

Grupo pentafluorosulfanilo (-SF₅): ¿un nuevo bioisómero del grupo trifluorometilo (-CF₃)?

(Pentafluorosulfanyl group (-SF₅): a new bioisostere of the trifluoromethyl group (-CF₃)?)

SIMÓN E LÓPEZ*

Resumen

La utilización reciente del grupo pentafluorosulfanilo (-SF₅) en compuestos con actividad biológica, particularmente en química medicinal y agrícola, ha despertado un gran interés en su empleo como sustituyente. Dadas sus similitudes fisicoquímicas con el grupo trifluorometilo (-CF₃), este grupo se ha denominado como “supertrifluorometilo” y es usado como isómero de este último. En esta revisión se describirán en detalle las diversas similitudes y diferencias que ofrece el grupo pentafluorosulfanilo con respecto al grupo trifluorometilo para su empleo como bioisómero en química medicinal.

Palabras clave: Grupo pentafluorosulfanilo, bioisómero, flúor, química medicinal.

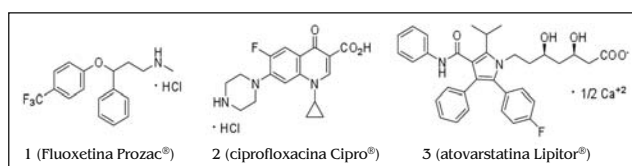
Abstract

The recent use of the pentafluorosulfanyl group (-SF₅) in biologically active compounds, particularly in medicinal and agro chemistry, has awakened a great interest in its employment as substituent. Due to its physicochemical similarities with the trifluoromethyl group (-CF₃), this group is often called as “supertrifluoromethyl” and used as an isostere of the last. In this revision they will be described in detail the diverse similarities and differences of the pentafluorosulfanyl group with respect to those of the trifluoromethyl group for its employment as bioisostere in medicinal chemistry.

Keywords: Pentafluorosulfanyl group, bioisostere, fluorine, medicinal chemistry.

Introducción

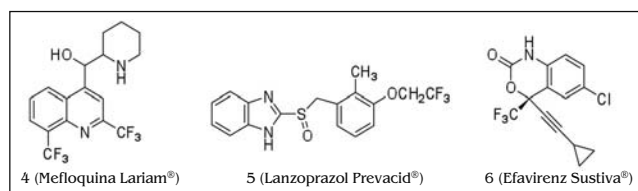
Durante los últimos 60 años, cerca de un 15-20% de las nuevas entidades químicas (NEQ) que han recibido autorización para entrar al mercado farmacéutico global contienen al menos un átomo de flúor (Hagmann, 2008; O Hagan, 2010). Entre los fármacos fluorados más vendidos en todo el mundo encontramos al antidepresivo fluoxetina **1** (Prozac[®]) (Wong y col., 1995), el antibacteriano ciprofloxacina **2** (Cipro[®]) (Drlica y col., 2009), y el anti-colesterolémico atovarstatina **3** (Lipitor[®]) (Roth, 2002). En términos generales, el flúor es capaz de mejorar la eficacia en la unión y selectividad de muchos productos farmacéuticos, ya que aquellos sustituyentes que lo poseen prefieren orientarse hacia regiones electropositivas en el sitio del receptor, debido a la elevada electrone-



gatividad de este átomo (Müller y col., 2007). Por otra parte, el grupo trifluorometilo (-CF₃) puede ejercer un profundo efecto en los fármacos, ya que es capaz de alterar parámetros fisicoquímicos tales como el efecto estérico, lipofilicidad, pK_a, polarizabilidad y la formación de puentes de hidrógeno, conllevando a cambios en parámetros farmacocinéticos como la absorción y el metabolismo (López y Romero, 2011). Varios fármacos de uso clínico contienen al grupo trifluorometilo como sustituyente, dentro de los que desta-

* Laboratorio de Química Medicinal y Heterociclos, Departamento de Química, Universidad Simón Bolívar, Valle de Sartenejas, Baruta. Caracas 1080-A, Apartado 89000, Venezuela.
Email: slopez@usb.ve. Tel: +58-212-9063986, Fax: +58-212-9063961.

can el antimalárico mefloquina (Lariam[®]) **4** (Trenholme y col., 1975; Palmer y col., 1993; Müller y col., 2013), el inhibidor de la bomba de protones lanzoprazol (Prevacid[®]) **5** (Harrington, 2011) y el antiviral anti-HIV efavirenz (Sustiva[®]) **6** (Young y col., 1995; Best y Goicoechea, 2008). El grupo pentafluorosulfanilo (-SF₅) ha sido denominado recientemente en la literatura como "super-trifluorometilo" dadas sus similitudes fisicoquímicas respecto al grupo trifluorometilo (-CF₃) (Welch, 2012). En esta revisión, se presentará un análisis de las propiedades fisicoquímicas del grupo pentafluorosulfanilo, así como su efecto en la actividad biológica frente a otros grupos funcionales utilizados comúnmente en química medicinal, particularmente el grupo trifluorometilo, cuya sustitución isostérica en diversas moléculas con actividad farmacológica ha arrojado resultados interesantes que abren un novedoso camino hacia una utilización más amplia de este nuevo grupo funcional en química medicinal.



Isosterismo y bioisosterismo

Las primeras nociones sobre isosterismo en química fueron contempladas por Moir en 1909 (Meanwell, 2011; Welch, 2012), y luego elegantemente descritas por Langmuir en 1919 (Langmuir, 1919) basándose en datos experimentales, siendo refinadas posteriormente por Grimm en 1925 con su ley del desplazamiento de hidruros (Grimm, 1925). Es Langmuir (*op. cit.*) quien origina por primera vez el término de "isótero" y utilizando la configuración electrónica de los átomos, empleó datos experimentales para identificar la correspondencia entre las propiedades físicas de diferentes sustancias. De acuerdo a la regla del octeto, de donde los átomos suelen combinarse para obtener ocho electrones en su capa de valencia; comparó el número y arreglo de los electrones en nitrógeno, monóxido de carbono e ión cianuro, encontrando que para estas moléculas es el mismo. Demostró además que esta relación es cierta en términos de las propiedades físicas experimentales del nitrógeno (N₂) y el monóxido de carbono (CO), así como entre el dióxido de carbono (CO₂) y el óxido nitroso (N₂O). Con esta observación de la correlación existente entre estructura y arreglo de los electrones con las propiedades físicas es que

Langmuir (*op. cit.*) los define como isósteros, o bien compuestos isostéricos, de la siguiente forma:

"Las comoléculas son isostéricas si contienen el mismo número y arreglo de electrones. Las comoléculas de isósteros deben, por tanto, contener el mismo número de átomos. Las diferencias esenciales entre los isósteros están confinadas a los cambios en el núcleo de los átomos constituyentes. En el dióxido de carbono las cargas de los núcleos de los átomos de carbono y oxígeno son 6 y 8, respectivamente, y hay $2 \times 8 + 6 = 22$ electrones en la molécula. En el óxido nitroso el número de cargas en el núcleo de nitrógeno es 7, pero el número total de electrones de la molécula es de nuevo $2 \times 7 + 8 = 22$. La remarcada similitud en las propiedades físicas de estas dos sustancias prueba que sus electrones están arreglados de la misma manera".

La lista de isósteros descritos por Langmuir en 1919 se muestra en la Tabla I. En 1925, Grimm extendió el concepto de isosterismo mediante la ley de desplazamiento de hidruros, como se cita a continuación:

"Los átomos de cualquier lugar superior a cuatro lugares en el sistema periódico antes de un gas inerte cambian sus propiedades uniéndose con uno a cuatro átomos de hidrógeno, de tal manera que las combinaciones resultantes se comportan como pseudoátomos, los cuales son similares a los elementos en los grupos de los lugares uno a cuatro, respectivamente, a su derecha".

De acuerdo a esta ley, la adición de un hidrógeno a un átomo resultará en un pseudoátomo con propiedades similares al siguiente átomo con el siguiente número atómico superior. De esta forma por ejemplo, CH es isostérico con N y NH es isostérico con O y así sucesivamente.

Erlenmeyer y col. (1932 y 1933) realizaron una extensión de los conceptos descritos por Grimm y visualizó las primeras aplicaciones del isosterismo a sistemas biológicos, redefiniendo a los isósteros como "elementos, moléculas o iones en los cuales las capas periféricas de electrones pudieran ser consideradas como idénticas" (Erlenmeyer y Berger, 1932; Erlenmeyer y col., 1933). Propusieron las siguientes tres adiciones al concepto de isósteros:

1. Todos los elementos del mismo grupo en la tabla periódica son isósteros uno del otro. Por tanto, el carbono y el silicio son isósteros uno del otro, así como el oxígeno y el azufre.

2. Los pseudoátomos son incluidos para caracterizar a grupos que aparentan ser superficialmente diferentes pero que en realidad son muy similares en sus propiedades físicas. Los pseudohalógenos se

Tabla I
Lista de isómeros definidos
por Langmuir en 1919

Tipo	Isómeros
1	H ⁺ , He, Li ⁺
2	O ²⁻ , F ⁻ , Ne, Na ⁺ , Mg ⁺² , Al ⁺³
3	S ²⁺ , Cl ⁺ , A, K ⁺ , Ca ²⁺
4	Cu ⁺ , Zn ⁺²
5	Br ⁺ , Kr, Rb ⁺ , Sr ⁺²
6	Ag ⁺ , Cd ⁺²
7	I ⁺ , Xe, Cs ⁺ , Ba ⁺²
8	N ₂ , CO, CN ⁻
9	CH ₄ , NH ₄ ⁺
10	CO ₂ , N ₂ O, N ₅ ⁻ , CON ⁻
11	NO ₃ ⁻ , CO ₃ ²⁻
12	NO ₂ ⁻ , O ₃
13	HF, OH ⁻
14	ClO ₄ ⁻ , SO ₄ ²⁻ , PO ₄ ³⁻
15	ClO ₃ ⁻ , SO ₄ ²⁻ , PO ₄ ³⁻
16	SO ₃ , PO ₃ ⁻
17	S ₂ O ₆ ²⁻ , P ₂ O ₆ ⁴⁻
18	S ₂ O ₇ ²⁻ , P ₂ O ₇ ⁴⁻
19	SiH ₄ , PH ₄ ⁺
20	MnO ₄ ⁻ , CrO ₄ ²⁻
21	SeO ₄ ²⁻ , AsO ₄ ³⁻

encuentran dentro de esta clase, tales como Cl ≈ CN ≈ SCN y así sucesivamente.

3. Se incluye la equivalencia de anillos, para permitir las sustituciones isostéricas entre diferentes sistemas de anillos. Como ejemplo, se presentan las propiedades isostéricas entre el benceno y el tiofeno, donde -CH=CH- ≈ -S-.

Erlenmeyer y col. (1932 y 1933) además fueron los primeros en darse cuenta del fenómeno de bioisosterismo, al observar que compuestos distintos eran reconocidos de manera similar por sistemas biológicos. Demostró que los anticuerpos eran incapaces de discriminar entre anillos fenilo o tienilo o entre O, NH y CH₂ en el contexto de antígenos artificiales creados al hacer reaccionar iones diazonio con proteínas, a partir de la derivatización de la posición *orto* del aminoácido tirosina (Figura 1) (Erlenmeyer y col., 1933).

En 1951 Friedman introduce el término "bioisótero", definiéndolo de la siguiente forma: "los bioisóteros son modalidades estructurales que encajan en la definición más amplia de isóteros y poseen el mismo tipo de actividad biológica" (Friedman, 1951), lo que posteriormente refina Thornber en 1979 incluyendo numerosas propiedades fisicoquímicas de

vital importancia en el desarrollo de un proyecto de química medicinal, dando a la luz al bioisosterismo no clásico: "Los bioisóteros son grupos o moléculas que poseen similitudes químicas y físicas que producen propiedades biológicas similares" (Thornber, 1979).

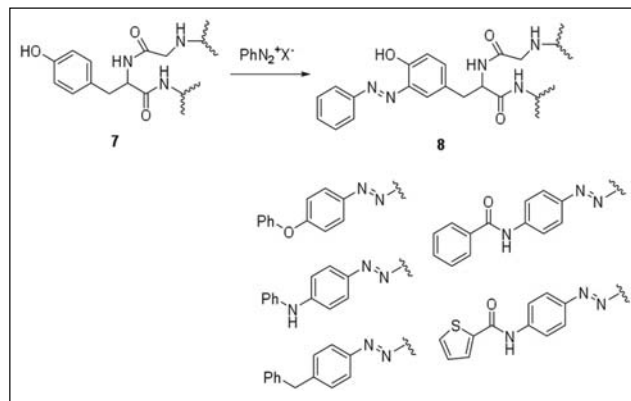


Figura 1

Thornber (1979) adicionalmente definió ocho parámetros que deben considerarse al realizar una modificación estructural que conlleve a un par bioisostérico:

1. Tamaño: peso molecular.
2. Forma: ángulos de enlace y estados de hibridación.
3. Distribución electrónica: polarizabilidad, efectos inductivos, carga y dipolos.
4. Solubilidad en lípidos.
5. Solubilidad en agua.
6. pK_a .
7. Reactividad química, incluyendo comportamiento metabólico.
8. Capacidad de formación de puentes de hidrógeno.

Finalmente, dependiendo de la propiedad modificada por el reemplazo bioisostérico realizado, el resultado encontrado estará contemplado dentro de uno o más de los siguientes cuatro parámetros: la estructura, interacciones con el receptor, farmacocinética y el metabolismo.

2. PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS DEL GRUPO PENTAFLUOROSULFANILO (-SF₅)

Los compuestos sustituidos con el grupo pentafluorosulfanilo (-SF₅) pueden ser considerados como derivados orgánicos del hexafluoruro de azufre (SF₆), donde el átomo de azufre se encuentra en estado hexacoordinado hipervalente con una geometría octahédrica de sus ligandos (Figura 2). En general, el grupo pentafluorosulfanilo es relativamente estable tanto química como hidrolíticamente (Kirsch y col.,

1999; Kirsch y Bremer, 2000; Bowden y col., 2000; Kirsch y col., 2001). Los trabajos pioneros realizados hace cincuenta años sobre la química de pentafluorosulfonil-arenos revelaron que el grupo -SF₅ posee propiedades únicas (Sheppard, 1962).

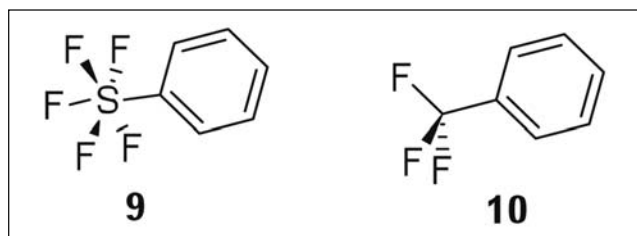


Figura 2

Los derivados aromáticos del grupo pentafluorosulfanilo exhiben una estabilidad hidrolítica igual o mayor que sus análogos trifluorometilados; su comportamiento frente a ácidos y bases de Brønsted son similares, siendo estables bajo las condiciones requeridas para las hidrogenaciones catalíticas promovidas por Ni-, Pd- o Pt-. Sin embargo, el grupo -SF₅ puede reaccionar con algunos reactivos de alquil-litio, tales como el *n*-butil-litio, siendo compatible con el *t*-butil-litio (Kirsch, 2004). Aunque los efectos electroattractores de los grupos -CF₃ y -SF₅ son aparentemente similares, tal como lo señalan los resultados de los espectros fotoelectrónicos-1s de sus aril-derivados correspondientes (Brant y col., 1981; True y col., 2003), se ha propuesto que la electronegatividad del grupo -SF₅ es incluso más alta (3,65) que la

del grupo -CF₃ (3,36) (Saethre y col., 2001). Sheppard (1962) determinó los valores de las constantes de Hammet (σ) para los grupos -CF₃ y -SF₅ en reacciones de sustitución electrofílica aromática, resultando un valor $\sigma_p = 0,68$ para el -SF₅ frente a $\sigma_p = 0,54$ para el -CF₃. Estos datos fueron posteriormente refinados, encontrando valores de $\sigma_I = 0,55$ y $\sigma_R = 0,11$ para el -SF₅ en contraste a $\sigma_I = 0,39$ y $\sigma_R = 0,12$ para el -CF₃ (Taft y Lewis, 1959; Taft, 1960), lo cual indica sin duda que la mayor contribución a su diferencia se debe a efectos inductivos más que de resonancia. Varios parámetros fisicoquímicos importantes de estos dos grupos se encuentran resumidos en la Tabla II.

Se ha comparado y contrastado la demanda estérica del grupo -SF₅ frente a los grupos *t*-butilo y -CF₃ (Anthony, 1984; Lentz y col., 1999). El volumen del grupo -SF₅ es ligeramente inferior al del grupo *t*-butilo y considerablemente mayor al del grupo -CF₃ (Tabla I); sin embargo, la superficie electrostática que presenta el grupo -SF₅ es comparable a la de -CF₃, ya que posee una gran superficie fluorada, con una pirámide de densidad electrónica opuesta al cono invertido de densidad asociado al grupo -CF₃.

Varias de las propiedades particulares y únicas del grupo pentafluorosulfanilo han comenzado a ser explotadas en el desarrollo de nuevos compuestos con actividad biológica, tales como pesticidas, herbicidas, así como en el diseño y síntesis de fármacos. La geometría octahédrica alrededor del átomo de azufre, así como la disposición bipiramidal de

Tabla II

Algunos parámetros fisicoquímicos importantes de los grupos pentafluorosulfanilo (-SF₅) y trifluorometilo (-CF₃).

Parámetro	-SF ₅	-CF ₃	Referencia
Constante de Hammet σ_p (electronegatividad)	+0,68	+0,64	Sheppard, 1962
Constante de Hammet σ_R (contribución a resonancia)	0,11	0,12	Lim y col., 2007
Constante de Hammet σ_I (efectos de campo)	0,55	0,39	Hansch y col., 1963
Hidrofobicidad de Hansch (constante π)	1,51 ^a	1,09 ^a	Wipf y col., 2009
Electronegatividad	3,65	3,36	Sheppard., 1962 Sitzmann, 1995 (-SF ₅), Jagodzinska y col., 2009 (-CF ₃)
pK_a^c	2,37 ^b	2,94 ^b	
Volúmen	49,2 cm ³ /mol (calculado en líquidos)	20,49 cm ³ /mol (volumen de van der Waals)	

^a Referido al sustituyente en la posición *meta*.

^b Referido al sustituyente en la posición *para*.

^c Determinación de la constante de acidez de iones anilinio a partir de medidas de densidad óptica.

base cuadrada de los átomos de flúor que lo rodean (Figura 2), hacen que el grupo $-SF_5$ posea una barrera rotacional reducida, lo cual puede optimizar eficientemente ciertas interacciones con el receptor (Welch, 2012). La elevada hidrofobicidad y demanda estérica del grupo $-SF_5$ es capaz de alterar profundamente la conformación de péptidos en solución (Lim y col., 2012). El heptapéptido SF_5NVa -Glu-Ser-Lys- SF_5NVa -Lys-Glu (o bien SF_5NV -E-S-K- SF_5NV -K-E) (Figura 3) contiene en sus posiciones 1 y 5 un aminoácido derivado de la alil-glicina (nor-valina; NVa) unido al grupo $-SF_5$, donde la SF_5NVa introduce un grupo pentafluorosulfanilo que promueve una interacción hidrofóbica en el estado plegado, observada a través de estudios conformacionales de RMN en solución (Figura 4) (Lim y col., 2012).

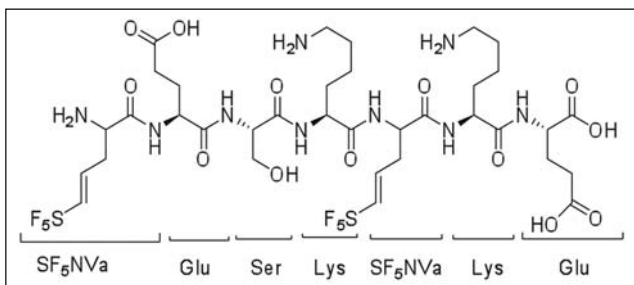


Figura 3

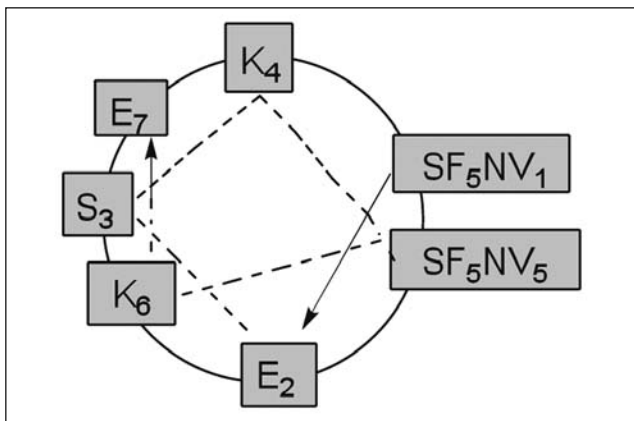


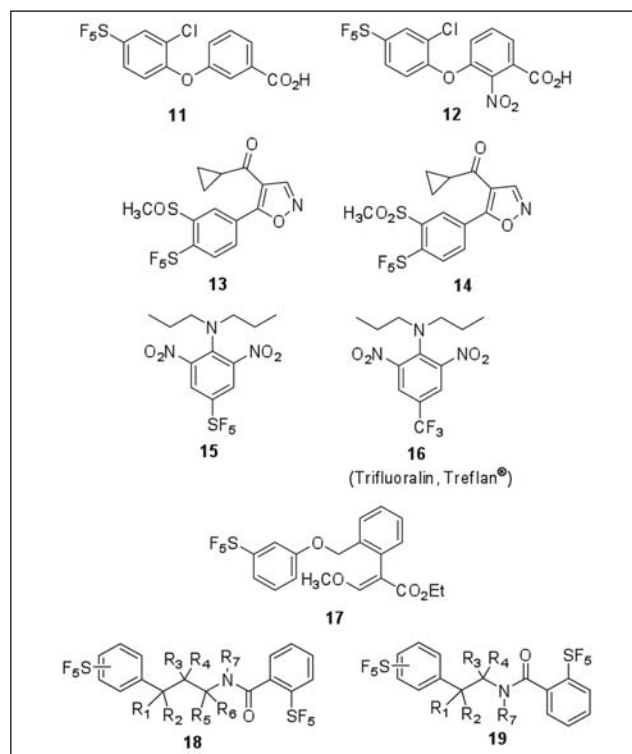
Figura 4

3. GRUPO PENTAFLUOROSULFANILO Y ACTIVIDAD BIOLÓGICA: $-SF_5$ VERSUS $-CF_3$

Las propiedades fisicoquímicas y farmacológicas presentes en moléculas orgánicas de pequeño tamaño son afectadas por la incorporación de átomos de flúor (Isanbor y O'Hagan, 2006; Kirk, 2006; Bégué y Bonnet-Delpon, 2006). La incorporación del grupo $-SF_5$ a moléculas con aplicaciones en química de materiales (Kirsch y col., 1999; Kirsch y Bremer, 2000; Kirsch y col., 2001), agroquímica (Sipyagin y col., 2004; Crowley y col., 2004) y química medicinal, es

muy reciente (Altomonte y Zanda, 2012), siendo su mayor limitante la escasa disponibilidad de bloques de construcción que lo contengan (Kirsch, 2004; Altomonte y Zanda, 2012). La química orgánica del grupo pentafluorosulfanilo ha sido revisada (Lentz y col., 1999; Altomonte y Zanda, 2012) y desarrollada extensamente por Gard (Winter y col., 2005). Pese a los esfuerzos realizados en la actualidad (Beier y Pastyrikova, 2011; Beier y col., 2011a, b; Frischmuth y col., 2012; Beier y Pastyrikova, 2013), la ausencia de una amplia variedad de buenas rutas sintéticas para la preparación de compuestos pentafluorosulfanilo sustituidos ha limitado la explotación en el desarrollo de aplicaciones para sus derivados.

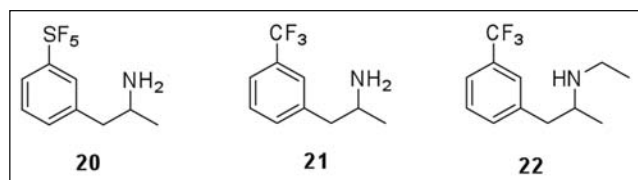
El uso del grupo $-SF_5$ en compuestos con actividad biológica se inició en el ámbito agroquímico (Raasch, 1963) y la mayoría de ellos han sido reportados sólo en patentes, ganando interés particular en el desarrollo de herbicidas, fungicidas e insecticidas (Welch, 2012). Dentro del grupo de los herbicidas destacan los difenil-éteres **11** y **12** (Barton y Mitchell, 1994), los isoxazoles derivados de pentafluorosulfanilarenos **13** y **14** (Hawkins, 1997), así como el análogo pentafluorosulfanilo **15** del trifluralin **16** (Treflan®) **15** (Sipyagin y col., 2004; Lim y col., 2007). En el grupo de los fungicidas se encuentran el (*E*)-metil 2-(2-(3-(pentafluorosulfanil)fenoximetil)fenil)-3-metoxiacrilato **17** (Worthington y Streeting, 1994), así como los derivados de *N*-(3-fenilpropil) y (3-feniletíl)benzamidas **18**, **19** respectivamente (Mansfield y col., 2007; Coqueron y col., 2008).



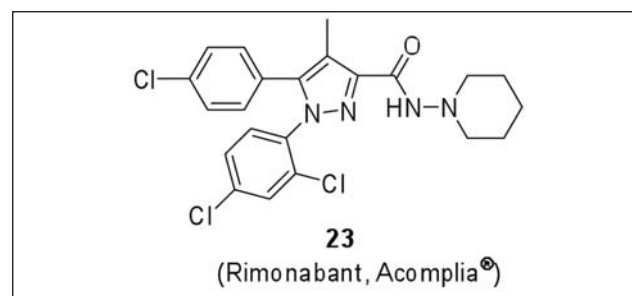
Las consideraciones en el uso del grupo -SF₅ en química medicinal son mucho más recientes que aquellas reportadas en agroquímica (Welch, 2012). Como se señaló previamente, este grupo es también denominado "supertrifluorometilo" por sus semejanzas con el grupo trifluorometilo, tales como elevada electronegatividad, efecto estérico, alta estabilidad térmica y química, lipofilicidad, siendo el -SF₅ ligeramente prevalente en cada uno de esos aspectos frente al -CF₃ (Altomonte y Zanda, 2012).

La evidencia apunta a que el grupo trifluorometilo es un equivalente bioisostérico del grupo etilo (Müller y col., 2007; López y Romero, 2011), mientras que aún no se ha llevado a cabo un estudio detallado sobre estas características con el grupo pentafluorosulfanilo (Altomonte y Zanda, 2012). El volumen del grupo -SF₅ es ligeramente inferior al del grupo *t*-butilo, pero mucho mayor que el del grupo -CF₃ (Tabla II) (Wipf y col., 2009). Pese a estas consideraciones, el grupo -SF₅ parece comportarse de manera similar al -CF₃ en ciertos casos, debido a que ambos poseen propiedades electrostáticas similares, ofreciendo una superficie altamente fluorada en el sitio del receptor biológico, aunque con una geometría marcadamente diferente (Altomonte y Zanda, 2012). El grupo -SF₅ posee una densidad electrónica piramidal, mientras que el -CF₃ la ofrece en forma de cono invertido (Welch y Lim, 2007).

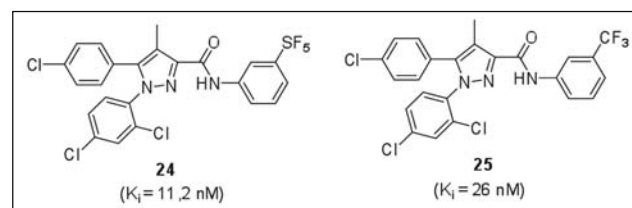
El grupo pentafluorosulfanilo en **20** mejora la afinidad de la norfenfluramina **21** relativa a la fenfluramina **22** sobre los receptores 5-HT_{2b}, 5-HT_{2c} y 5-HT₆, donde en particular, se incrementa diez veces la afinidad por los receptores 5-HT_{2b} y 5-HT₆ (Welch y Lim, 2007). Lamentablemente, en vista de que el incremento de la afinidad sobre el receptor 5-HT_{2c} es inferior al encontrado por el receptor 5-HT_{2b}, este nuevo derivado no sería seguro como fármaco de uso clínico, en vista de que se ha determinado que la afinidad por este último tipo de receptor está asociada con valvulopatías adversas (Connolly y col., 1997; Roth, 2007). La norfenfluramina **21** es el metabolito activo del anoréxico fenfluramina **22**, usado como fármaco antiobesidad (Welch y Lim, 2007). Actúa mediante la activación del receptor de serotonina 5-HT_{2c} (Wang y col., 2013), pero debido a su elevada afinidad también como agonista del receptor 5-HT_{2b}, fue retirado del mercado farmacéutico ya que genera hipertensión pulmonar y enfermedad valvular del corazón (Connolly y col., 1997; Setola y col., 2005; Roth, 2007).



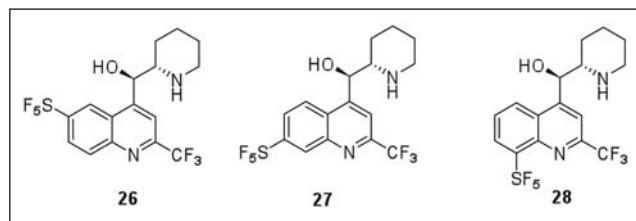
Los antagonistas del receptor cannabinoide CB₁ han demostrado su utilidad en el descubrimiento y desarrollo de fármacos para el tratamiento de la obesidad (Antel y col., 2006; Manca y col., 2013). El rimonabant **23** (Acomplia[®]), un antagonista selectivo del receptor CB₁, fue el primero de estos compuestos en entrar al mercado farmacéutico durante 2006 (Gelfand y Cannon, 2006), aunque posteriormente fue retirado de Europa en 2009 debido a sus efectos psiquiátricos adversos (Kang y Park, 2012). Recientemente, se ha encontrado que diversos pirazoles derivados de -SF₅ y -CF₃ anilinas **24**, **25** poseen una excelente afinidad y actividad antagónica sobre el receptor CB₁ (Altomonte y Zanda, 2012). Los valores de K_i para ambos compuestos se encuentran en el orden nanomolar; sin embargo, se observa una diferencia significativa entre los valores del derivado pentafluorosulfanil sustituido **24** (K_i=11,2 nM) frente al trifluorometil sustituido **25** (K_i=26 nM), lo cual sugiere, al menos en este caso, que ambos sustituyentes no son por completo "biológicamente equivalentes".



Entre los años 2009 y 2010 se describe la preparación y evaluación antiparasitaria de análogos pentafluorosulfanil sustituidos **26**, **27**, **28** del fármaco antimalárico mefloquina **4** (Wipf y col., 2009; Moa y col., 2010). Los tres derivados mostraron una excelente actividad antimalárica frente a cepas de *P. falciparum* resistentes (PFW2) (Wipf y col., 2009; Dow y col., 2010), encontrando valores comparables a la mefloquina (IC₅₀=2,5 ng/mL) en los derivados 6-sustituido **26** (IC₅₀=3,3 ng/mL) y 7-sustituido **27** (IC₅₀=3,3 ng/mL), con un valor mucho mejor para el análogo directo de la mefloquina (8-pentafluorosulfanil mefloquina **28**), y una menor citotoxicidad en todos los casos frente a células de mamíferos. El compuesto **28** posee el mejor balance actividad/permeabilidad a través de la barrera hematoencefálica entre



todos los SF₅-derivados sintetizados, siendo incluso mejor que la mefloquina **4**, con una vida media de 68 h versus 23 h para esta última.



Recientemente se sintetizaron una serie de diarilaminas cuaternarias sustituidas **29-31**, con una muy buena actividad inhibitoria sobre la flavoenzima tripanotona reductasa (TR) del parásito *T. cruzi* (Stump y col., 2009). Particularmente, se comparó el efecto que causaban tres tipos de sustituyentes en la posición *para* de uno de los anillos aromáticos (-CF₃, -SF₅, *t*-Bu) sobre la inhibición enzimática de TR (Tabla III), encontrando valores comparables de inhibición competitiva para los derivados trifluorometilado **29** ($K_{ic} = 24 \pm 5 \mu\text{M}$) y pentafluorosulfanil sustituido **30** ($K_{ic} = 28 \pm 4 \mu\text{M}$), mientras que el sustituido con el grupo *t*-butilo **31** presentó un valor de inhibición considerablemente inferior ($K_{ic} = 84 \pm 15 \mu\text{M}$) debido a su mayor volumen estérico. Sorprendentemente, la citotoxicidad del SF₅-derivado **30** resultó ser la más baja de todos los compuestos ensayados del estudio en células de mioblasto de rata, mostrando además una buena permeabilidad sobre membrana. Adicionalmente, el modo de inhibición parece cambiar entre los sustituyentes -CF₃ y -SF₅, pasando de ser puramente competitivo a mixto (competitivo-acompetitivo), respectivamente. El modelaje molecular de estos derivados sobre la enzima TR cristalina indica que el grupo pentafluorosulfanilo ocupa efectivamente el sitio hidrofóbico de la mepacrina **32** sobre el receptor (Eberle y col., 2009). La demanda estérica del grupo -SF₅ se encuentra comprendida entre la de los grupos -CF₃ y *t*-Bu, pero su profundo carácter atractor de electrones promueve una interacción en forma de T con uno de los aminoácidos cercanos en el receptor (Trp 21) (Figura 5) (Stump y col., 2009).

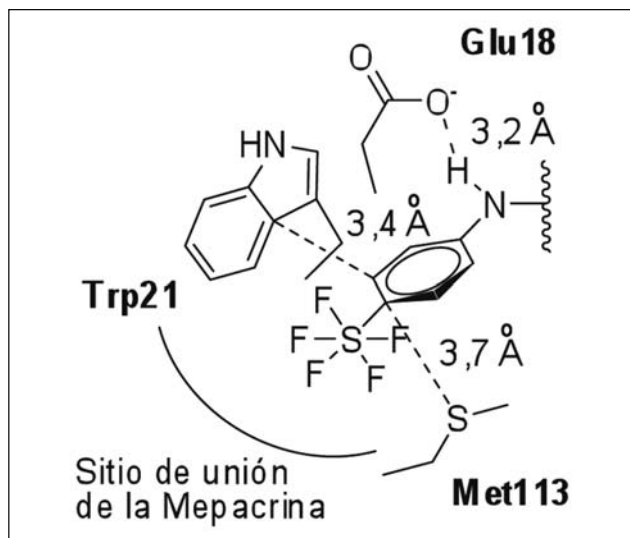
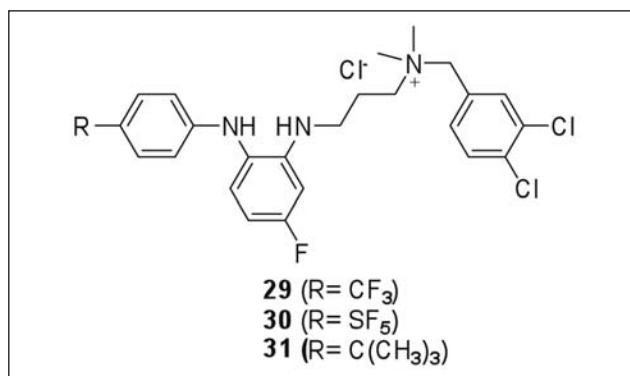


Figura 5

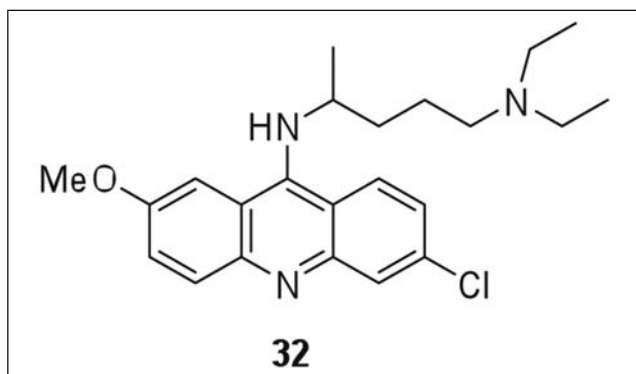
El efecto terapéutico observado de muchos agentes antipsicóticos se debe a su incapacidad para discernir adecuadamente su modo de unión a diferentes receptores de dopamina. La inhibición de los receptores de dopamina D₂ ha sido identificada como la causante de efectos secundarios indeseados asociados con esta clase de fármacos. Michelli y col. (2010) reportaron la preparación y estudio comparativo de antagonistas selectivos del receptor D₃ -CF₃ y -SF₅ sustituidos **33-36**. El compuesto **34** presentó valores de p*K*_i en el rango de 7,0-10,5 sobre el receptor D₃, con una selectividad 30 veces superior con

Tabla III

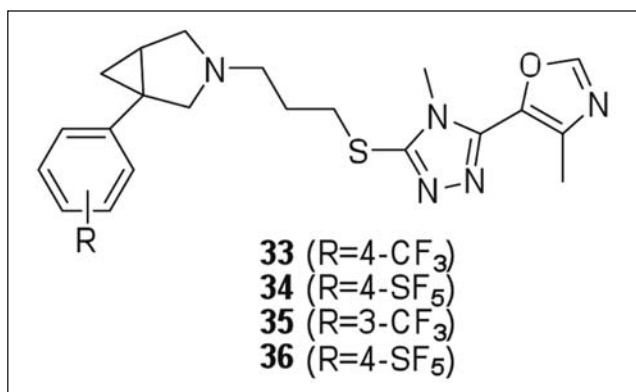
Inhibición de la enzima tripanotona reductasa de *T. cruzi* (TR) por derivados de diarilamina cuaternarios

Comp.	R	K_{ic} (μM) ^a	K_{inc} (μM) ^a	Modo de inhibición
29	CF ₃	24±5	–	competitivo
30	SF ₅	28±4	72±16	mixto ^b
31	C(CH ₃) ₃	84±15	158±34	mixto ^b

^a 5-10 mUcm⁻³ *T. cruzi* (TR). ^b Mixto: competitivo-acompetitivo.

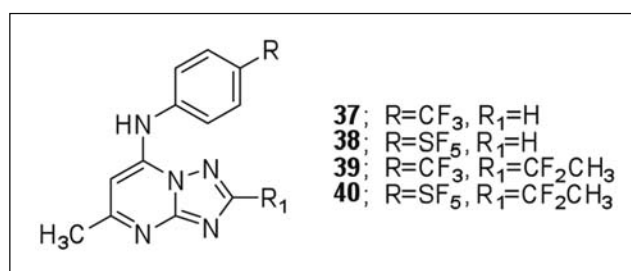


respecto al receptor D₂. En general, las dos series de compuestos mostraron actividades similares tanto *in vitro* como *in vivo*, con propiedades farmacocinéticas comparables.



Se ha identificado una serie de triazolopirimidinas sustituidas **37-40** como agentes antimaláricos potenciales, inhibidores de la enzima dihidroorotato deshidrogenasa (*PfDHODH*) del parásito *Plasmodium falciparum* (Gujjar y col., 2011; Coteron y col., 2011). Tanto los derivados trifluorometil sustituidos como los pentafluorosulfanil sustituidos fueron capaces de inhibir la enzima dihidroorotato deshidrogenasa de *P. falciparum* y *P. berghei* (Tabla IV)

(Coteron y col., 2011). En particular, los derivados con R₁= CF₂CH₃ presentaron la mayor potencia inhibitoria, además de que en el complejo cristalizado entre la enzima y el compuesto **39**, el grupo -CF₃ ocupa una bolsa hidrofóbica estrecha en el sitio del receptor, lo cual sugiere que el grupo -SF₅ interactúa de la misma forma. Tanto el compuesto **39** como su análogo pentafluorosulfanilado **40** ofrecieron una excelente actividad biológica *in vivo* sobre *P. falciparum* en ratones infectados; sin embargo, el compuesto **40** fue más potente, ofreciendo una eficacia remarcada, tiempo de vida media prolongado y una muy buena biodisponibilidad oral, lo cual asegura su posible desarrollo como nuevo fármaco antimalárico en el futuro.



4. Conclusiones

Aún hay mucho por verse sobre la actividad biológica de los derivados sustituidos con el grupo pentafluorosulfanilo. Al parecer, la evidencia de los escasos ejemplos encontrados en química medicinal sobre su uso como sustituyente, sugiere que este grupo se comporta efectivamente como un bioisómero del grupo trifluorometilo. El desarrollo de nuevos procedimientos de síntesis capaces de permitir una fácil incorporación de este grupo, logrará sin duda disminuir los costos de su utilización en el desarrollo de nuevos fármacos.

Tabla IV

Valores de actividad biológica para derivados fluorados de triazolopirimidinas

Comp.	R, R ₁	<i>PfDHODH</i> ^a (IC ₅₀ μM)	<i>PbDHODH</i> ^b (IC ₅₀ μM)	<i>hDHODH</i> ^c (IC ₅₀ μM)	Células <i>Pf</i> 3D7 ^d (EC ₅₀ μM)
37	CF ₃ , H	0,28	0,30	>100	0,34
38	SF ₅ , H	0,13	0,28	>100	1,3
39	CF ₃ , CF ₂ CH ₃	0,038	2,4	>100	0,0062
40	SF ₅ , CF ₂ CH ₃	0,033	2,5	>100	0,0078

^a Dihidroorotato deshidrogenasa de *P. falciparum*. ^b Dihidroorotato deshidrogenasa de *P. berghei*. ^c Dihidroorotato deshidrogenasa humana. ^d Células de *P. falciparum* resistentes.

Agradecimientos

Al Decanato de Investigación y Desarrollo de la Universidad Simón Bolívar (DID-USB) por su continuo soporte financiero y al Programa de Estímulo a la Innovación e Investigación (PEII).

Referencias bibliográficas

- Altomonte S, Zanda M. 2012. Synthetic chemistry and biological activity of pentafluorosulphonyl (SF₅) organic molecules. *J Fluorine Chem* 143: 57-93.
- Antel J, Gregory PC, Nordheim U. 2006. CB₁ cannabinoid receptor antagonists for treatment of obesity and prevention of comorbid metabolic disorders. *J Med Chem* 49: 4008-4016.
- Anthony M. 1984. Serotonin antagonists. *Aust NZ J Med* 14: 888-895.
- Barton JED, Mitchell G. 1994. Herbicidal compounds having a pentafluorosulfonyl group. GB patent 2276379.
- Bégué JP, Bonnet-Delpon D. 2006. Recent advances (1995–2005) in fluorinated pharmaceuticals based on natural products. *J Fluorine Chem* 127: 992-1012.
- Beier P, Pastyrikova T. 2011. Hydroxylation of nitro-(pentafluorosulfonyl)benzenes via vicarious nucleophilic substitution of hydrogen. *Tetrahedron Lett* 52: 4392-4394.
- Beier P, Pastyrikova T. 2013. Synthesis of SF₅-containing benzisoxazoles, quinolines, and quinazolines by the Davis reaction of nitro-(pentafluorosulfonyl)benzenes. *Beilstein J Org Chem* 9: 411-416.
- Beier P, Pastyrikova T, Iakobson G. 2011a. Preparation of SF₅ aromatics by vicarious nucleophilic substitution reactions of nitro(pentafluorosulfonyl)benzenes with carbanions. *J Org Chem* 76: 4781-4786.
- Beier P, Pastyrikova T, Iakobson G, Vida N. 2011b. SNAr Reactions of nitro-(pentafluorosulfonyl)benzenes to generate SF₅ aryl ethers and sulfides. *Org Lett* 13: 1466-1469.
- Best BM, Goicoechea M. 2008. Efavirenz-still first-line king? *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 4: 965-972.
- Bowden RD, Comina PJ, Greenhall MP, Kariuki BM, Loveday A, Philp D. 2000. A new method for the synthesis of aromatic sulfurpentafluorides and studies of the stability of the sulfurpentafluoride group in common synthetic transformations. *Tetrahedron* 56: 3399-3408.
- Brant P, Berry AD, DeMarco RA, Carter FL, Fox WB, Hashmall JA. 1981. Gas phase and solid state X-ray photoelectron spectra of the substituted acetylenes (SF₅)_nC₂(CF₃)_{2-n} (n = 0, 1, 2): a comparison of the pentafluorosulfur and trifluoromethyl groups. *J Electron Spectrosc Relat Phenom* 22: 119-129.
- Connolly HM, Cray JL, McGoon MD, Hensrud DD, Edwards BS, Edwards WD, Schaff HV. 1997. Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. *N Engl J Med*, 337: 581-588.
- Coqueron PY, Grosjean-Cournoyer MC, Mansfield DJ, Hartmann B, Kunz K, Fischer R, Gaertzen O, Mattes A, Ort O. 2008. Preparation of N-(3-phenylpropyl)benzamide derivatives and their use as fungicides. WO patent 2008101975.
- Coteron JM, Marco M, Esquivias J, Deng X, White KL, White J, Koltun M, El Mazouni F, Kokkonda S, Katneni K, Bhamidipati R, Shackelford DM, Angulo-Barturen I, Ferrer SB, Jiménez-Díaz MB, Gamo FJ, Goldsmith EJ, Charman WN, Bathurst I, Floyd D, Matthews D, Burrows JN, Rathod PK, Charman SA, Phillips MA. 2011. Structure-guided lead optimization of triazolopyrimidine-ring substituents identifies potent *Plasmodium falciparum* dihydroorotate dehydrogenase inhibitors with clinical candidate potential. *J Med Chem* 54: 5540-5561.
- Crowley PJ, Mitchell G, Salmon R, Worthington PA. 2004. Synthesis of some arylsulfur pentafluoride pesticides and their relative activities compared to the trifluoromethyl analogues. *Chimia* 58: 138-142.
- Dow G, Milner E, Wipf P, Mo T. 2010. Derivatives of mefloquine and associated methods for making and using. WO patent 2010144434 A1.
- Drlica K, Hiasa H, Kerns R, Malik M, Mustaev A, Zhao X. 2009. Quinolones: action and resistance updated. *Curr Top Med Chem* 9: 981-998.
- Eberle C, Burkhard JA, Stump B, Kaiser M, Brun R, Krauth-Siegel RL, Diederich F. 2009. Synthesis, inhibition potency, binding mode, and antiprotozoal activities of fluorescent inhibitors of trypanothione reductase based on mepacrine-conjugated diaryl sulfide scaffolds. *ChemMedChem* 4: 2034-2044.
- Erlenmeyer H, Berger E. 1932. Studies on the significance of structure of antigens for the production and the specificity of antibodies. *Biochem Zool* 252: 22-36.
- Erlenmeyer H, Berger E, Leo M. 1933. Relationship between the structure of antigens and the specificity of antibodies. *Helv Chim Acta* 16: 733-738.
- Friedman HL. 1951. Influence of isosteric replacements upon biological activity. NAS-NRS Publication No. 206, NAS-NRS. Washington, DC (USA), pp. 295-358.
- Frischmuth A, Unsinn A, Groll K, Stadtmüller H, Knochel P. 2012. Preparations and Reactions of SF₅-substituted aryl and heteroaryl derivatives via Mg and Zn organometallics. *Chem Eur J* 18: 10234-10238.
- Gelfand EV, Cannon CP. 2006. Rimonabant: a selective blocker of the cannabinoid CB₁ receptors for the management of obesity, smoking cessation and cardiometabolic risk factors. *Expert Opin Investig Drugs* 15: 307-315.
- Grimm HG. 1925. On construction and sizes of non-metallic hydrides. *Z Elektrochem Angew P* 31: 474; *ibid* 1928, 34: 430; *ibid* 1934, 47: 553-594.
- Gujjar R, El Mazouni F, White KL, White J, Creason S, Shackelford DM, Deng X, Charman WN, Bathurst I, Burrows J, Floyd DM, Matthews D, Buckner FS, Charman SA, Phillips MA, Rathod PK. 2011. Lead optimization of aryl and aralkyl amine-based triazolopyrimidine inhibitors of *Plasmodium falciparum* dihydroorotate dehydrogenase with antimalarial activity in mice. 2011. *J Med Chem* 54: 3935-3949.
- Hagmann WK. 2008. The many roles for fluorine in medicinal chemistry. *J Med Chem* 51: 4360-4369.
- Hansch C, Muir RM, Fujita T, Maloney PP, Geiger F, Streich M. 1963. The correlation of biological activity of plant growth regulators and chloromycetin derivatives with Hammett constants and partition coefficients. *J Am Chem Soc* 85: 2817-2824.

- Harrington PJ. 2011. Prevacid® (Lansoprazole). En: Pharmaceutical process chemistry for synthesis: rethinking the routes to scale-up. Wiley, New Jersey (USA), pp: 218-248.
- Hawkins DW. 1997. Preparation of pentafluorosulfanylphenyl- and benzoylisoxazoles and analogs as herbicides. DE patent 19711953.
- Isanbor C, O'Hagan D. 2006. Fluorine in medicinal chemistry: A review of anti-cancer agents. *J Fluorine Chem* 127: 303-319.
- Jagodzinska M, Huguenot F, Candiani G, Zanda M. 2009. Assessing the bioisosterism of the trifluoromethyl group with a protease probe. *ChemMedChem* 4: 49-51.
- Kang JG, Park CY. 2012. Anti-obesity drugs: a review about their effects and safety. *Diabetes Metab J* 36: 13-25.
- Kirk KL. 2006. Fluorine in medicinal chemistry: Recent therapeutic applications of fluorinated small molecules. *J Fluorine Chem* 127: 1013-1029.
- Kirsch P. 2004. Modern fluoroorganic chemistry. Synthesis, reactivity and applications. Wiley-VCH, Weinheim, (Germany).
- Kirsch P, Bremer M. 2000. Nematic liquid crystals for active matrix displays: molecular design and synthesis. *Angew Chem Int Ed* 39: 4216-4235.
- Kirsch P, Bremer M, Heckmeier M, Tarumi K. 1999. Liquid crystals based on hypervalent sulfur fluorides: pentafluorosulfuranyl as polar terminal group. *Angew Chem Int Ed* 38: 1989-1992.
- Kirsch P, Bremer M, Taugerbeck A, Wallmichrath T. 2001. Difluoroxyethylene-bridged liquid crystals: a novel synthesis based on the oxidative alkoxydifluorodesulfuration of dithianylum salts. *Angew Chem Int Ed* 40: 1480-1484.
- Langmuir I. Isomorphism, isosterism and covalence. 1919. *J Am Chem Soc.* 41: 1543-1559.
- Lentz D, Seppelt K, Akiba KY. 1999. The SF₅, SeF₅ and TeF₅ groups in organic chemistry. En: Chemistry of hypervalent compounds. Akiba KY (Ed.). Wiley-VCH, New York (USA).
- Lim DS, Choi JS, Pak CS, Welch JT. 2007. Synthesis and herbicidal activity of a pentafluorosulfanyl analog of trifluralin. *J Pestic Sci* 32: 255-259.
- Lim DS, Lin JH, Welch JT. 2012. The synthesis and characterization of a pentafluorosulfanylated peptide. *Eur J Org Chem* 2012: 3946-3954.
- López SE, Romero A. 2011. Grupo trifluorometilo: un sustituyente importante en química medicinal. *Rev Fac Farm UCV* 74: 40-52.
- Manca A, Mastinu F, Olimpieri M, Falzoi M, Sani S, Ruiu G, Loriga A, Volonterio S, Tambaro ME, Heiner Bottazzi M, Zanda GA, Pinna PL. 2013. Novel pyrazole derivatives as neutral CB₁ antagonists with significant activity towards food intake. *Eur J Med Chem* 62: 256-269.
- Mansfield D, Coqueron PY, Rieck H, Desbordes P, Villier A, Grosyear-Cournoyer MC, Genix P. 2007. Preparation of N-(1-methyl-2-phenylethyl)benzamides as agrochemical fungicides. WO patent 2007060162.
- Meanwell NA. 2011. Synopsis of some recent tactical application of bioisosteres in drug design. *J Med Chem* 54: 2529-2591.
- Micheli F, Andreotti D, Braggio S, Checchia A. 2010. A specific and direct comparison of the trifluoromethyl and pentafluoro sulfanyl groups on the selective dopamine D₃ antagonist 3-(3-((4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)propyl)-1-phenyl-3-azabicyclo(3.1.0)hexane template. *Bioorg Med Chem Lett* 20: 4566-4568.
- Moa T, Mi X, Milner EE, Dowc GS, Wipf P. 2010. Synthesis of an 8-pentafluorosulfanyl analog of the antimalarial agent mefloquine. *Tetrahedron Lett* 51: 5137-5140.
- Müller K, Faeh C, Diederich F. 2007. Fluorine in pharmaceuticals: looking beyond intuition. *Science* 317: 1881-1886.
- Müller M, Orben CM, Schützenmeister N, Schmidt M, Leonov A, Reinscheid UM, Dittich B, Griesinger C. 2013. The absolute configuration of (+)- and (-)-erythro-Mefloquine. *Angew Chem Int Ed* 52: 1-5.
- O'Hagan, D. 2010. Fluorine in health care: organofluorine containing blockbuster drugs. *J Fluorine Chem* 131: 1071-1081.
- Palmer KJ, Holliday SM, Brogden RN. 1993. Mefloquine: A review of its antimalarial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 45: 430-475.
- Raasch MS. 1963. Ureido-substituted arylsulfur pentafluorides. US patent 3073861.
- Roth BD. 2002. The Discovery and Development of Atorvastatin, a potent novel hypolipidemic agent. En: *Progress in Medicinal Chemistry*, Vol. 40, King FD, Oxford AW (Eds). Elsevier (Amsterdam), pp. 1-22.
- Roth BL. 2007. Drugs and valvular heart disease. *N Engl J Med* 356: 6-9.
- Saethre LJ, Berrah N, Bozek JD, Børve KJ, Carroll TX, Kukk E, Gard GL, Winter R, Thomas TD. 2001. Chemical insights from high resolution X-ray photoelectron spectroscopy and ab initio theory: propyne, trifluoropropyne, and ethynylsulfur pentafluoride. 2001. *J Am Chem Soc* 123: 10729-10737.
- Setola V, Dukat M, Glennon RA, Roth BL. 2005. Molecular determinants for the interaction of the valvulopathic anorexigen norfenfluramine with the 5-HT_{2B} receptor. *Mol Pharmacol* 68: 20-33.
- Sheppard WA. 1962a. Arylsulfur pentafluorides. *J Am Chem Soc* 84: 3064-3072.
- Sheppard WA. 1962b. The electrical effect of the sulfur pentafluoride group. *J Am Chem Soc* 84: 3072-3076.
- Sipyagin AM, Enshov VS, Kashtanov SA, Bateman CP, Mullen BD, Tan YT, Thrasher JS. 2004. New 4-pentafluoro-sulfanyl and 5-perfluoroalkylthio derivatives of 1-chloro-2-nitro- and 1-chloro-2,6-dinitrobenzenes. *J Fluorine Chem* 125: 1305-1316.
- Sitzmann ME. 1995. 1,3,4-Oxadiazoles with SF₅-containing substituents. *J Fluorine Chem* 70: 31-38.
- Stump B, Eberle C, Schweizer WB, Kaiser M, Brun R, Krauth-Siegel RL, Lentz D, Diederich F. 2009. Pentafluorosulfanyl as a novel building block for enzyme inhibitors: trypanothione reductase inhibition and anti-protozoal activities of diarylamines. *ChemBioChem* 10: 79-83.
- Taft RWJr. 1960. Sigma values from reactivities. *J Physical Chem* 64: 1805-1815.
- Taft RWJr, Lewis IC. 1959. Evaluation of resonance effects

- on reactivity by application of the linear inductive energy relationship. V. Concerning a σ_R scale of resonance effects. *J Am Chem Soc* 81: 5343-5352.
- Thornber CW. 1979. Isosterism and molecular modification in drug design. *Chem Soc Rev* 8: 563-580.
- Trenholme GM, Williams RL, Desjardins RE, Frischer H, Carson PE, Rieckmann KH, Canfield CJ. 1975. Mefloquine (WR 142,490) in the treatment of human malaria. *Science* 190: 792-794.
- True JE, Thomas TD, Winter RW, Gard GL. 2003. Electronegativities from core-ionization energies: electronegativities of SF₅ and CF₃. *Inorg Chem* 42: 4437-4441.
- Wang C, Jiang Y, Ma J, Wu H, Wacker D, Katritch V, Han GW, Liu W, Huang XP, Vardy E, McCorvy JD, Gao X, Zhou XE, Melcher K, Zhang C, Bai F, Yang H, Yang L, Jiang H, Roth BL, Cherezov V, Stevens RC, Xu HE. 2013. Structural basis for molecular recognition at serotonin receptors. *Science* 340: 610-614.
- Welch JT. 2012. Applications of pentafluorosulfanyl substitution in life sciences research. En: *Modern fluororganic chemistry: synthesis, reactivity, applications*. Ch. 6. Gouverneur V, Müller K (Eds). Imperial College press, London (England), pp: 175-207.
- Welch JT, Lim DS. 2007. The synthesis and biological activity of pentafluorosulfanyl analogs of fluoxetine, fenfluramine, and norfenfluramine. *Bioorg Med Chem* 15: 6659-6666.
- Winter RW, Dodean RA, Gard GL, Soloshonok VA. 2005. En: *Fluorine containing synthons*. Soloshonok VA (Ed.). American Chemical Society, Washington DC (USA), p. 87.
- Wipf P, Mo T, Geib SJ, Caridha D, Dow GS, Gerena L, Roncal N, Milner EE. 2009. Synthesis and biological evaluation of the first pentafluorosulfanyl analogs of mefloquine *Org Biomol Chem* 7: 4163-4165.
- Wong DT, Bymaster FP, Engleman EA. 1995. Prozac (fluoxetine, lilly 110140), the first selective serotonin uptake inhibitor and an antidepressant drug: Twenty years since its first publication. *Life Sci* 57: 411-441.
- Worthington PA, Streeting IT. 1994. Fungicidal compounds containing a phenylsulfurpentafluoride group. GB patent 2276381.
- Young SD, Britcher SF, Tran LO, Payne LS, Lumma WC, Lyle TA, Huff JR, Anderson PS, Olsen DB, Carroll SS, Pettibone DJ, O'Brien JA, Ball RG, Balani SK, Lin JH, Chen IW, Schleif WA, Sardana VV, Long WJ, Byrnes VW, Emini EA. 1995. L-743,726 (DMP-266): a novel, highly potent nonnucleoside inhibitor of the human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase. *Antimicrob agents chemother* 39: 2602-2605.