

FÀRMACS DE SÍNTESE AL SEGLE XXI?

DISCURS

llegit a l'acte d'ingrés de l'Acadèmic Numerari

Molt Il·lustre Dr. Joan Bosch Cartes

Celebrat el dia 21 de juny de 2010

DISCURS DE CONTESTACIÓ

a càrrec de l'Acadèmic Numerari

Molt Il·lustre Dr. Josep Oriol Valls Planells

Barcelona

2010

*L'Acadèmia no es fa solidària de
les opinions que s'exposen en les
publicacions, de les quals és responsable
l'autor:*

Dipòsit legal: B-27271-2010
T.G. VIGOR S.A.

FÀRMACS DE SÍNTESE AL SEGLE XXI?

**Excel·lentíssim Senyor President,
Molt Il·lustres Senyores i Senyors Acadèmics,**

Autoritats, Senyores i Senyors

En primer lloc, vull expressar el meu agraïment als Molt Il·lustres Membres de la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya per la seva deferència en haver-me proposat per a formar part d'aquesta prestigiosa Corporació com a acadèmic numerari. En particular, agraeixo sincerament als Drs. Oriol Valls, Assumpció Alsina i Jaume Bech per haver formulat la proposta de sol·licitud del meu ingrés, adscrit a la Secció Primera, Ciències Físiques, Químiques i Geològiques, amb la medalla núm. 36, que va pertànyer al Molt Il·lustre Dr. Pere Salavert Arguelagué, un dels acadèmics amb més antiguitat d'aquesta Corporació. El Dr. Pere Salavert va ser elegit acadèmic corresponent el 2 de juliol de 1957, tot just un any i mig després de la constitució, el 9 de febrer de 1956, de la Reial Acadèmia de Farmàcia de Barcelona, i va accedir a acadèmic numerari el 25 de novembre de 1980. Prengué possessió el 9 de juny de 1983 amb el discurs de recepció núm. 29, titulat "Cent anys de determinacions d'hemoglobina", i pronuncià el discurs inaugural del curs acadèmic 1992 amb el títol "Les anàlisis clíniques en el segle passat". Va pertànyer a aquesta Reial Acadèmia com a acadèmic numerari emèrit fins a la seva mort, a l'edat de 97 anys, l'abril del 2007. Vull tenir un record de reconeixement i homenatge a aquest il·lustre acadèmic que ens ha precedit en aquesta Corporació.

Parlava, a l'inici del meu discurs, d'agraïment. Agraïment i, vull afegir, profunda satisfacció, en especial donat que no sóc farmacèutic.

L'article 3 dels Estatuts d'aquesta Acadèmia comença amb les següents paraules: "Els fins prioritaris de l'Acadèmia són promoure l'estudi i la investigació de les Ciències Farmacèutiques i afins", mentre que l'article 5 estableix com a condició necessària per ser elegit acadèmic de número "haver-se distingit de manera destacada en la investigació de les ciències farmacèutiques o afins, ...". L'ingrés en aquesta Acadèmia és un honor pel que representa de reconeixement de la meua activitat i de les meves contribucions en l'àmbit de les Ciències Farmacèutiques, des que em vaig incorporar al Claustre de Professors de la Facultat de Farmàcia de la Universitat de Barcelona l'any 1975, ara fa 35 anys. Allà he dut a terme de manera quasi ininterrompuda la meua activitat docent, investigadora i de gestió.

Des de l'aspecte docent, vull tenir unes paraules de reconeixement al Prof. Ricardo Granados, un gran professor universitari, qui, amb les seves magistrals classes, va fomentar el meu interès per la Química Orgànica, matèria en la qual em vaig especialitzar.

Pel que fa a la recerca, vull agrair a tots els col·laboradors, molts d'ells estudiants de doctorat a l'inici de la nostra relació i ara col·legues i amics, amb qui he tingut el privilegi de compartir durant aquests anys la inquietud per la recerca. El seu estímul i les seves aportacions han estat fonamentals per avançar en cada moment. Vull expressar un agraïment especial als membres actuals del meu grup de recerca, i en particular a la codirectora del grup, la Dra. Mercedes Amat, per la seva continuada col·laboració al llarg dels darrers trenta anys.

Quant a les activitats de gestió acadèmica, la meua tasca, com a vicedegà, com a degà, com a director de l'Escola d'Òptica, com a director del Departament de Farmacologia i Química Terapèutica i com a coordinador de l'Àrea de Química Orgànica d'aquest Departament, no hauria estat possible sense el suport, l'ajut i la confiança dels meus col·legues a la Facultat i al Departament. Gràcies a tots ells.

La meua activitat de recerca ha estat sempre centrada en l'àmbit de la síntesi orgànica. D'una banda, pel que fa a la recerca bàsica, desenvolupant noves metodologies i estratègies de síntesi que fossin de caràcter general, i avaluant el seu potencial proposant-nos com

a objectius sintètics productes naturals, fonamentalment alcaloides, i compostos bioactius. De l'altra, pel que fa a la recerca aplicada, aportant la nostra expertesa en el camp de la síntesi orgànica a projectes multidisciplinaris en el camp de la Biomedicina duts a terme en col·laboració amb grups de recerca d'altres àmbits.

Als nostres dies, la Universitat té tres missions fonamentals: a més de la missió clàssica d'ensenyar, és a dir, transmetre els coneixements mitjançant la docència, la Universitat no pot eludir una segona missió indeslligable: investigar, és a dir, generar coneixement mitjançant la recerca. En la meua opinió, en l'actualitat la nostra Universitat assoleix aquesta fita, tant pel que fa a la quantitat com a la qualitat, a un nivell comparable al d'altres països europeus. La recerca al nostre país ha experimentat un creixement espectacular en els darrers trenta anys, des de mitjans de la dècada dels setanta, quan em vaig incorporar a la Facultat de Farmàcia. He dit que la recerca és indeslligable de la Universitat. Cal insistir-hi en aquests moments de canvis i de debat sobre el paper i el futur de la Universitat, en què es pot caure en la temptació de recloure la recerca en centres especialitzats, instituts o parcs científics, fent que les Universitats quedin relegades a simples "Colleges".

Però amb la recerca i la generació de coneixement no s'acaba allò que la societat espera de la Universitat del segle XXI. La recerca bàsica és l'origen del coneixement científic i fa que puguin haver-hi avenços tecnològics. En aquest context la Universitat té una tercera missió indefugible: la transferència del coneixement que genera al seu entorn, a la societat, possibilitant l'aplicació del coneixement per trobar solucions a problemes reals, amb l'objectiu últim de generar benestar. L'avenç científic s'ha de convertir en progrés social. Aquest és encara un punt feble al nostre país, en el qual ens trobem molt allunyats dels estàndards dels països desenvolupats. Podríem dir que ens trobem a un nivell semblant al que hi havia en recerca bàsica a mitjans de la dècada dels anys setanta. I una fita que la Universitat del nostre país ha d'assolir durant el primer terç del segle XXI és donar un salt qualitatiu i quantitatiu per tal que els resultats de la seva recerca reverteixin de manera efectiva a la societat, afavorint el desenvolupament de tecnologia i la innovació a les empreses per millorar els processos productius o incrementar el seu valor afegit. I això no és, com alguns sostenen, mercantilització de la Universitat.

Des de l'inici de la meua activitat investigadora he cregut en la necessitat de fomentar la transferència de tecnologia, i per això he dut a terme, de manera continuada, projectes de recerca en col·laboració amb empreses de l'àmbit quimicofarmacèutic. En aquest sentit, fa poc més d'un any el nostre grup va ser admès a la Xarxa de Centres de Suport a la Innovació Tecnològica (Xarxa IT) de la Generalitat de Catalunya com a "Centre de Recerca i Desenvolupament en Síntesi Orgànica per a la Indústria Quimicofarmacèutica" (SINTEFARMA).

El programa Xarxa IT va ser creat l'any 1999 amb l'objectiu d'augmentar la transferència de tecnologia entre el món universitari i l'empresarial. Fins fa poc estava gestionat per ACCIÓ, una agència per a la innovació i la internacionalització de l'empresa catalana, adscrita al Departament d'Innovació, Universitats i Empresa, que prové de la fusió del CIDEM (Centre d'Innovació i Desenvolupament Empresarial) i del COPCA (Consorci de Promoció Comercial de Catalunya). Fa uns mesos, aquest programa es va integrar a TECNIO, una xarxa de recent creació que aglutina els principals centres i agents de transferència tecnològica a Catalunya amb l'objectiu d'acostar-los a l'empresa i afavorir així la competitivitat i la projecció internacional del teixit empresarial català.

Essent la síntesi química, i en particular la síntesi de fàrmacs, l'eix de la meua activitat de recerca, amb motiu d'haver d'elegir un tema per aquest discurs d'ingrés he volgut reflexionar sobre l'evolució històrica i sobre l'interès, la necessitat i les perspectives dels fàrmacs de síntesi als inicis del tercer mil·lenni. Quin paper correspon als fàrmacs de síntesi ara, al primer terç del segle XXI? O, dit a l'inrevés, quin paper s'espera que tingui la síntesi de fàrmacs al segle XXI?

El descobriment de fàrmacs, entenent com a fàrmac (del grec, *pharmakon*, remei) una substància pura d'estructura coneguda, extreta de fonts naturals o bé sintetitzada al laboratori, amb acció farmacològica d'utilitat en terapèutica, s'inicia amb el segle XIX, i no és fins a la segona meitat d'aquest segle quan s'obtenen els primers fàrmacs preparats per síntesi química.

No obstant això, a l'antiguitat ja s'empraven plantes medicinals per a combatre malalties. Així, les civilitzacions més antigues (Mesopo-

tàmia, Egipte, Índia, Xina) disposaven des de temps immemorials de veritables compendis sobre plantes medicinals amb nombroses prescripcions, com la utilització de *Rauwolfia serpentina* per al tractament de la hipertensió i la demència, i de l'oli de xalmugra per al tractament de la lepra. Segles després sobresortiren les medicines grega i romana, aquesta última amb noms que han deixat força empremta, com el metge-naturista Galè (129-199), que preparava les avui anomenades formulacions galèniques, sovint formades per nombrosos ingredients (simples medicinals), pensant que el cos humà seleccionaria l'ingredient adequat per a corregir el desequilibri produït per una determinada malaltia. No es tenia encara la noció de principi actiu.

Pocs avenços reals en el camp dels medicaments es produïren durant els segles VIII al XIII, tot i que l'esplendor cultural de l'Islam, amb noms il·lustres com Al-Kindi (801-873), Avicenna (Ibn Sina, 980-1037) i Averroes (Ibn Rushd, 1126-1198), propicià no només que es traduïssin els textos grecolatins i hindús, sinó també que s'escrivissin nous textos, precursors de les futures farmacopees, en els quals es descrivien drogues vegetals i plantes medicinals, textos que foren emprats per generacions de farmacèutics en l'Europa d'aquells temps. Aplicant la matemàtica, calculaven la relació entre la dosi i l'acció, en allò que ells anomenaven virtut terapèutica.

No s'avançà massa més durant el Renaixement, època de la qual sobresurt Paracels (1493-1541), fundador de la iatroquímica, una escola química del segle XVI que pretenia obtenir alquímicament substàncies medicinals a partir sobretot de compostos inorgànics. És el primer autor que cerca els principis actius, que anomenava arxans, i d'ell deriva l'espagiria, que separa el principi actiu de la part inert i que és la gran novetat del Renaixement i del Barroc i un pas cap a la identificació i l'obtenció de fàrmacs.

Com ja he esmentat, la història del descobriment i la innovació de fàrmacs en un sentit científic, i no empíric, s'inicia amb el segle XIX i es pot dividir en dos grans períodes. El primer d'ells s'allargaria fins els anys 30-40 del propassat segle XX, i el segon correspondria al període comprès des d'aleshores fins als nostres dies. Tot i que encara ens manca perspectiva històrica per establir-ho amb seguretat, els espectaculars avenços de la biologia molecular i la biotecnologia, que han culminat amb el desenvolupament de la genòmica

i la proteòmica, contribuint a la identificació de noves dianes i estratègies terapèutiques, suggereixen que, molt probablement, ens trobem als inicis d'un tercer període, on s'incidirà a atacar amb base bioquímica i molecular les causes de les malalties en lloc de limitar-se a pal·liar-ne els símptomes.

Fruit dels avenços de la química, durant el primer terç del segle XIX es disposà per primera vegada d'una tecnologia que permetia aïllar les substàncies responsables dels efectes curatius de les plantes, els anomenats principis actius. No només es reconeixia l'existència de principis actius, sinó que aquests s'aïllaven. S'inicià així un nou enfocament en el tractament de les malalties, i la terapèutica va començar a fer progressos ràpids i importants: s'aïllaren per primera vegada en forma pura nombrosos alcaloides i altres productes naturals d'interès terapèutic, com la morfina (Sertürner, 1805), la codeïna (Robiquet, 1832) i la papaverina (Merck, 1848) a partir de l'opi, l'emetina (Pelletier i Magendie, 1817) de les arrels d'ipècacuana, la quinina (Runge, 1819) de l'escorça de quina, la colquicina (Pelletier i Caventou, 1820) del còlquic, la salicina (Leroux, 1829) de l'escorça de salze, i molts d'altres. Tot això representava una innovació conceptual: eren els primers fàrmacs que s'empraven en forma pura.

Conceptualment més revolucionari encara fou la síntesi química de la urea duta a terme l'any 1828 (Friedric Wöhler, 1800-1882) per escalfament del cianat amònic. Una sal inorgànica es convertia en una substància orgànica idèntica a un compost natural prèviament aïllat de l'orina humana. Fins aleshores imperava la teoria del vitalisme, segons la qual es creia que els compostos orgànics presents a les plantes o als animals no es podien sintetitzar al laboratori sense la intervenció d'una força vital associada als éssers vius. La síntesi de la urea no només va representar una fita científica de transcendència i l'inici de la fi de la teoria del vitalisme, sinó també el naixement de la síntesi orgànica i, en conseqüència, de la síntesi de fàrmacs i dels fàrmacs de síntesi.

Això possibilità que, al cap de pocs anys, a més de fàrmacs aïllats de fonts vegetals, es comencessin a introduir fàrmacs de síntesi. Un dels primers, i encara un dels fàrmacs més àmpliament usats cent cinquanta anys després, fou l'aspirina, que es va sintetitzar per primera vegada a l'any 1853 (Gerhardt) i després, segons un proce-

diment aplicable industrialment, l'any 1897, per Hoffmann, de la companyia Bayer. No només era possible l'aïllament de principis actius a partir de fonts naturals de les que es coneixia la seva acció terapèutica, era possible també preparar per síntesi química nous principis actius no presents a la natura. Fàrmacs de síntesi representatius introduïts en aquesta època foren analgèsics com l'antipirina (1884), hipnòtics com els barbiturats (a partir de 1903), anestèsics locals com la procaïna (1903), antiinfecciosos com la sulfanilamida (1908) i el salvarsan (1909), etc. És en aquest període quan comença l'era de la Química Farmacèutica, quan Paul Ehrlich (1854-1915) encunyà el terme "quimioteràpia" per referir-se a la destrucció selectiva dels organismes invasors d'un altre organisme mitjançant un agent químic, sense afectar l'organisme envaït. Resultà evident que l'activitat biològica no estava restringida als productes naturals i que els productes de síntesi podien tenir una gran varietat d'accions farmacològiques.

Durant el segon terç del proppassat segle XX el nombre de fàrmacs d'origen sintètic creix de manera exponencial. Ja no són les individualitats genials treballant aïlladament o en institucions acadèmiques les que descobreixen nous fàrmacs, sinó que aquesta activitat es trasllada fonamentalment a la indústria farmacèutica. Es creen també laboratoris farmacèutics de tipus familiar, procedents d'Oficines de Farmàcia, alguns d'ells encara actius avui en dia al nostre país. S'inicia una època que, amb el fort desenvolupament de la síntesi orgànica, es caracteritzà pel descobriment de molts nous fàrmacs amb una variada gamma d'accions farmacològiques, la majoria preparats per síntesi química, tot això facilitat pel fet que la Bioquímica i la Farmacologia ajuden a entendre els mecanismes d'acció. La Química Farmacèutica (*Medicinal Chemistry*, en anglès) es consolida com la ciència central o nuclear dins l'àmbit de les ciències farmacèutiques, que aborda l'estudi químic dels fàrmacs per tal de determinar la relació existent entre l'estructura química, les propietats fisicoquímiques i la resposta biològica, amb l'objectiu últim de proporcionar els coneixements necessaris per al desenvolupament de nous fàrmacs.

Comença l'era dels medicaments moderns i s'assenten les bases per al disseny racional de fàrmacs, disseny basat en molts casos en el coneixement del receptor i de la seva estructura. A partir de caps de sèrie, es procedeix a la síntesi i l'assaig sistemàtic d'un gran nombre

de compostos orgànics. A més, mitjançant transformacions químiques, a partir de productes naturals d'interès com a fàrmacs s'obtenen productes de síntesi amb propietats millorades. L'exemple més clàssic és el de les penicil·lines semisintètiques.

A l'arribada dels anys vuitanta, la majoria dels grups farmacològics coneguts havien estat profusament explorats i es disposava d'un considerable arsenal terapèutic. Això es reflecteix en una major dificultat per descobrir nous fàrmacs. El nombre de nous fàrmacs introduïts al mercat per la indústria farmacèutica es manté pràcticament constant, entre vint i trenta per any, tot i el constant increment en despeses en R+D com a conseqüència de la cada vegada més forta exigència per a compostos més segurs i eficaços; això requereix temps i estudis. Es calcula que un període d'entre deu i quinze anys és el temps necessari perquè un compost nou faci el salt des del laboratori de síntesi fins al mercat farmacèutic. A l'any 2006, l'agència nord-americana del medicament, la Food and Drug Administration (FDA), només va autoritzar la comercialització de 22 noves molècules, menys de la meitat de les aprovades deu anys abans amb una inversió d'R+D inferior al 50% de la d'aquell any.

Pel que fa a Espanya, aquestes idees queden reflectides d'una manera quantitativa en un estudi publicat l'any 2005 a "Panorama Actual del Medicamento", on s'indica que dels 1980 principis actius que hi havia a Espanya en aquell moment formant part d'alguna especialitat farmacèutica en situació d'alta comercial, només el 30% corresponien a principis actius introduïts durant el període de vint-i-cinc anys comprès entre 1980-2004. I el que encara és més significatiu, només el 2% d'aquests fàrmacs representaven una innovació farmacològica i terapèutica excepcional, és a dir, suposaven un tractament o diagnòstic eficaç per a una malaltia que no es podia tractar o diagnosticar adequadament amb algun medicament existent. D'altra banda, només un 15% presentaven un grau d'innovació important, aportant diverses millores de caràcter substancial quant a eficàcia o seguretat, previsiblement capaces de modificar la terapèutica estàndard de la indicació autoritzada a curt o mitjà termini. La majoria dels nous principis actius autoritzats durant aquests vint-i-cinc anys (1980-2004) pertanyien a les categories d'innovació moderada (un 38%) o bé amb poca o nul·la innovació (un 45%).

Plantejava quin és el paper que correspon als fàrmacs de síntesi a l'inici del segle XXI, quan la utilització rutinària de potents i variades eines bioinformàtiques, el coneixement de l'estructura de proteïnes mitjançant cristal·lografia de raigs X, la nanotecnologia, i la identificació de dianes terapèutiques a través de la genòmica i la proteòmica obren noves perspectives, no només per al disseny de noves molècules que condueixin a nous fàrmacs, sinó també al descobriment de nous tipus de medicaments i a la implantació de noves estratègies terapèutiques. El fet que el 83% dels 200 nous fàrmacs aprovats per la Food and Drug Administration (FDA) als Estats Units durant el període 2001-2008 correspongui a noves entitats moleculars, és a dir, fàrmacs preparats per síntesi química, ens dona una primera resposta a la qüestió. A Espanya les xifres mostren, òbviament, la mateixa tendència: més dels dos terços dels nous principis actius comercialitzats durant els primers anys d'aquest segle són noves molècules de síntesi. La resta està format, d'una banda, per productes d'origen natural, ja sigui vegetal, animal, microbià, o fúngic, com a tals o bé, sovint, modificats per hemisíntesi. I de l'altra, per productes obtinguts per mètodes biotecnològics com l'enginyeria genètica, la tecnologia transgènica, la teràpia gènica, la preparació d'anticossos monoclonals i la seva modificació, i, més darrerament, mitjançant la contribució de l'anomenada biologia sintètica.

Des d'un altre punt de vista, les dades publicades anualment a "Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud" mostren la indiscutible rellevància dels fàrmacs de síntesi, encara ara al segle XXI. En cadascun dels anys del període 2001-2008, al voltant de trenta dels 35 principis actius de major consum (pel que fa a despesa) a Espanya han estat fàrmacs de síntesi o hemisíntesi: omeprazole, atorvastatina, paroxetina, simvastatina, olanzapina, amlodipina, ranitidina, budesonida, risperidona, clopidogrel, enalapril, alendronat, pantoprazole, venlafaxina, salmeterol, i risendronat són fàrmacs de síntesi que han ocupat les deu primeres posicions, molts d'ells de forma reiterada, quant a consum durant aquests anys.

I reflectint la impressionant capacitat que ha adquirit la síntesi orgànica com a ciència, un nombre considerable dels nous fàrmacs de síntesi són d'elevada complexitat estructural. Avui es poden preparar a nivell industrial, amb els exigents nivells de puresa requerits per la legislació vigent, fàrmacs d'estructura complexa, que incorporen diversos estereocentres, sovint en forma enantioselectiva un

dels dos possibles enantiòmers. I també es pot accedir a fàrmacs d'estructura extraordinàriament complexa obtinguts per hemisíntesi a partir de productes naturals. Dos casos paradigmàtics són els del paclitaxel i la trabectedina, el primer comercialitzat com a Taxol® i aprovat per la FDA l'any 1992 per al tractament de càncers de mama i d'ovari, i la segona comercialitzada el propassat 2008 amb el nom de Yondelis® per al tractament del sarcoma de teixit tou i diversos tipus de càncer. Ambdós presenten el problema de la seva escassetat, ja que el Taxol® s'aïlla de l'escorça del teix del Pacífic (*Taxus brevifolia*) i es requereix el sacrifici d'un arbre de 100 anys per extreure 300 mg de principi actiu, tot just la quantitat requerida per a una dosi d'un pacient de càncer. Això representa un greu problema de sostenibilitat. Al seu torn, la trabectedina s'aïlla del tunicat marí *Ecteinascidia turbinata*, els cultius del qual varen presentar molts problemes de reproductibilitat. La síntesi química ha donat la solució. Tot i que s'han descrit síntesis totals del Taxol® i de la trabectedina, aquestes són impracticables a nivell industrial per l'elevat nombre d'etapes i els baixos rendiments globals. Per exemple, l'única síntesi total de la trabectedina consta de cinquanta etapes i el rendiment global és només de l'ordre del 0,5 %. No obstant això, tant el Taxol® com la trabectedina s'obtenen actualment per hemisíntesi, el primer a partir de la 10-desacetilbacatina III, un producte que s'aïlla de les fulles del teix europeu (*Taxus baccata*), una font renovable que no representa cap amenaça d'extinció de l'espècie, mentre que la trabectedina s'obté a partir de la cianosafracina B, un antibiòtic d'origen bacterià que es fabrica a escala de quilogram per fermentació de *Pseudomonas fluorescens*. Encara que la seqüència sintètica per a la transformació de cianosafracina B en trabectedina consta del nombre gens menyspreable de 18 etapes, aquestes es poden dur a terme a escala industrial. Una seqüència sintètica d'aquestes característiques era impensable fa pocs anys.

L'exemple de la trabectedina porta a destacar que el mar s'està convertint en els darrers 15-20 anys en una font important de molècules bioactives i que els productes naturals d'origen marí, aïllats fonamentalment d'esponges, tunicats, mol·luscs o algues, estan assolint rellevància en el sector farmacèutic: l'1,8 % dels extractes marins mostren activitat en els assaigs *in vivo*, valor que es redueix fins al 0,4 % en els extractes terrestres. En l'actualitat, més de vint compostos d'origen marí es troben en fase de desenvolupament clínic i molts més es troben en fases avançades de la investigació

preclínica. Com en els casos de la trabectedina i del paclitaxel, molt probablement, la producció per síntesi química farà possible que en un futur proper nous productes naturals, o anàlegs modificats dels mateixos, puguin emprar-se com a fàrmacs per al tractament de malalties.

De fet, avui en dia, els productes naturals reben la consideració d'estructures privilegiades, ja que contenen unitats o fragments estructurals que, com a conseqüència de la seva capacitat d'interaccionar amb una gran varietat de dianes biològiques, sovint constitueixen el punt de partida per al disseny i la síntesi de compostos amb un gran ventall d'accions terapèutiques.

Quins són els reptes que té plantejats la síntesi orgànica als inicis del segle XXI? A hores d'ara, la química orgànica de síntesi, mitjançant la química combinatòria, ja ha donat resposta als reptes que plantegen els mètodes de cribratge massiu d'alt rendiment (*high throughput screening*), que permeten dur a terme de forma extraordinàriament ràpida una primera avaluació farmacològica d'un gran nombre de compostos, fins a diverses desenes de milers per dia, encaminada a la descoberta de nous caps de sèrie. Gràcies a la robòtica, la química combinatòria, ja sigui en dissolució en fase homogènia o, més productiva encara, en fase sòlida segons una tècnica descoberta a l'últim terç del proppassat segle XX, ha representat una important innovació tecnològica que aconsegueix rapidesa i quantitat, permetent la preparació de milers de compostos d'estructura relacionada en un període de temps en què la tecnologia convencional hauria permès preparar-ne només unes desenes. Constitueix una substancial millora quantitativa, encara que des del punt de vista qualitatiu, és a dir conceptualment, no ha aportat gaire a la síntesi orgànica. A més, les esperances dipositades en el tàndem química combinatòria-cribratge massiu d'alt rendiment no han estat encara satisfetes, ja que l'impacte d'aquestes noves metodologies en el descobriment de nous fàrmacs ha estat fins ara poc significatiu.

En canvi, potser amb menys anomenada en textos de divulgació, però amb una incidència tal que han revolucionat conceptualment el disseny sintètic i els paradigmes existents fins ara per a la formació d'enllaços carboni-carboni, que són l'essència de qualsevol procés de síntesi, s'han d'esmentar dues metodologies sintètiques

recentment introduïdes i que ja són avui d'utilització general: d'una banda, les reaccions d'acoblament creuat (*cross-coupling*) catalitzades per metalls de transició i, de l'altra, la metàtesi d'olefines, desenvolupada fonamentalment per Grubbs, que va rebre el premi Nobel de Química el passat any 2005. Tot això posa de manifest que als inicis del segle XXI encara es poden descobrir noves pautes de reactivitat d'àmplia aplicació i nous principis per controlar la selectivitat química.

No obstant això, molt probablement, el repte més rellevant que té plantejat avui la síntesi química és el del desenvolupament de processos nets i sostenibles (l'anomenada química verda), respectuosos amb el medi ambient, a poder ser en medi aquós, en presència de biocatalitzadors, amb elevada eficiència o economia atòmica, i reduint les emissions contaminants i els residus tòxics com per exemple determinats dissolvents orgànics o els perillosos catalitzadors metàl·lics. Els processos biosintètics que tenen lloc permanentment a la naturalesa ens mostren com és possible la síntesi química, fins i tot de molècules d'elevada complexitat estructural, amb un absolut control de l'estereoselectivitat, en processos enantioselectius que tenen lloc en condicions extraordinàriament suaus com són la temperatura ambient, el medi aquós, i el pH fisiològic. És evident que la química orgànica de síntesi encara ha d'evolucionar en profunditat i que resta molt camí per recórrer fins que l'home sigui capaç de planificar i dur a terme reaccions químiques amb la suavitat, netedat, i selectivitat que ho fa la naturalesa.

Un altre repte de rellevància és el de la síntesi enantioselectiva. Les dianes biològiques (receptors, enzims) són sempre quirals i, en conseqüència, no és sorprenent que interaccionin de manera diferent amb cadascun dels dos enantiòmers d'un fàrmac racèmic i que aquests puguin tenir activitats diferents. L'exemple senzill que només el guant de la mà dreta d'una parella de guants (seria un enantiòmer d'un fàrmac) s'acobli amb perfecció amb la mà dreta (seria el receptor o enzim) i que, en canvi, l'altre guant (el de la mà esquerra) no ho faci il·lustra clarament aquest concepte. Els enantiòmers poden presentar el mateix tipus d'activitat terapèutica però amb diferent intensitat o, fins i tot, un d'ells pot ser inactiu. També es poden diferenciar en el tipus d'activitat i en la seva toxicitat. Tot i que encara s'empren fàrmacs en forma racèmica amb finalitats terapèutiques, com a conseqüència de les cada vegada més estric-

tes normatives, la síntesi de fàrmacs quirals en forma enantiopura constitueix en l'actualitat un repte per a la indústria farmacèutica, en especial pel que implica de desenvolupament de nova metodologia. La creixent implantació de fàrmacs comercialitzats com a un únic enantiòmer es posa clarament de manifest si es compara el nombre de noves entitats moleculars quirals que la Food and Drug Administration (FDA) va aprovar en forma racèmica o bé en forma d'un únic enantiòmer durant el període 1991-2002. El percentatge de fàrmacs aprovats com a racemats del total de fàrmacs aprovats durant el sexenni 1991-1996 va ser del 20%, xifra que es va reduir dràsticament fins al 6% durant el sexenni següent, 1997-2002. En clar contrast amb això, el percentatge de fàrmacs comercialitzats en forma enantiopura es va mantenir al voltant del 40-45% del total de fàrmacs autoritzats per any fins l'any 2000 i va augmentar espectacularment fins al 50-60% als anys 2001-2002, anys en què no es va autoritzar cap fàrmac en forma racèmica.

Un altre aspecte a destacar és que la síntesi de fàrmacs no només es du a terme a escala de laboratori. La producció de fàrmacs per a la seva comercialització requereix l'escalat de la síntesi, primer a planta pilot i finalment per a la producció industrial, amb els reptes i problemes que això comporta. Un ampli ventall de disciplines tals com la química i l'enginyeria de processos i la química analítica, així com altres aspectes diferents de la síntesi química pròpiament dita, com els relatius al polimorfisme, a les normatives de seguretat i mediambientals, o a les qüestions de propietat intel·lectual, acompanyen l'activitat sintètica durant tot aquest recorregut, abans que la tecnologia farmacèutica doni el pas final per convertir el fàrmac en medicament.

M'he referit reiteradament als nous fàrmacs de síntesi i a la síntesi de noves entitats moleculars, i també a la modificació de productes naturals per obtenir nous productes per hemisíntesi. Però, en relació a la síntesi de fàrmacs, hi ha una altra activitat que cal esmentar i que també ofereix nombroses possibilitats per a la innovació tecnològica: la síntesi de principis actius farmacèutics ja coneguts. D'una banda, posant a punt i millorant vies de síntesi descrites amb anterioritat per a fàrmacs que han esgotat el període de vigència de la patent inicial. De l'altra, com a conseqüència de la legislació espanyola sobre patents de productes farmacèutics, que fins fa poc permetia les patents de procediment d'obtenció a diferència d'altres

països en els quals només existia la patent de producte, desenvolupant noves vies de síntesi que no infringeixin patents vigents. La síntesi de genèrics constitueix avui una activitat important, tant per la quantitat de recursos humans involucrats com per la seva repercussió econòmica en la indústria, en particular al nostre país, amb una elevada concentració d'indústria farmacèutica i de química fina. Un producte químic fi es defineix per les seves característiques de puresa, les rigoroses especificacions de la seva composició i el seu alt valor afegit. Aquesta característica li ve donada per l'alta despesa requerida en recerca i desenvolupament per a la seva preparació, a la relativament baixa producció, a la sofisticació de les instal·lacions de fabricació, i a la qualificació i nombre elevat del personal necessari per a la seva síntesi.

Crec que les reflexions que he expressat al llarg de tot el discurs permeten concloure que els fàrmacs de síntesi i, en conseqüència, la síntesi de fàrmacs continuen tenint plena vigència a inicis del segle XXI. Sense ser massa agosarats, crec que podem donar una resposta afirmativa, almenys pel que fa a la primera meitat del segle XXI, a la qüestió de si la síntesi química continuarà sent o no una eina fonamental i decisiva per a la producció de fàrmacs.

Voldria acabar amb un apunt final sobre l'ensenyament de la síntesi de fàrmacs i, en conseqüència, de la síntesi orgànica a la llicenciatura, o grau en la nova denominació segons l'Espai Europeu d'Educació Superior, de Farmàcia.

La síntesi de fàrmacs es va introduir a la llicenciatura de Farmàcia en el pla d'estudis de 1973, ja fa més de trenta-cinc anys, formant part dels continguts de l'assignatura obligatòria anual Química Farmacèutica, els quals inclouen el disseny, la síntesi i l'anàlisi de fàrmacs. La situació es mantingué en el pla d'estudis de l'any 1992, i es modificà lleugerament deu anys més tard, amb el pla de l'any 2002, per adaptar-se a la nova organització semestral de l'ensenyament. La Química Farmacèutica es va desglossar aleshores en dues assignatures semestral, amb caràcter troncal, una d'elles amb el nom de la pròpia Química Farmacèutica i l'altre amb el nom Síntesi de Fàrmacs. Durant tots aquests anys, la formació que s'oferí a l'estudiant en l'àmbit de la síntesi de fàrmacs es complementava amb una assignatura optativa de denominació Síntesi Orgànica o bé, segons el pla, Síntesi Orgànica i de Fàrmacs. Al nou pla d'estu-

dis que ha entrat en vigència aquest curs acadèmic amb motiu de l'adaptació a l'Espai Europeu d'Educació Superior es mantenen les dues assignatures semestrals obligatòries, encara que amb els noms Química Farmacèutica I i Química Farmacèutica II, ja que la Facultat, incomprensiblement des del meu punt de vista, no va trobar adequada la denominació Síntesi de Fàrmacs per a una assignatura obligatòria. No obstant això, en la primera d'aquestes assignatures es continuaran impartint continguts que proporcionin als estudiants uns fonaments i uns coneixements bàsics en relació a la síntesi de fàrmacs, tal com determina l'Ordre Ministerial CIN/2137/2008, de 3 de juliol (BOE 19 de juliol), per la qual s'estableixen els requisits per la verificació dels títols universitaris oficials que habiliten per a l'exercici de la professió de Farmacèutic. Segons l'esmentada Ordre Ministerial, una de les competències que els estudiants han d'adquirir és la de *“identificar, diseñar, obtener, analizar, controlar y producir fármacos y medicamentos, así como otros productos y materias primas de interés sanitario de uso humano o veterinario”*, competències que es reiteren més endavant, dins del mòdul de Química, de la següent manera: *“identificar, diseñar, obtener, analizar y producir principios activos, fármacos y otros productos y materiales de interés sanitario.”*

Si el farmacèutic ha de ser l'especialista en el camp dels fàrmacs i dels medicaments, sembla evident que la seva formació, sigui quina sigui la seva futura orientació professional, ha d'incloure uns coneixements introductoris en relació a la síntesi de fàrmacs i, en conseqüència, a la síntesi química. No es tracta de formar especialistes en aquest camp, que ja ho podran ser, si ho desitgen, cursant assignatures optatives més especialitzades o bé a través d'un màster o un doctorat. El farmacèutic, en particular en l'àmbit de la indústria, ha d'estar capacitat per entendre i interpretar el llenguatge de la síntesi química i conèixer les metodologies bàsiques i els principis i conceptes fonamentals de la síntesi orgànica, independentment de si la seva activitat està centrada o no en aquest camp. Només amb aquests coneixements podrà dur a terme activitats tant diverses com interpretar patents de productes farmacèutics i valorar els riscos d'infraacció, o bé, en col·laboració amb químics analítics, trobar una explicació química a la formació de subproductes, és a dir impureses, en processos sintètics, i potser suggerir com minimitzar-los. Només amb aquests coneixements podrà interaccionar i establir un diàleg profitós en equips formats per especialistes en les diferents

ciències farmacèutiques, com la química, la bioquímica, la farmacologia, la toxicologia, la microbiologia, i la tecnologia farmacèutica. En aquest context, la formació multidisciplinària del farmacèutic constitueix un valor afegit i el situa en posició privilegiada enfront d'altres professionals.

La formació de professionals altament qualificats per a la indústria farmacèutica constitueix un repte per a les Facultats de Farmàcia, en especial aquí a Catalunya atesa la tradició i rellevància d'aquest sector industrial al nostre país. La impartició d'un grau de Química i Tecnologia Farmacèutiques on s'incidís fonamentalment en les vessants industrials de l'activitat farmacèutica, similar a l'existent amb aquest mateix nom des de fa anys en altres països europeus, però que aquí la Facultat no es decideix endegar, no només representaria un pas endavant en aquest sentit sinó que constituïria una aposta estratègica de futur.

Moltes gràcies per la seva atenció.

BIBLIOGRAFIA

- E. Raviña, "Medicamentos. Un viaje a lo largo de la evaluación histórica del descubrimiento de fármacos", Vols. 1 i 2, Universidad de Santiago de Compostela, 2008.
- A. Delgado, C. Minguillón, J. Joglar, "Introducción a la Síntesis de Fármacos", Editorial Síntesis, 2002.
- J. A. Galbis, "Panorama Actual de la Química Farmacéutica", Universidad de Sevilla, 2000.

- D. Gracia, G. Folch, A. Albarracín, E. Arquiola, L. Montiel, J. L. Paset, J. Puerto, P. Laín, “Historia del medicamento”, Doyma, 1984.
- J. Esteva, “Historia de la Farmacia. Los medicamentos, la riqueza y el bienestar”, Editorial Masson, 2005.
- “Evolución de los nuevos medicamentos comercializados en España (1980-2004)”, *Panorama Actual Med.*, 2005, 29, 503-510.
- B. Hughes, “2007 FDA drug approvals: a year of flux”, *Nature Reviews: Drug Discovery*, 2008, 7, 107-109.
- B. Hughes, “2008 FDA drug approvals”, *Nature Reviews: Drug Discovery*, 2009, 8, 93-96.
- M. T. Cuesta, M. Martínez de la Gándara, M. Martínez Vallejo, “Nuevos principios activos: Revisión 2002”, *Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud*, 2003, 27, 57-75.
- “Nuevos principios activos: Revisión 2003”, *Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud*, 2004, 28, 12-27.
- “Nuevos principios activos: Revisión 2004”, *Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud*, 2005, 29, 12-27.
- “Nuevos medicamentos en España en 2004”, *Panorama Actual Med.*, 2005, 29, 3-27.
- “Nuevos medicamentos en 2005”, *Panorama Actual Med.*, 2006, 30, 3-25.
- “Nuevos principios activos. Revisión 2005”, *Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud*, 2006, 30, 19-22.
- “Nuevos medicamentos en 2006”, *Panorama Actual Med.*, 2007, 31, 4-20.
- “Nuevos principios activos: Revisión 2006”, *Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud*, 2007, 31, 17-30.

- “Nuevos medicamentos en 2007”, *Panorama Actual Med.*, 2008, 32, 3-23.
- “Nuevos principios activos: Revisión 2007”, *Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud*, 2008, 32, 17-25.
- “Nuevos principios activos autorizados en España durante 2008”, *Panorama Actual Med.*, 2008, 32, 1275-1278.
- “Nuevos medicamentos en 2008”, *Panorama Actual Med.*, 2009, 33, 3-23.
- J. Li, K. K.-C. Liu, “Synthetic Approaches to the 2002 New Drugs”, *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 2004, 4, 207-233.
- K. K.-C. Liu, J. Li, S. Sakya, “Synthetic Approaches to the 2003 New Drugs”, *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 2004, 4, 1105-1125.
- J. Li, K. K.-C. Liu, S. Sakya, “Synthetic Approaches to the 2004 New Drugs”, *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 2005, 5, 1133-1144.
- S. M. Sakya, J. Li, K. K.-C. Liu, “Synthetic Approaches to the 2005 New Drugs”, *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 2007, 7, 429-450.
- K. K.-C. Liu, S. M. Sakya, J. Li, “Synthetic Approaches to the 2006 New Drugs”, *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 2007, 7, 1255-1269.
- K. K.-C. Liu, S. M. Sakya, C. J. O’Donnell, J. Li, “Synthetic Approaches to the 2007 New Drugs”, *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 2008, 8, 1526-1548.
- “Grupos terapéuticos y Principios activos de mayor consumo en el Sistema Nacional de Salud durante 2001”, *Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud*, 2002, 26, 78-83.
- “Grupos terapéuticos y Principios activos de mayor consumo en el Sistema Nacional de Salud durante 2002”, *Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud*, 2004, 28, 50-53.

- “Grupos terapéuticos y Principios activos de mayor consumo en el Sistema Nacional de Salud durante 2003”, *Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud*, 2004, 28, 121-124.
- “Grupos terapéuticos y Principios activos de mayor consumo en el Sistema Nacional de Salud durante 2004”, *Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud*, 2005, 29, 49-53.
- “Subgrupos ATC y Principios activos de mayor consumo en el Sistema Nacional de Salud en 2005”, *Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud*, 2006, 30, 42-49.
- “Principios activos de mayor consumo en el Sistema Nacional de Salud en 2006”, *Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud*, 2007, 31, 103-104.
- “Principios activos de mayor consumo en el Sistema Nacional de Salud en 2007”, *Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud*, 2008, 32, 99-100.
- J. C. Jiménez, M. Marfil, A. M. Francesch, C. Cuevas, M. Alvarez, F. Albericio, “Productos naturales de origen marino”, *Investigación y Ciencia*, 2007, 75-83.
- J. Rodríguez, “Mirando a Nuestro Entorno. Productos Naturales de Origen Marino, una Perspectiva en el Descubrimiento de Nuevos Fármacos”, *An. Quím.*, 2003, 5-13.
- D. J. Newman, G. M. Cragg, K. M. Snader, “The influence of natural products upon drug discovery”, *Nat. Prod. Rep.*, 2000, 17, 215-234.
- A. Monge, M. Chorghade, P. W. Erhardt, C. R. Ganellin, N. Koga, P. Lindberg, T. J. Perun, J. G. Topliss, B. K. Trivedi, C. G. Wermuth, “La Química Farmacéutica en el desarrollo de los pueblos, biodiversidad y productos naturales”, *An. Quím.*, 2001, 26-31.
- D. J. Newman, G. M. Cragg, K. M. Snader, “Natural Products as Sources of New Drugs over the Period 1981-2002”, *J. Nat. Prod.*, 2003, 66, 1022-1037.

- L. F. Tietze, H. P. Bell, S. Chandrasekhar, "Natural Product Hybrids as New Leads for Drug Discovery", *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2003, 42, 3996-4028.
- M. S. Butler, "The Role of Natural Product Chemistry in Drug Discovery", *J. Nat. Prod.* 2004, 67, 2141-2153.
- J. G. Lombardino, J. A. Lowe III, "The role of the medicinal chemist in drug discovery-then and now", *Nature Reviews: Drug Discovery*, 2004, 3, 853-862.
- F. E. Koehn, G. T. Carter, "The evolving role of natural products in drug discovery", *Nature Reviews: Drug Discovery*, 2005, 4, 206-220.
- D. J. Newman, G. M. Cragg, "Natural Products as Sources of New Drugs over the Last 25 Years", *J. Nat. Prod.*, 2007, 70, 461-477.
- D. J. Newman, "Natural Products as Leads to Potential Drugs: An Old Process or the New Hope for Drug Discovery", *J. Med. Chem.*, 2008, 51, 2589-2599.
- D. A. Horton, G. T. Bourne, M. L. Smythe, "The Combinatorial Synthesis of Bicyclic Privileged Structures or Privileged Substructures", *Chem. Rev.*, 2003, 103, 893-930.
- P. T. Anastas, M. M. Kirchhoff, "Origins, Current Status, and Future Challenges of Green Chemistry", *Acc. Chem. Res.*, 2002, 35, 686-694.
- R. Mestres, "Hacia la calidad ambiental a través de la química", *An. Quím.*, 2003, 58-65.
- "Aqueous-Phase Organometallic Catalysis", B. Cornils, W. A. Herrmann, Eds., Wiley, 2004.
- "Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions", 2nd edition, vols 1 i 2, A. de Meijere, F. Diederich. Eds., Wiley, 2004.
- "Handbook of Metathesis", vols. 1, 2 i 3, R. H. Grubbs, Ed., Wiley, 2003.
- S. C. Stinson, "Chiral Drugs", *Chem. Eng. News*, 2000, 78, 55-78.

- S. C. Stinson, "Chiral Chemistry", *Chem. Eng. News*, 2001, 79, 45-57.
- N. Toyooka, H. Remoto, "Application of chiral building blocks to the synthesis of drugs", *Drugs of the Future*, 2002, 27, 143-158.
- M. Breuer, K. Ditrich, T. Habicher, B. Hauer, M. Kebeler, R. Stürmer, T. Zelinski, "Industrial Methods for the Production of Optically Active Intermediates", *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2004, 43, 788-824.
- H. Caner, E. Groner, L. Levy, I. Agranat, "Trends in the development of chiral drugs", *Drug Discov. Today*, 2004, 9, 105-110.
- V. Farina, J. T. Reeves, C. H. Senanayake, J. J. Song, "Asymmetric Synthesis of Active Pharmaceutical Ingredients", *Chem. Rev.*, 2006, 106, 2734-2793.
- H.-J. Federsel, "Chemical Process Research and Development in the 21st Century: Challenges, Strategies, and Solutions from a Pharmaceutical Industry Perspective", *Acc. Chem. Res.*, 2009, 42, 671-680.
- M. MacCoss, T. A. Baillie, "Organic Chemistry in Drug Discovery", *Science*, 2004, 303, 1810-1812.
- M. A. Lindsay, "Finding new drug targets in the 21st century", *Drug Discov. Today*, 2005, 10, 1683-1687.
- R. S. Vardanyan, V. J. Hruby, "Synthesis of Essential Drugs", Elsevier, 2006.
- D. Lednicer, "Strategies for Organic Drug Synthesis and Design", Wiley, 2009.
- P. Krosggaard-Larsen, R. Pellicciari, N. De Souza, H. Timmerman, D. J. Triggle, C. A. A. van Boeckel, J. Wasley, "Medicinal Chemistry Education: What Is Needed and Where Is It Going?", *Drug Dev. Res.*, 2006, 66, 1-8.

DISCURS DE CONTESTACIÓ

A càrrec de l'Acadèmic Numerari
Molt Il·lustre Dr. Josep Oriol Valls Planells

**Excm. Sr. President de la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya,
Molt Il·lustres Senyores i Senyors Acadèmics,
Senyores i Senyors,**

En primer lloc voldria agrair a la Junta de Govern de la Reial Acadèmia la deferència que ha tingut amb mi per encarregar-me la contestació del Discurs del Molt Il·ltre. Dr. Joan Bosch. És per a mi un gran honor i satisfacció procedir a la presentació i respondre al discurs de tan il·lustre professor.

El Dr. Joan Bosch va néixer a Barcelona el 2 de febrer de 1947. Es va llicenciar en Ciències Químiques a la Universitat de Barcelona l'any 1969. Ben aviat es va despertar en ell l'afecció per la Química Orgànica, en gran part degut a l'admiració que sentia pel seu mestre, el Professor Ricardo Granados. La seva tasca investigadora es va iniciar en el seu Departament de Química Orgànica de la Facultat de Químiques de la Universitat de Barcelona en la síntesi d'aminofurans, sota la supervisió del Dr. Ramon Carreras. L'any 1973 va obtenir el grau de Doctor amb la màxima qualificació d'Excel·lent "*cum laude*".

Cal esmentar que a principis del anys setanta del segle passat la investigació en Espanya era força precària. El fet de disposar de fonts de recursos molt pobres, un accés limitat a equipaments científics i, sobre tot, la falta de tradició convertien la recerca en una tasca desenscisadora. No obstant això, la personalitat entusiasta i obstinada del Dr. Bosch el van empènyer a seguir la carrera científica.

La seva carrera acadèmica va tenir un punt àlgid quan el 1975 va accedir a una plaça de Professor Agregat de Química Orgànica de la Facultat de Farmàcia de la Universitat de Barcelona. El 1981 va obtenir la càtedra de Química Orgànica de la Facultat de Farmàcia de la Universitat de València on hi va ser solament un any acadèmic, retornant al curs següent, com a catedràtic, a la Facultat de Farmàcia de la Universitat de Barcelona, on hi continua des de llavors.

Sempre disposat a assumir responsabilitats acadèmiques ha estat Vice-Degà, des de 1983 a 1986; Degà, des de 1986 a 1992; Director del Departament de Farmacologia i Química Terapèutica, des de 1992 a 1998; i és, actualment, Cap de la Unitat de Química Orgànica de l'esmentat Departament. El seu esforç ha estat cabdal en portar aquesta unitat a una posició altament competitiva en el món de la Química Orgànica. A més, en l'actualitat el Dr. Bosch és Vicepresident del Claustre de Doctors de la Universitat de Barcelona.

La recerca del Dr. Joan Bosch ha estat centrada en el camp de la síntesi orgànica, en particular d'alcaloides i altres compostos nitrogenats bioactius. A la dècada dels setanta i inicis dels vuitanta va fixar el seu interès en la síntesi d'anàlegs de benzomorfans, compostos com la pentazocina o la metazocina d'interès per les seves propietats com a analgèsics i dissenyats com a simplificació de la molècula de la morfina i dels morfinans amb l'objectiu d'obtenir analgèsics potents sense els efectes indesitjables d'aquests. Aquests treballs, que donaren lloc a un bon nombre de patents, representaren l'inici d'una activitat que, com detallaré més endavant, ha esdevingut habitual en la seva recerca: la col·laboració amb la indústria quimicofarmacèutica.

Va atraure la seva atenció el fet de que el nucli del 2-azabicyclo[3.3.1]nonà és una estructura comuna tan dels analgèsics relacionats amb la morfina com dels alcaloides indòlics del grup de la estricnina, la qual cosa el va portar a la fascinant àrea de la síntesi total d'alcaloides. En aquest context es va involucrar en el desenvolupament de noves metodologies i estratègies de síntesi que fossin de caràcter general, i en la seva aplicació a la síntesi total d'alcaloides indòlics. Durant aquesta recerca va explorar la reactivitat d'heterocicles nitrogenats tals com l'indole i la piridina. Cal fer especial menció a la preparació de nous organometàl·lics indòlics, tals com els 3-litioindoles i els halurs d'indolil-zinc, i la utilització de sals de piridini com a materials de partida i de dihidropiridines com a intermedis sintètics versàtils per a la síntesi d'alcaloides indòlics complexos. Cal esmentar, també, que va desenvolupar estratègies biomimètiques, que imitaven les etapes claus de la biosíntesi dels alcaloides.

Com a resultat d'aquests estudis va completar la síntesi total o formal, en molts casos per vàries rutes alternatives, de més de quaranta alcaloides indòlics, tan en forma racèmica com enantiopura, pertanyents a diferents tipus estructurals, tals com alcaloides *Strychnos*, alcaloides del grup uleïna, del grup de la ervitsina-ervatamina, alcaloides indolopiridínic i indoloquinolizidínic, alcaloides del tipus

mavacurina, i altres. Potser la més destacada de totes aquestes fites ha estat la síntesi total enantioselectiva de la (-)-estricnina, una molècula heptacíclica que per la seva complexitat sempre ha fascinat als químics orgànics.

Durant els anys posteriors, el Dr. Joan Bosch ha explorat el potencial dels lactams derivats d'aminoalcohols com a inductors quirals per a la síntesi enantioselectiva d'alcaloides i fàrmacs que contenen un nucli de piperidina a la seva estructura. En aquest terreny, investigacions recents inclouen la síntesi de nombrosos alcaloides, així com del fàrmac antidepressiu (-)-paroxetina i el fàrmac antipsicòtic preclamol [(-)-3-PPP]. Aquests estudis han obert una metodologia general i pràctica per a la síntesi de piperidines enantiopures amb pràcticament qualsevol patró de substitució.

D'altra banda, pel que fa a la recerca aplicada, ha aportat la seva expertesa en el camp de la síntesi orgànica col·laborant amb grups de recerca d'altres àmbits en projectes multidisciplinaris en el camp de la Biomedicina. En aquest sentit ha participat en projectes finançats per la Fundació la Marató de TV3 en les convocatòries sobre diabetis i altres malalties metabòliques i sobre malalties inflamatòries intestinals. En l'actualitat participa en un projecte, amb grups de diversos països europeus, sintetitzant potencials inhibidors del receptor tirosina quinasa Met, de possible aplicació en teràpia anticàncer.

Tot aquest treball ha estat publicat en més de 270 publicacions científiques, la major part de les quals en revistes d'alt nivell en el camp de la química.

El seu interès en mantenir estretes relacions amb empreses quimicofarmacèutiques ha estat constant al llarg de la seva carrera, resultant en molts projectes de recerca de col·laboració indústria-universitat que han portat a la síntesi de nous compostos amb activitat terapèutica o al desenvolupament de noves rutes de síntesi de medicaments.

Dins d'aquest context cal esmentar la creació i direcció de SINTEFARMA, Centre de Recerca i Desenvolupament en Síntesi Orgànica per a la Indústria Quimicofarmacèutica, orientat a col·laborar amb les empreses, portant a terme projectes de recerca aplicada i d'innovació tecnològica del seu interès. SINTEFARMA està integrat en TECNIO, la marca que ha creat ACCIÓ, agència adscrita al Departament d'Innovació, Universitats i Empresa de la Generalitat de Catalunya, que aglutina l'oferta tecnològica catalana per a fomentar la competitivitat de les empreses. SINTEFARMA vol ser

percebut per la comunitat universitària i científica, i per la indústria quimicofarmacèutica com un centre de formació i d'R+D+i en síntesi orgànica de referència en el marc de la Unió Europea. La seva gestió està avalada pel compliment del Sistema de Qualitat adaptat a la norma ISO 9001/2008 acreditat per ACCIÓ.

El Dr. Joan Bosch ha dirigit o codirigit 39 tesis doctorals i ha contribuït decisivament a la promoció de nombrosos investigadors, molts dels quals estan integrats en els equips de recerca d'empreses farmacèutiques.

En reconeixement de la seva trajectòria científica, l'any 2002 va ser guardonat amb la prestigiosa "Distinció per la Promoció de la Recerca Universitària" de la Generalitat de Catalunya.

Des del punt de vista familiar el Dr. Bosch es troba, també, rodejat d'una atmosfera científica. La seva esposa, M. Carme Fusté, és Professora de Microbiologia a la Facultat de Farmàcia de la Universitat de Barcelona, i està especialitzada en genètica bacteriana. La seva filla Elena, biòloga, és Professora Agregada de Genètica Humana a la Universitat Pompeu Fabra, i el seu fill Joan és Doctor en Farmàcia i llicenciat en Ciència i Tecnologia dels Aliments, havent desenvolupat la seva tesi doctoral sobre els compostos volàtils dels caves catalans. Direm també que és un avi feliç de tres nets, dos nens de la seva filla Elena i una nena d'en Joan.

En el seu discurs, el Dr. Joan Bosch ens ha fet un resum del desenvolupament del medicament des dels seus orígens fins als nostres dies, fent especial esment en l'aportació de la síntesi orgànica a aquest desenvolupament. El lema de la nostra Acadèmia diu "*supplendum est per artem in quod natura non fuerit*", és a dir, complementant amb la nostra art allò que no ens dona la natura. La síntesi orgànica complementa el que trobem a la natura, permetent obtenir en el laboratori fàrmacs que la natura no pot donar en prou quantitat o bé, com en el cas de les modernes penicil·lines, nous derivats semisintètics de major activitat, menor toxicitat o amb una millor biodisponibilitat a partir d'un nucli natural de l'àcid 6-aminopenicil·lànic. Els nuclis per a la hemisíntesi es poden obtenir, com en el cas esmentat de les penicil·lines, dels productes de la fermentació microbiana, però també, com ens ha mostrat el Dr. Bosch, de nombroses plantes, sobretot d'origen marí. El mar s'ha mostrat com una font inescotable d'aquest tipus de productes.

La síntesi orgànica també ha permès l'obtenció de fàrmacs absolutament nous. En base als estudis de SAR (Relacions entre estructura i activitat) i, més modernament, els de modelització molecular,

s'han buscat estructures moleculars que tinguin una determinada activitat farmacològica i, llavors, ha calgut sintetitzar un gran nombre de compostos relacionats amb aquesta estructura per, després d'un ampli "screening" farmacològic i toxicològic, seleccionar una nova molècula amb millors propietats terapèutiques que les que es feien servir fins al moment. La síntesi orgànica ha estat, doncs, la base per a poder arribar a obtenir cada vegada fàrmacs més actius i més ben tolerats.

També és cert que, tal com ens ha mostrat també el Dr. Bosch en el seu discurs, en els darrers anys, el nombre de noves molècules que tinguin millors propietats que les conegudes ha disminuït, fins al punt que els esforços i cost que cal fer no compensen, en molts casos, el resultat obtingut. Fins i tot es diu que moltes de les noves molècules posades al mercat els darrers anys no representen cap avantatge sobre les ja existents. Són les que s'anomenen "*me too*" (jo també), volent significar que s'han creat per part d'un laboratori que desitja tenir un fàrmac dins d'un determinat grup sense que sigui molt millor que els altres d'ús ja consolidat.

Per altre banda, tal com ens ha mostrat molt bé el Dr. Bosch en el seu discurs, en els darrers anys s'ha pogut comprovar la importància de la quiralitat en els fàrmacs; com els diferents enantiòmers òptics de la mateixa molècula poden tenir una activitat farmacològica ben diferent. Tal és el cas, ben conegut, del dextrometorfà d'efecte antitussígen o el levometorfà narcòtic potent, o el de la fluoxetina, que en la seva forma dextro actua, preferentment, com antidepressiu, mentre que en forma levo es mostra com un potent antimigranyós. A part d'això, la forma enantiòmera pura és, en molts casos, més activa o menys tòxica que la racèmica.

Hem pogut veure que un gran avenç de la moderna síntesi orgànica és la capacitat d'obtenir compostos de manera enantioselectiva mitjançant reaccions estereoespecífiques, és a dir, la capacitat del mètode de síntesis d'obtenir, selectivament, un sol dels isòmers òptics dextro o levo, pràcticament pur. Tal com se'ns ha dit, això ha fet que avui la major part dels nous medicaments que s'enregistren a l'Agència Espanyola o a l'Europa del Medicament no siguin racèmics de variable activitat terapèutica sinó isòmers purs d'activitat molt més ben definida.

També ens ha parlat el Dr. Joan Bosch en el seu discurs de la importància de trobar nous mètodes de síntesi per a molècules ja existents, com és el cas dels genèrics. Els genèrics són fàrmacs de provada activitat, dels quals ja ha vençut la seva patent. Avui repre-

senten un important percentatge de la prescripció i el seu avenç és imparable, tot i que en els seus orígens algunes veus havien previst que no prosperarien en la nostra terra. Per fer viable la producció de genèrics cal investigar nous mètodes de síntesi cada cop més eficaços i que no contravinguin la patent de procediment original.

Finalment el Dr. Bosch ens ha fet unes reflexions sobre l'ensenyament de la síntesi de fàrmacs en els estudis de Farmàcia. Avui sembla que la vessant assistencial ha de ser la única important en l'ensenyament de la carrera, oblidant que, sense restar importància a totes les activitats que exerceix el farmacèutic, la seva essència és la de preparador de medicaments. Per això considerem que en els plans d'estudis de Farmàcia han de continuar pesant les assignatures de la vessant fisico-química. Sobretot tenint en compte que, tal com fa notar el Dr. Bosch, aquí a Catalunya la indústria farmacèutica té una importància capdavantera. Aquí hi ha, també, importants empreses de síntesi de fàrmacs. El farmacèutic, com especialista en medicaments no pot ignorar aquesta parcel·la de la ciència i ha de tenir uns coneixements mínims sobre la síntesi de fàrmacs com a base d'altres disciplines i per si calgués ampliar la seva formació en aquest tema.

Acabaré aquestes breus paraules de contestació felicitant al Dr. Joan Bosch pel seu discurs i per la seva incorporació a la nostra Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya i, d'acord amb allò que estableixen els seus estatuts, pregaré a l'Excel·lentíssim Sr. President que procedeixi a l'entrega solemne de la medalla i el títol que l'acrediten com a Acadèmic numerari d'aquesta corporació amb el convenciment de que en tot moment sabrà fer honor a la distinció que se li atorga.

Moltes gràcies