

Hacia un antimalárico diferente

Félix Calderón

Resumen: La malaria o paludismo continúa siendo una enfermedad que afecta a millones de personas, principalmente en países en vías de desarrollo, siendo especialmente devastadora en niños menores de cinco años y mujeres embarazadas. Dado el incremento del número de cepas resistentes a los tratamientos antimaláricos clásicos, la última línea de defensa la constituye las terapias basadas en combinaciones de artemisina. Sin embargo, ya han sido detectadas resistencias a este fármaco en el sureste asiático. El presente artículo pretende mostrar los retos a los que se enfrenta la comunidad científica investigando en malaria para el desarrollo de nuevas terapias.

Palabras clave: Malaria, resistencias, antimalárico, *Plasmodium*, estudios fenotípicos.

Abstract: Malaria continues to be a disease that affects millions of people, mainly in the developing countries, being especially devastating on children under five and pregnant women. Due to the widespread of resistance to the classic antimalarial therapies, artemisinin-combination therapies are the last line of defence. However, resistance to these molecules has been already detected in the South-East Asia. This article aims to show the challenges that the antimalarial community is facing to develop new therapies.

Keywords: Malaria, antimalarial, resistances, *Plasmodium*, phenotypic screening.

Introducción

La malaria es una enfermedad parasitaria global y endémica en muchos países poco desarrollados de la zona subtropical causada por parásitos del género *Plasmodium*, que se transmite a los humanos durante la picadura y absorción de sangre por parte de una hembra del mosquito *Anopheles*.¹ Es sabido que la malaria humana puede ser causada por cuatro tipos de especies de *Plasmodio* (*falciparum*, *vivax*, *ovale* y *malariae*), siendo *falciparum* (*Pf*) la especie más mortífera, aunque recientemente se han descrito casos de muerte en personas infectadas con una quinta especie, *P. knowlesi*, que es bien conocida por infectar monos.^{2,3}

Como ocurre con otras enfermedades causadas por parásitos transmitidos por mosquitos, se están usando diferentes estrategias para luchar contra la enfermedad, como son medidas de control del vector,^{4,5} vacunas⁶ y quimioterapia, siendo esta última el objetivo de este artículo. Dado el incremento de la resistencia de los mosquitos a los insecticidas y hasta que las vacunas terminen su desarrollo clínico, la quimioterapia constituye la piedra angular para el control y erradicación de la malaria. Sin embargo, se han descrito resistencias a todos

los antimaláricos que se están usando en la clínica, por lo que urge el desarrollo de nuevas moléculas novedosas y eficaces contra todas las cepas resistentes que han sido detectadas clínicamente.^{7,8}

El antimalárico ideal tendría que ser una nueva molécula que no presentara resistencia cruzada con ninguna de las cepas clínicas conocidas, capaz de reducir rápidamente los síntomas de la enfermedad, al menos como la artemisina (fármaco actual de referencia), por supuesto, no ser tóxico y con una farmacocinética compatible con una dosificación oral (solubilidad, permeabilidad, etc.). De hecho, en relación con este último punto, sería ideal que la nueva molécula presentara una vida media larga como para tener efecto curativo con una sola dosis. Sin embargo, el reto es aún mucho mayor, ya que la comunidad antimalárica está trabajando no sólo en curar la enfermedad y reducir los síntomas rápidamente sino, además, en erradicarla. Para ello se hacen necesarios fármacos capaces de matar a las formas del parásito implicadas en la transmisión. Y es que si algo hace especial a la malaria, es el complicado ciclo vital del parásito, que tiene lugar en parte en el mosquito y en parte en el hombre (Figura 1).

La infección comienza durante la picadura de la hembra del mosquito *Anopheles* que es la portadora del parásito, ya que mientras ésta se nutre de sangre para alimentar a sus huevos, las formas del parásito llamadas esporozoitos, presentes en las glándulas salivares, se difunden al torrente circulatorio humano. En unos 15-30 minutos los esporozoitos alcanzarán el hígado humano donde se reproducirán asexualmente para dar lugar a esquizontes, los cuales, cuando maduran, provocan la lisis de los hepatocitos liberando las formas encargadas de extender la infección en las células sanguíneas: los merozoitos. Estos invadirán los eritrocitos, donde encontrarán toda la maquinaria necesaria para replicarse y expandir la infección. Es en este momento cuando los síntomas clínicos de la malaria comienzan, estos incluyen fiebres altas, escalofríos y en niños menores de 5 años y mujeres embarazadas una alta probabilidad de muerte. Algo que ocurre simultáneamente a la replicación de los merozoitos, y del que todavía se desconocen los mecanismos que la desencadena, es la diferenciación de



F. Calderón

Tres Cantos-Medicines Development Campus
GlaxoSmithKline
C/ Severo Ochoa, 2.
Tres Cantos, 28760 Madrid, Spain
C-e: Felix.r.calderon-romo@gsk.com

Recibido: 04/02/2013. Aceptado: 17/05/2013.

algunos de ellos en gametocitos masculinos y femeninos, que son los encargados de transmitir la enfermedad. Estas formas no producen síntomas, pero esperarán en el torrente circulatorio a ser succionadas durante la picadura de otro mosquito donde se reproducirán sexualmente y darán lugar a los cigotos, que se transformarán en las formas conocidas como ooquistos. Estos viajarán al intestino del mosquito donde formarán los oocistos, que por división meiótica darán lugar a los esporozoitos, los cuales, una vez maduros, viajarán a las glándulas salivares del mosquito y esperarán a la siguiente picadura para volver a entrar en un humano y así cerrar el ciclo. Para complicar la situación, en el caso de la infección por *Plasmodium vivax* y *Plasmodium ovale*, una proporción de las formas hepáticas conocidas como hipnozoitos, permanece latente (meses o años) en los hepatocitos sin invadir el torrente circulatorio y, por un mecanismo, todavía desconocido, pueden reactivarse desarrollando los síntomas clínicos de la enfermedad sin necesidad de la picadura de un mosquito.

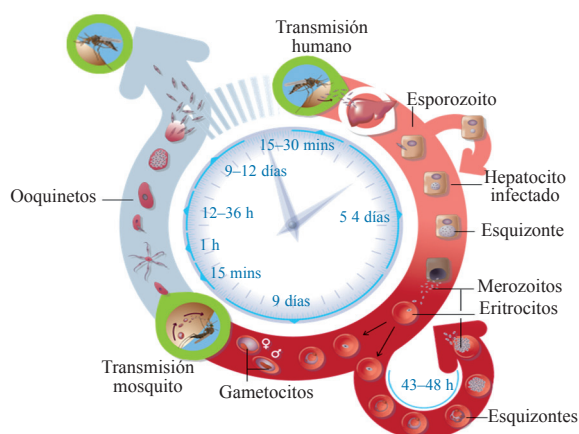


Figura 1. Ciclo del parásito (adaptado de www.MMV.org).

Este ciclo tan complejo, en el cual las formas infecciosas son distintas a las que transmiten la enfermedad, sumado a un vector difícil de controlar, hacen del objetivo de controlar y erradicar la malaria uno de los grandes retos científicos por resolver, así como una obligación para poder ayudar al correcto desarrollo de los países que de una u otra manera la sufren. Los numerosos esfuerzos público-privados impulsados por organizaciones, como la *Bill & Melinda Gates Foundation*, han logrado reducir la mortalidad causada por la enfermedad en los últimos años, pero la malaria sigue afectando a alrededor de 200 millones de personas anualmente y 3000 millones están en peligro de poder contraer la enfermedad, siendo la zona sub-sahariana la de mayor riesgo. De hecho, de las 655000 muertes reportadas el año 2011 en el informe de la *Organización Mundial de la Salud*, el 90% eran en África de los cuales el 85% son niños menores de 5 años.⁹

Aproximaciones clásicas

Por contradictorio que parezca, aunque la malaria ha estado asociada a la humanidad desde que hay registros, el conocimiento del parásito y la enfermedad son relativamente

recientes. De hecho, a pesar de que se han descrito diferentes quimiotipos con actividad antimalárica, sólo unos pocos han llegado al mercado y, es más, sólo hay dos dianas validadas en el *Plasmodium* que cuentan con fármacos que hayan alcanzado este estado: inhibidores de la actividad bc1 mitocondrial¹⁰ e inhibidores de la ruta del folato.¹¹ La primera de ellas es la diana de la atovacuona **1** que, en combinación con proguanil **2** (Figura 2), forma el fármaco conocido como malarone[®] que actualmente es usado masivamente como profilaxis por turistas que viajan a países endémicos.

El citocromo b es la subunidad principal del citocromo bc1 (o complejo III) que forma parte de la cadena mitocondrial de transporte electrónico en el parásito. Este complejo tiene actividad oxidorreductora y cataliza la oxidación de ubiquinol a coenzima-Q, en cuya reducción se encuentran acopladas cinco deshidrogenasas presentes en la membrana mitocondrial del parásito. Una de ellas, DHODH, cataliza el cuarto paso de la biosíntesis de pirimidinas, que es un proceso esencial en el parásito. Consecuentemente, la inhibición del citocromo b conlleva la muerte del parásito dado que *Plasmodium* es incapaz de importar pirimidinas del medio. Sin embargo, aunque malarone se sigue usando en profilaxis, se han descrito numerosos casos de resistencia a atovacuona,¹² por lo que la siguiente generación de inhibidores de bc1 deberán ser activos contra cepas resistentes a atovacuona.

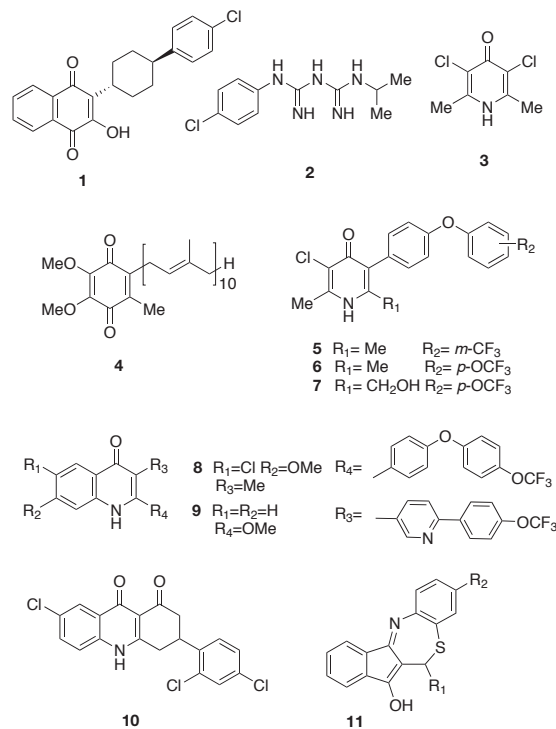


Figura 2. Quimiotipos inhibidores del citocromo b y ubiquinona (4).

Uno de los quimiotipos más estudiados son los derivados del clodolol (**3**),¹³ un anticoccidial bien conocido por inhibir la cadena de transporte electrónico. La molécula, aunque posee una potencia moderada *in vivo* (ED₅₀ 160 mg/Kg en el modelo murino de *Plasmodium berghei*), presenta una estructura química muy simple y desarrollable que ha sido el

origen de una nueva clase de inhibidores del citocromo b, las 4-piridonas. Inicialmente, los programas químicos de optimización se centraron en tratar de mimetizar la cadena lipófila de la ubiquinona **4**, lo que dio lugar a una serie de compuestos con actividad nanomolar en la cepa sensible 3D7 así como en T9-96 (resistente a cloroquina, CQ).^{14,15} Sin embargo, los compuestos más prometedores, **5** y **6**, presentaban un perfil sub-óptimo para su desarrollo como candidatos clínicos [baja solubilidad en medios bio-relevantes (0.7 y 0,5 mg/mL en FeSSIF and FaSSIF, respectivamente) así como baja biodisponibilidad en ratón (20 y 4,4%)]. Un plan químico enfocado a mejorar las posibilidades de desarrollo de estos compuestos dió como resultado el compuesto **7** que presentó unos parámetros fisicoquímicos y farmacocinéticos mucho más adecuados y fue progresando a Fase I. Esta misma cadena lateral, desarrollada por GlaxoSmithKline ha sido usada sustituyendo el núcleo de piridona por quinolona, otro quimiotipo bien conocido como antimalárico. Este nuevo compuesto, el ELQ-300 (**8**),^{16,17} se encuentra actualmente en desarrollo en fases clínicas.¹⁸ Lo más interesante de este quimiotipo es que recientemente han sido descritos nuevos derivados como **9**, que no sólo actúan como inhibidores de la cadena de transporte electrónico a nivel de bc1, sino además por inhibir PfNDH₂¹⁹ así como por actuar en fases hepáticas del parásito.²⁰ Acridinodionas²¹ (**10**) y benzotiazepinas tetracíclicas²² (**11**) son también quimiotipos inhibidores de bc1 que están siendo estudiados en la actualidad.

La otra diana conocida de fármacos antimaláricos en el mercado son los inhibidores de la dihidrofolato reductasa (DHFR), una enzima clave en la biosíntesis de folato en el parásito. En concreto, DHFR cataliza la reducción de dihidrofolato a tetrahidrofolato, un cofactor que es esencial para el metabolismo de *Plasmodium*.^{11,23} Las diaminopirimidinas y dihidrotriacinas son los clásicos inhibidores de DHFR, siendo la pirimetamina (**12**) y el cicloguanil (**13**) sus representantes más conocidos. El primero, en combinación con sulfadoxina (**14**) (Fansidar[®]), es el antimalárico más prescrito (Figura 3). Sin embargo, a pesar de que la pirimetamina es un fármaco seguro y asequible, siendo además DHFR una diana bien conocida y que presenta importantes diferencias estructurales con la diana humana,²⁴ su alta propensión a la generación de resistencias hace difícil el desarrollo de nuevas moléculas eficaces y esto ha hecho que el trabajo en esta área pierda prioridad. Los aislados clínicos de cepas con alta resistencia han demostrado la existencia de tres o incluso cuatro mutaciones en el gen que codifica DHFR.²⁵ Consecuentemente, los nuevos antimaláricos basados en la inhibición de la ruta del folato deben ser eficaces frente a cepas con estas mutaciones. Los programas químicos de optimización para el diseño de nuevos inhibidores de DHFR han estado centrados en evitar el efecto repulsivo producido por una mutación en el residuo Asn108, cuya cadena lateral provoca una perturbación en el sitio de unión de diaminopirimidinas y dihidrotriacinas. Esta repulsión ha sido superada a través de dos tipos de estrategias: cambiando la posición de los sustituyentes en el fenilo adyacente al núcleo pirimidínico²⁶ (**15** y **16**) e incorporando flexibilidad entre dicho núcleo y el fenilo (**17**).²⁷ Estos esfuerzos han dado lugar a moléculas activas en el cuádruple mutante con un perfil desarrollable y que actualmente han sido declaradas candidatos clínicos.¹⁸

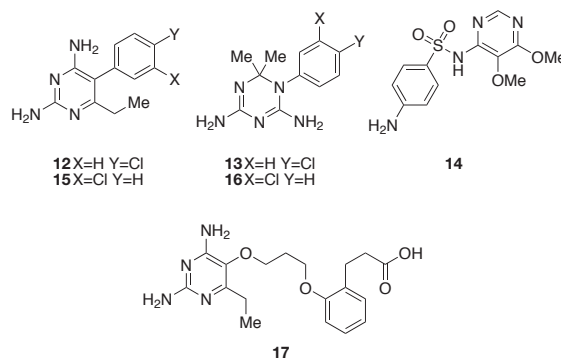


Figura 3. Quimiotipos inhibidores de DHFR.

Hay otros mecanismos de acción bien conocidos como la inhibición de la enzima dihidroorotato deshidrogenasa (DHODH), así como de la 1-desoxi-D-xilulosa-5-fosfato reductoisomerasa (DOXPR) pero, aunque avanzadas, dichas estrategias no cuentan con moléculas en el mercado. La primera enzima está encargada de la conversión del L-dihidroorotato en orotato y es el paso limitante en la biosíntesis de pirimidinas en el *Plasmodium*, lo cual, como se ha comentado anteriormente, es esencial para el parásito, al ser la única forma que tiene el parásito de mantener las concentraciones intracelulares necesarias de pirimidinas. Por tanto, es una diana muy atractiva para el descubrimiento de nuevos fármacos. Los programas de optimización más avanzados hasta la fecha han sido sobre dos compuestos activos provenientes de dos ensayos bioquímicos diferentes sobre esta enzima.²⁸ El primero ha estado centrado en aumentar la estabilidad del compuesto activo [**18**, aclarado *in vitro* en microsomas humanos (Clt *h.*) de 96 ml/min/g], algo que se consiguió reemplazando la anilina-naftaleno por una anilina sustituida en *para* (**19** Clt *h.* 7.5 ml/min/g, *Pf*IC₅₀ 0,34 μM). Posteriormente la actividad se mejoró sustituyendo el grupo trifluorometilo por el innovador SF₅ (basándose en un estudio previo conformacional) añadiendo un residuo lipófilo en posición 2 (**20** Clt *h.* <5 ml/min/g, *Pf*IC₅₀ 0,04 μM).²⁹ El segundo programa químico de optimización estuvo centrado en aumentar la potencia del compuesto activo, lo que dió lugar a un compuesto muy potente (**21**, IC₅₀ 0,008 μM) (Figura 4).³⁰

En cuanto a la inhibición de la DOXPR, enzima esencial en la biosíntesis de isoprenoides por la ruta del metileritritol-4-fosfato, el trabajo ha estado centrado en el antibacteriano fosmidomicina (**22**)^{31,32} y, de hecho, ya se han llevado a cabo estudios clínicos en combinación con clindamicina pero, aunque segura, la combinación ha demostrado insuficiente eficacia en niños menores de 3 años.

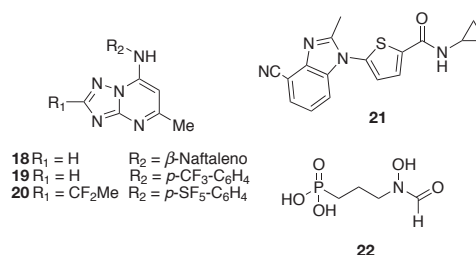


Figura 4. Quimiotipos inhibidores de DHODH y DOXPR.

Sin embargo, han sido moléculas, especialmente aminoalcoholes y aminoquinolinas, con mecanismos de acción desconocido (o complejos ya que aún conociendo alguna de sus dianas su eficacia antimalárica no puede justificarse únicamente por su acción sobre ellas) las que más se han usado a lo largo de la historia. El primero y el que más tiempo ha sido usado, la quinina (**23**),³³ estructuralmente es una quinolina y aunque se sabe que interfiere en la polimerización del grupo hemo (tóxico para el parásito) a hemozoina, sin embargo su actividad en este ensayo no explica su potente actividad antimalárica en las cepas sensibles. Originariamente la quinina se extraía de la corteza del árbol del quino (*Cinchona officinalis*) chincona y los primeros documentos escritos datan de hace 400 años. Sin embargo, la rápida proliferación de cepas resistentes cuando empezó a usarse masivamente hizo que alrededor de 1920, se reemplazara por el primer antimalárico de origen sintético, la 4-aminoquinolina denominada cloroquina (**24**),³⁴ una molécula muy eficaz y de bajo coste que, a pesar de la disminución de su eficacia, aún hoy se emplea en algunos casos especialmente en la malaria ocasionada por *P. vivax*. De hecho, la extraordinaria eficacia mostrada por la cloroquina ha hecho que se profundice en el origen de su resistencia y el gen implicado ha sido identificado (PfCRT, *chloroquine resistance transporter*). Además, no sólo se ha trabajado intensamente en entender el origen de la resistencia, sino en encontrar qué modificaciones químicas evitarían este problema y, de hecho, se han descubierto nuevas moléculas tomando como plantilla la cloroquina, y que no presentan resistencia cruzada en cepas resistentes a esta última. Se han seguido, fundamentalmente, tres estrategias:³⁵ modificación de la cadena alquílica (por ejemplo, F2Bu, **25**), introducción de anillos aromáticos (por ejemplo, ferroquina, **26**) o formación de dímeros (por ejemplo, piperquina, **27**). Las dos últimas estrategias cuentan con las moléculas señaladas en fases clínicas (Figura 5).¹⁸

Actualmente otros dos aminoalcoholes se encuentran comercializados y se usan activamente en clínica, la lumefantrina **28**, cuya mezcla con arteméter se comercializa como coartem[®] y constituye el 75% de las ACT, siglas en inglés para

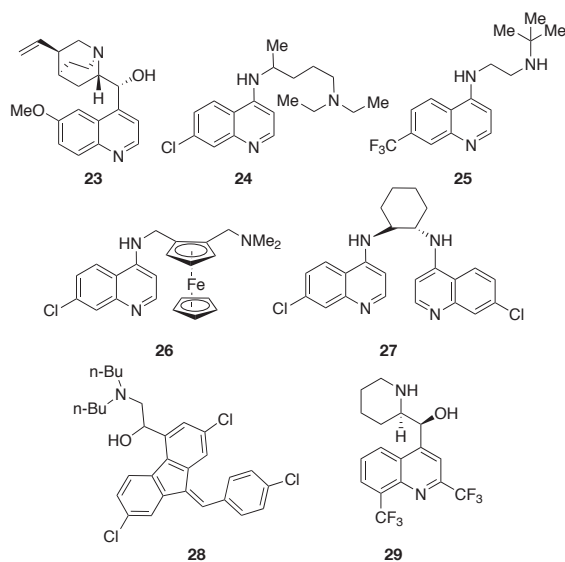


Figura 5. Ejemplos de aminoalcoholes y quinolinas con actividad antimalárica.

las terapias basadas en combinación con artemisina (*artemisinin combination therapies*) que se prescriben en la actualidad y del que ya existe comercializada una versión pediátrica.¹⁸ El otro aminoalcohol activamente usado es la mefloquina **29** (MF),³⁶ un derivado estructuralmente parecido a la quinina pero más lipófilo y con una vida media larga con potencial profiláctico (14 días en voluntarios infectados y 21 en sanos) y que fue desarrollado con urgencia por el *Instituto Walter Reed* durante la guerra de Vietnam en el momento en el que la cloroquina empezaba a ser ineficaz.³⁷ Sin embargo, aunque inicialmente no se detectaron problemas de toxicidad (dado el momento histórico en el que la mefloquina fue desarrollada, provocó que se comercializara sin finalizar la Fase III), posteriores ensayos clínicos han demostrado que la mefloquina puede tener efectos tóxicos asociados con el sistema nervioso central y gastrointestinales (aunque estudios posteriores han demostrado que uno de los diastereoisómeros presenta un perfil menos tóxico que el otro).³⁸

En la actualidad, por contradictorio que parezca, es una molécula con poca apariencia de fármaco la que es la referencia en el tratamiento de la malaria, la artemisina (**30**, Figura 6). Estructuralmente es una lactona sesquiterpénica con un endoperóxido central, cuyo mecanismo de acción es desconocido (aunque se han publicado diferentes hipótesis). El consenso actual es que actúa en diferentes dianas, lo cual justificaría la lentitud con que se generan resistencias (aunque en 2009 en Camboya se detectaron los primeros casos).³⁹ Actualmente, los ACT, son la última línea de defensa eficaz contra la malaria. Su uso en combinación se debe al intento de retrasar al máximo la aparición de resistencias.

Tomando como base la artemisina muchos grupos han empezado a trabajar en encontrar derivados de la molécula que sean accesibles sintéticamente y con mayor estabilidad.⁴⁰ Los resultados de la actividad químico-médica alrededor de la artemisina se pueden dividir en derivados que cuentan con el esqueleto central de la artemisina y se han modificado los sustituyentes con objeto de mejorar sus propiedades físico-químicas y toxicológicas. En este grupo destaca el arteméter **31**, el cual es el derivado de artemisina que se usa en combinación con la lumefantrina para formar el coartem[®]. La otra aproximación químico-médica ha estado centrado en la búsqueda de nuevos derivados con una estructura mucho más simple. En este grupo destacan los ozónidos (1,2,4-trio-

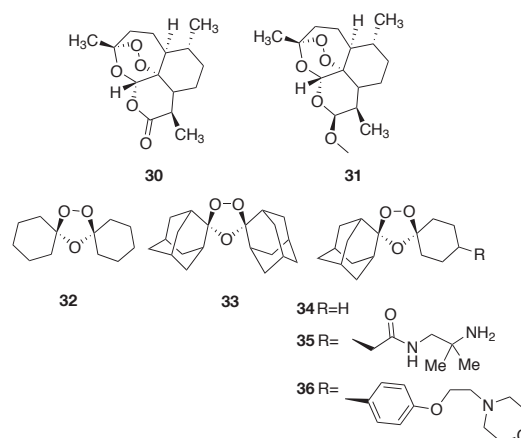


Figura 6. Ejemplos de peróxidos con actividad antimalárica.

xolonas). Veennerstron *et al.* desarrollaron un ozonido **32** que presentaba actividad submicromolar ($IC_{50} = 470$ nM) aunque, no sorprendentemente, tenía problemas de estabilidad metabólica. La sustitución de los residuos de ciclohexilo por adamantilo dió como resultado un compuesto (**33**) estable aunque con pérdida de potencia ($3,1 \mu M$). Finalmente la mezcla de un grupo adamantilo y un grupo ciclohexilo dio lugar a un compuesto (**34**) con una potencia nanomolar ($IC_{50} = 3,7$ nM) y cuya solubilidad se incrementó añadiendo un residuo protonable en medio fisiológico (**35**).^{41,42} Recientemente se ha desarrollado un nuevo ozonido (**36**) con una vida media más larga (25-30 horas) que se encuentra en fases clínicas.⁴³

Nuevas alternativas

La comunidad antimalárica, dada la urgencia por encontrar nuevas moléculas capaces de curar y erradicar la enfermedad, se ha tenido que replantear cómo y dónde buscarlas. La búsqueda tradicional de una diana esencial para tratar la enfermedad y posteriormente buscar moléculas potentes contra la enzima y activas en célula entera o bien, modificaciones de los fármacos actuales para evitar las resistencias, son procesos demasiado largos. Es por ello que la estrategia basada en encontrar dianas antes de comenzar programas químico-médicos, ha sido reemplazada por estudios fenotípicos para identificar nuevas moléculas activas en célula entera. La razón no es la pérdida de interés en conocer dianas esenciales al parásito, sino más bien el pragmatismo. Ya que, aunque la secuenciación del genoma del *Plasmodium* ha revelado la existencia de alrededor de 5000 genes⁴⁴ (de los cuales el 60% codifican para proteínas que no tiene su ortólogo en humanos, lo cual permite ser optimista de encontrar dianas selectivas en el *Plasmodium*), demostrar la esencialidad de una diana es un proceso muy lento que además no asegura encontrar una molécula con propiedades de fármaco que actúe sobre dicha diana (farmacocinética, perfil seguro, etc.). Más aún, el campo de los antibacterianos ha demostrado lo difícil que puede ser el pasar de una molécula activa sobre la diana a ser activa en un ensayo de célula entera.⁴⁵ Por estas razones, se está llevando a cabo un esfuerzo importante en identificar nuevas moléculas con actividad en célula entera.

De hecho, GlaxoSmithKline,⁴⁶ Novartis⁴⁷ y el St. Judes Hospital⁴⁸ han hecho público el resultado de los ensayos llevados a cabo con sus respectivas colecciones contra *P. falciparum*. El resultado ha sido la identificación de alrededor de 20000 compuestos con actividad antimalárica submicromolar. Las diferentes quimiotecas están siendo estudiadas y filtradas; y gracias a ello, están emergiendo nuevos quimiotipos y, de hecho, planes químico-médicos de optimización de estos quimiotipos están empezando a ser publicados como por ejemplo el descrito por Novartis, una espiroindolona quiral activa en cepas sensibles y resistentes a cloroquina (**37**, Figura 7).^{49,50}

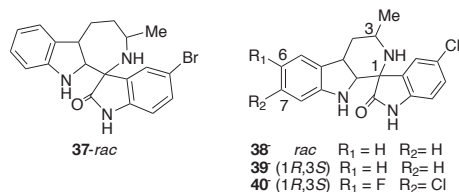


Figura 7. Espiroindolonas antimaláricas desarrollada por Novartis.

La sustitución del ciclo de siete miembros del compuesto activo por uno de seis (**38**) mejoró la potencia de **37** ($IC_{50} = 90$ nM y 27 nM en la cepa NF54, respectivamente). Posteriormente, la separación de los diastereoisómeros identificó la configuración óptima (**39**, 1*R*,3*S*); posteriormente, una estrategia destinada a aumentar la estabilidad metabólica bloqueando las posiciones más vulnerables, dio lugar a NITD (**40**), un compuesto que combina una alta potencia ($IC_{50} = 0,9$ nM en NF54) como antimalárico con una farmacocinética compatible con una dosificación única por vía oral. Actualmente, NITD609 se encuentra en desarrollo clínico (Fase II).

El set de GlaxoSmithKline,⁴⁶ TCAMS (siglas en inglés para *Tres Cantos-Antimalarial Set*) contiene alrededor de 13500 compuestos de los cuales aproximadamente el 80% no son comerciales. Hace dos años se publicó un conjunto de 47 quimiotipos⁵¹ de TCAMS seleccionados mediante la aplicación de diferentes filtros como presentar una estructura química novedosa antimalárica además de susceptible para su posterior desarrollo, conocimiento previo en otras áreas terapéuticas, etc. De estos 47 quimiotipos publicados los esfuerzos de optimización sobre dos de ellos ya han sido publicados. El compuesto activo del primero de ellos, las cicloalquilcarboxamidas (**41**, Figura 8) presentaban una potente actividad *in vitro* pero pobre eficacia *in vivo*.⁵² Sin embargo, un plan químico destinado a mejorar la farmacocinética dio lugar al compuesto **42** que presentó una $ED_{90} \sim 20$ mg/kg. Sin embargo, cuando este compuesto estaba siendo perfilado como precandidato clínico, un experimento *in vitro* mostró que este compuesto, y diferentes análogos de la serie, presentaban una frecuencia de aparición de resistencias elevada.⁵³ Por esta razón, la progresión de **42**, en particular, y la serie en general perdió prioridad. El otro quimiotipo fue el de las indolininas **43**.⁵⁴ Este quimiotipo es bien conocido en el área del sistema nervioso ya que son potentes inhibidores de los canales de serotonina 5-HT_{2c}. Es por ello, que el plan químico estuvo centrado en evitar esta interacción así como determinar si se podía obviar la resistencia cruzada presentada por el compuesto activo. El plan químico demostró que la introducción de sustituyentes polares en posición 4 podría dar lugar a compuestos (**44**) con baja afinidad por los canales de serotonina y sin resistencia cruzada; sin embargo estos compuestos no presentaron eficacia *in vivo* y la serie perdió prioridad.

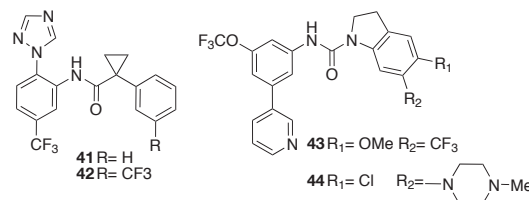


Figura 8. Nuevos quimiotipos desarrollada en GlaxoSmithKline.

Herramientas para un filtrado eficaz

Está claro que los conjuntos de compuestos publicados son una fuente de nuevas oportunidades. Sin embargo, dada la urgencia médica, el verdadero éxito sería encontrar nuevos quimiotipos, tan pronto como sea posible, con las características

que definíamos al principio de este artículo (capaz de reducir rápidamente los síntomas de la enfermedad, no tóxico, con una farmacocinética compatible con una dosificación oral y activo frente a las formas encargadas de transmitir la enfermedad). Para ello, se están desarrollando nuevas herramientas biológicas con objeto de poder predecir de la manera más fiable el comportamiento como antimalárico de las nuevas moléculas.

Por ejemplo, ya se han desarrollado ensayos que permiten discriminar los compuestos por su modo de acción dependiendo de su capacidad para reducir la parasitemia y así descartar compuestos que, aún siendo muy potentes, presenten mecanismos de acción lentos que tardan en aliviar los síntomas de la enfermedad (Figura 9).⁵⁵

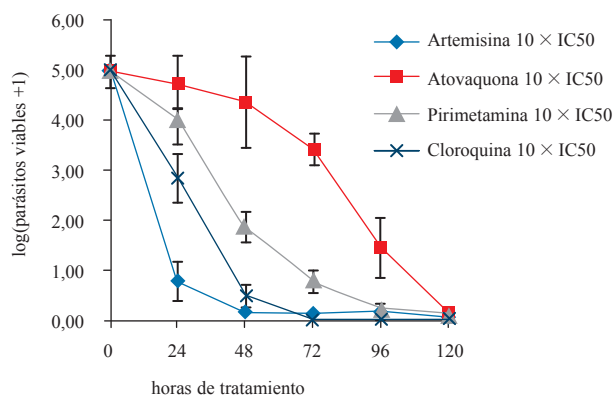


Figura 9. Comparativa de la velocidad de desaparición del parásito para 4 antimaláricos con IC₅₀ < 100 nM. Adaptada de ref. 55.

Además, ya contamos con modelos animales capaces de ser infectados con el parásito humano, lo cual hace más fiable el estudio de las nuevas moléculas y permite tener información más precisa sobre la forma infecciosa humana (*P. falciparum*) y no sólo sacar conclusiones con la forma infecciosa de ratones (*P. berghei*) como tradicionalmente se ha venido llevando a cabo.⁵⁶

Hacia la erradicación

Pensar en erradicación significa disponer de moléculas capaces de bloquear el ciclo de vida del parásito ya sea en el humano como en el mosquito. En el humano se están estudiando intensamente las formas gametocíticas (formas sexuales que unen las fases humanas y las del mosquito) y las formas hepáticas [(formas asintomáticas que se desarrollan en el hígado y que se transforman en las formas sintomáticas (merozoítos)]. Recientemente, se ha publicado un nuevo método de aislar las formas maduras de gametocitos (sólo los estadios IV y V son capaces de transmitir la enfermedad).⁵⁷ Este método permite poder determinar la potencia de los nuevos quimiotipos contra estas formas del parásito. Aquellas moléculas capaces de actuar frente a estos estadios serán buenas herramientas para poder afrontar el reto final, la erradicación de la malaria. En cuanto a las formas hepáticas, el gran reto es encontrar moléculas activas frente a los hipnozoítos, formas del parásito desarrolladas por *P. vivax* y *P. ovale* que se encuentran durmientes en el hígado y cuyas

causas para su activación son desconocidas. Dos 8-aminoquinolinas, primaquina (45)⁵⁸ y tafenoquina (46),⁵⁹ son bien conocidas por actuar frente a estas formas del parásito, siendo la segunda un potencial agente profiláctico dada su larga vida media (Figura 10).

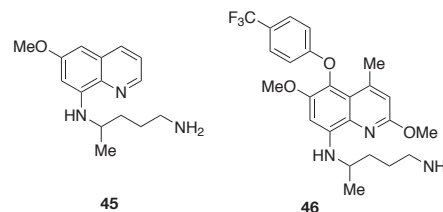


Figura 10. Quimiotipos con actividad en formas hepáticas.

Conclusiones

Dada la urgencia médica para el desarrollo de nuevos antimaláricos, se han ensayado millones de compuestos contra *P. falciparum*. Gracias a esta actividad, actualmente, la comunidad antimalárica dispone actualmente de un nuevo arsenal de quimiotipos con los que atacar al parásito. Además, se han desarrollado nuevas herramientas biológicas que permiten una mejor predicción de la eficacia de las nuevas moléculas. Éstas permitirán acelerar y acortar las fases preclínicas.

Agradecimientos

A los Doctores E. Fernández, E. Fernández-Álvaro, M^a J. Lafuente y F. J. Gamero por la revisión del manuscrito.

Bibliografía

1. B. M. Greenwood, D. A. Fidock, D. E. Kyle, S. H. Kappe, P. L. Alonso, F. H. Collins, P. E. Duffy, *J. Clin. Invest.* **2008**, *118*, 1266–1276.
2. A. Kantele, T. S. Jokiranta, *Clin. Infect. Dis.* **2011**, *52*, 1356–1362.
3. O. Oddoux, A. Debourgogne, A. Kantele, C. H. Kocken, T. S. Jokiranta, S. Vedy, J. M. Puyhardy, M. Machouart, *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **2011**, *30*, 597–601.
4. H. Ranson, R. N'guessan, J. Lines, N. Moiroux, Z. Nkuni, V. Corbel, *Trends Parasitol.* **2011**, *27*, 91–98.
5. B. H. van den, M. Zaim, R. S. Yadav, A. Soares, B. Ameneshewa, A. Mnzava, J. Hii, A. P. Dash, M. Ejov, *Environ. Health Perspect.* **2012**, *120*, 577–582.
6. J. Cohen, V. Nussenzweig, R. Nussenzweig, J. Vekemans, A. Leach, *Hum. Vaccin.* **2010**, *6*, 90–96.
7. P. L. Alonso, G. Brown, M. Arevalo-Herrera, F. Binka, C. Chitnis, F. Collins, O. K. Doumbo, B. Greenwood, B. F. Hall, M. M. Levine, K. Mendis, R. D. Newman, C. V. Plowe, M. H. Rodriguez, R. Sinden, L. Slutsker, M. Tanner, *PLOS Med.* **2011**, *8*, e1000406.
8. I. Petersen, R. Eastman, M. Lanzer, *FEBS Lett.* **2011**, *585*, 1551–1562.
9. *World Malaria Report 2011*, <http://bit.ly/112L1mP>, visitada el 27/05/2013.
10. H. J. Painter, J. M. Morrissey, M. W. Mather, A. B. Vaidya, *Nature* **2007**, *446*, 88–91.

11. J. E. Hyde, *Acta Trop.* **2005**, *94*, 191–206.
12. H. Nakato, R. Vivancos, P. R. Hunter, *J. Antimicrob. Chemother.* **2007**, *60*, 929–936.
13. D. Markley, J. C. Van Heertum, H. E. Doorenbos, *J. Med. Chem.* **1972**, *15*, 1188–1189.
14. J. M. Bueno, P. Manzano, M. C. Garcia, J. Chicharro, M. Puente, M. Lorenzo, A. Garcia, S. Ferrer, R. M. Gomez, M. T. Fraile, J. L. Lavandera, J. M. Fiandor, J. Vidal, E. Herreros, D. Gargallo-Viola, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 5214–5218.
15. C. L. Yeates, J. F. Batchelor, E. C. Capon, N. J. Cheesman, M. Fry, A. T. Hudson, M. Pudney, H. Trimming, J. Woolven, J. M. Bueno, J. Chicharro, E. Fernandez, J. M. Fiandor, D. Gargallo-Viola, H. F. Gomez, E. Herreros, M. L. Leon, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 2845–2852.
16. M. K. Riscoe, *Compounds having antiparasitic or anti-infectious activity*, US2012/0115904A1.
17. R. Winter, J. X. Kelly, M. J. Smilkstein, D. Hinrichs, D. R. Koop, M. K. Riscoe, *Exp. Parasitol.* **2011**, *127*, 545–551.
18. www.MMV.org, visitada el 27/05/2013.
19. G. A. Biagini, N. Fisher, A. E. Shone, M. A. Mubarak, A. Srivastava, A. Hill, T. Antoine, A. J. Warman, J. Davies, C. Pidathala, R. K. Amewu, S. C. Leung, R. Sharma, P. Gibbons, D. Hong, B. Pacorel, A. S. Lawrenson, S. Charoensutthivarakul, L. Taylor, O. Berger, A. Mbekeani, P. A. Stocks, G. L. Nixon, J. Chadwick, J. Hemingway, M. J. Delves, R. E. Sinden, A. M. Zeeman, C. H. Kocken, N. G. Berry, P. M. O'Neill, S. A. Ward, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2012**, *109*, 8298–8303.
20. F. P. da Cruz, C. Martin, K. Buchholz, M. J. Lafuente-Monasterio, T. Rodrigues, B. Sonnichsen, R. Moreira, F. J. Gamu, M. Marti, M. M. Mota, M. Hannus, M. Prudencio, *J. Infect. Dis.* **2012**, *205*, 1278–1286.
21. G. A. Biagini, N. Fisher, N. Berry, P. A. Stocks, B. Meunier, D. P. Williams, R. Bonar-Law, P. G. Bray, A. Owen, P. M. O'Neill, S. A. Ward, *Mol. Pharmacol.* **2008**, *73*, 1347–1355.
22. C. K. Dong, S. Urgaonkar, J. F. Cortese, F. J. Gamu, J. F. Garcia-Bustos, M. J. Lafuente, V. Patel, L. Ross, B. I. Coleman, E. R. Derbyshire, C. B. Clish, A. E. Serrano, M. Cromwell, R. H. Barker Jr., J. D. Dvorin, M. T. Duraisingh, D. F. Wirth, J. Clardy, R. Mazitschek, *Chem. Biol.* **2011**, *18*, 1602–1610.
23. G. X. Chen, J. W. Zolg, *Mol. Pharmacol.* **1987**, *32*, 723–730.
24. K. Zhang, P. K. Rathod, *Science* **2002**, *296*, 545–547.
25. D. J. Bacon, D. Tang, C. Salas, N. Roncal, C. Lucas, L. Gerena, L. Tapia, A. A. Llanos-Cuentas, C. Garcia, L. Solari, D. Kyle, A. J. Magill, *PLOS. One* **2009**, *4*, e6762.
26. S. Kamchonwongpaisan, R. Quarrell, N. Charoensetakul, R. Ponsinet, T. Vilaivan, J. Vanichanankul, B. Tarnchompoo, W. Sirawaraporn, G. Lowe, Y. Yuthavong, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 673–680.
27. Yuthavong, Y et al., *Antimalarial compounds with Flexible chains*, WO2009/048957.
28. M. A. Phillips, P. K. Rathod, *Infect. Disord. Drug Targets.* **2010**, *10*, 226–239.
29. J. M. Coteron, M. Marco, J. Esquivias, X. Deng, K. L. White, J. White, M. Koltun, M. F. El, S. Kokkonda, K. Katneni, R. Bhamidipati, D. M. Shackelford, I. Angulo-Barturen, S. B. Ferrer, M. B. Jimenez-Diaz, F. J. Gamu, E. J. Goldsmith, W. N. Charman, I. Bathurst, D. Floyd, D. Matthews, J. N. Burrows, P. K. Rathod, S. A. Charman, M. A. Phillips, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 5540–5561.
30. R. T. Skerlj, C. M. Bastos, M. L. Booker, M. L. Kramer, R. H. Barker, C. A. Celatka, T. J. O'Shea, B. Munoz, A. B. Sidhu, J. F. Cortese, S. Wittlin, P. Papastogiannidis, I. Angulo-Barturen, M. B. Jimenez-Diaz, E. Sybertz, *ACS Med. Chem. Lett.* **2011**, *2*, 708–713.
31. H. Jomaa, J. Wiesner, S. Sanderbrand, B. Altincicek, C. Weidemeyer, M. Hintz, I. Turbachova, M. Eberl, J. Zeidler, H. K. Lichtenthaler, D. Soldati, E. Beck, *Science* **1999**, *285*, 1573–1576.
32. B. Lell, R. Ruangweerayut, J. Wiesner, M. A. Missinou, A. Schindler, T. Baranek, M. Hintz, D. Hutchinson, H. Jomaa, P. G. Kremsner, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2003**, *47*, 735–738.
33. J. Achan, A. O. Talisuna, A. Erhart, A. Yeka, J. K. Tibenderana, F. N. Baliraine, P. J. Rosenthal, U. D'Alessandro, *Malar. J.* **2011**, *10*, 144.
34. K. Krafts, E. Hempelmann, A. Skorska-Stania, *Parasitol. Res.* **2012**.
35. P. M. O'Neill, S. A. Ward, N. G. Berry, J. P. Jeyadevan, G. A. Biagini, E. Asadollaly, B. K. Park, P. G. Bray, *Curr. Top. Med. Chem.* **2006**, *6*, 479–507.
36. C. M. Trenholme, R. L. Williams, R. E. Desjardins, H. Frischer, P. E. Carson, K. H. Rieckmann, C. J. Canfield, *Science* **1975**, *190*, 792–794.
37. A. M. Croft, *J. R. Soc. Med.* **2007**, *100*, 170–174.
38. R. Tansley, J. Lotharius, A. Priestley, F. Bull, S. Duparc, J. Mohrle, *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **2010**, *83*, 1195–1201.
39. A. C. Uhlemann, D. A. Fidock, *Lancet* **2012**, *379*, 1928–1930.
40. Osenica, D. M. and Solari, L., *J. Serb. Chem. Soc.* **2009**, *74*, 1155–1193.
41. N. Valecha, S. Looareesuwan, A. Martensson, S. M. Abdulla, S. Krudsood, N. Tangpukdee, S. Mohanty, S. K. Mishra, P. K. Tyagi, S. K. Sharma, J. Moehrle, A. Gautam, A. Roy, J. K. Paliwal, M. Kothari, N. Saha, A. P. Dash, A. Bjorkman, *Clin. Infect. Dis.* **2010**, *51*, 684–691.
42. J. L. Vennerstrom, S. Arbe-Barnes, R. Brun, S. A. Charman, F. C. Chiu, J. Chollet, Y. Dong, A. Dorn, D. Hunziker, H. Matile, K. McIntosh, M. Padmanilayam, T. J. Santo, C. Scheurer, B. Scoreaux, Y. Tang, H. Urwyler, S. Wittlin, W. N. Charman, *Nature* **2004**, *430*, 900–904.
43. S. A. Charman, S. Arbe-Barnes, I. C. Bathurst, R. Brun, M. Campbell, W. N. Charman, F. C. Chiu, J. Chollet, J. C. Craft, D. J. Creek, Y. Dong, H. Matile, M. Maurer, J. Morizzi, T. Nguyen, P. Papastogiannidis, C. Scheurer, D. M. Shackelford, K. Sriraghavan, L. Stingelin, Y. Tang, H. Urwyler, X. Wang, K. L. White, S. Wittlin, L. Zhou, J. L. Vennerstrom, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2011**, *108*, 4400–4405.
44. M. J. Gardner, N. Hall, E. Fung, O. White, M. Berriman, R. W. Hyman, J. M. Carlton, A. Pain, K. E. Nelson, S. Bowman, I. T. Paulsen, K. James, J. A. Eisen, K. Rutherford, S. L. Salzberg, A. Craig, S. Kyes, M. S. Chan, V. Nene, S. J. Shallom, B. Suh, J. Peterson, S. Angiuoli, M. Perte, J. Allen, J. Selengut, D. Haft, M. W. Mather, A. B. Vaidya, D. M. Martin, A. H. Fairlamb, M. J. Fraunholz, D. S. Roos, S. A. Ralph, G. I. McFadden, L. M. Cummings, G. M. Subramanian, C. Mungall, J. C. Venter, D. J. Carucci, S. L. Hoffman, C. Newbold, R. W. Davis, C. M. Fraser, B. Barrell, *Nature* **2002**, *419*, 498–511.
45. D. J. Payne, M. N. Gwynn, D. J. Holmes, D. L. Pompliano, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2007**, *6*, 29–40.
46. F. J. Gamu, L. M. Sanz, J. Vidal, C. de Cozar, E. Alvarez, J. L. Lavandera, D. E. Vanderwall, D. V. Green, V. Kumar, S. Hasan, J. R. Brown, C. E. Peishoff, L. R. Cardon, J. F. Garcia-Bustos, *Nature* **2010**, *465*, 305–310.
47. D. Plouffe, A. Brinker, C. McNamara, K. Henson, N. Kato, K. Kuhen, A. Nagle, F. Adrian, J. T. Matzen, P. Anderson, T. G. Nam, N. S. Gray, A. Chatterjee, J. Janes, S. F. Yan, R. Trager, J. S. Caldwell, P. G. Schultz, Y. Zhou, E. A. Winzeler, *Proc Natl Acad Sci USA* **2008**, *105*, 9059–9064.

48. W. A. Guiguemde, A. A. Shelat, D. Bouck, S. Duffy, G. J. Crowther, P. H. Davis, D. C. Smithson, M. Connelly, J. Clark, F. Zhu, M. B. Jimenez-Diaz, M. S. Martinez, E. B. Wilson, A. K. Tripathi, J. Gut, E. R. Sharlow, I. Bathurst, M. F. El, J. W. Fowble, I. Forquer, P. L. McGinley, S. Castro, I. ngulo-Barturen, S. Ferrer, P. J. Rosenthal, J. L. DeRisi, D. J. Sullivan, J. S. Lazo, D. S. Roos, M. K. Riscoe, M. A. Phillips, P. K. Rathod, W. C. Van Voorhis, V. M. Avery, R. K. Guy, *Nature* **2010**, *465*, 311–315.
49. M. Rottmann, C. McNamara, B. K. Yeung, M. C. Lee, B. Zou, B. Russell, P. Seitz, D. M. Plouffe, N. V. Dharia, J. Tan, S. B. Cohen, K. R. Spencer, G. E. Gonzalez-Paez, S. B. Lakshminarayana, A. Goh, R. Suwanarusk, T. Jegla, E. K. Schmitt, H. P. Beck, R. Brun, F. Nosten, L. Renia, V. Dartois, T. H. Keller, D. A. Fidock, E. A. Winzeler, T. T. Diagana, *Science* **2010**, *329*, 1175–1180.
50. B. K. Yeung, B. Zou, M. Rottmann, S. B. Lakshminarayana, S. H. Ang, S. Y. Leong, J. Tan, J. Wong, S. Keller-Maerki, C. Fischli, A. Goh, E. K. Schmitt, P. Krastel, E. Francotte, K. Kuhen, D. Plouffe, K. Henson, T. Wagner, E. A. Winzeler, F. Petersen, R. Brun, V. Dartois, T. T. Diagana, T. H. Keller, *J Med. Chem.* **2010**, *53*, 5155–5164.
51. F. Calderón, D. Barros, J. M. Bueno, J. M. Coterón, E. Fernández, F. J. Gamó, J. L. Lavandera, M. L. León, S. J. MacDonald, A. Mallo, P. Manzano, E. Porras, J. M. Fiandor, J. Castro, *ACS Med. Chem. Lett.* **2011**, *2*, 741–746.
52. L. Rueda, I. Castellote, J. Castro-Pichel, M. J. Caparro, J. C. de la Rosa, A. García-Pérez, M. Gordo, M. B. Jimenez-Díaz, A. Kessler, S. J. MacDonald, M. Santos Martínez, L. M. Sanz, F. J. Gamó, E. Fernández, *ACS Med. Chem. Lett.* **2011**, *2*, 840–844.
53. L. M. Sanz, M. B. Jimenez-Díaz, B. Crespo, C. de Cozar, M. J. Almela, I. Angulo-Barturen, P. Castaneda, J. Ibanez, E. P. Fernandez, S. Ferrer, E. Herreros, S. Lozano, M. S. Martinez, L. Rueda, J. N. Burrows, J. F. Garcia-Bustos, F. J. Gamó, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2011**, *55*, 5740–5745.
54. F. Calderón, J. Vidal-Mas, J. C. Burrows, J. C. de la Rosa, M. B. Jiménez-Díaz, T. Mulet, S. Prats, J. Solana, M. Witty, F. J. Gamó, E. Fernández, *ACS Med. Chem. Lett.* **2011**, *3*, 373–377.
55. L. M. Sanz, B. Crespo, C. de Cozar, X. C. Ding, J. L. Llergo, J. N. Burrows, J. F. Garcia-Bustos, F. J. Gamó, *PLOS One* **2012**, *7*, e30949.
56. M. B. Jimenez-Díaz, T. Mulet, S. Viera, V. Gomez, H. Garuti, J. Ibanez, A. varez-Doval, L. D. Shultz, A. Martinez, D. Gargallo-Viola, I. Angulo-Barturen, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2009**, *53*, 4533–4536.
57. J. Lelievre, M. J. Almela, S. Lozano, C. Miguel, V. Franco, D. Leroy, E. Herreros, *PLOS One* **2012**, *7*, e35019.
58. N. Vale, R. Moreira, P. Gomes, *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 937–953.
59. G. D. Shanks, A. J. Oloo, G. M. Aleman, C. Ohrt, F. W. Klotz, D. Braitman, J. Horton, R. Brueckner, *Clin. Infect. Dis.* **2001**, *33*, 1968–1974.



XVIII NATIONAL MEETING

Advances in Drug Discovery: Successes, Trends and Future Challenges

MADRID 2-4 OCTOBER 2013

TOPICS

- Drug design
- emerging targets
- molecular recognition
- chemical biology approaches
- in drug discovery
- epigenetics in medicinal chemistry
- predictive tools
- diagnostic agents
- labeled ligands employed as
- pharmacological tools

We are looking forward to welcoming you in Madrid!

Confirmed Speakers

Peter Senter (BEATLE GENETICS, Boihel, USA)
Thierry Langer (PRESTWICK CHEMICAL, Bâle, France)
Giulia Caron (UNIVERSITY OF TURIN, Turin, Italy)
Stefano Alcaro (UNIVERSITÀ "MASSIMA GEMELLI", Catanzaro, Italy)
Nazario Marín León (UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID, Madrid, Spain)
Ángeles Martínez Grau (ILLY S.A., Madrid, Spain)
Guillermo de la Cueva (BOCRAD, Málaga, Spain)
Gerhard Müller (MASCOCHEMIE, Nijmegen, The Netherlands)
Mónica Cacho Izquierdo (GLANZBIOTHEK, Madrid, Spain)
Joaquín Pastor (CNO, Madrid, Spain)
Rosario González-Muñiz (INSTITUTO DE QUÍMICA MÉDICA-CSIC, Madrid, Spain)
Peter J. McCormick (UNIVERSITY OF BARCELONA, Barcelona, Spain)
Gary Tresadern (JANSSEN R&D, Beerse, Belgium)

Scientific Committee

Antonio Pineda (Laboratorio de Biología Estructural, CIPF, Valencia)
M. Luz López Rodríguez (Facultad de CCGQ, UCA, Madrid)
M. José Camarasa (IGM-CSIC, Madrid)
Javier Fernández Gadea (CIB, Janssen Cilag, Toledo)
Javier Rojas (IGM-CSIC, Sevilla)
Leonardo Pardo (Facultad de Medicina, UAB, Barcelona)
Antoni Torrens (Esteve, Barcelona)
David Andreu (Facultad de Ciencias de la Salud i de la Vida, UPF, Barcelona)
Eugenio Uriarte (Facultad de Farmacia, USC, Santiago de Compostela)
Beatriz de Pascual-Teresa (Facultad de Farmacia, USP-CEU, Madrid)
Ana Ramos (Facultad de Farmacia, USP-CEU, Madrid)
Julio Álvarez Bulla (Facultad de Farmacia, UAH, Madrid)

Organising Committee

Beatriz de Pascual-Teresa (Facultad de Farmacia, USP-CEU, Madrid)
Antoni Torrens (Esteve, Barcelona)
Ana Gradillas (Facultad de Farmacia, USP-CEU, Madrid)
Ana Ramos (Facultad de Farmacia, USP-CEU, Madrid)
M^a Fernanda Rey-Stolle (Facultad de Farmacia, USP-CEU, Madrid)
Ana Castro (IGM-CSIC, Madrid)
Ana San Félix (IGM-CSIC, Madrid)
José María Zapico (Facultad de Farmacia, USP-CEU, Madrid)




SPONSORS



Universidad CEU San Pablo C/ Tutor nº 35 Madrid

<http://www.farmacologia.uspceu.es/pages/medicinalchemistry/XVII-SEQT-National-Meeting-Programme.html>