fluorine. It exists peacefully in the company with calcium in fluorspar and also in a few other compounds; but when isolated, as it recently has been, it is a rabid gas that nothing can resist*”).

Por otra parte, el professor Manfred Schlosser puso de manifiesto el interés y la pasión que despertaba en él este elemento al afirmar, en 1998, que: “*El flúor no deja a nadie indiferente, inflama emociones ya sean afecciones o aversiones. Como sustituyente raramente es aburri-*

do, siempre bueno para una sorpresa pero a menudo completamente impredecible” (“Fluorine leaves nobody indifferent; it inflames emotions, be that affections or aversions. As a substituent it is rarely boring, always good for a surprise, but often completely unpredictable”).

A continuación comentaré algunas fechas destacadas (hitos) en relación con la química del flúor.

- En 1771, fue sintetizado **fluoruro de hidrógeno (HF)** por Scheele.
- Ya en el siglo XIX (1836), Dumas y Pelig describieron la **síntesis de fluorometano (CH₃F)**.
- Cincuenta años después (1886), Henri Moissan aisló **flúor gas (F₂)** por vez primera. Por ello se le concedió el Premio Nobel de Química en 1906.
- Entre 1890 y 1938, químicos de la empresa belga Swarts llevaron a cabo estudios sobre **fluorocarbonos sencillos alifáticos**; lo que se considera como el inicio de la química de los compuestos organofluorados.
- La química de los **compuestos perfluorados** comenzó en 1926, cuando Lebeau y Damiens sintetizaron tetrafluoruro de carbono (CF₄).
- Durante la Segunda Guerra Mundial, el **hexafluoruro de uranio (UF₆)** fue utilizado como materia prima en el proceso de enriquecimiento del U-235 para la preparación de bombas atómicas.
- Finalmente, las empresas químicas DuPont y GM fueron las pioneras en la aplicación de **clorofluorocarbonos (CFCs)** como refrigerantes (Freon 1931, Thomas Midgely Jr.). Más tarde, estos compuestos se utilizaron también como extintores y agentes de limpieza.

Pero, ¿cuál es la abundancia natural del flúor?

A pesar de que el flúor es el elemento decimotercero más abundante en la corteza terrestre, donde se encuentra combinado con el calcio en la fluorita (CaF_2), solo se han encontrado hasta la fecha 13 compuestos orgánicos fluorados en la naturaleza.

La mayor parte son metabolitos extremadamente tóxicos presentes en plantas tropicales. Como ejemplo, citar que se han encontrado trazas de ácido fluoroacético en el género de plantas *dichapetalum cy-mosum* de la sabana africana, y se cree que es el responsable de numerosas muertes de ganado en el pastoreo errante.

Una posible razón que podría explicar la escasez natural de compuestos fluorados sería el hecho de que la Naturaleza necesita que el ion fluoruro (F^-) sea nucleófilo en solución; sin embargo, está solo disponible en formas minerales insolubles, e, incluso, las solubles dan iones fluoruro muy solvatados, lo que hacen de él un pobre nucleófilo y poco apto para procesos bioquímicos. Concretamente, la primera enzima fluorada, *fluorinasa*, se descubrió en 2002 por el profesor David O'Hagan (*Nature*, 416, 279) (Figura 1).

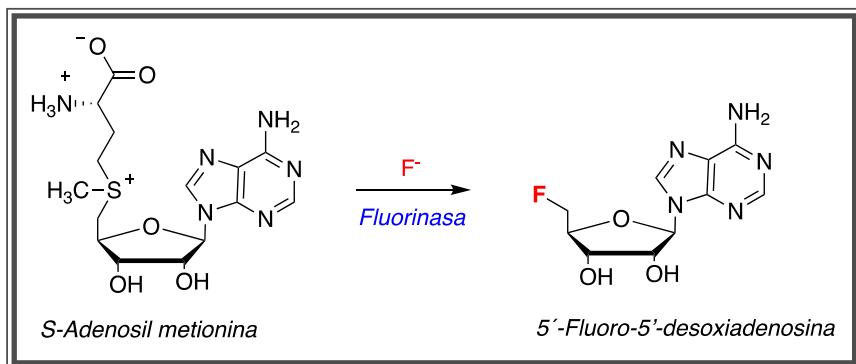


Figura 1. Biosíntesis de una molécula organofluorada mediada por la enzima fluorinasa

Desde hace más de tres décadas los compuestos organofluorados ocupan un lugar significativo tanto en las ciencias farmacéuticas como en agroquímica y en ciencias de los materiales, debido, fundamentalmente, a las propiedades “únicas” que confiere el átomo de flúor a las moléculas que lo contienen. En este sentido, se ha demostrado que la incorporación de este elemento en determinados sustratos puede modular las propiedades de una molécula bioactiva, ya que puede conducir a cambios significativos en su solubilidad, lipofilia, estabilidad metabólica, conformación, capacidad para la formación de enlaces de hidrógeno y reactividad química. El resultado es que, actualmente, entre el 30-40% de los agroquímicos y el 20-25% de los compuestos farmacéuticos (2% en 1970) que se encuentran en el mercado contienen, al menos, un átomo de flúor.

Pero, ¿qué características posee este elemento químico que lo hace interesante en la síntesis de moléculas orgánicas biológicamente activas?

En primer lugar, el flúor es el elemento más electronegativo del Sistema Periódico ($F= 4,0$; $O= 3,4$; $C= 2,6$; $H= 2,1$), por lo que hace que el enlace C-F esté muy polarizado, y esto afecta a la distribución electrónica en la molécula.

Por otra parte, el flúor posee un radio de Van der Waals muy parecido al del hidrógeno ($1,39\text{Å}$ frente a $1,20\text{Å}$), por lo que la sustitución de un átomo de hidrógeno por uno de flúor no conlleva un aumento importante de la demanda estérica y, en ese sentido, se puede considerar una sustitución isótera.

Además, las longitudes de los enlaces C-F ($1,39\text{Å}$) y C-O ($1,43\text{Å}$) son muy similares, lo que permite también la sustitución isótera de grupos hidroxilo por flúor.

Por último, la elevada energía del enlace C-F ($456-486 \text{ KJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) hace que los sustituyentes fluorados sean relativamente resistentes a las transformaciones metabólicas, hecho que se ha utilizado en el diseño de fármacos como antimetabolitos e inhibidores enzimáticos.

Como consecuencia de lo expuesto anteriormente, la introducción de flúor en moléculas orgánicas con actividad biológica puede provocar efectos como:

1. *Bloquear un mecanismo determinado* mediante la formación de enlaces por puente de hidrógeno, que pueden intensificar la unión del sustrato con la enzima respecto al mismo producto no fluorado, como veremos más adelante.
2. *Estabilizar enlaces peptídicos*, como consecuencia de la modificación de la reactividad de grupos funcionales adyacentes, pudiendo, así, retrasar la degradación enzimática.
3. Además, la agrupación trifluorometilo (CF_3) posee, en general, una *elevada lipofilia*, lo que aumenta la biodisponibilidad de los compuestos que la contienen.
4. Por último, la capacidad del flúor para actuar como *grupo saliente en inhibiciones enzimáticas* permite estudiar el mecanismo de algunos procesos enzimáticos.

Pero, *¿cómo se obtienen los compuestos orgánicos fluorados?*

La variedad de compuestos organofluorados actualmente conocidos se obtienen básicamente a través de dos estrategias químicas:

1. Utilizando *reactivos de fluoración*, que permiten sustituir algunos átomos presentes en las moléculas por átomos de flúor.
2. Utilizando *building blocks fluorados*, es decir, agrupaciones fluoradas como materiales de partida para la construcción de moléculas más complejas.

Entre la variedad de agrupaciones fluoradas utilizadas con este fin mencionaré los *monofluoroalquenos o fluoroolefinas*, y el *grupo pentafluorosulfanilo* (SF_5).

Las fluoroolefinas son agrupaciones particularmente interesantes, ya que las moléculas que las contienen han encontrado aplicaciones tanto en ciencia de los materiales como en la química orgánica

sintética, y, especialmente, en química médica, donde se han utilizado como isómeros del enlace peptídico, entre otras aplicaciones.

Esta es, tal vez, la característica más importante de las fluoroolefinas, su bioisosterismo con un grupo amida. La similitud estereoelectrónica entre estas dos subunidades permite la introducción de fluoroolefinas en peptidomiméticos imitando un enlace amida, sin sufrir con la misma facilidad una posterior degradación proteolítica (Figura 2).

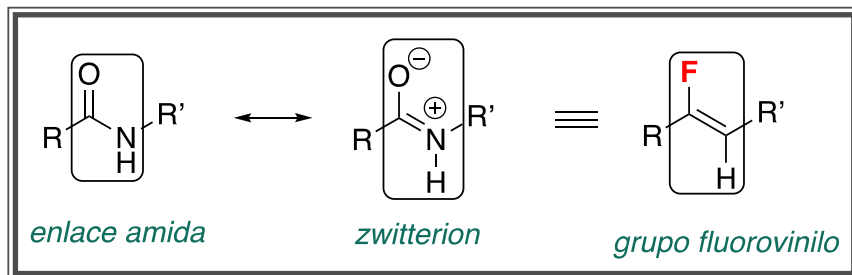


Figura 2. El grupo fluorovinilo como isómero del enlace peptídico

En este sentido, no es sorprendente encontrar un número importante de compuestos bioactivos con variada actividad farmacológica que contienen esta unidad. Algunos ejemplos representativos se muestran en la diapositiva (Figura 3).

Por otra parte, el **pentafluorosulfanilo** (SF_5) ha emergido recientemente como un prometedor sustituyente en el diseño de fármacos. Esta agrupación presenta unas características físicas y químicas peculiares; en particular, su lipofilidad (1,68), está comprendida entre la del grupo CF_3 y la del *ter*-butilo. También presenta una elevada electronegatividad (3,65) (CF_3 : 3,36) y, ante todo, posee una elevada demanda estérica. Por todo ello, se le ha descrito como un grupo “*supertrifluorometilo*”. Su utilidad viene marcada, fundamentalmente, por su *estabilidad química e hidrolítica*, lo que le confiere ventajosas propiedades cuando es incorporado en las moléculas orgánicas.

La primera noticia de la incorporación de esta agrupación en compuestos aromáticos se debe a Sheppard y data de los años 60, aunque solo en la última década se han descrito métodos sintéticos que han permitido su incorporación en moléculas bioactivas.

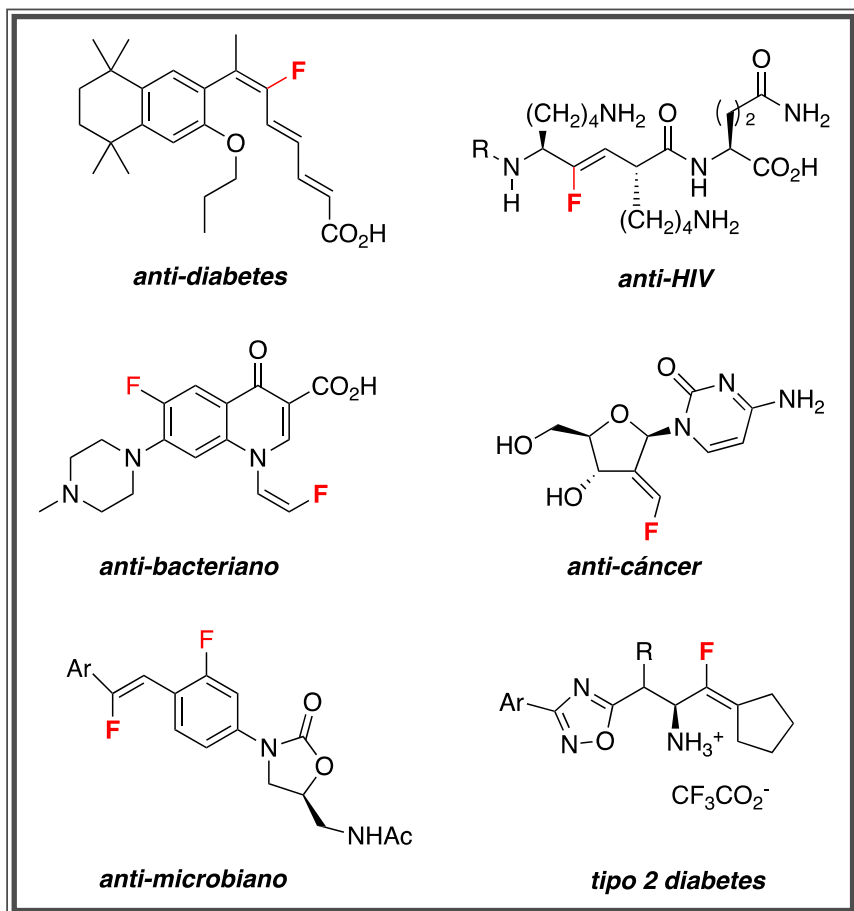


Figura 3. Ejemplos de fluoroolefinas con actividad biológica

Así, se han sintetizado algunas moléculas bioactivas con esa agrupación como los ejemplos que se muestran en la diapositiva de derivados de fármacos conocidos con la agrupación CF_3 . En algunos casos han mostrado bioactividad mejorada respecto al compuesto original con agrupaciones CF_3 (Figura 4).

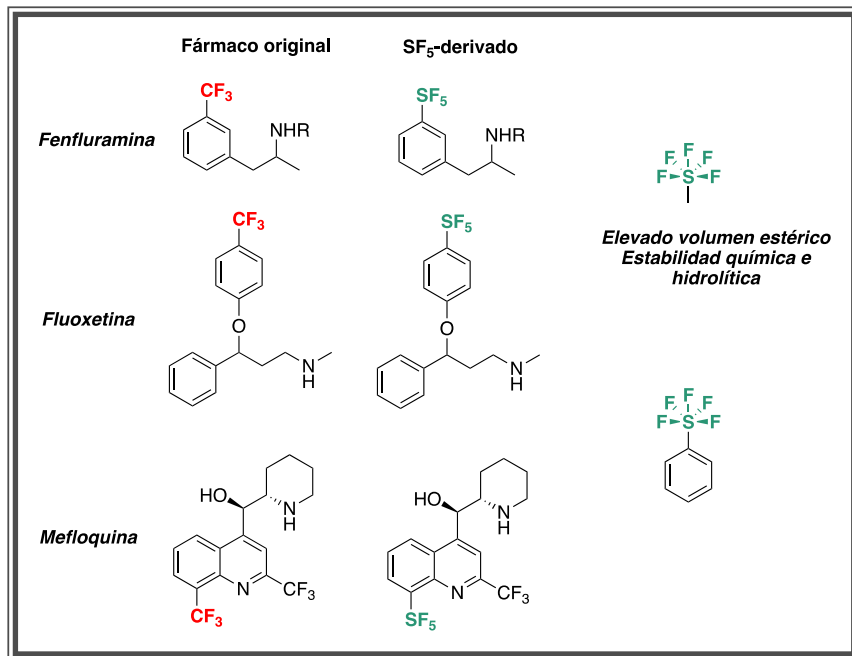


Figura 4. Ejemplos de derivados SF₅ de fármacos conocidos que contienen la agrupación CF₃

Los *beneficios de la incorporación de flúor en un compuesto farmacéutico* se observaron por vez primera en 1954, cuando los profesores Fried y Sabo prepararon *fludocortisona* (9 α -fluorocortisona) y encontraron que exhibía una actividad glucocorticoide dramáticamente mejorada comparada con la hormona original.

Tres años más tarde, el equipo del profesor Heidelberger (*Nature*, 1957) sintetizó y estudió la actividad biológica del antimetabolito *5-fluorouracilo*, encontrando que mostraba una elevada actividad anticancerígena como consecuencia de la inhibición de la enzima *timidilato sintasa*, lo que inhibía la síntesis celular de timidina (Figura 5).

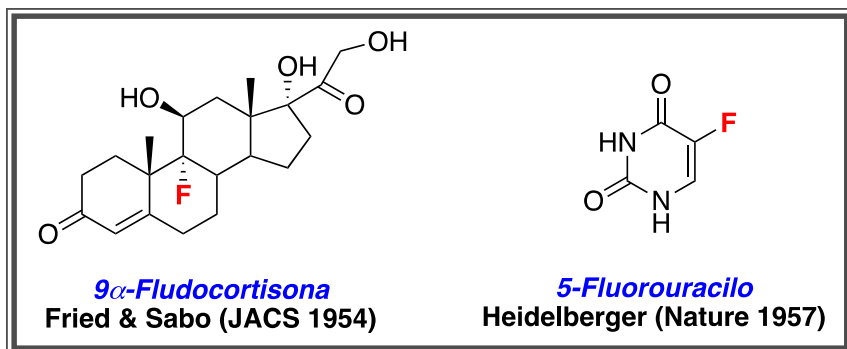


Figura 5. Primeros ejemplos de fármacos que contienen átomos de flúor

Desde estos descubrimientos, la introducción de átomos de flúor en otras moléculas ha sido utilizada de forma regular en la química médica contemporánea para mejorar, en general, la estabilidad metabólica, la biodisponibilidad y las interacciones proteína-ligando. Todo ello ha culminado con la síntesis e introducción en el mercado terapéutico de algunos de los fármacos más utilizados en medicina, como son el antidepresivo *Fluoxetina* (comercializado como Prozac®), el anticancerígeno *Fulvestrant* (como Faslodex®), el antibacteriano *Fluritromicina*, y el antivírico *Efavirenz*; cuatro fármacos que ilustran el amplio rango de enfermedades que comportan los beneficios de la química de flúor y, desde un punto de vista molecular, la diversidad estructural de los componentes fluorados, como veremos a continuación.

El antidepresivo *Fluoxetina* fue comercializado como racemato por la compañía Eli Lilly, tras su autorización por la FDA en 1987. Desde entonces, sus ventas se fueron incrementando de manera exponencial llegando a ser el antidepresivo más vendido en el mundo, superando el billón de dólares (Figura 6). La *fluoxetina* actúa inhibiendo la recaptación de serotonina y permitiendo al neurotransmisor activar su receptor específico. En 1994, comenzó a utilizarse para el tratamiento de la bulimia y otros desórdenes obsesivos-compulsivos. Estudios de relación estructura-actividad (SAR) demostraron

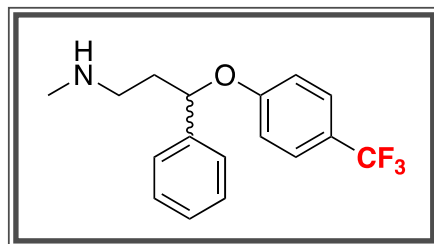


Figura 6. *Fluoxetina* (Prozac®) Eli Lilly (1987)

que la inclusión de un grupo CF_3 en la posición *para* del anillo fenólico incrementaba la potencia de inhibición hasta 6 veces comparado con el compuesto no fluorado. Ello se debe, posiblemente, a que el efecto estérico del grupo CF_3 en esa posición permite al anillo fenoxídico adoptar una conformación que favorece la unión con el transportador de serotonina.

Fulvestrant, comercializado desde 2002 como Fasdolex® por la empresa AstraZeneca es un análogo pentafluorado de 17β -estradiol, que se desarrolló buscando evitar los efectos tóxicos de *tamoxifeno* (Figura 7). El compuesto es un receptor antagonista de estrógeno, pero no tiene actividad agonista. Actúa por unión competitiva con el estradiol a los receptores estrogénicos en los tejidos del pulmón, lo que reduce la proliferación de las células tumorales; aunque su principal aplicación se circunscribe al tratamiento del cáncer de mama en fase avanzada, cuando la enfermedad no responde al *tamoxifeno*.

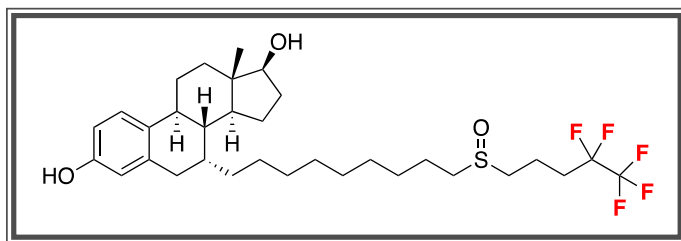


Figura 7. *Fulvestrant* (Fasdolex®). Astra-Zaneca (2002)

Fluritromicina es un análogo fluorado de eritromicina que fue desarrollado por la empresa Pharmacia en 1997, con la idea de mejorar la estabilidad del fármaco en condiciones ácidas (Figura 8). *Fluritromicina* posee una vida media biológica mucho más larga en el tratamiento de la gastritis, una mejor biodisponibilidad, y alcanza concentraciones mucho más elevadas en los tejidos que *eritromicina in vivo* la cuál no es adecuada, sin embargo, para el tratamiento de la gastritis originada por *helicobacter pylori*, ya

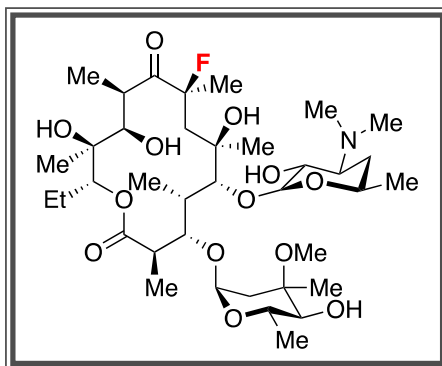


Figura 8. *Fluritromicina*. Pharmacia (FDA, 1977)

que se descompone en el medio ácido del estómago.

La presencia de solo un átomo de flúor en su estructura respecto al derivado no fluorado es el responsable principal de todos los efectos beneficiosos que presenta.

Finalmente, el antivirico *efavirenz* fue descubierto por la empresa Bristol-Myers Squibb y comercializado como Sustiva® desde 1998 (Figura 9). Es un fármaco no nucleosídico inhibidor de la transcriptasa inversa, que se emplea como parte de la terapia antirretroviral en el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1). A falta de una cura efectiva para la enfermedad, la estrategia para el uso actual de este fármaco está basada en ayudar a suprimir la replicación del virus durante el mayor tiempo posible. *Efavirenz* contiene un grupo CF₃ unido a un centro estereogénico terciario en un anillo heteroalifático. La molécula actúa enlazándose a la *transcriptasa inversa* en una posición remota al centro activo, alterando su conformación y, en consecuencia, inhibiendo la enzima. Estudios de SAR mostraron que la presencia del grupo trifluorometilo mejora la potencia del fármaco al disminuir el pKa del carbamato cíclico, responsable principal en la interacción por enlaces por puentes de hidrógeno con la proteína.

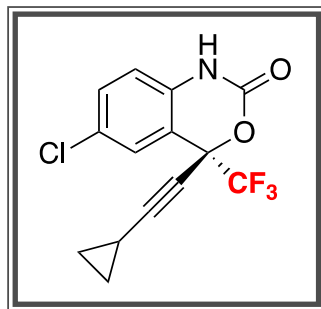


Figura 9. Efavirenz (Sustiva®)
Bristol-Myers Squibb (FDA, 1998)

En 2001, la combinación de terapias basadas en *efavirenz* demostró ser la más activa contra los retrovirus y, en 2006, la FDA aprobó la combinación de *tenofovir*, *emtricitabina* y *efavirenz* en una misma tableta, lo que facilita la adherencia de los pacientes al tratamiento antirretroviral. En general, este tratamiento es bien tolerado por los pacientes.

De todos es conocido que para que un fármaco sea eficaz debe reunir un conjunto adecuado de **características estructurales**. Por ejemplo, en caso de que sea administrado de forma oral, el fármaco tiene que ser capaz de resistir el pH extraordinariamente ácido del estómago durante el tiempo suficiente para incorporarse a la corriente

sanguínea, y ser transportado en la cantidad adecuada a su lugar de acción; una vez allí, tiene que llevar a cabo su acción farmacológica de manera eficiente para, finalmente, ser metabolizado como formas moleculares (metabolitos) no tóxicas.

La pregunta es: *¿Cómo contribuye el flúor a la eficiencia de un fármaco?*

A continuación comentaré cómo la introducción de átomos de flúor o agrupaciones fluoradas se ha utilizado para mejorar la potencia de un fármaco. Para ello, me centraré en tres aspectos:

- El efecto del flúor en las propiedades fisicoquímicas y conformacionales de las moléculas.
- La influencia del flúor en la estabilidad metabólica de los fármacos, y
- La contribución del flúor en el diseño de inhibidores basados en el mecanismo de acción de los fármacos.

En primer lugar, para comprender el *efecto del flúor en las propiedades fisicoquímicas y conformacionales moleculares* expondré algunos ejemplos sobre su influencia en cuatro características esenciales de los compuestos relacionadas con la actividad farmacológica:

- Modificación del pKa
- Modulación de la lipofilia
- Cambios conformacionales
- Interacciones electrostáticas y enlaces por puentes de hidrógeno

Modificación del pKa:

La variación del pKa puede modificar notablemente la afinidad de enlace y las propiedades farmacológicas de un agente farmacéutico. La modulación del pKa puede tener un impacto notable en la biodisponibilidad, lo que afecta al proceso de absorción. En contraste con los fármacos administrados por vía intravenosa, en los que la biodisponibilidad es del 100%, ésta decrece notablemente en aquellos que lo hacen por vía oral, bien debido a la menor absorción o bien al primer paso en el metabolismo.

El flúor, debido a su elevada electronegatividad, ejerce un marcado efecto sobre la acidez o basicidad de los grupos funcionales próximos a él en las moléculas. Así, por ejemplo, en la serie de fármacos antipsicóticos que contienen una unidad de 3-piperidinilindol, se ha encontrado que la fluoración disminuye la basicidad de la amina mejorando la biodisponibilidad (Figura 10). La γ -fluoración de la amina reduce el pKa en más de una unidad, originando un compuesto con moderada biodisponibilidad en ratas (F 18%), buena farmacocinética en perros (F 37%) y una razonable selectividad en los receptores. Por otra parte, como el compuesto se metaboliza rápidamente por hidroxilación en la posición 6 del anillo de indol, esta posición fue bloqueada mediante la introducción de un nuevo átomo de flúor, lo que condujo a una gran mejora en la biodisponibilidad y a un incremento de la afinidad de enlace en un orden de magnitud. Sin embargo, la incorporación de un átomo de oxígeno no produce un efecto positivo. Este mismo efecto se ha encontrado en otros compuestos similares.

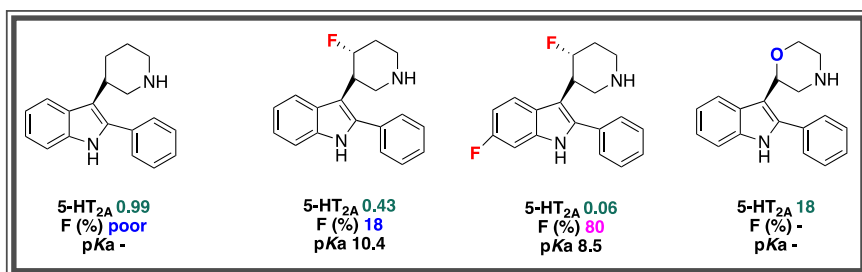


Figura 10. Basicidad y biodisponibilidad en una serie de 3-piperidinilindole antipsicóticos

Modulación de la lipofilia

En la absorción y distribución de un fármaco administrado oralmente hay dos rutas principales: el transporte activo y el transporte pasivo. De los dos, el segundo es el más común, y depende de la permeabilidad de la membrana celular. Para que un fármaco atraviese la membrana celular, su lipofilia tiene que ser tal que le permita pasar el núcleo lipídico sin que sea atrapado en él. Un exceso de lipofilicidad es una causa común de pobre solubilidad, lo que conduce a una absorción errática o incompleta en los casos de administración oral.

En relación con los compuestos fluorados, se asume equivocadamente que la fluoración siempre incrementa la lipofilicidad. Sin embargo, en el caso de los grupos saturados alquílicos, particularmente en los mono y trifluorados, tiene lugar una disminución de la lipofilia debido a la elevada capacidad electrón atractora del flúor.

En contraste, la fluoración aromática, en general, incrementa la lipofilia debido al solapamiento entre los orbitales 2p y 2s del flúor con los correspondientes orbitales del carbono, lo que convierte al enlace C-F en altamente no-polarizable, contribuyendo, por tanto, a un incremento de la lipofilia. Así, por ejemplo, en los leukotrienos se ha observado que la introducción de átomos de flúor incrementa hasta 10 veces su potencia *in vivo* respecto a los análogos no fluorados.

Cambios conformacionales

Mientras que la sustitución de un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo por un átomo de flúor en moléculas biológicamente activas ejerce solamente un pequeño efecto estérico en el centro activo del receptor, la introducción de un grupo CF_3 en una molécula puede imponer un cambio estérico drástico, ya que el volumen de Van der Waals se estima próximo a un grupo isopropilo o *sec*-butilo. Esta variación estérica, combinada con la electronegatividad del átomo de flúor, pueden conducir a cambios importantes en la conformación molecular preferida después de la sustitución. Por ejemplo, los grupos metoxibenceno y trifluorometoxibenceno no adoptan conformaciones similares en el es-

tado fundamental, ya que, mientras el primero adopta una conformación planar, trifluorometoxibenceno tiene el grupo trifluorometoxilo fuera del plano (Figura 11).

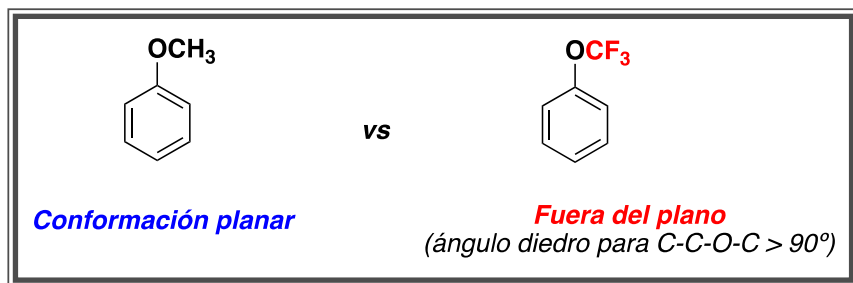


Figura 11. Cambios conformacionales

Esta preferencia conformacional ha sido utilizada en el diseño de inhibidores de la proteína de transferencia del éster de colesterol (Figura 12), implicada en enfermedades coronarias, mediante la transferencia del éster de colesterol de lipoproteínas de alta densidad a lipoproteínas de baja densidad. Así, cuando el grupo tetrafluoroetoxi se sustituye por su análogo no fluorado, se observa una pérdida de potencia de más de 8 unidades. Experimentos *ab initio* revelaron que el sustituyente tetrafluoroetilo prefiere una orientación fuera del plano con respecto al grupo fenilo, resultando en una mayor eficiencia de enlace a la proteína objetivo.

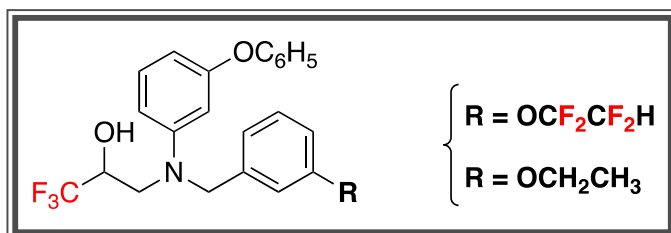


Figura 12. Diseño de inhibidores de la proteína de transferencia de éster del colesterol

Interacciones electrostáticas y enlaces por puentes de hidrógeno

La presencia de enlaces por puentes de hidrógeno es esencial en muchos aspectos de la química orgánica. En el caso de los compuestos organofluorados, la participación del flúor en enlaces por puentes de hidrógeno está todavía en discusión. El enlace C-F es altamente no polarizable y puede participar solamente en enlaces por puentes de hidrógeno débiles.

Un ejemplo de la implicación de un enlace C-F en puentes de hidrógeno puede observarse en los diferentes modos de acción de los dos isómeros de *fluoroepinefrina* (F-NE) (Figura 13). El isómero 2F es un agonista β -adrenérgico, mientras que el 6F es un agonista α -adrenérgico. Esta diferencia ha sido atribuida a dos conformaciones preferidas distintas, las dos estabilizadas por puentes de hidrógeno.

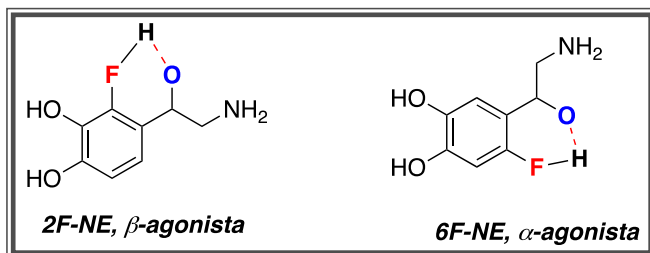


Figura 13. Enlace de hidrógeno en dos isómeros estructurales de *fluoroepinefrina*

En contraposición a los enlaces por puentes de hidrógeno, la participación del flúor en interacciones electrostáticas es ampliamente aceptada, y puede contribuir a un incremento de la afinidad del enlace de los compuestos organofluorados por el centro activo de la enzima. En este sentido, el efecto de la sustitución de flúor en sistemas aromáticos ha sido investigado en una serie de inhibidores de *trombina* (Figura 14). De todos ellos, solamente el derivado 4-fluorofenílico mostró ser significativamente más activo. El análisis por rayos-X de este compuesto enlazado a *trombina* reveló que el enlace C-F se encuentra muy próximo al átomo de carbono de una unidad C=O polarizada positivamente y a una unidad H-C α Asn98 en el D-pocket (bolsillo). Se cree que estas interacciones C-F...H-C α y C-F...C=O son la clave en el incremento de potencia observado (Figura 14).

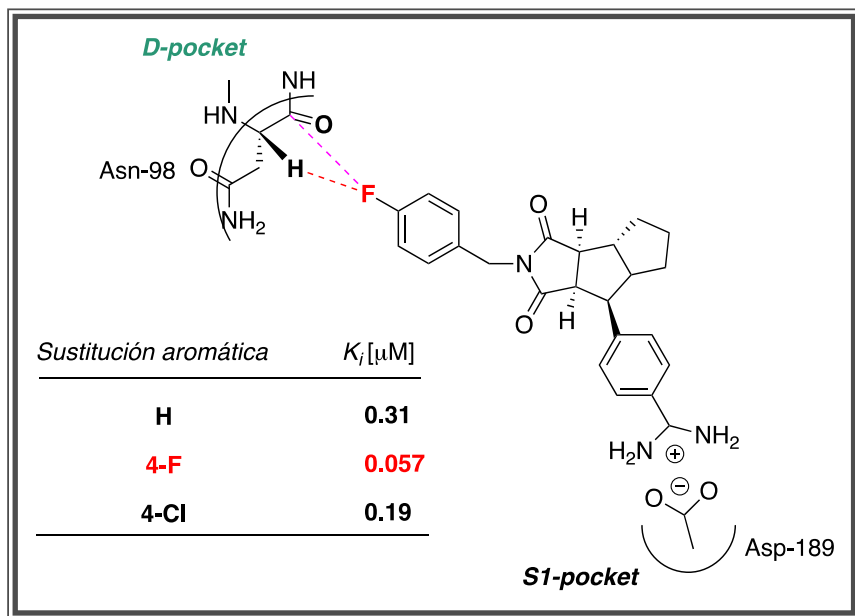


Figura 14. Representación esquemática de la interacción electrostática de inhibidores tricíclicos en el centro activo de la trombina

A continuación expondré algunos ejemplos que ilustren cómo influye el flúor en la *estabilidad metabólica* de algunos fármacos. Para ello, se considerarán tres aspectos:

- *El Metabolismo Oxidativo,*
- *El Metabolismo Hidrolítico, y*
- *La Racemización “in vivo”.*

Tras la administración de un fármaco, la respuesta fisiológica es su detoxificación y eliminación. Los fármacos pueden ser eliminados sin modificar, pero, por lo general, son metabolizados previamente a su eliminación.

El grupo más importante de enzimas que metabolizan fármacos son las monooxigenasas del citocromo P450, que se encuentran fun-

damentalmente en el hígado (*metabolismo oxidativo*). Tras la oxidación, su lipofilia generalmente decrece, permitiendo una eliminación más rápida. Debido a los procesos de oxidación, su baja estabilidad metabólica es un problema muy común en el descubrimiento de fármacos, aunque puede ser eludido por un bloqueo metabólico de los puntos lábiles mediante sustitución con flúor.

Este concepto se ha aplicado con éxito en el diseño de un número considerable de fármacos, como *Ezetimib*, de Schering-Plough, un fármaco inhibidor de la absorción del colesterol, y del antiinflamatorio *Celecoxib*, que actúa como inhibidor de la enzima COX-2.

Tras el estudio de los productos del metabolismo primario de SCH-48461, precursor de *Ezetimib*, se constató que tenían lugar una serie de modificaciones estructurales tales como la dealquilación de los grupos metoxifenilo en N1- y C4-, la *para*-hidroxilación del grupo fenilo del C3 de la cadena carbonada, la oxidación bencílica de esta misma cadena, y la apertura del anillo de azetidona (Figura 15). Estudios de SAR mostraron que la incorporación de grupos funcionales “productivos” era beneficiosa; así, se introdujeron los grupos (S)-hidroxibencilo y el C4-hidroxifenilo, lo que condujo a un incremento de potencia. Además, el metabolismo “no productivo” fue bloqueado por incorporación de átomos de flúor en las posiciones *para* de los anillos fenílicos para mi-

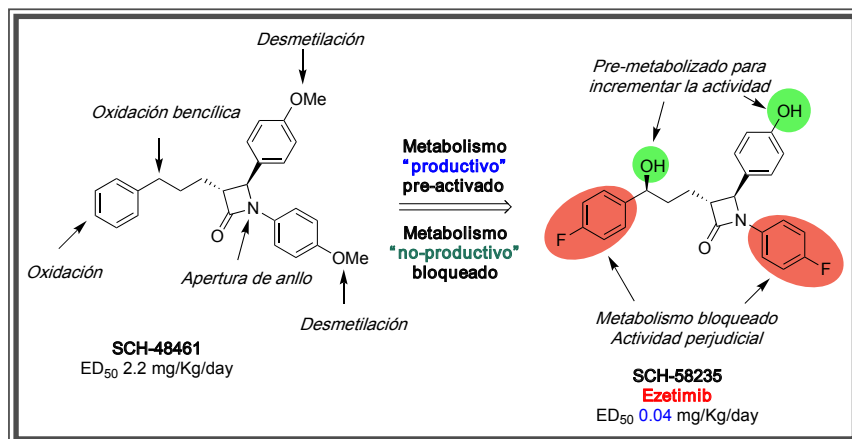


Figura 15. Desarrollo del Ezetimib (SCH 58235) por SAR por bloqueo de dos posiciones del metabolismo

nimizar la oxidación por las enzimas del P450. De esta manera, el carácter electrón-atrayente del sustituyente fluorado desactivaba el anillo aromático frente a la oxidación metabólica. Estas modificaciones estructurales condujeron a una segunda generación de esta clase de fármacos con una potencia 400 veces superior y dosis más bajas, debido a la mejora en la estabilidad metabólica *in vivo*.

El efecto de la desactivación de la actividad metabólica por la presencia de un átomo de flúor en *para* de un anillo de benceno se puso de manifiesto en el precursor del inhibidor de la *ciclooxigenasa-2*, *Celecoxib* (Figura 16). El estudio llevado a cabo por Penning, Tal y colaboradores determinó que la sustitución del átomo de flúor por un grupo metilo, metabólicamente más lábil, reducía la vida media biológica desde 220 h. en el precursor hasta las 3'5 h. en *Celecoxib*. Por otra parte, la presencia de agrupaciones difluoro o trifluorometilo en el C3 del pirazol fueron óptimas en términos de potencia y selectividad.

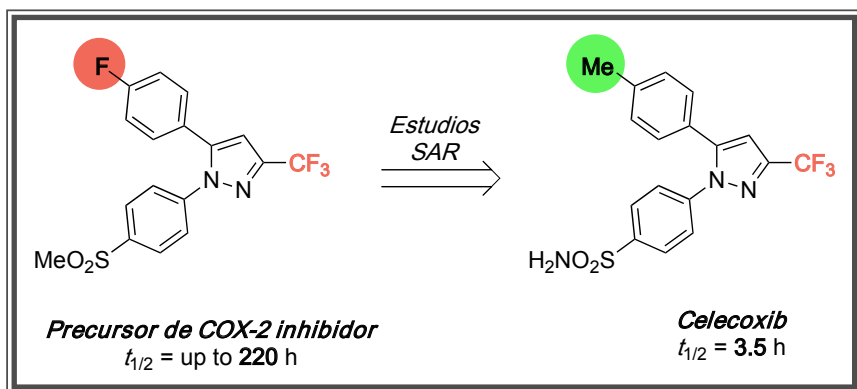


Figura 16. Desarrollo de la estructura del Celecoxib por estudios SAR

Los ejemplos anteriores podrían inducir a generalizar el hecho de que la introducción de átomos de flúor en moléculas bioactivas aumentaría su estabilidad metabólica; sin embargo, existen también ejemplos que muestran lo contrario, es decir, que la molécula fluorada se hace más proclive a ser transformada metabólicamente.

En 2016, Obach y sus colaboradores describieron observaciones interesantes como resultado de la sustitución de agrupaciones C-H metabólicamente lábiles por otras C-F en algunos fármacos comercia-

les. En primer lugar, los autores obtuvieron los metabolitos oxigenados (grupos hidroxilo) de *midazolam*, *ramelteon*, *celecoxib* y *risperidona* mediante tratamiento con las *monooxigenasas* del citocromo P450 (Figura 17). Los derivados oxigenados fueron posteriormente convertidos en los correspondientes compuestos fluorados (una deoxifluoración) mediante reacción con DAST, un agente de fluoración. De esta manera, los autores obtuvieron derivados en los que los enlaces C-H más susceptibles de metabolismo oxidante quedaban sustituidos por enlaces C-F. Lo esperable, en principio, sería tener derivados más resistentes a la oxidación y, por tanto, con mayor estabilidad metabólica y mayor vida media biológica. Eso es lo que se observó en los derivados fluorados *F-celecoxib* y *F-risperidona* respecto a sus análogos no fluorados cuando se sometieron a la acción del citocromo P450; sin embargo, los derivados *F-midazolam* y *F-remelteon* no variaron sus vidas medias respecto de sus análogos no fluorados.

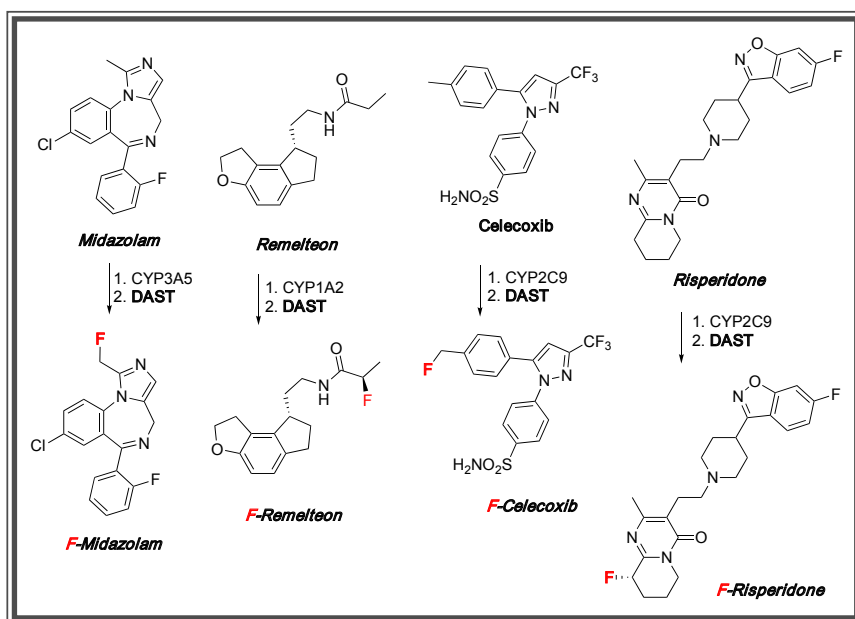


Figura 17. Diferencias metabólicas entre compuestos fluorados y no fluorados

A partir de los datos del estudio los autores concluyeron que la estrategia de aumentar la estabilidad de la molécula mediante introducción de átomos de flúor funciona mejor cuando el sustrato es metabolizado por enzimas del citocromo P450 en sólo una posición frente a aquéllos que lo son en posiciones diferentes. Además, el impacto en la estabilidad metabólica por el efecto de sustituir grupos OH resultantes de la hidroxilación por enzimas del citocromo P450 por F es impredecible, y podría depender de otros factores, como el cambio en la lipofilia.

Hablaré, a continuación, de la influencia del flúor en el *metabolismo hidrolítico* de los fármacos.

La *prostaciclina* PGI₂ es un poderoso vasodilatador y un potente inhibidor de la agregación plaquetaria y, por tanto, un candidato atractivo para su uso en enfermedades vasculares como la trombosis. Su uso clínico está muy limitado ya que es hidrolizada fácilmente *in vivo*, tanto en medio ácido como neutro, conduciendo a un derivado inactivo (6-oxo-PGF_{1α}). El origen de esta inestabilidad hidrolítica es la presencia de un grupo enol éter, que es lábil en medio ácido (Figura 18).

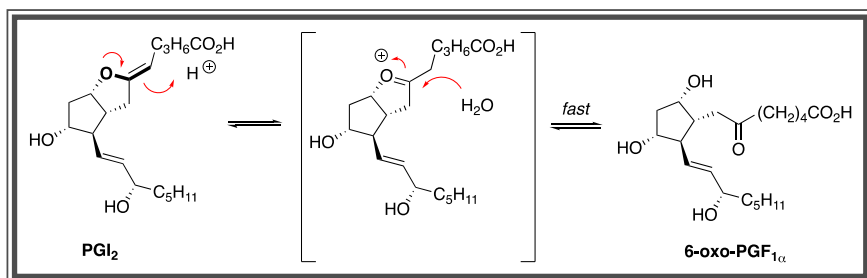


Figura 18. Inestabilidad hidrolítica *in vivo* de la prostaciclina PGI₂

La estabilidad hidrolítica puede ser sustancialmente incrementada por fluoración. Los átomos de flúor actúan atrayendo la densidad electrónica del enol éter y disminuyendo, por tanto, la velocidad de hidrólisis. Así, la *gem*-difluoración del anillo de ciclopentano mejora la vida media de manera significativa, como en F2-PGI₂ (de 10 min. a 24h.). Por otra parte, la monofluoración en el anillo de tetrahidrofurano au-

menta la vida química media del derivado 7-F-PGI₂ en más de un mes. Finalmente, el análogo difluorado AFP-07 muestra una estabilidad metabólica exhibiendo de hasta 90 días (Figura 19).

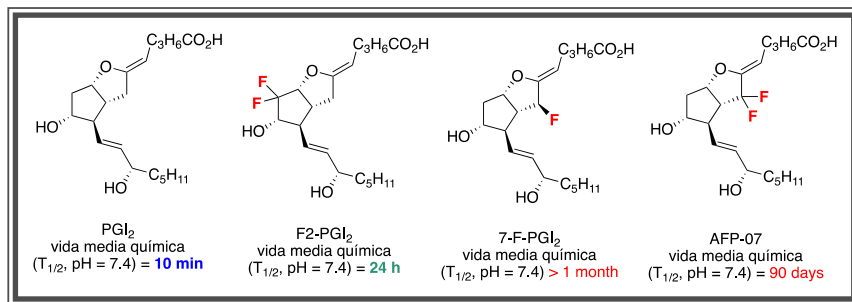


Figura 19. Ejemplos de cómo la fluoración de compuestos endógenos puede incrementar la estabilidad metabólica

El grupo hidroxilo en C-15 de la prostaglandina PGF_{2α} ha sido considerado durante mucho tiempo esencial para su actividad fisiológica. Sin embargo, el derivado *gem*-difluoro (*tafluprost*) demostró ser mucho más potente para la reducción de la presión intraocular. Por otra parte, es bien sabido que el TXA₂ es muy inestable, con una vida media de 30s; sin embargo, su derivado *gem*-difluorado F₂-TXA₂ es estable, lo que se atribuye a la menor velocidad de apertura del anillo de la agrupación acetal en condiciones fisiológicas (Figura 20).

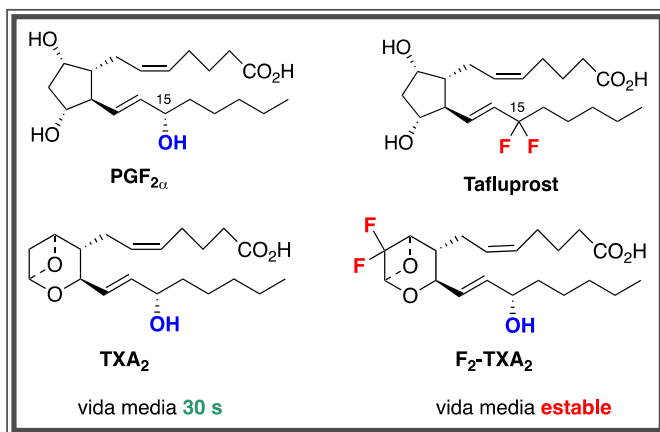


Figura 20. El uso de la sustitución del flúor para aumentar la vida media biológica en derivados del tromboxano y prostaciclina

El tercer aspecto de la influencia del flúor en la estabilidad metabólica es la racemización *"in vivo"*. Un ejemplo muy significativo y dramático de racemizaciones *"in vivo"* lo constituye la Talidomida racémica. Este fármaco fue desarrollado por la compañía farmacéutica alemana Grünenthal GmbH, y fue comercializado entre los años 1957 y 1963 como sedante y como calmante de las náuseas durante los tres primeros meses de embarazo; sin embargo, causó miles de malformaciones congénitas. Por lo que, en Alemania fue retirada del mercado en 1962. No obstante, en España siguió comercializándose hasta 1963. Este ha sido considerado como uno de los mayores desastres médicos en el siglo XX.

Después de esta catástrofe, muchos países promulgaron leyes de control de los medicamentos a la vez que exigieron que fueran sometidos a ensayos farmacológicos y probados en animales, además de los ensayos clínicos en humanos antes de su comercialización.

Pero, ¿cuál fue el problema con el fármaco? La *Talidomida* epimeriza rápidamente en condiciones fisiológicas debido a la presencia de un átomo de hidrógeno ácido en el centro estereogénico adyacente al grupo carbonilo. Se ha sugerido que mientras el enantiómero *R* es el responsable de los efectos sedativos beneficiosos, el *S* lo es de los efectos teratogénicos (Figura 21). Esta racemización no deseada hace que cualquier bioensayo con los enantiómeros individuales sea difícil de llevar a cabo.

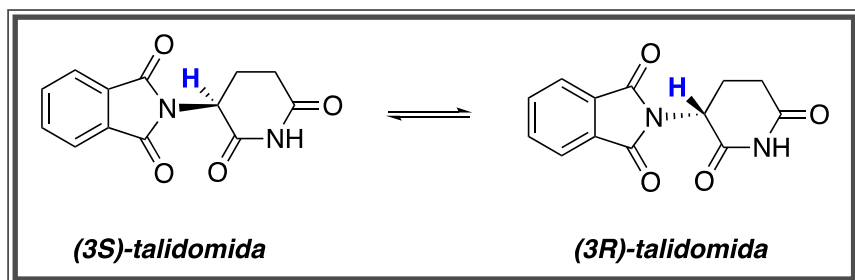


Figura 21. Estructura y epimerización de la talidomida *in vivo*

Por ello, se han desarrollado algunas modificaciones estructurales. Concretamente, la sustitución del hidrógeno ácido por un átomo de flúor minimizaba el proceso de epimerización *in vivo*, lo que permitió la síntesis y evaluación de ambos enantiómeros. En este sentido, se ha encontrado que la (3*S*)-*fluorotalidomida* es un inhibidor más activo en algunos procesos inflamatorios que el enantiómero (3*R*) y que la talidomida racémica (Figura 22).

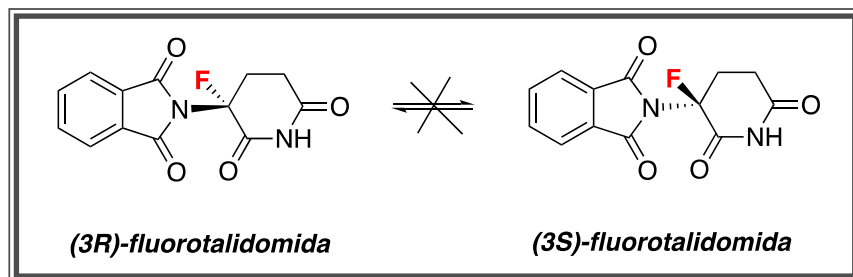


Figura 22. Estructura de los enantiómeros de la fluorotalidomida

En 1965, se observó que el fármaco tenía un efecto muy beneficioso en el tratamiento de la lepra. Estudios recientes han mostrado también su utilidad clínica en el tratamiento de tumores sólidos y en una variedad de enfermedades inflamatorias como artritis reumatoide, la prostatitis crónica, el asma, e incluso SIDA.

El último de los aspectos enumerados anteriormente corresponde a la *contribución del flúor en el diseño de inhibidores basados en el mecanismo de acción de los fármacos*. La elevada electronegatividad del flúor y su capacidad como elemento desplazable en reacciones de sustitución pueden resultar en un camino metabólico inusual, conduciendo a la inhibición de la enzima objetivo.

Trifluridina es un fármaco antivírico utilizado en el tratamiento de infecciones oculares causadas por herpes (Figura 23). Actúa por formación irreversible de un enlace covalente con la *timidilato sintasa*. La transformación

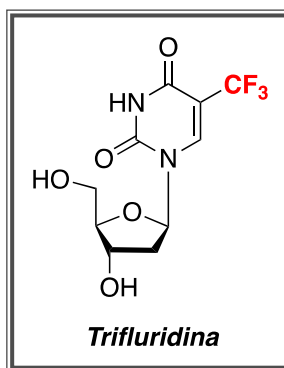


Figura 23. Inhibidores basados en el mecanismo

global consiste en la pérdida del grupo trifluorometilo de C5 a través de sucesivas eliminaciones de los átomos de flúor y formación final de una agrupación amida que se enlaza irreversiblemente a la enzima (Figura 24).

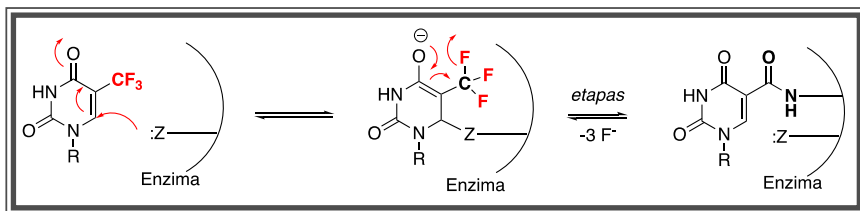


Figura 24. Mecanismo de inhibición de timidilato sintasa por trifluoridina

Otro inhibidor basado en el mecanismo es 5-fluorouracilo (5-FU), un potente antimetabolito ampliamente utilizado en el tratamiento del cáncer; aunque está demostrado que da lugar a metabolitos tóxicos responsables de la aparición de efectos adversos, como diarrea, náuseas e incluso trastornos más severos. Se estima que estos efectos son debidos a la conversión de 5-fluorouracilo en α -fluoro- β -alanina y, posteriormente, en fluoroacetato y fluorocitrato (Figura 25). Todos estos metabolitos limitan severamente la producción de energía en la célula y además tienen efectos neurotóxicos. El fluoroacetato es el catabolito final del fluorouracilo. Este compuesto entra en el ciclo del ácido cítrico, de la misma forma que lo hace el sustrato endógeno, el acetato. Específicamente, el producto que se forma mayoritariamente en el ciclo catalítico es (-)-eritro-2-fluorocitrato.

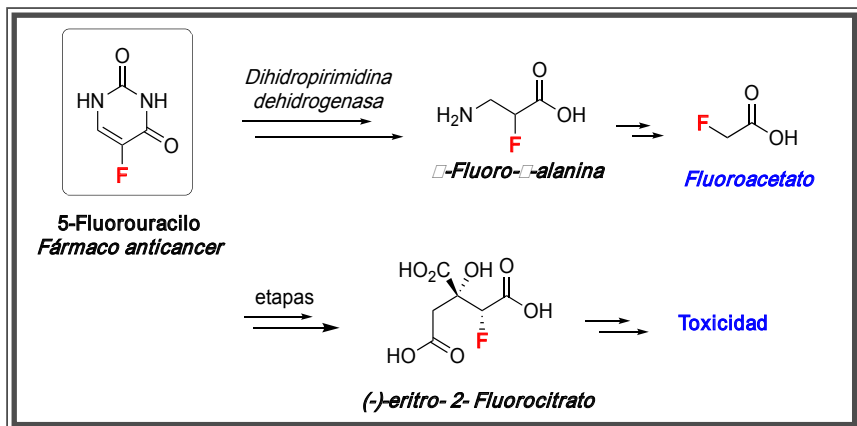


Figura 25. Degradación metabólica de 5-fluorouracilo en fluoroacetato

Pérdida de flúor y formación de metabolitos tóxicos. Compuestos organofosforados

La capacidad del ion fluoruro para ser desplazado como grupo saliente se ha aplicado en la síntesis de una amplia variedad de fármacos con efectos beneficiosos para la salud (ver, por ejemplo, *inhibidores basados en el metabolismo*); sin embargo, esta misma propiedad también se ha utilizado en el desarrollo de otras sustancias con efectos totalmente opuestos: *los agentes nerviosos como armas químicas*. El primer agente nervioso, *tabún*, fue descubierto en 1936 por el químico alemán Gerhard Schrader cuando trabajaba en el desarrollo de insecticidas organofosforados. Aunque

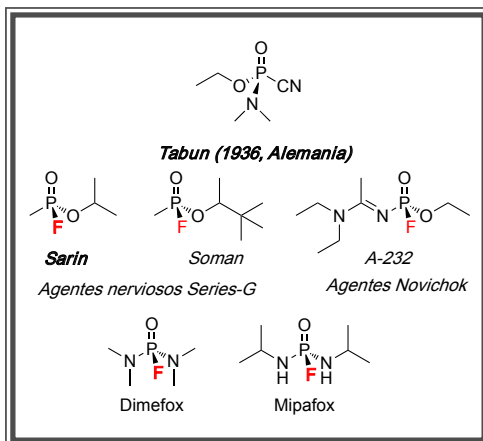


Figura 26. Formación de metabolitos tóxicos: Compuestos organofosforados

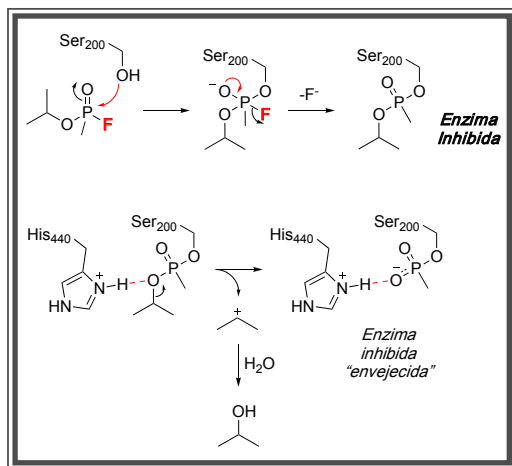


Figura 27. Inhibición irreversible de la enzima acetilcolinesterasa

este compuesto no contiene flúor, los siguientes de la serie sí poseen una agrupación P-F (Figura 26). Concretamente, el gas *sarin* es uno de los compuestos más mortíferos que se han usado hasta el momento.

Este compuesto actúa mediante la inhibición irreversible de la enzima *acetilcolinesterasa*, cuya misión es metabolizar el neurotransmisor acetilcolina (Figura 27). Como consecuencia, los altos niveles de

acetilcolina provocan la paralización de los músculos implicados en la respiración y se produce la muerte por asfixia. El mecanismo de acción implica la reacción del grupo OH de la ser-200 del centro activo de la enzima con el átomo de fósforo del agente nervioso, con el consiguiente desplazamiento de fluoruro y formación de un fosfonato estable que no puede ser hidrolizado. En consecuencia, la formación de un enlace covalente muy fuerte produce la inhibición irreversible de la enzima.

El átomo de fósforo es tetraédrico y está unido a cuatro sustituyentes distintos, por lo que es un estereocentro. Aunque el enantiómero *S_p* del *gas sarín* es más activo que el *R_p*, dada su efectividad como arma de guerra, se utiliza generalmente el racémico.

Aunque los agentes nerviosos no se utilizaron en la segunda Guerra Mundial, se sospecha que el *gas sarín* fue utilizado en el conflicto Iran-Iraq en 1980, y que los iraquíes lo usaron contra la población kurda en la población de Halabja, provocando más de 5000 muertos. También, el grupo terrorista japonés Aum Shinrikyo utilizó este gas en dos ataques perpetrados en la década de los 90. En Junio de 1994, se vertieron doce litros de sarín desde un camión en la ciudad de Matsumoto, con el resultado de 7 muertos y, aproximadamente, 500 heridos, algunos de los cuales todavía presentaban secuelas después de un año del incidente. Posteriormente, llevaron a cabo un ataque en el metro de Tokio vertiendo el gas en trenes de tres líneas diferentes del suburbano. Aunque este ataque fue menos eficiente, provocó 13 defunciones y afectó a unas 5000 personas, de las que 50 tuvieron lesiones graves (algunas fallecieron después) y alrededor de 1000 tuvieron problemas temporales de visión.

El *gas sarín* también ha sido utilizado en el conflicto de Siria. En agosto de 2013, se dispersó sarín en las afueras de Damasco causando 1400 muertos civiles y miles de afectados. En 2017, se empleó de nuevo en el pueblo sirio de Khan Shaykun con resultado de 80 muertos y cientos de heridos.

Estos compuestos fueron desarrollados, en principio, como insecticidas, antes de ser utilizados como armas de guerra. De hecho, Gerhard Schrader, responsable del descubrimiento de *tabún* y *sarín*, también desarrolló el *dimefox*, un insecticida muy efectivo que está prohibido actualmente en la mayoría de los países, incluidos la EU y

USA. Otro insecticida organofluorofosforado análogo a los anteriores es *mipafox*, que también fue retirado por sus efectos tóxicos. Sin embargo, los insecticidas con actividad como inhibidores de la acetilcolinesterasa son utilizados todavía en algunos países a pesar de su toxicidad para los mamíferos. Se cree que son responsables de alrededor de 200.000 muertes al año y curiosamente son un método común de suicidio en Turquía.

El Flúor en medicina nuclear

No quisiera terminar esta exposición sin hablar, aunque sea brevemente, del uso del flúor en Medicina Nuclear; fundamentalmente por la importancia que, en las últimas décadas, ha adquirido el uso de este elemento en la Tomografía por Emisión de Positrones (PET), una modalidad de imagen médica nuclear que permite estudiar un buen número de procesos *in vivo* relacionados con oncología, neurología y cardiología.

Los radionucleidos típicamente usados en la PET tienen vidas medias cortas o muy cortas; que van desde los 2 minutos para el ^{15}O hasta los 110 para el ^{18}F , pasando por los 10 minutos para el ^{13}N , y los 20 para el ^{11}C . Dada su mayor vida media, es el isotopo ^{18}F el más utilizado en esta técnica.

Todos ellos se originan en un ciclotrón, y son incorporados en el radiotrazador inmediatamente antes de su uso.

Uno de los avances más significativos en la técnica PET ha sido la utilización del radiofármaco 2-desoxi-2-(^{18}F)fluoro-*D*-glucosa, conocido genéricamente como fludesoxiglucosa- ^{18}F , y como ^{18}F -FDG o FDG en sus formas abreviadas (Figura 28). El compuesto fue desarrollado de manera independiente

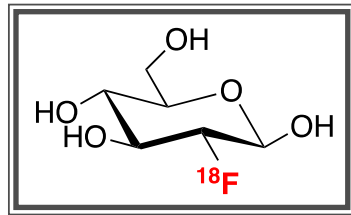


Figura 28. Fludesoxiglucosa [^{18}F]FDG

por Hoffman y Phelps, en 1976.

Aunque, a semejanza de la glucosa, la unidad de azúcar está fosforilada; sin embargo, debido a la ausencia de un grupo hidroxilo en la posición 2, no experimenta glicólisis antes del periodo de desintegración (*decay*), con lo que el compuesto permanece atrapado en los tejidos, permitiendo así su investigación. El flúor-18 decae (*decay*) en O-18, que no es tóxico ni radioactivo, y es eliminado de la misma manera que la glucosa normal. En las imágenes proporcionadas por la PET, se puede visualizar el metabolismo de la glucosa en el cerebro o bien observar tumores cancerígenos (Figura 29).

Después de su introducción en la sangre, la FDG es absorbida por “FDG-ávidos”; es decir, tejidos con una alta necesidad de glucosa, como el cerebro y la mayoría de los tipos de tumores malignos, especialmente el linfoma de Hodgkin, el cáncer de pulmón y el cáncer de mama.

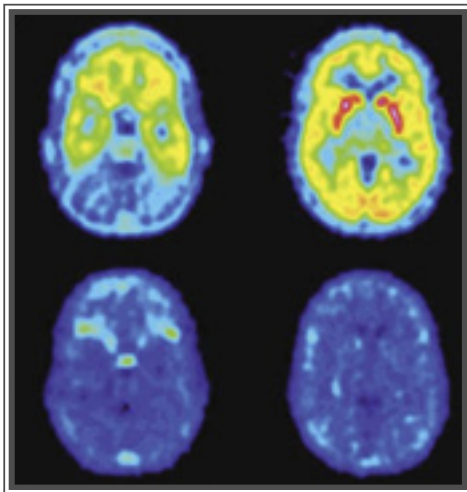


Figura 29. Imágenes de Tomografía por Emisión de Positrones (PET)

Finalmente, ejemplos de otros agentes con ^{18}F utilizados en la PET se presentan en la Figura 30.

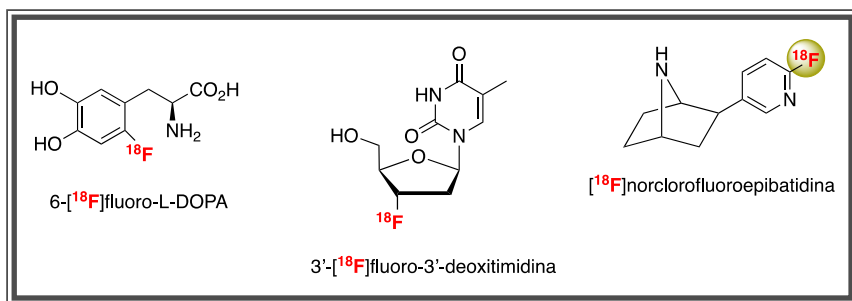


Figura 30. Agentes utilizados en PET

Y concluyo:

Espero que estas pinceladas acerca de la utilidad y uso del flúor en la Química Medicinal hayan servido para entender un poco más la importancia e interés de este elemento en la Química Médica moderna.

Muchas gracias.

Bibliografía

1. *Biomedical Frontiers on Fluorine Chemistry*, ACS Symposium Series 639 (1996) ACS, Washington DC; I. Ojima, J. R. McCarthy, J. T. Welch (Editors).
2. *Fluorine in Bioorganic Chemistry*, J. T. Welch, S. Eswarakrishnan (1991) John Wiley & Sons Inc. (USA) ISBN 0-0471-50649-4.
3. *Fluorine in Medicinal Chemistry and Chemical Biology*, I. Ojima (Editor) (2009) Wiley-Blackwell ISBN 978-1-4051-6720-84.
4. *Organofluorine Compounds: Chemistry and Applications*, T. Hiyama (2000) Springer-Verlag ISBN 3540666893.
5. *Experimental Methods in Organic Fluorine Chemistry*, T. Kitazume, T. Yamazaki (1998) Kodansha LTD (Japan) & Gordon and Breach Science Publishers (The Netherlands) ISBN 90-5699-122-1 & 4-06.209353-7.
6. *Fluorine in Pharmaceutical and Medicinal Chemistry: From Biophysical Aspects to Clinical Applications*, V. Gouverneur, K. Müller (Editors) (2012) Imperial College Press ISBN 13 978-1-84816-634-6.
7. *Fluorinated Heterocycles*, ACS Symposium Series 1003 (2009) ACS, Washington DC; A. A. Gakh, K. L. Kirk (Editors) ISBN 978-0-8412-6953-8.
8. *Fluorine in Heterocyclic Chemistry* (Vol 1 and 2), V. Nenajdenko Editor (2014) Springer ISBN 978-3-319-06036-1.
9. *Organofluorine Chemistry*, K. Uneyama (2006), Blackwell Publishing ISBN 978-14051-2561-1.
10. *Current Fluoroorganic Chemistry; New Synthetic Directions, Technologies, Materials, and Biological Applications*, ACS Symposium Series 949 (2006) ACS, Washington DC; V. A. Soloshonok, K. Mikami, T. Yamazaki, J. T. Welch, J. F. Honek (Editors) ISBN 978-0-8412-7403-7.
11. *Fluorine in Pharmaceutical Industry: Fluorine-Containing Drugs Introduced to*

- the Market in the Last Decade (2001-2011)*, J. Wang, M. Sanchez-Rosello, J. L. Aceña, C. del Pozo, A. E. Sorochinsky, S. Fustero, V. Soloshonok, H. Liu Chem. Rev. 2014, 114, 2432-2506.
12. *Fluorine-Containing Drugs Approved by the FDA in 2018*, H. Mei, J. Han, R. Román, S. Fustero, M. Medio-Simon, D. M. Sedgwick, C. Santi, R. Ruzziconi, V. A. Soloshonok. Chem. Eur. J. 2019, 25, 11797-11819.
13. *Fluorine in Medicine*, A. Strunecká, J. Patocka, P. Connett Journal of Applied Biomedicine 2004, 2, 141-150.
14. *Fluorine in Medicinal Chemistry*, S. Purser, P. R. Moore, S. Swallow, V. Gouverneur, Chem. Soc. Rev. 2008, 37, 320-330.
15. *Fluorinated Natural Products with Clinical Significance*, C. J. Thomas Current Topics in Medicinal Chemistry, 2006, 6, 1529-1543.
16. *The Role of Fluorine in medicinal Chemistry*, P. Shah, A. D. Westwell Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry, 2007, 22:5, 527-540.
17. *Biosynthesis of an Organofluorine Molecule*, D. O'Hagan, Ch. Schaffrath, S. L. Cobb, J. T.G. Hamilton, C. D. Murphy, Nature, 2002, 416, 279.
18. *The Many Roles for Fluorine in Medicinal Chemistry*, W. K. Hagmann, J. Med. Chem. 2008, 51, 4359-4369.
19. *(R)- and (S)-3-Fluorothalidomides: Isosteric Analogues of Thalidomide* Y. Takeuchi, T. Shiragami, K. Kimura, E. Suzuki, N. Shibata, Org. Lett. 1999, 1,1571-1574.



**Colegio Oficial
de Farmacéuticos
de la Provincia
de Alicante**

MICOF

MUY ILUSTRE COLEGIO OFICIAL
DE FARMACÉUTICOS DE VALENCIA

**ICOF
CS**



**IL·LUSTRE
Col·legi Oficial
de FARMACÈUTICS
de CASTELLÓ**