

Grupo Trifluorometilo: un sustituyente importante en química medicinal

(Trifluoromethyl Group: an important substituent in medicinal chemistry)

SIMÓN E LÓPEZ* Y ÁNGEL ROMERO

Resumen

El flúor es un elemento de vital importancia en Química Medicinal, ya que imparte propiedades únicas a las moléculas orgánicas donde se incorpora, alterando sus propiedades fisicoquímicas y biológicas. Posee un muy pequeño radio de van der Waals por lo que tiene una escasa demanda estérica, alta electronegatividad, el enlace C-F es muy estable frente a transformaciones metabólicas, alta lipofilicidad –lo cual contribuye a facilitar la distribución de las moléculas que lo contienen en el organismo humano– y es capaz de participar en la formación de puentes de hidrógeno a través de sus pares de electrones libres. En particular, el grupo trifluorometilo (CF₃) es uno de los sustituyentes fluorados más comunes en química medicinal, ya que ofrece de manera simultánea una alta lipofilicidad, elevada densidad electrónica y demanda estérica similar a la del grupo isopropilo. Presente en fármacos de uso clínico tales como el Efavirez (anti-HIV) y la 26,26,26-f3-12,13-Desoxiepotilona B (anticancerígeno), el grupo trifluorometilo se ha hecho hoy en día cada vez más frecuente en moléculas disponibles para el mercado farmacéutico.

Palabras clave: trifluorometilo, flúor, química medicinal.

Abstract

Fluorine is a vital importance element in Medicinal Chemistry, because it gives unique properties to the organic molecules where is incorporated, altering their physicochemical and biological properties. It possesses a very small van der Waals ratio and so a low steric demand, high electronegativity, the C-F bond is very stable towards metabolic transformations, high lipophilicity –which contributes to facilitate the distribution of the molecules containing it inside the human body– and it is able to participate in hydrogen bonding through its free electron pairs. Particularly, the trifluoromethyl group (CF₃) is one of the most common fluorinated substituents in medicinal chemistry, while it offers simultaneously a high lipophilicity, an elevated electron density and a steric demand similar as that of the isopropyl group. Present in clinical use drugs such as Efavirez (anti-HIV) and the 26,26,26-f3-12,13-Desoxyepothilone B (anticancer), the trifluoromethyl group has become nowadays more frequent in available molecules for the pharmaceutical market.

Key words: trifluoromethyl, fluorine, medicinal chemistry.

Introducción

A pesar de que el flúor es un elemento muy común en la corteza terrestre, ocupando el décimo tercer lugar en abundancia, llama la atención su escasa presencia en moléculas de origen natural (Figura 1) (O'Hagan y Harper, 1999), quizás debida a la dificultad que encuentran los organismos vivos de incorporar este elemento por la fuerte energía de solvatación

del ión fluoruro en agua (Dolbier, 2005). Pese a esto, es cada vez más frecuente encontrar moléculas organofluoradas en fármacos de uso común, ya que alrededor del 20-25% de las moléculas utilizadas como principios activos farmacéuticos alrededor del mundo contienen al menos un átomo de flúor en su estructura (Hagmann, 2008; Purser y col., 2008). Muchos de los fármacos que generan mayores ganancias

Laboratorio de Química Medicinal y Heterociclos, Departamento de Química, Universidad Simón Bolívar, Valle de Sartenejas, Baruta, Estado Miranda, Caracas 1080-A, Apartado 89000, Venezuela.

* Email: slopez@usb.ve • Telf: +58-212-9063960; Fax: +58-212-9063961.

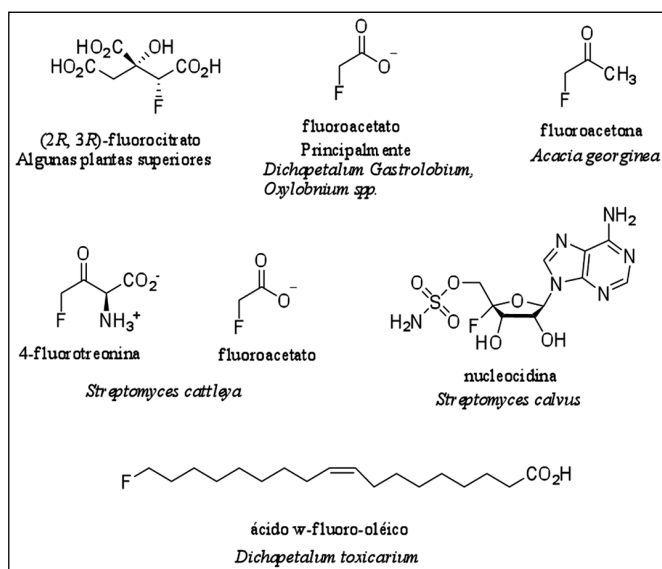
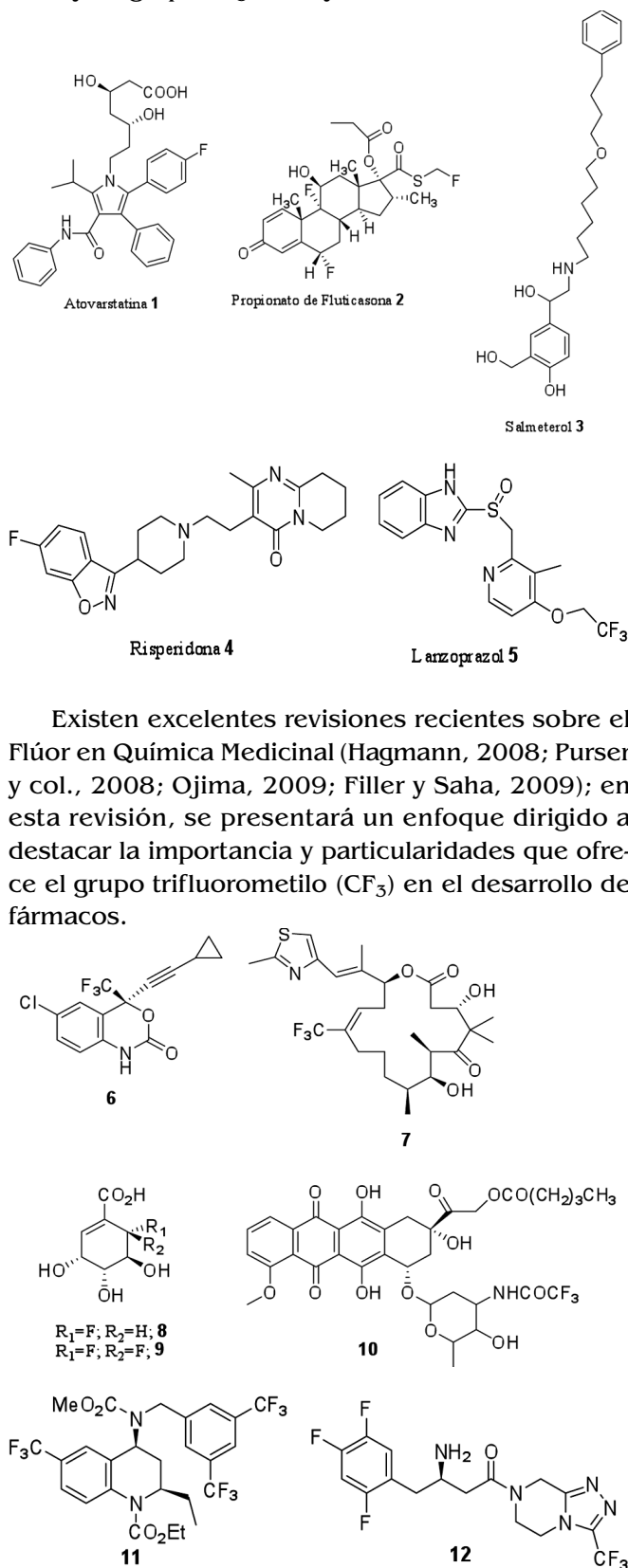


Figura 1. Moléculas orgánicas naturales que contienen flúor.

cias en ventas mundialmente son fluorados, tales son los ejemplos reflejados en el año 2006 por el Lipitor® (Atovarstatina **1**, Pfizer/Astellas: N° 1 en ventas con 14,4 billones de dólares/año), Advair® (Una mezcla de Propionato de Fluticasona **2** y Salmeterol **3**; GlaxoSmithKline: N° 2 con 6,1 billones de dólares/año), Risperidona **4** (Janssen: N° 10 con 4,2 billones de dólares/año) y el inhibidor de la bomba de protones Lanzoprazol **5** (Takeda/Abbott: No 14 con 3,4 billones de dólares/año) (*MedAdNews*, 2007).

Se estima que con el desarrollo de nuevos métodos sintéticos, capaces de permitir con mayor facilidad la incorporación de flúor en moléculas orgánicas (Wilkinson, 1992; Shimizu e Hiyama, 2005; Kiselyov y Strekowski, 1996; McClinton y McClinton, 1992; López, 2010), el número de compuestos fluorados que pasarán a estudios de fase clínica se incrementa notablemente (Hagmann, 2008). La alta electronegatividad y pequeño tamaño del flúor así como el hecho de poder alterar dramáticamente la reactividad de las moléculas que lo poseen, son sólo algunas de las variables tomadas en consideración por los diseñadores de fármacos cuando desean hacer cambios en el desarrollo de nuevas entidades químicas con actividad farmacológica a partir de un líder. En la mayoría de los casos, los nuevos candidatos incorporan de 1-3 átomos de flúor para sustituir a grupos hidroxilo o bien hidrógenos, ejemplos representados por el Efavirenz **6** (Bristol-Myers Squibb; CF₃, antiviral HIV) (Tan y col., 1991), un análogo de la Epatilona B (26,26,26-F₃-12,13-Desoxiepatilona B **7**; CF₃, anticancerígeno) (Chou y col., 2003), ciertos derivados del ácido shikímico **8,9** (CHF o CF₂, antibacterianos) (Humphreys y col., 2006) y el 14-valerato de *N*-trifluoroacetil-doxorubicina **10** (CF₃, anticancerígeno) (Cotterill y Rich, 2005). Aunque en menor cantidad, también se encuentran cierto número de fármacos que incorpo-

ran en sus moléculas de 6-9 átomos de flúor, como por ejemplo el Torcetrapib **11** (Pfizer; potente inhibidor de la proteína de transferencia del éster de colesterol; posee 2 grupos CF₃) (Damon y col., 2006) y la Sitagliptina **12** (Merck; antidiabético para el tratamiento de diabetes del tipo 2; posee 3 átomos de flúor y un grupo CF₃) (Kim y col., 2005).



Existen excelentes revisiones recientes sobre el Flúor en Química Medicinal (Hagmann, 2008; Purser y col., 2008; Ojima, 2009; Filler y Saha, 2009); en esta revisión, se presentará un enfoque dirigido a destacar la importancia y particularidades que ofrece el grupo trifluorometilo (CF₃) en el desarrollo de fármacos.

EFECTO ESTÉRICO DEL GRUPO TRIFLUOROMETILO

El flúor posee un radio de van der Waals relativamente pequeño, mayor al del hidrógeno y bastante similar al del oxígeno, con el cual comparte una alta electronegatividad (Tabla I) (Bondi, 1964). El volumen del grupo CF_3 ha sido estimado basándose en la comparación de las barreras rotacionales a lo largo del eje bifenilo de diversos bifenilos 1,1'-sustituídos (**13a-c**, **14a-b**, Figura 2), donde puede observarse claramente que el grupo trifluorometilo ocupa un volumen bastante similar al de un grupo isopropilo (Bott y col., 1980; Wolf y col., 1995; Leroux, 2004). El cambio isostérico del grupo metilo (CH_3) por trifluorometilo (CF_3), suele verse con cierta frecuencia en diversas publicaciones de química medicinal, sin embargo, es importante recordar que el volumen de estos dos grupos no es similar y que el efecto estérico causado por este último es una variable importante a considerar en las interacciones fármaco-receptor. Recientemente, se han realizado algunas pruebas con ciertos derivados de barbitúricos sustituidos sobre el sitio activo de la enzima gelatinasa B (MMP-9) que indican que en realidad, el efecto bioisostérico del grupo trifluorometilo es ligeramente inferior al del isopropilo, pero muy superior al del grupo metilo, y más bien bastante parecido al del grupo etilo (Figura 3) (Jagodzinska y col., 2009). Aunque el volumen de van der Waals del grupo trifluorometilo es similar al del etilo, la forma de ambos es muy diferente. El grupo isopropilo posee un volumen ligera-

mente mayor que el del CF_3 y es axialmente anisotrópico (Leroux, 2004).

En la Figura 4 pueden observarse los volúmenes de van der Waals calculados para diversos α -aminoácidos sustituidos con diferentes cadenas laterales del tipo fluoro-etilo, en donde puede evidenciarse una vez más que la demanda estérica del grupo trifluorometilo (TfeGly) es en realidad inferior a la del isopropilo (Leu), pero superior a la del metilo (Abu) (Zhao y col., 2003).

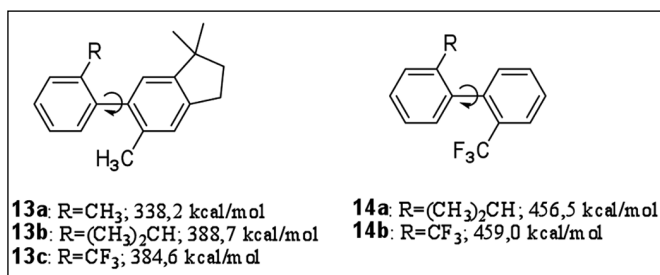


Figura 2. Barreras rotacionales en torno al eje de bifenilos **13a-c** y **14a-b**.

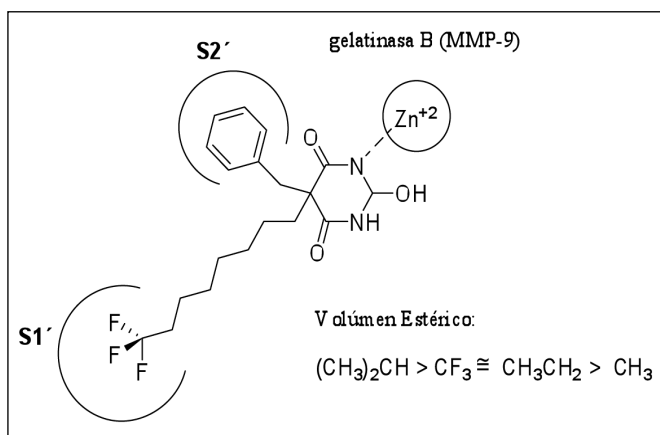


Figura 3. Efecto estérico del grupo trifluorometilo en la bolsa lipofílica (S1') de la enzima gelatinasa B (MMP-9) (Jagodzinska y col., 2009).

Tabla I

Radios de van der Waals y Electronegatividades de Pauling (Bondi, 1964)

	Radio de van der Waals (Å)	Electronegatividad de Pauling
C	1,70	2,55
H	1,20	2,20
F	1,47	3,98
O	1,52	3,44
N	1,55	3,04
Cl	1,75	3,16

LIPOFILICIDAD

Generalmente, la incorporación de flúor en moléculas orgánicas contribuye al aumento de su lipofili- cidad, este efecto es bastante notorio cuando este

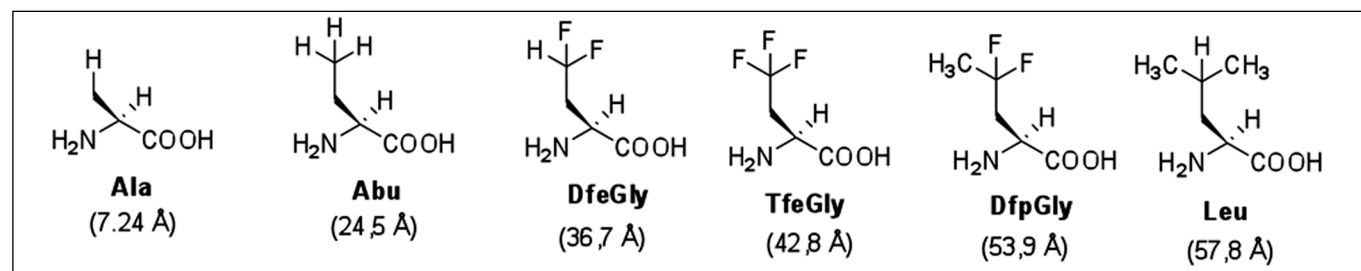


Figura 4. Demanda estérica calculada para diversos α -aminoácidos sustituidos con diferentes cadenas laterales del tipo fluoro-etilo (Zhao y col., 2003).

átomo o grupos que lo contienen están unidos a sistemas aromáticos, como por ejemplo el benceno (Ojima, 2009). El fluorobenceno es ligeramente más lipofílico que el benceno, pero menos que el clorobenceno (Tabla II); al igual que el trifluorometil-benceno (CF₃-Ph), el cual es 57% más lipofílico que el tolueno (CH₃-Ph). En la Tabla II, pueden observarse ciertos parámetros de hidrofobicidad de Hansch para diversos bencenos sustituidos (Hansch y col., 1995), donde se detecta rápidamente una mayor lipofilicidad para aquellos sistemas sustituidos con el grupo trifluorometilo (CF₃-Z-Ph vs. CH₃-Z-Ph; Z= O, CO, CONH, SO₂). Un análisis de los datos anteriores refleja que la cercanía del CF₃, con un fuerte carácter electroattractor, disminuye la densidad electrónica de grupos polares (Z) unidos al anillo aromático, comprometiendo la capacidad de estos grupos para formar puentes de hidrógeno con el agua que los rodea, reduciendo entonces la hidrofobicidad, y por tanto aumentando su lipofilicidad. La presencia de un CF₃ en posiciones *orto* o *para* a sustituyentes con grupos funcionales capaces de actuar como bases de Lewis en anillos aromáticos (amina, alcohol, éter, carbonilo, amida), también disminuye la capacidad que tienen estos grupos de formar puentes de hidrógeno con el agua, lo cual conlleva a un aumento en su carácter lipofílico. La incorporación de un grupo trifluorometilo en sistemas heterocíclicos, comunes en la mayoría de los fármacos, muchas veces conduce a una mejoría en la unión a receptores biológicos a través de interacciones con sitios lipofílicos de estos; un ejemplo resaltante de este caso lo representa el Celecoxib **15** (Celebrex®, Pfizer; inhibidor selectivo de la COX-2), donde el CF₃ ubicado en la posición 3 del anillo central de pirazol se une a una bolsa lipofílica de la enzima ciclooxigenasa 2 (COX-2) (Kurumbail y col., 1996).

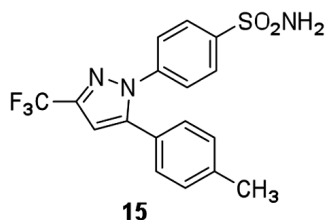


Tabla II
Parámetros de hidrofobicidad de Hansch para diversos bencenos sustituidos

X en C ₆ H ₅ -X	π _X ^a	X en C ₆ H ₅ -X	π _X	X en C ₆ H ₅ -X	π _X
F	0,14	OCH ₃	-0,02	CH ₃ C(O)NH-	-1,63
Cl	0,71	OCF ₃	1,04	CF ₃ C(O)NH-	0,55
OH	-0,67	CH ₃ C(O)-	-1,27	CH ₃ SO ₂ -	-1,63
CH ₃	0,56	CF ₃ C(O)-	0,08	CF ₃ SO ₂ -	0,55
CF ₃	0,88				

^aπ_X: log P_X-log P_H (octanol-agua)

El efecto del grupo CF₃ en compuestos alifáticos tiende a ser inverso al que ejerce cuando está unido a sistemas aromáticos, ya que en líneas generales promueve una disminución de la lipofilicidad en cadenas hidrocarbonadas. El pentano (log P= 3,11), por ejemplo, es más lipofílico que el 1-fluoropentano (log P= 2,33); el (3-fluoropropil)benceno Δlog P= -0,7 es menos lipofílico que el *n*-propil-benceno (Lide, 2005). Los valores π de Hasch para CF₃ y CH₃ en sistemas alifáticos son respectivamente 0,54 y 0,06 (Ganguly y col., 1983).

Cuando existe un grupo polar relativamente cercano al CF₃ en una cadena alifática, por ejemplo OH o bien NH₂, la situación puede cambiar aumentando la lipofilicidad debido al gran efecto inductivo electroattractor del grupo trifluorometilo, lo cual conlleva a una disminución de la densidad electrónica en estos grupos polares que ciertamente reducen su capacidad para formar puentes de hidrógeno como bases de Lewis (Ganguly y col., 1983; Morgenthaler y col., 2007). Un ejemplo de lo anteriormente señalado lo refleja el trifluoroetanol (Δlog P= -0.68), más lipofílico que el etanol; en el caso de que el CF₃ se aleje del grupo polar, el efecto que este tiene sobre la densidad electrónica del grupo polar disminuye (Tabla III) (Ganguly y col., 1983).

Tabla III
Valores de log P para alcoholes alifáticos de cadena lineal

Alcoholes	X=H	X=F	(Δlog P _F - log P _H)
	log P _H	log P _F	
CX ₃ CH ₂ OH	-0,32	0,36	0,68
CX ₃ (CH ₂) ₂ OH	0,34	0,39	0,05
CX ₃ (CH ₂) ₃ OH	0,88	0,90	0,02
CX ₃ (CH ₂) ₄ OH	1,40	1,15	-0,25
CX ₃ (CH ₂) ₅ OH	2,03	1,14	-0,89

Conociendo que la mayoría de los fármacos permean a través de membranas biológicas mediante una difusión pasiva, la lipofilicidad de los mismos es considerada un factor muy importante y determinante en su biodisponibilidad. Por otra parte, la halogenación de fármacos es usada con gran frecuencia para mejorar la unión a membranas y su permeabilidad a través de éstas (Gerebtzoff y col., 2004; Zaldini Hernandez y col., 2010). Se ha estudiado y cuantificado el efecto de reemplazo de un átomo de hidrógeno sobre la posición C-2 de diversas fenotiazinas antipsicóticas (promazina **16**, perazina **19** y perfenazina **22**; Figura 5) por cloro o trifluorometilo sobre la lipofilicidad de las mismas y su permeabilidad a través de membranas, encontrando que el aumento del

coeficiente de permeabilidad coincide con el incremento del coeficiente de partición agua-lípido según el orden $R_1 = H < Cl < CF_3$ (Gerebtzoff y col., 2004). Otro ejemplo lo representa el Aprepitant **25** (Emend[®], Merck; antiemético usado en quimioterapia, antagonista del receptor de neurokinina 1), donde la presencia del grupo bis-trifluorometilfenilo al parecer mejora la penetración de este fármaco a través de la barrera hematoencefálica (Humphrey, 2003).

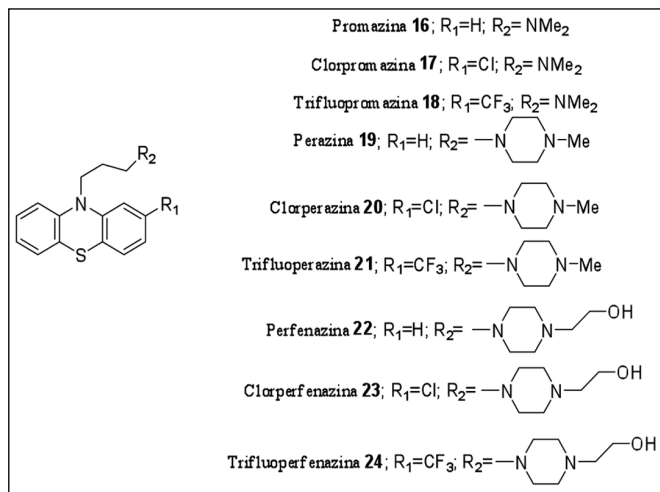
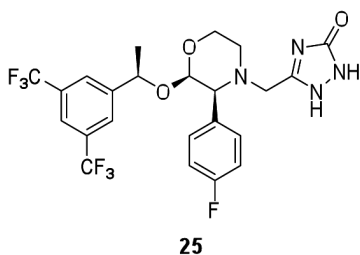


Figura 5. Diversas fenotiazinas antipsicóticas sustituidas en la posición C-2 ($R_1 = H, Cl, CF_3$).

Dentro de los mayores problemas que afectan a los fármacos peptídicos se encuentran su rápida degradación por proteasas, baja lipofiliidad y ausencia de un sistema de transporte específico para introducirlos dentro de las células, aparte de que la mayoría de las membranas celulares ofrecen resistencia al libre paso de péptidos. Una de las estrategias manejadas para retardar la degradación proteolítica de péptidos y además estabilizar su estructura secundaria es la incorporación de aminoácidos α, α -disustituidos, tales como los α -trifluorometil-aminoácidos, en posiciones claves de la cadena peptídica (Toniolo y Benedetti, 1991; Marshal y col., 1988; Kokschi y col., 1996). Ciertos péptidos modificados estructuralmente con α -trifluorometil-aminoácidos presentan una degradación retardada por parte de peptidasas, lo cual ha permitido prolongar la actividad intrínseca de los mismos; además, el aumento en la lipofiliidad de estos ha mejorado su absorción *in vivo* así como la permeabilidad a través de ciertas barreras biológicas (Kokschi y col., 1996).



EFEECTO INDUCTIVO

Al ser el flúor el elemento más electronegativo de la tabla periódica (Tabla 1), es lógico suponer que sin duda afecta, a través de su efecto inductivo, las propiedades fisicoquímicas de las moléculas a las cuales está unido. Con la introducción de átomos de flúor, se observa una marcada reducción de los valores de pK_a en diversos ácidos carboxílicos y alcoholes alifáticos (Tabla IV) (Dean, 1999; Abraham y col., 1989); de manera similar, la introducción de este elemento reduce la basicidad de las aminas, teniendo un impacto notorio en su permeabilidad a través de membranas (Avdeef, 2001). El efecto inductivo electroattractor de los átomos flúor presentes en los grupos trifluorometilos del $(CF_3)_3COH$ hacen que el valor de su pK_a tenga una diferencia de apenas 0,64 unidades con respecto al del ácido acético (Tabla IV). La incorporación de flúor o grupos que lo contienen en compuestos bioactivos ejerce un poderoso efecto en las afinidades de unión a receptores biológicos, su actividad biológica general, así como sobre los parámetros farmacocinéticos de los mismos.

Tabla IV

Valores de pK_a para algunos ácidos carboxílicos y alcoholes alifáticos fluorados

Compuesto	pK_a	Compuesto	pK_a	Compuesto	pK_a
CH_3CO_2H	4,76	$CH_3CH_2CO_2H$	4,87	$(CH_3)_3COH$	19,00
CH_2FCO_2H	2,59	$CF_3CH_2CO_2H$	3,06	$(CF_3)_3COH$	5,40
CH_2ClCO_2H	2,87	CH_3CH_2OH	15,93		
CH_2BrCO_2H	2,90	CF_3CH_2OH	12,39		
CHF_2CO_2H	1,33	$(CH_3)_2CHOH$	17,10		
CF_3CO_2H	0,50	$(CF_3)_2CHOH$	9,30		

El pK_a de aminas alifáticas también disminuye con la introducción de flúor en la cadena carbonada (Tabla V) (Morgenthaler y col., 2007). Estudios sobre ciertos inhibidores del receptor de serotonina 5-HT_{1D} humano demuestran que con un número suficiente de átomos de flúor cercanos, incluso se puede lograr que una amina se encuentre no-protonada a pH fisiológico, aumentando su biodisponibilidad (van Niel y col., 1999).

La basicidad de diferentes metanosulfonamidas afecta la potencia de estos compuestos como inhibidores de la enzima anhidrasa carbónica, una metaloenzima de zinc (Maren y Conroy, 1993; Kim y col., 2000). Cuando se comparan las afinidades de la trifluorometanosulfonamida ($CF_3SO_2NH_2$; $K_i = 2 \times 10^{-9}$ M; $pK_a=5.8$) y la metanosulfonamida ($CH_3SO_2NH_2$; $K_i =$ alrededor de 10^{-4} M; $pK_a = 10.5$) por esta enzima, puede observarse que el derivado fluorado ofrece

una mayor potencia que el análogo hidrogenado, la cual coincide con la disminución en su pK_a . Esto quizás pueda atribuirse al incremento considerable en la acidez de la sulfonamida causado por la introducción del grupo trifluorometilo, lo que facilita la desprotonación y una mejor unión al ión Zinc (II) ubicado en el sitio catalítico de esta enzima (Figura 6) (Maren y Conroy, 1993; Kim y col., 2000; Boriack-Sjodin y col., 1998).

Tabla V
Valores de pK_a para diversas etilaminas fluoradas

Compuesto	pK_a
$CH_3CH_2NH_2$	10,7
$CH_2FCH_2NH_2$	9,0
$CHF_2CH_2NH_2$	7,3
$CF_3CH_2NH_2$	5,7

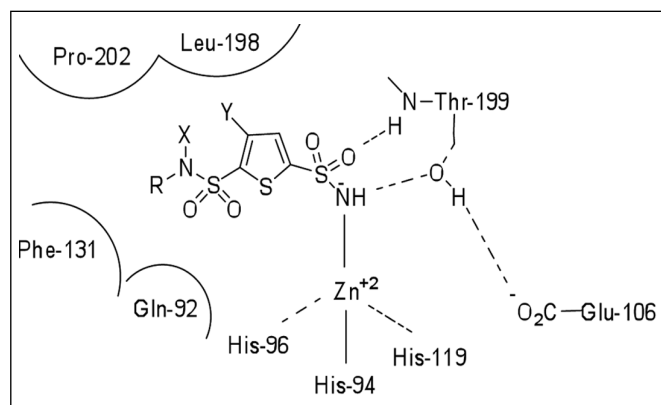


Figura 6. Ejemplo de una sulfonamida inhibidora de la enzima anhidrasa carbónica en el sitio activo (Boriack-Sjodin y col., 1998).

Estudios de relación estructura química-actividad biológica del antiviral Efavirenz **6** han revelado que la presencia de grupo CF_3 mejora la potencia de este fármaco mediante una disminución del pK_a del carbamato cíclico presente en la molécula, lo cual ayuda a establecer un puente de hidrógeno muy importante en su unión a la proteína receptora (Rabel y col., 2001).

La alta electronegatividad del flúor puede conllevar a ciertos mecanismos de acción bastante inusuales, tales como la inhibición irreversible de la enzima timidilato sintasa (TS) por parte de la Trifluridina **26** (Viroptic®, GlaxoSmithKline, antiviral) mediante la generación de un enlace covalente (Figura 7) (Purser y col., 2008; Santi y col., 1971). El mecanismo propuesto para esta inhibición envuelve la adición de Michael por parte de un nucleófilo del sitio activo de la enzima a la posición C-6 de la uridina, promovida por el gran efecto electroattractor ejercido por el grupo trifluorometilo en C-5.

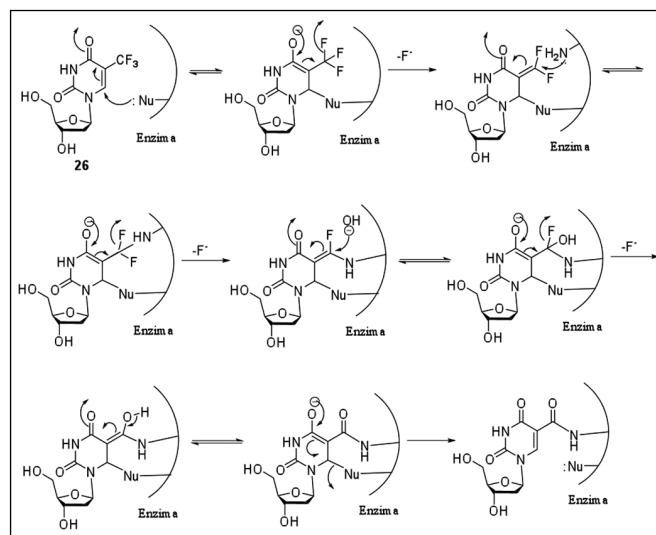
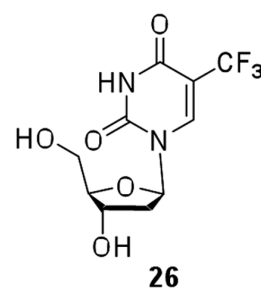


Figura 7. Mecanismo de acción propuesto para la inhibición de TS por el antiviral Trifluridina **26**.

PUENTE DE HIDRÓGENO

La generación de puentes de hidrógeno con enlaces C-F y su importancia en las interacciones inter e intramoleculares en química medicinal ha generado una gran controversia (Purser y col., 2008; Ojima, 2009; Dunitz y Taylor, 1997; Bartolomé y col., 2007). A pesar de su elevada electronegatividad y sus tres pares de electrones libres, el flúor es considerado un pobre aceptor de puentes de hidrógeno como sustituyente. Esto se debe a la baja capacidad de polarización de los electrones que posee en sus orbitales s y p (O'Hagan y Harper, 1999; O'Hagan, 2003). Los cálculos estimados sobre la fuerza del enlace puente de hidrógeno C-F—H-O muestran que el mismo es aproximadamente dos veces más débil que la del enlace C-O—H-X ($\sim 2,5$ kcal/mol) (Dolbier, 2005). La mayoría de los enlaces del tipo H—F que se han reportado en la literatura corresponden a enlaces de hidrógeno intra- e intermoleculares con el mismo compuesto (fluorofenoles, fluoroalcoholes, fluoroanilinas; Figura 8) (Barbarich y col., 1999; Katagiri y Uneyama, 2001; Dixon y Smart, 1991; Pham y col., 1998; Li y col., 2005), estos reportes atienden más a intereses estructurales en química orgánica que a su efecto sobre la actividad biológica. El enlace C-F es fundamentalmente no polarizable, pudiendo participar solo en la formación de puentes de hidrógeno

débiles, donde la existencia de los mismos pueden darse solo a distancias interatómicas bastante cortas, entre 2,0 y 2,3 Å (Bégué y Bonnet-Delpon, 2008). En ciertos casos, el enlace de hidrógeno con flúor puede afectar enormemente la conformación de isómeros, alterando su modo de acción biológica, tal es el ejemplo de los isómeros fluorados de la norepinefrina **34**. La 2-fluoro-norepinefrina (2F-NE, **35**) es un agonista α -adrenérgico, mientras que su isómero 6-fluoro-norepinefrina (6F-NE, **36**) es un agonista β -adrenérgico; esta diferencia en la afinidad por receptores distintos ha sido atribuida a las diferentes conformaciones que adoptan ambos isómeros con motivo de la formación de un puente de hidrógeno intramolecular entre el enlace C-F del anillo aromático y el grupo hidroxilo de la cadena lateral (Figura 9) (Cantacuzene y col., 1979).

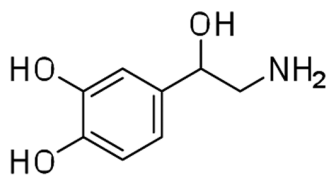
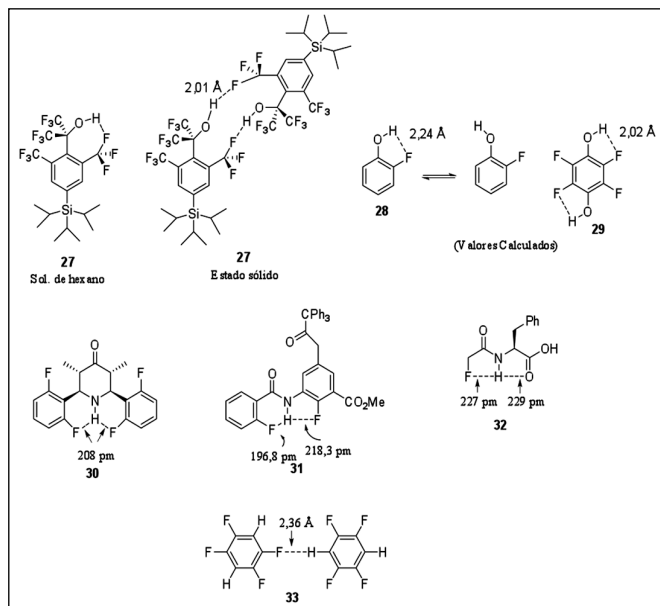
**34**

Figura 8. Ejemplos representativos de puentes de hidrógeno inter e intramoleculares con enlaces C-F.

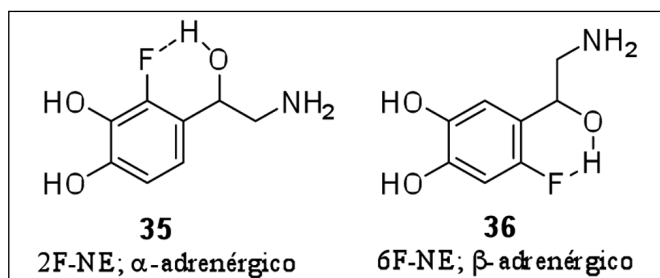


Figura 9. Diferentes conformaciones para análogos fluorados de la norepinefrina mediante formación de puentes de hidrógeno intramoleculares.

El efecto electrotractor de grupos fluoroalquilados, tales como el trifluorometilo, modifica no solo el pK_a de funcionalidades cercanas (OH, NH, C=O) sino también su carácter como aceptor o donador de puentes de hidrógeno. La Tabla VI muestra tanto los valores de pK_a , como aquellos que representan la capacidad de un sustituyente para ser donador de puentes de hidrógeno (parámetro α_2^H) o bien aceptor de puentes de hidrógeno (parámetro β_2^H) en una serie de compuestos fluorados (Bégué y Bonnet-Delpon, 2008). Existe un claro incremento en la capacidad donadora de puentes de hidrógeno del grupo OH presente en el CF_3CH_2OH ($\alpha_2^H = 0,57$), frente a la del etanol ($\alpha_2^H = 0,33$); de igual manera, se reduce considerablemente la tendencia de aceptar puentes de hidrógeno en la bis-trifluorometil acetona CF_3COCF_3 ($\beta_2^H = 0,20$), frente a la acetona ($\beta_2^H = 0,48$).

Tabla VI

Valores de pK_a , α_2^H y β_2^H para varios compuestos organofluorados en CCl_4

Compuesto	pK_a	α_2^H	β_2^H
$CH_3CH_2NH_2$	10,7	0	0,70
$CF_3CH_2NH_2$	5,9		0,36
CH_3CONEt_2			0,71
CF_3CONEt_2			0,47
CH_3CH_2OH	15,9	0,33	0,44
CF_3CH_2OH	12,4	0,57	0,18
$CF_3CHOHCF_3$	9,3	0,77	0,03
CH_3COCH_3			0,48
CF_3COCF_3			0,20

EFEECTO SOBRE EL METABOLISMO DE FÁRMACOS

En términos generales, la introducción de flúor en moléculas con actividad biológica puede utilizarse para modificar el metabolismo de los mismos. Dependiendo del tipo de reacción metabólica involucrada (Fase I: oxidación, reducción, etc; Fase II: gluconidación, sulfatación, hidrólisis, etc), el flúor puede alterar bloqueando o favoreciendo una ruta metabólica determinada. Este halógeno, así como sus derivados fluoroalquilados (p.ej. CF_3) se usan con gran frecuencia en el bloqueo de la hidroxilación metabólica en anillos aromáticos (Figura 10), una reacción oxidativa de Fase I (Bégué y Bonnet-Delpon, 2008).

Los grupos fluoroalquílicos, tales como CF_2 , CF_3 y C_2F_5 son prácticamente inertes a reacciones de oxidación metabólica, por lo que se utilizan con gran frecuencia para evitar la oxidación de grupos alquilo. El análogo trifluorometilado en la cadena alquímica

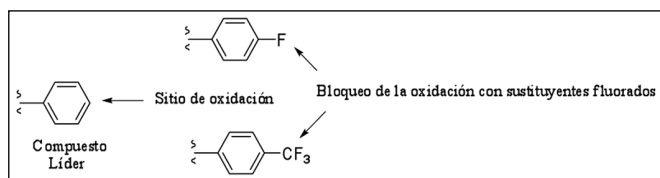


Figura 10. Bloqueo de la hidroxilación aromática con sustituyentes fluorados.

del propanolol **38**, presenta un proceso de desalquilación oxidativa que es, en proporción, 10 veces menor que la del propanolol **37** (Figura 11). En este caso, pese a que la hidroxilación del naftaleno no ocurre en el propanolol, esta representa un proceso oxidativo mayoritario en su análogo fluorado, lo cual demuestra claramente el cambio en la ruta metabólica por efecto de la sustitución con CF_3 (Boulet y col., 2004).

La oxidación hepática de primer paso sobre la cadena lateral presente en el analgésico muscarínico **39** puede ser prácticamente eliminada al sustituir el grupo metilo terminal por trifluorometilo **40**. Esta sustitución aumenta considerablemente la concentración plasmática del fármaco, además eleva la afinidad por los receptores muscarínicos gastrointestinales, mejorando su actividad farmacológica (Figura 12) (Mitch y col., 1997).

La sustitución con un grupo trifluorometilo en la posición C-10 del fármaco antimalárico Artemeter **41**, mejora considerablemente la estabilidad metabólica del compuesto original frente a la hidrólisis (Figura 13). El CF_3 -Artemeter **42** es unas 45 veces más estable que **41** bajo condiciones simuladas de acidez estomacal, además de mejorar también la actividad antimalárica *in vivo* en ratones infectados con *Plasmodium berghei* NK173, eliminando completamente la parasitemia durante el período total de observación (25 días) (Magueur y col., 2004).

METABOLISMO DE FÁRMACOS ORGANOFUORADOS Y TOXICIDAD

La inclusión de un átomo de flúor en una molécula de fármaco puede tener una influencia importante

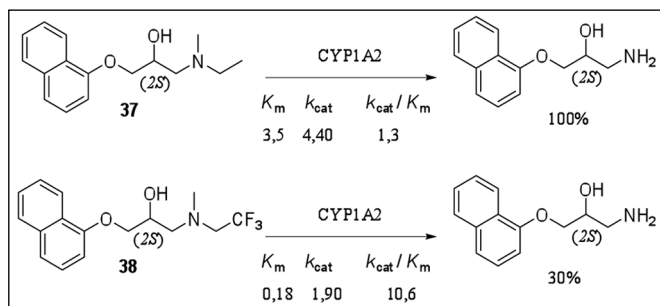


Figura 11. Metabolismo de análogos fluorados del propanolol mediante Citocromo P recombinante (CYP1A2) (Boulet y col., 2004).

Actividad analgésica	Afinidad por el receptor Muscarínico y Actividad analgésica <i>in vivo</i> (ratones)
K_1 (nM)	0,45
ED_{50} (mg/Kg)	0,19
Concentración en plasma (ng/Kg) (después de 1h, 30 mg/Kg oral)	21
	805

Figura 12. Aumento en la concentración plasmática de un analgésico muscarínico mediante la reducción de su metabolismo oxidativo a través de la sustitución con un grupo trifluorometilo (Mitch y col., 1997).

DE ₅₀	Parasitemia en el día 13
8,4 $\mu\text{mol/Kg}$	48 %
3,4 $\mu\text{mol/Kg}$	0 % (todos los ratones sobrevivieron)

Figura 13. Dosis efectiva 50 (DE₅₀) del derivado C-10 trifluorometilado del Artemeter **41 y porcentajes de parasitemia después de 13 días de tratamiento en ratones infectados con *Plasmodium berghei* NK173 (Magueur y col., 2004).**

en la generación de cambios notorios sobre la disposición del mismo, así como en la interacción con el blanco farmacológico de éste (Park y col., 2001). Por otra parte, la sustitución con flúor afecta profundamente la disposición de un fármaco en términos de distribución, depuración, ruta y extensión de su metabolismo (Park y col., 1994), pudiendo ser utilizada para poder disociar las propiedades farmacológicas y toxicológicas de un fármaco en el caso de que para éste haya sido identificado algún metabolito tóxico que pueda ser evitado (Park y col., 2001). Así, puede observarse cómo la sustitución con un átomo de flúor, es capaz de bloquear el sitio de un ataque metabólico, basándose en el hecho de que el enlace carbono-flúor es mucho más resistente al ataque químico directo de sistemas enzimáticos tales como el Citocromo P-450, comparado con el enlace carbono-hidrógeno (Figuras 10 y 12). Adicionalmente, su efecto puede trasladarse a grupos cercanos a través de resonancia/inductividad alterando el metabolismo de los mismos (Kirk y col., 1982; Morgan y col., 1992).

El bloqueo de una bioactivación metabólica conducente a un metabolito tóxico puede observarse en ciertos derivados fluorados de la 4-aminoquinolina antimalárica Amodiaquina **43** (Figura 14). El metabolismo de este fármaco promueve la formación de un

intermediario quinona-imina **44** responsable de efectos no deseables tales como hepatotoxicidad y agranulocitosis (O'Neill y col., 2004), que puede bloquearse mediante el uso de una sustitución isostérica del grupo hidroxilo presente por flúor; sin embargo, al hacerse este cambio también se induce una mayor proporción del proceso de *N*-desalquilación oxidativa que sufre la amina terciaria de la cadena *N,N*-dietil lateral, lo cual puede reducir su biodisponibilidad.

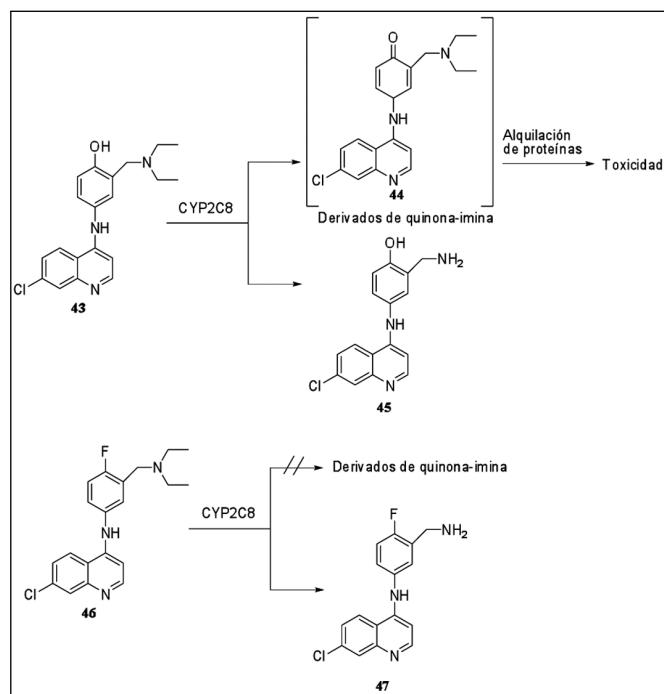


Figura 14. Metabolismo de la Amodiaquina **43 y Fluoroamodiaquina **46**.**

Un caso interesante de toxicidad metabólica de agentes fluorados lo representa el desarrollo de fármacos utilizados en anestesia general, tales como el metoxifluorano **48**, empleado extensamente durante los años sesenta hasta el descubrimiento de su nefrotoxicidad (Eger y col., 1986). Dicha toxicidad ha sido asociada al extenso metabolismo de este anestésico (>40%) acompañada de altas concentraciones serológicas de ión fluoruro inorgánico (Mazze y col., 1971). En años más recientes, esta teoría ha sido cuestionada debido a que otros derivados anestésicos fluorados como el enflurano **49** e isoflurano **50**, generan niveles modestos de ión fluoruro en suero, pero sólo presentan una escasa nefrotoxicidad para el primero y prácticamente ninguna para el segundo (Eger y col., 1986; Mazze y col., 1974; Mazze y col., 1977). El primer anestésico fluorado moderno de amplio uso fue el halotano **51**, sin embargo el uso clínico del mismo ha sido limitado debido a la hepatotoxicidad asociada a su metabolismo (National halothane study, 1966). Se han propuesto dos rutas principales para el metabolismo de este fármaco trifluorometilado (Figura 15): (a) una vía reductiva, aso-

ciada con un aumento en el nivel de transaminasas, la cual genera radicales libres y que conlleva luego a una posterior reducción y eliminación de ión fluoruro para formar 1-cloro-2,2-difluoroetileno y (b) una oxidativa donde se genera cloruro de trifluoroacetilo **53** (CF_3COCl), el cual es una especie reactiva altamente electrofílica capaz de unirse covalentemente a proteínas (asociada con su hepatotoxicidad), o bien hidrolizarse para producir ácido trifluoroacético que posteriormente se excreta a través de la orina.

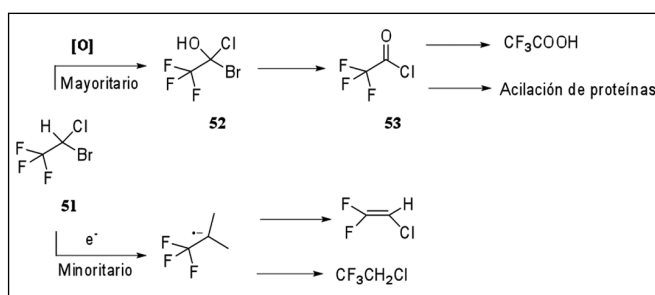
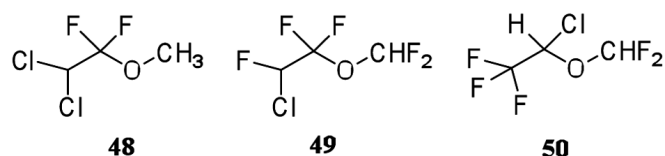


Figura 15. Metabolismo general del Halotano **51.**

ISOSTERISMO

Aparte de su frecuente utilización como isómero de grupos alquilo (isopropilo y etilo) fundamentalmente por su volumen estérico (Bott, 1980; Wolf y col., 1995; Leroux, 2004; Jagodzinska y col., 2009), el CF_3 se ha empleado con éxito en la sustitución bioisostérica de la funcionalidad amida presente en el enlace peptídico (Figura 16) (Black y col., 2005; Sani y col., 2007). El grupo trifluorometilo del fragmento trifluoroetilamino presente en ciertos inhibidores de la enzima captesina K, ha funcionado como un excelente isómero del enlace amida, generando una amina prácticamente no básica que posee una muy buena capacidad para formar puentes de hidrógeno (donadora) debido al efecto inductivo electrotractor del CF_3 adyacente (Black y col., 2005).

En vista de las estructuras de resonancia presentes en el enlace amida, que muestran una clara polarización hacia el átomo de oxígeno electronegativo,

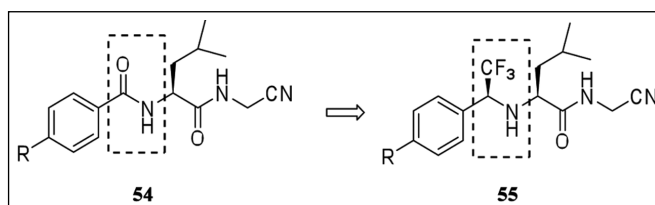


Figura 16. Uso del fragmento trifluoroetilamino como bioisómero del grupo amida.

así como la característica de doble enlace parcial que ofrece el enlace $N-C_{C=O}$ (Figura 17), también se han empleado los sistemas fluoroetileno **58** y trifluorometileno **59** como biosósteros fluorolefínicos de este grupo (Datar y col., 2004; Allmendinger y col., 1990; Xiao y col., 2005; Wipf y col., 1998).

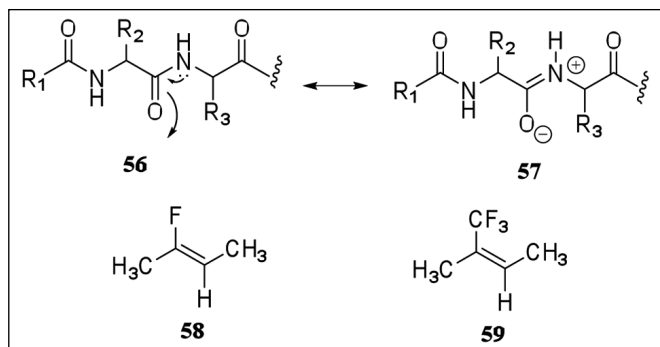


Figura 17. Estructuras de resonancia del enlace amida en péptidos e isósteros fluorados.

El isótero (*E*)-trifluometil etileno ha sido utilizado con éxito en análogos fluorados del antibiótico Gramicidina **60** (Xiao y col., 2005). Esta funcionalidad se empleó para reemplazar el enlace peptídico presente entre los aminoácidos leucina (Leu) y valina (Val) de este antibiótico, generando al análogo **61** (Figura 18). Pese a ciertas diferencias conformacionales producidas por el volumen estérico del grupo CF_3 , estudios de RMN en solución a temperatura variable (NOESY) y cristalografía de rayos X han confirmado que los dos puentes de hidrógeno intramoleculares presentes entre los grupos NH (Val) y $C=O$ (Leu) de la Gramicidina **60**, se mantienen en el análogo fluorado **61**. La actividad antibiótica de **61** frente a *Bacillus subtilis* es equivalente a la de **60**.

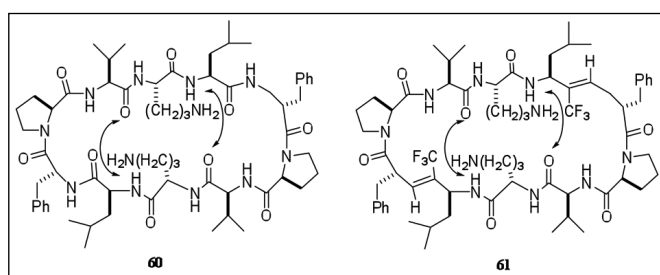


Figura 18. Análogo del antibiótico Gramicidina **60 con el isótero del enlace peptídico (*E*)-trifluometil etileno (Xiao y col., 2005).**

Conclusiones

El grupo trifluorometilo puede ejercer un profundo e importante efecto en moléculas con actividad biológica, pudiendo alterar parámetros fisicoquímicos tales como el efecto estérico, lipofiliidad, pK_a , polarizabilidad y la formación de puentes de hidrógeno, lo cual conlleva a cambios en parámetros farmacocinéticos tales como la absorción y el metabolis-

mo. Su uso racional en el diseño de fármacos sin duda, puede contribuir a mejorar propiedades de moléculas líderes, generando compuestos con una mayor afinidad a receptores biológicos y propiedades farmacocinéticas apropiadas para su uso clínico posterior. El éxito en la utilización del grupo CF_3 ha quedado reflejado en el hecho de cada vez con más frecuencia pueden encontrarse moléculas trifluorometiladas en el mercado farmacéutico mundial, tales como el inhibidor de la bomba de protones Lanzoprazol **5**, el antiviral Efavirenz **6** y el inhibidor de Ciclooxigenasa 2 Celecoxib **15**.

Referencias bibliográficas

- Abraham MH, Grellier PL, Prior DV, Duce PP, Morris JJ, Taylor PJ. 1989. Hydrogen bonding. Part 7. A scale of solute hydrogen-bond acidity based on log *K* values for complexation in tetrachloromethane. *J Chem Soc Perkin Trans. 2*:699-711.
- Allmendinger T, Felder E, Hungerbühler E. 1990. Fluoroolefin dipeptide isosteres-II. Enantioselective synthesis of both antipodes of the Phe-Gly dipeptide mimic. *Tetrahedron Lett* 31: 7301-7304.
- Avdeef A. 2001. Physicochemical profiling (solubility, permeability and charge state). *Curr Top Med Chem* 1: 277-351.
- Banks JW, Batsanov AS, Howard JAK, O'Hagan D, Rzepa HS, Martin-Santamaria S. 1999. The preferred conformation of α -fluoroamides. *J Chem Soc Perkin Trans 2*: 2409-2411.
- Barbarich TJ, Rithner CD, Miller SM, Anderson OP, Strauss SH. 1999. Significant inter- and intramolecular O-H...F-C hydrogen bonding. *J Am Chem Soc* 121: 4280-4281.
- Bartolomé C, Espinet P, Martín-Alvarez JM. 2007. Is there any bona fide example of O-H...F-C bond in solution? The cases of $HOC(CF_3)_2(4-X-2,6-C_6H_2(CF_3)_2)$ ($X = Si(i-Pr)_3, CF_3$). *Chem Commun* 4384-4386.
- Bégué JP, Bonnet-Delpon D. 2008. *Bioorganic and Medicinal Chemistry of Fluorine*. Wiley, New Jersey, USA.
- Black WC, Baylya CI, Davis DE, Desmarais S, Falguyret JP, Léger S, Li CS, Massé F, McKay DJ, Palmer JT, Percival MD, Robichaud J, Tsou N, Zamboni R. 2005. Trifluoroethylamines as amide isosteres in inhibitors of cathepsin K. *Bioorg Med Chem Lett* 15: 4741-4744.
- Bondi A. 1964. van der Waals volumes and radii. *J Phys Chem* 68: 441-451.
- Boriack-Sjodin PA, Zeitlin S, Chen HH, Crenshaw L, Gross S, Dantanarayana A, Delgado P, May JA, Dean T, Christianson DW. 1998. Structural analysis of inhibitor binding to human carbonic anhydrase II. *Protein Science* 7: 2483-2489.
- Bott G, Field LD, Sternhell S. 1980. Steric effect. A study of a rationally designed system. *J Am Chem Soc* 102: 5618-5626.

- Boulet SL, Mathes BM, Hudziak KJ, Boot JR, Clugery AH, Findlay JD, Lavis AA, Mahadevan S, Wallace L, Filla SA. 2004. Effect of hydroxylation and fluorination of aryloxy phenylpropanamine serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors on CYP450 2D6 dependant metabolism. *in* Abstracts of Papers, 228th National Meeting of the ACS, Philadelphia, PA, USA, August 22-26, p. 58.
- Cantacuzene D, Kirk KL, McCulloh DH, Creveling CR. 1979. Effect of fluorine substitution on the agonist specificity of norepinephrine. *Science* 204: 1217-1219.
- Chou TC, Dong HJ, Rivkin A, Yoshimura F, Gabarda AE, Cho YS, Tong WP, Danishefsky SJ. 2003. Design and total synthesis of a superior family of epothilone analogues, which eliminate xenograft tumors to a nonrelapsable state. *Angew. Chem Int Ed.* 42: 4762-4767.
- Cotterill IC, Rich JO. 2005. Chemoenzymatic Synthesis of *N*-Trifluoroacetyl Doxorubicin-14-Valerate (Valrubicin). *Org Process Res Dev* 9: 818.
- Damon DB, Dugger RW, Magnus-Aryitey G, Ruggeri RB, Wester RT, Tu M, Abramov Y. 2006. Synthesis of the CETP inhibitor torcetrapib: The resolution route and origin of stereoselectivity in the iminium ion cyclization. *Org Process Res Dev* 10: 464-471.
- Datar P, Srivastava S, Coutinho E, Govil G. 2004. Substance P: structure, function, and therapeutics. *Curr Top Med Chem* 4:75-103.
- Dean JA. 1999. *Lange's Handbook of Chemistry*, 15th Ed., McGraw-Hill, New York, USA.
- Dixon DA, Smart BE. 1991. *In* Selective Fluorination in Organic and Bioorganic Chemistry. Welch JT. Ed., ACS Symposium Series 456, ACS, Washington DC, USA, pp. 18.
- Dolbier Jr. WR. 2005. Fluorine Chemistry at the Millennium. *J Fluorine Chem* 126: 157-163.
- Dunitz JD, Taylor R. 1997. Organic Fluorine Hardly Ever Accepts Hydrogen Bonds. *Chem Eur J* 3: 89-97.
- Eger EI, Smuckler EA, Ferrell LD, Goldsmith CH, Johnson BH. 1986. Is enflurane hepatotoxic? *Anesth Analg* 65: 21-30.
- Filler R, Saha R. 2009. Fluorine in Medicinal Chemistry: a century of Progress and a 60-year retrospective of selected highlights. *Future Med Chem* 1: 779-791.
- Ganguly T, Mal S, Mukherjee S. 1983. Hydrogen bonding ability of fluoroalcohols. *Spectrochim Acta. Part A*, 39A: 657-660.
- Gerebtzoff G, Li-Blatter X, Fischer H, Frentzel A, Seelig A. 2004. Halogenation of Drugs Enhances Membrane Binding and Permeation. *Chem Med Chem*, 5: 676-684.
- Hagmann WK. 2008. The Many Roles for Fluorine in Medicinal Chemistry. *J Med Chem* 51: 4359-4369.
- Hansch C, Leo A. 1979. *Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology*, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, USA.
- Hansch C, Leo A, Hoekman DH. 1995. *Exploring QSAR: Fundamentals and Applications in Chemistry and Biology*, American Chemical Society, Washington, DC, USA.
- Hansch C, Leo A, Hoekman DH. 1995. *Exploring QSAR: Hydrophobic, electronic, and steric constants*, American Chemical Society, Washington, DC, USA.
- Humphreys JL, Lowes DJ, Wesson KA, Whitehead RC. 2006. Arene *cis*-dihydrodiols-useful precursors for the preparation of antimetabolites of the shikimic acid pathway: application to the synthesis of 6,6-difluoroshikimic acid and (6*S*)-6-fluoroshikimic acid. *Tetrahedron* 62: 5099-5108.
- Humphrey JM. 2003. Medicinal chemistry of selective neurokinin-1 antagonists. *Curr Top Med Chem* 3: 1423-1435.
- Jagodzinska M, Huguenot F, Candiani G, Zanda M. 2009. Assessing the Bioisosterism of the Trifluoromethyl Group with a Protease Probe. *Chem Med Chem* 4: 49-51.
- Katagiri T, Uneyama K. 2001. Chiral recognition by multi-center single proton hydrogen bonding of trifluorolactates. *Chem Lett* 1330-1331.
- Kim CY, Chang JS, Doyon JB, Baird Jr. TT, Fierke CA, Jain A, Christianson DW. 2000. Contribution of fluorine to protein-ligand affinity in the binding of fluoroaromatic inhibitors to carbonic anhydrase II. *J Am Chem Soc* 122: 12125-12134.
- Kim D, Wang L, Beconi M, Eiermann GJ, Fisher MH, He H, Hickey GJ, Kowalchick JE, Leitinger B, Lyons K, Marsilio F, McCann ME, Patel RA, Petrov A, Scapin G, Patel SB, Roy RS, Wu JK, Wyvratt MJ, Zhang BB, Zhu L, Thornberry NA, Weber AE. 2005. (2*R*)-4-Oxo-4-(3-(trifluoromethyl)-5,6-dihydro(1,2,4)triazolo(4,3-*a*)pyrazin-7(8*H*)-yl)-1-(2,4,5 trifluorophenyl)butan-2-amine: A potent, orally active dipeptidyl peptidase IV inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *J Med Chem* 48: 141-151.
- Kirk KL, Cantacuzene D, Collins B, Chen GT, Nimit Y, Creveling CR. 1982. Syntheses and adrenergic agonist properties of ringfluorinated isoproterenols. *J Med Chem* 25: 680-684.
- Kiselyov AS, Streckowski L. 1996. The trifluoromethyl group in organic synthesis. A review. *Org Prep Proc Intl* 28: 289-318.
- Koksich B, Sewald N, Jakubke I HD, Burger K. 1996. Synthesis and Incorporation of α -Trifluoromethyl-Substituted Amino Acids into Peptides, *In* Biomedical Frontiers of Fluorine Chemistry; Ojima, I., et al.; ACS Symposium Series; American Chemical Society: Washington, DC, USA.
- Kurumbail RG, Stevens AM, Gierse JK, McDonald JJ, Stegeman RA, Pak JY, Gildehaus D, Miyashiro JM, Penning, TD, Seibert K, Isakson PC, Stallings WC. 1996. Structural basis for selective inhibition of cyclooxygenase-2 by anti-inflammatory agents. *Nature* 384: 644-648.
- Leroux F. 2004. Atropisomerism, biphenyls, and fluorine: A comparison of rotational barriers and twist angles. *Chem Bio Chem* 5: 644-649.
- Li C, Ren SF, Hou JL, Yi HP, Zhu SZ, Jiang XK, Li ZT. 2005. F···H-N Hydrogen bonding driven foldamers: Efficient receptors for dialkylammonium ions. *Angew Chem Int, Ed. Engl* 44: 5725-5729.

- Lide DR. 2005. Handbook of Chemistry and Physics, 86th Ed., CRC Press, New York, USA.
- López SE. 2010. The Trifluoromethyl Group in Organic Synthesis: Recent Developments. *Curr Org Synth* 7: 402.
- Magueur G, Crousse B, Charneau S, Grellier P, Bégué JP, Bonnet-Delpon D. 2004. Fluoroartemisinin: Trifluoromethyl Analogues of Artemether and Artesunate. *J Med Chem* 47: 2694-2699.
- Maren T, Conroy CW. 1993. A new class of carbonic anhydrase inhibitor. *J Biol Chem* 268: 26233-26239.
- Marshal GR, Clare JD, Dunbar JB, Jr Smith GD, Zabrocki J, Redlinski AS, Leplawy MT. 1998. Conformational effects of chiral alpha, alpha-dialkyl amino acids. I. C-terminal tetrapeptides of emerimicin containing alpha-ethylalanine. *Int J Pept Protein Res* 32: 544-555.
- Mazze RI, Calverley RK, Smith NT. 1977. Inorganic fluoride nephrotoxicity: prolonged enflurane and halothane anesthesia in volunteers. *Anesthesiology* 46: 265-271.
- Mazze RI, Cousins MJ, Barr GA. 1974. Renal effects and metabolism of isoflurane in man. *Anesthesiology* 40: 536-542.
- Mazze RI, Trudell JR, Cousins MJ. 1971. Methoxyflurane metabolism and renal dysfunction: clinical correlation in man. *Anesthesiology* 35: 247-252.
- McClinton MA, McClinton DA. 1992. Trifluoromethylation and related reactions in organic chemistry. *Tetrahedron* 48: 6555-6666.
- MedAdNews 200-World's Best-Selling Medicines, MedAdNews, July 2007. (http://en.wikipedia.org/wiki/List_of_top_selling_drugs).
- Mitch CH, Brown TJ, Bymaster FP, Calligaro DO, Dieckman D, Merrit L, Peters SC, Quimby SJ, Shannon HE, Shipley LA, Ward JS, Hansen K, Olesen PH, Sauerberg P, Sheardown MJ, Sweedberg MDB, Suzdak P, Greenwood B. 1997. Muscarinic Analgesics with Potent and Selective Effects on the Gastrointestinal Tract: Potential Application for the Treatment of Irritable Bowel Syndrome. *J Med Chem* 40: 538-546.
- Morgan P, Maggs JL, Page PCB, Park BK. 1992. Oxidative dehalogenation of 2-fluoro-17 α -ethynyl-estradiol in vivo. A distal structure-metabolism relationship of 17 α -ethynylation. *Biochem Pharmacol* 44: 1717-1724.
- Morgenthaler M, Schweizer E, Hoffmann-Roder A, Benini F, Martin RE, Jaeschke G, Wagner B, Fischer H, Bendels S, Zimmerli D, Schneider J, Diederich F, Kansy M, Müller K. 2007. Predicting and tuning physicochemical properties in lead optimization: amine basicities. *Chem Med Chem* 2: 1100-1115.
- Nagle JK. 1990. Atomic polarizability and electronegativity. *J Am Chem Soc* 112: 4741-4747.
- National Halothane Study. 1966. Summary of the national halothane study. Possible association between halothane anesthesia and postoperative hepatic necrosis. *JAMA* 197: 775-788.
- O'Hagan D. 2003. In Proceedings of the International Symposium on Fluorine in the Life Sciences, Bürgenstock, Switzerland.
- O'Hagan D, Harper DB. 1999. Fluorine-containing natural products. *J Fluorine Chem* 100: 127-133.
- Ojima I. 2009. Fluorine in Medicinal Chemistry and Chemical Biology. Wiley-Blackwell, New York USA.
- O'Neill PM, Ward SA, Berry NG, Jeyadevan JP, Biagini GA, Asadollady E, Park BK, Bray PG. 2006. Medicinal Chemistry Perspective on 4-Aminoquinoline Antimalarial Drugs. *Curr Top Med Chem* 6: 479-507.
- Park BK, Kitteringham NR. 1994. Effects of fluorine substitution on drug metabolism-pharmacological and toxicological implications. *Drug Metab Rev* 26: 605-643.
- Park BK, Kitteringham NR, O'Neill PM. 2001. Metabolism of fluorine-containing drugs. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 41: 443-470.
- Pham M, Gdaniec M, Polonski T. 1998. Three-center CF \cdots HN intramolecular hydrogen bonding in the 2,6-bis(2,6-difluorophenyl)piperidine systems. *J Org Chem* 63: 3731-3734.
- Purser S, Moore PR, Swallow S, Gouverneur V. 2008. Fluorine in medicinal chemistry. *Chem Soc Rev* 37: 320-330.
- Rabel SR, Sun S, Maurin MB. 2001. Electronic and Resonance Effects on the Ionization of Structural Analogues of Efavirenz. *AAPS Pharm Sci* 3: 1-4.
- Sani M, Volonterio A, Zanda M. 2007. The trifluoroethylamine function as peptide bond replacement. *ChemMedChem*, 2: 1693-1700.
- Santi DV, Sakai TT. 1971. Thymidylate synthetase. Model studies of inhibition by 5-trifluoromethyl-2'-deoxyuridylic acid, *Biochemistry*, 10: 3598-3607.
- Shimizu M, Hiyama T. 2005. Modern synthetic methods for fluorinesubstituted target molecules. *Angew Chem Int Ed*. 44: 214-231.
- Smart BE. 1994. in *Organofluorine Chemistry: Principles and Commercial Applications*, Bank RE, Smart BE, Tattlow JC. Eds., Plenum Press, New York, pp. 58.
- Smart BE. 2001. Fluorine substituent effects (on bioactivity). *J Fluorine Chem* 109: 3-11.
- Tan LS, Chen CY, Tillyer RD, Grabowski EJJ, Reider PJ. 1991. A novel, highly enantioselective ketone alkylation reaction mediated by chiral zinc aminoalkoxides. *Angew Chem Int Ed*. 38: 711-713.
- Thalladi VR, Weiss HC, Bläser D, Boese R, Nangia A, Desiraju GR. 1998. C-H \cdots F Interactions in the crystal structures of some fluorobenzenes. *J Am Chem Soc* 120: 8702-8710.
- Toniolo C, Benedetti E. 1991. Structures of polypeptides from α -amino acids disubstituted at the α -carbon. *Macromolecules* 24: 4004-4009.
- van Niel MB, Collins I, Beer MS, Broughton HB, Cheng SKF, Goodacre SC, Heald A, Locker KL, MacLeod AM, Morrison D, Moyes CR, O'Connor D, Pike A, Rowley M, Russell MGN, Sohal B, Stanton JA, Thomas S, Verrier H, Watt AP, Castro JL. 1999. Fluorination of 3-(3-(Piperidin-1-yl)propyl)indoles and 3-(3-(Piperazin-1-yl)propyl)indoles

- Gives Selective Human 5-HT_{1D} Receptor Ligands with Improved Pharmacokinetic Profiles. *J Med Chem* 42: 2087-2104.
- Wilkinson JA. 1992. Recent advances in the selective formation of the C-F bond. *Chem Rev* 92: 505-519.
- Wipf P, Henninger TC, Geib SJ. 1998. Methyl- and (trifluoromethyl)alkene peptide isosteres: synthesis and evaluation of their potential as β -turn promoters and peptide mimetics. *J Org Chem* 63: 6088-6089.
- Wolf C, König WA, Roussel C. 1995. Influence of substituents on the rotational energy barrier of atropisomeric biphenyls-Studies by polarimetry and dynamic gas chromatography. *Liebigs Ann* 781-786.
- Xiao JB, Weisblum B, Wipf P. 2005. Electrostatic versus steric effects in peptidomimicry: Synthesis and secondary structure analysis of gramicidin S analogues with (*E*)-alkene peptide isosteres. *J Am Chem Soc* 127: 5742-5743.
- Zaldini Hernandez M, Cavalcanti SMT, Moreira DRM, Filgueira de Azevedo Jr W, Lima Leite AC. 2010. Halogen Atoms in the Modern Medicinal Chemistry: Hints for the Drug Design *Curr Drug Targets* 11: 303-314.
- Zhao YH, Abraham MH, Zissimos AM. 2003. Fast calculation of van der Waals volume as a sum of atomic and bond contributions and its application to drug compounds. *J Org Chem* 68:7368-7373.