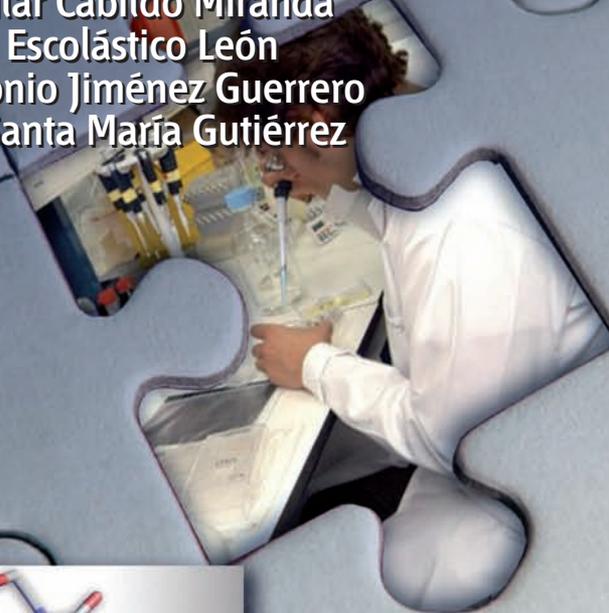
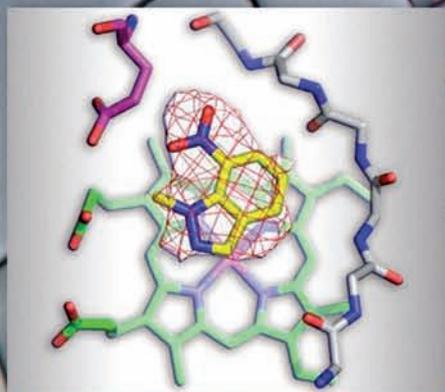
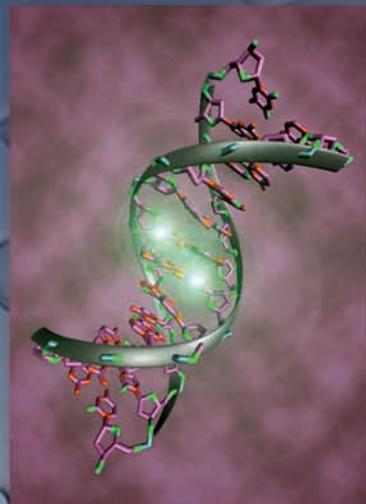


UNED cuadernos

Fármacos y Medicamentos

Rosa M.^a Claramunt Vallespí
M.^a del Pilar Cabildo Miranda
Consuelo Escolástico León
José Antonio Jiménez Guerrero
Dolores Santa María Gutiérrez



Rosa María Claramunt Vallespí
María Pilar Cabildo Miranda
Consuelo Escolástico León
José Antonio Jiménez Guerrero
Dolores Santa María Gutiérrez

FÁRMACOS Y MEDICAMENTOS

UNIVERSIDAD NACIONAL DE EDUCACIÓN A DISTANCIA

FÁRMACOS Y MEDICAMENTOS

Quedan rigurosamente prohibidas, sin la autorización escrita de los titulares del Copyright, bajo las sanciones establecidas en las leyes, la reproducción total o parcial de esta obra por cualquier medio o procedimiento, comprendidos la reprografía y el tratamiento informático, y la distribución de ejemplares de ella mediante alquiler o préstamos públicos.

© UNIVERSIDAD NACIONAL
DE EDUCACIÓN A DISTANCIA - Madrid, 2015

www.uned.es/publicaciones

© Rosa María Claramunt Vallespí, María Pilar Cabildo Miranda,
Consuelo Escolástico León, José Antonio Jiménez Guerrero
y Dolores Santa María Gutiérrez

ISBN electrónico: 978-84-362-7038-9

Edición digital: marzo de 2015

ÍNDICE

TEMA 1: Conceptos básicos y nomenclatura de fármacos <i>Dra. M.^a del Pilar Cabildo Miranda</i>	9
TEMA 2: Métodos de búsqueda y descubrimiento de fármacos <i>Dra. Rosa M^a Claramunt Vallespí</i>	35
TEMA 3: Relaciones cuantitativas estructura-actividad (QSAR) en el diseño de fármacos <i>Dra. Rosa M^a Claramunt Vallespí</i>	51
TEMA 4: Modelado molecular <i>Dra. Rosa M^a Claramunt Vallespí</i>	71
TEMA 5: Naturaleza de los receptores e interacciones fármaco-re- ceptor <i>Dra. Dolores Santa María Gutiérrez</i>	91
TEMA 6: Farmacocinética y metabolismo de los fármacos. Modula- ción <i>Dr. José Antonio Jiménez Guerrero</i>	113
TEMA 7: Inhibidores enzimáticos <i>Dra. M.^a del Pilar Cabildo Miranda</i>	133
TEMA 8: Inhibidores de la biosíntesis de la pared celular <i>Dra. M.^a del Pilar Cabildo Miranda</i>	155
TEMA 9: Fármacos que alteran el transporte a través de membranas celulares <i>Dr. José Antonio Jiménez Guerrero</i>	175

TEMA 10: Fármacos que actúan sobre receptores adrenérgicos, dopaminérgicos y serotoninérgicos <i>Dra. Consuelo Escolástico León</i>	195
TEMA 11: Fármacos que actúan sobre receptores de acetilcolina <i>Dra. Dolores Santa María Gutiérrez</i>	221
TEMA 12: Aminoácidos y péptidos como neurotransmisores <i>Dra. Consuelo Escolástico León</i>	243
TEMA 13: Histamina y sus receptores <i>Dra. Dolores Santa María Gutiérrez</i>	267
TEMA 14: Hormonas esteroideas y tiroideas <i>Dra. Consuelo Escolástico León</i>	287
TEMA 15: Fármacos que interaccionan con ácidos nucleicos <i>Dr. José Antonio Jiménez Guerrero</i>	311
BIBLIOGRAFÍA	329
ÍNDICE ALFABÉTICO DE TÉRMINOS	331

Tema 1

CONCEPTOS BÁSICOS Y NOMENCLATURA DE FÁRMACOS

ESQUEMA DE CONTENIDOS

- 1.1. Conceptos básicos
- 1.2. Nomenclatura de fármacos
- 1.3. Nombre químico sistemático
 - 1.3.1. Radicales alquilo, saturados e insaturados más comunes
 - 1.3.2. Grupos funcionales principales que dan desinencia al nombre
 - 1.3.3. Radicales con funciones heteroatómicas, aromáticas y heterocíclicas
 - 1.3.4. Nomenclatura de sistemas heterocíclicos
 - 1.3.5. Nomenclatura de bases, nucleósidos y nucleótidos
 - 1.3.6. Nomenclatura de esteroides
 - 1.3.7. Nomenclatura de aminoácidos
 - 1.3.8. Nomenclatura de compuestos fusionados
- 1.4. Ejemplos

1.1. CONCEPTOS BÁSICOS

El objetivo principal de este curso es tratar de combinar todas las técnicas posibles para llegar a entender de forma racional y coherente la estructura y el modo de acción de los fármacos más representativos hoy en día.

Fármaco, droga y medicamento

En primer lugar es importante distinguir entre fármaco y medicamento. Se define *fármaco* o principio activo como una sustancia pura, químicamente definida, extraída de fuentes naturales o sintetizada en el laboratorio, que posee acción biológica y que se puede aprovechar o no, por sus efectos terapéuticos.

En lengua castellana también se diferencia *droga* de fármaco, definiéndose ésta como cualquier materia prima de origen vegetal o animal, que contiene uno o varios principios activos y no ha sufrido manipulación, salvo para su conservación. En cuanto al *medicamento*, está constituido por uno o varios principios activos y excipientes, y se presenta bajo una «forma farmacéutica» (inyectables, comprimidos, etc.) y ha superado una serie de controles analíticos (composición química, pureza, etc.) y farmacológico-toxicológicos (actividad, efectos secundarios, etc.) antes de ser comercializado.

Comercialización

La comercialización de un medicamento puede darse bajo cuatro supuestos: como medicamento original, bajo licencia, copias, o especialidades farmacéuticas genéricas (EFG).

El *medicamento original* es aquel que ha sido registrado y comercializado por un laboratorio innovador que realizó en su momento los esfuerzos de investigación y desarrollo (I + D + I) necesarios para el descubrimiento de una determinada molécula para su posterior utilización en el diagnóstico o tratamiento de enfermedades, y se registra bajo una patente. Suele tener una duración de 10 años el derecho al monopolio absoluto.

Los *medicamentos bajo licencia* son medicamentos originales fabricados por laboratorios distintos de los que poseen los derechos de patente.

Las *copias* son medicamentos originales fabricados y comercializados por laboratorios, distintos de los que descubrieron y comercializaron inicialmente la molécula original, cuando no existe o está caducada la patente. Por tanto, son nuevas marcas de medicamentos, que pueden tener la misma composición, dosis, forma de presentación, etc. que la del medicamento del cual son copia.

Cuando estos productos copia se comercializan usando como marca el nombre del principio activo seguido por el nombre del laboratorio, estamos ante lo que se conoce como *falso genérico*.

Las *especialidades farmacéuticas genéricas* (EFG) o comúnmente *genéricos* son medicamentos con la misma eficacia terapéutica, seguridad y calidad que el original, y sus características principales son:

- tener igual composición cualitativa y cuantitativa en principio activo, y la misma forma farmacéutica que el medicamento original;
- ser igual de seguro y eficaz que el medicamento original;
- figurar en su etiquetado las siglas EFG, y
- ser su precio menor que el del medicamento original.

Sea cual sea la comercialización de un medicamento, tanto éste como el fármaco que contiene, han de identificarse mediante una nomenclatura que no de lugar a confusión (ver apartado 1.2).

Receptores

Un concepto importante es el de *receptor*, que se define como la fracción de un biopolímero (proteína, enzima, ácido nucleico, etc.) con el cual interacciona una molécula endógena o exógena para iniciar una respuesta biológica (ver tema 5). El sitio de unión entre un fármaco y el receptor se denomina *centro activo*.

Las interacciones de los fármacos con sus receptores son muy específicas, por lo que es frecuente que sólo una pequeña parte de la estructura del fármaco esté implicada en la interacción. A esta porción de la estructura del fármaco que interactúa con su diana farmacológica o receptor se la denomina *grupo farmacóforo*.

Cuando un fármaco interacciona con un receptor la respuesta va a depender de la *afinidad*, que indica la facilidad de unión entre el fármaco y el receptor y la fuerza de esa unión, y de la *actividad intrínseca* (α) del fármaco. No todos los fármacos van a tener una actividad intrínseca igual aunque tengan la misma afinidad por un receptor determinado. Según esta interpretación, los compuestos con actividad intrínseca 1 se denominan *agonistas* y los que tienen un valor 0 serán *antagonistas*, ya que estos últimos se unen al receptor pero bloquean la actividad del agonista.

Clasificación de fármacos

Ya que la actividad de la mayoría de los fármacos es consecuencia de una interacción específica entre el fármaco y su receptor se les denomina *fármacos estructuralmente específicos*, y cualquier cambio en su estructura puede producir compuestos inactivos o con actividad biológica diferente. Sólo en casos especiales la actividad se debe a otro tipo de fenómenos, hablándose entonces de *fármacos estructuralmente inespecíficos*, y su acción no está relacionada con su estructura, siendo minoritarios.

Otra forma de clasificación es la que está basada en la acción terapéutica de los fármacos sobre los diferentes órganos (sistema nervioso central, glándula tiroidea, etc.), síndromes patológicos (anticonvulsivos, antiepilépticos, etc.), etc., o por los efectos idénticos que provocan (antihipertensores, anestésicos locales, etc.).

También, en general, podemos distinguir entre *agentes quimioterápicos* y *farmacodinámicos*. Los primeros son los que se utilizan frente a microorganismos y parásitos y actúan interaccionando en procesos bioquímicos que alteran su ciclo vital, y los agentes farmacodinámicos se encargan de regular las funciones fisiológicas.

Aunque las clasificaciones anteriores siguen en uso, la forma más racional de clasificación de fármacos se hace en base a su *modo de acción*. En los siguientes temas se irán viendo diferentes fármacos agrupados por un factor común, que es su mecanismo de acción. Por tanto, se estudiarán inhibidores enzimáticos, inhibidores de la biosíntesis de la pared celular, fármacos que alteran el transporte a través de membranas, fármacos que interaccionan con ácidos nucleicos, etc.

Importancia de la administración, metabolismo y toxicidad de un fármaco (ADMET)

Al diseñar un fármaco no sólo se debe plantear como único objetivo el que tenga una buena *actividad*, sino también que posea *propiedades farmacocinéticas* que le permitan alcanzar el lugar requerido para su acción, y que su *toxicidad* sea mínima. Habrá, por tanto, que tener en cuenta factores tales como la administración, absorción, el transporte a través de membranas, su distribución y su excreción (ver tema 6).

Tampoco la actividad biológica de un fármaco da cuenta de su utilidad si no se relaciona con su grado de toxicidad. Por ello, hay que hablar de *índice terapéutico* que es la relación actividad/toxicidad.

La *toxicidad* puede ser la intrínseca del fármaco, la de sus metabolitos o ambas. Está íntimamente relacionada con la capacidad del fármaco para alcanzar selectivamente el lugar de acción, y si se logra dicha selectividad es posible la máxima eficacia terapéutica con la administración de dosis inferiores. Es la primitiva concepción de los fármacos como *projectiles mágicos*.

Factores toxicológicos, farmacocinéticos y galénicos pueden obstaculizar la utilidad práctica del fármaco. Por ello, a veces, antes de su administración se transforma, mediante manipulación de su estructura, convirtiéndole en un *profármaco*, el cual es inactivo, pero cuando alcanza el lugar donde se desea que actúe se transforma de nuevo en el fármaco. Se denomina también *fármaco latente*.

Desde que se administra un fármaco hasta que se excreta, éste va a sufrir, en mayor o menor grado, una serie de biotransformaciones que en su conjunto es lo que se denomina *metabolismo del fármaco*, y no es igual en todos los organismos.

El metabolismo es esencialmente un mecanismo de destoxicación aunque, en ciertos casos, la toxicidad de un fármaco pueda ser debida a la formación de determinados metabolitos. Así pues, es esencial el conocimiento y predicción del metabolismo de un fármaco. Con el proceso conjunto de metabolismo y excreción finaliza la acción del fármaco.

1.2. NOMENCLATURA DE FÁRMACOS

Los fármacos y los medicamentos han de identificarse y, a tal efecto, es importante comenzar por la nomenclatura de los fármacos. Hay, fundamentalmente cinco tipos de denominación:

- Código del fabricante
- Nombre comercial
- Denominación común internacional (DCI)
- Código Anatómico-Terapéutico-Químico (ATQ)
- Nombre químico sistemático (IUPAC)

El *código del fabricante* identifica el fármaco, por lo general en su etapa de fabricación. Por ejemplo, el STI571 es el Imatinib, un inhibidor de la tirosina quinasa, principio activo del medicamento comercializado como «Glivec».

El *nombre comercial* del medicamento que contiene un fármaco lo da la empresa que lo ha patentado. Un mismo medicamento puede presentarse con diferentes nombres comerciales. Por ejemplo, el ácido acetilsalicílico, o aspirina, está presente en preparados denominados Alka-Seltzer, Aspirin, Solprin, Actron, Veganin, etc. Algunos de ellos pueden contener otros fármacos como, por ejemplo, el Actron, el cual contiene paracetamol además de ácido acetilsalicílico.

La *denominación común internacional* o DCI se utiliza para designar principios activos aislados, e indica el parentesco entre sustancias que pertenecen a un mismo grupo farmacológico. Son propuestas por la OMS (Organización Mundial de la Salud), y es un nombre único para cada fármaco, más sencillo que el químico. Se pueden utilizar prefijos o sufijos y se muestran unos ejemplos representativos en la tabla 1.1. Así un nombre terminado en *-ciclina* corresponde a un agente del grupo de antibióticos conocidos como tetraciclinas, mientras que la terminación *-cilina* indica un antibiótico β -lactámico derivado del ácido 6-aminopenicilánico.

El método más útil de nomenclatura de los desarrollados hasta ahora es el código conocido como Anatómico-Terapéutico-Químico (ATC), que designa un código alfa-numérico atendiendo al grupo farmacológico, función fisiológica y estructura química. El sistema divide los fármacos en grupos anatómicos generales (Tabla 1.2), cada uno de los cuales se subdivide en grupos y subgrupos terapéuticos (Tabla 1.3) y finalmente se atiende a la estructura química.

Así, según el código ATC, el diazepam resulta ser el N05B A01:

N	Fármaco que actúa sobre el Sistema Nervioso Central
N05	Agente Psicoléptico
N05B	Tranquilizante
N05B A01	Diazepam (01 es el código del primer fármaco de la serie)

TABLA 1.1. DCI (prefijos y sufijos) de algunos de los principales grupos farmacológicos

-azepam	Grupo del diazepam
barb-	Derivados del ácido barbitúrico
-caína	Anestésicos locales
-ciclina	Antibióticos del grupo de la tetraciclina
-cilina	Antibióticos derivados del ác. 6-aminopenicilánico
-micina	Antibióticos producidos por Streptomyces
nal-	Antibióticos relacionados con la morfina
mito-	Antineoplásicos nucleotóxicos
nifur-	Derivados de 5-nitrofurano
-olol	Bloqueantes β -adrenérgicos del grupo del propanolol
prost-	Prostaglandinas
-quina	Derivados de la quinolina
sulfa-	Sulfonamidas quimioterápicas
-terol	Broncodilatadores derivados de la fenetilamina
-tidina	Antihistamínicos H ₂ del grupo de la cimetidina

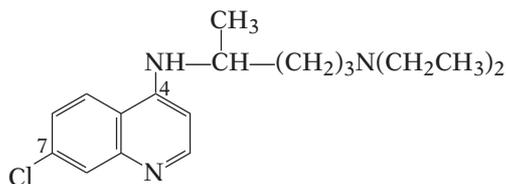
TABLA 1.2. Sistema ATC. Clasificación de fármacos por grupos anatómicos (relación incompleta)

Grupo	Descripción
A	Tracto digestivo y metabolismo
B	Sangre y órganos encargados que la producen
C	Sistema cardiovascular
D	Agentes dermatológicos
G	Sistema genitourinario y hormonas sexuales
L	Antineoplásicos y agentes inmunosupresores
M	Sistema muscular y esqueleto
N	Sistema nervioso central
P	Antiparasitarios
R	Sistema respiratorio
S	Órganos sensoriales

TABLA 1.3. Sistema ATC de nomenclatura de fármacos. Grupos terapéuticos correspondientes al grupo anatómico *sistema nervioso central* (incompleto)

Grupo	Descripción	Sub-grupo	Descripción
N01	Anestésicos	A B	Anestésicos generales Anestésicos locales
N02	Analgésicos	A B C	Analgésicos narcóticos Analgésicos no narcóticos Agentes antimigraña
N03	Antiepilépticos	A	Antiepilépticos
N04	Antiparkinsonianos	A	Antiparkinsonianos
N05	Psicolépticos	A B C	Neurolépticos Tranquilizantes Hipnóticos y sedantes
N06	Psicoanalépticos	A B	Antidepresivos Psicoestimulantes

Dado que un fármaco es un compuesto químico, el *nombre químico sistemático* es el que lo va a identificar correctamente sin ninguna confusión. Por ejemplo:



N'-(7-cloroquinolin-4-il)-*N,N*-dietil-pentano-1,4-diamina

FIGURA 1.1. Estructura de la clorazepina

En el apartado siguiente se verán algunas de las reglas de la IUPAC para la nomenclatura de fármacos.

1.3. NOMBRE QUÍMICO SISTEMÁTICO

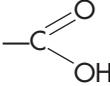
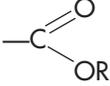
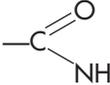
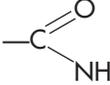
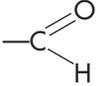
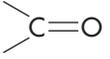
Toda molécula orgánica se puede identificar por su nombre químico sin ambigüedad, y para ello existen unas reglas de la IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry).

En este tema se recogen las reglas básicas de utilidad para la nomenclatura de fármacos, ya que no se pretende hacer una recopilación exhaustiva de reglas de nomenclatura de compuestos orgánicos.

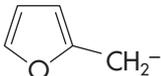
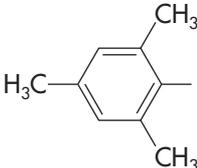
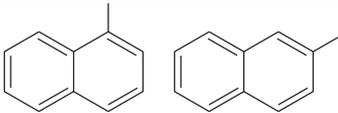
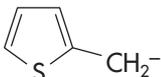
1.3.1. Radicales alquilo, saturados e insaturados más comunes

Fórmula	Radical	Fórmula	Radical
CH ₃ -	Metilo		Isopropenilo
-CH ₂ -	Metileno		Isopropilideno
CH ₂ =	Metileno	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	Butilo
HC≡	Metilidino (metino)		sec-Butilo
CH ₃ CH ₂ -	Etilo	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ -	Isobutilo
-CH ₂ CH ₂ -	Etileno	(CH ₃) ₃ C-	terc-Butilo
CH ₂ =CH-	Vinilo	CH ₃ CH ₂ CH=CH-	1-Butenilo
-CH=CH-	Vinileno	CH ₃ CH=CHCH ₂ -	2-Butenilo
HC≡C-	Etinilo		Metilalilo
CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	Propilo	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	Pentilo
(CH ₃) ₂ CH-	Isopropilo	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ CH ₂ -	Isopentilo
CH ₂ =CH-CH ₂ -	Alilo	(CH ₃) ₃ CCH ₂ -	Neopentilo
CH ₃ -CH=CH-	Propenilo		Ciclopentilo
HC≡C-CH ₂ -	Propargilo		Ciclopentadienilo
	Ciclopropilo		Ciclohexilo

1.3.2. Grupos funcionales principales que dan desinencia al nombre

Nombre genérico	Grupo funcional	Prefijo	Sufijo
Ácidos carboxílicos		Carboxi	Ácido carboxílico o Ácido -ico
Ésteres		Carbalcoxi	Carboxilato de alquilo
Amidas		Carbamoil	Amida Carboxamida
Anilidas		N-Fenil carbamoil	Anilida
Ácidos sulfónicos	-SO ₃ H	Sulfo	Ácido sulfónico
Sulfonamidas	-SO ₂ NH-	Sulfamoil	Sulfonamida
Nitrilos	-CN -C≡N	Ciano	Carbonitrilo
Aldehídos	-CHO 	Formil Oxo	Carbaldehído -al
Cetonas		Oxo, ceto	-ona
Alcoholes Fenoles	-OH	Hidroxi	-ol
Tioles	-SH	Mercapto	-tiol
Aminas	-NH ₂	Amino	-amina
Hidroxilaminas	-NHOH	Hidroxilamino	Hidroxilamina
Hidrazinas	-NH-NH ₂	Hidrazino	Hidrazina
Alquinos	-C≡C-	-	-ino
Alquenos	-CH=CH-	-	-eno
Alcanos	(-CH ₂ -) _n	-	-ano

1.3.3. Radicales con funciones heteroatómicas, aromáticas y heterocíclicas

Nombre	Fórmula	Nombre	Fórmula
Acetil (o)	CH ₃ -CO-	Fenilacetil (o)	C ₆ H ₅ -CH ₂ -CO-
Acetonil (o)	CH ₃ -CO-CH ₂ -	Fenoxi (do)	C ₆ H ₅ O-
Acetoxi	CH ₃ -COO-	Furil (o)	
Acetilamino	CH ₃ -CO-NH-	Furfuril	
Anilino	C ₆ H ₅ -NH-	Hidrazino	H ₂ N-NH-
Bencenosulfonil	C ₆ H ₅ -SO ₂ -	Hidroxilamino	HO-NH-
Bencil (o)	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	Imino	-N=
Benzoil (o)	C ₆ H ₅ -CO-	Mesitil(o)	
Benciliden	C ₆ H ₅ -CH=	Metoxi (lo)	CH ₃ O-
Butoxi	CH ₃ -(CH ₂) ₃ O-	Naftil (o)	
Dimetilamino	(CH ₃) ₂ N-	Tenil (o)	
Epoxi	-O-	Tienil (o)	
Estiril (o)	C ₆ H ₅ -CH=CH-	Tolil (o)	CH ₃ -C ₆ H ₄ -
Fenil (o)	C ₆ H ₅ -	Tritil (o)	(C ₆ H ₅) ₃ C-

1.3.4. Nomenclatura de sistemas heterocíclicos

Compuestos monocíclicos

La nomenclatura de los sistemas heterocíclicos monocíclicos sigue las siguientes reglas:

1. El tipo de heteroátomo presente en un anillo se indica mediante prefijos:
Oxa indica oxígeno (valencia II)
Tia indica azufre (valencia II)
Aza indica nitrógeno (valencia III)
 (La a final se suprime delante de una vocal)
2. Dos o más heteroátomos idénticos se indican por «diox», «triaz», etc., y los heteroátomos diferentes combinando los prefijos anteriores, en orden de preferencia, es decir, O, S y N.
3. El tamaño del anillo y el número de dobles enlaces se indican mediante los sufijos dados en la tabla siguiente:

TABLA 1.4. Sufijos utilizados en la nomenclatura de heterociclos

Tamaño del anillo	Anillos con nitrógeno			Anillos sin nitrógeno		
	Insaturación máxima	Un doble enlace	Saturado	Insaturación máxima	Un doble enlace	Saturado
3	-irina	-	-iridina	-ireno	-	-irano
4	-eto	-efina	-etidina	-eto	-eteno	-etano
5	-ol	-olina	-olidina	-ol	-oleno	-olano
6	-ina	-	Se expresa con el prefijo «perhidro»	-ino	-	-ano
7	-epina	-		-epino	-	-epano
8	-ocina	-		-ocino	-	-ocano
9	-onina	-		-onino	-	-
10	-ecina	-		-ecino	-	-

4. La insaturación máxima se define como el mayor número posible de dobles enlaces no acumulados (el oxígeno y el azufre valencia 2, el nitrógeno valencia 3). Los anillos parcialmente saturados se indican con los prefijos dihidro, tetrahidro, etc.

5. La numeración parte de un átomo de oxígeno, azufre o nitrógeno, en este orden creciente de preferencia, y continúa de modo que se asigne a los heteroátomos los números más bajos posibles. En igualdad de condiciones, la numeración se inicia desde un átomo de nitrógeno sustituido, con preferencia a un átomo de nitrógeno sin sustituyentes.
6. En los compuestos con más de una insaturación, si los dobles enlaces pueden colocarse en más de una forma, se definen sus posiciones indicando los átomos de nitrógeno o carbono que no soporten un enlace múltiple, y que conducen, por tanto, a un átomo de hidrógeno «extra», mediante los prefijos «1H», «2H», etc.
7. En los compuestos parcialmente saturados, las posiciones de los átomos de hidrógeno pueden indicarse con expresiones del tipo «1,2-dihidro», etc.; en otros casos pueden especificarse las posiciones de los dobles enlaces, por ejemplo « Δ^3 » indica que el doble enlace se encuentra entre los átomos 3 y 4.
8. Un átomo de nitrógeno anular cargado positivamente se designa añadiendo el sufijo «onio». No existe una regla general para designar los átomos de oxígeno y azufre cíclicos cargados positivamente.
9. La presencia de un grupo carbonilo anular se indica mediante el sufijo «ona» y su posición mediante un número, por ejemplo, «1-ona», «2-ona», etc. los grupos C=S y C=NH anulares se designan con los sufijos «tiona» y «onimina».

A continuación se indican varios ejemplos:

Anillos de tres miembros



Epóxido
Oxirano



Aziridina



Episulfuro
Tiirano



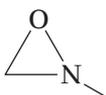
Oxireno



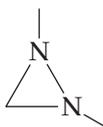
Azirina



Tiireno



Oxazirano
Oxaziridina

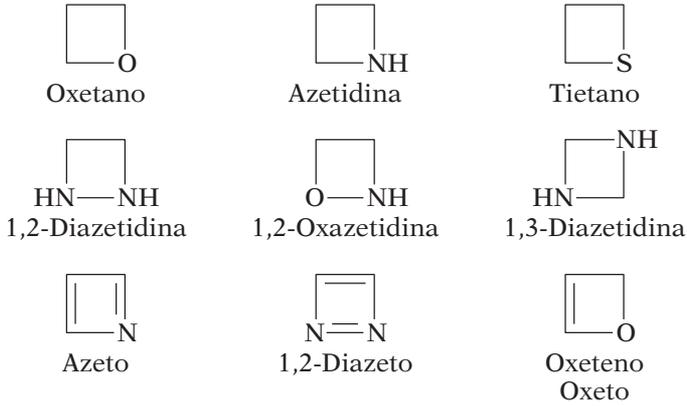


Diaziridina

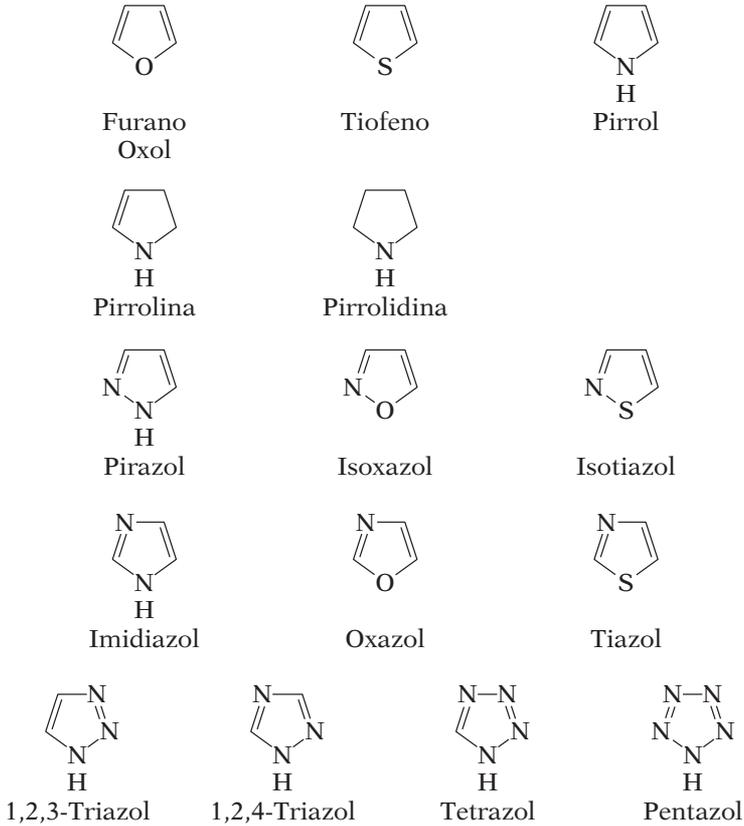


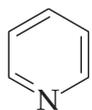
Diazirina

Anillos de cuatro miembros

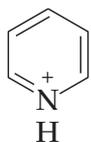


Anillos de cinco miembros

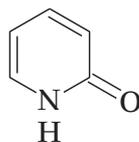


Anillos de seis miembros

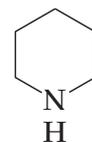
Piridina



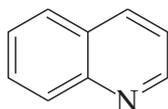
Ion Piridinio



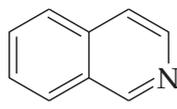
2-Piridona



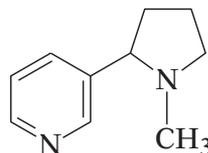
Piperidina



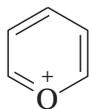
Quinolina



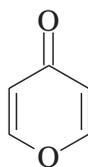
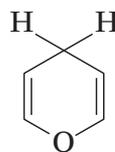
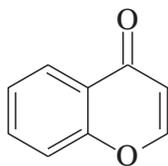
Isoquinolina



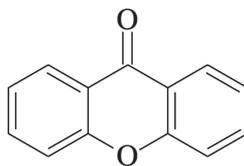
Nicotina



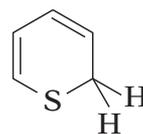
Cati3n Pirilio

4-Pirona
 γ -Pirona4H-Pirano
 γ -Pirano

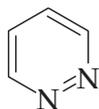
Cromona



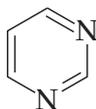
Xantona



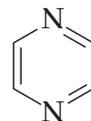
2H-Tiopirano

Anillos de seis miembros (con dos o m3s hetero3tomos)

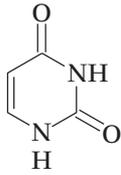
Piridazina



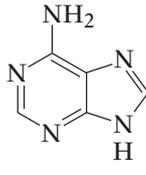
Pirimidina



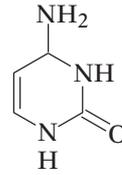
Pirazina



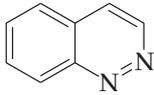
Uracilo



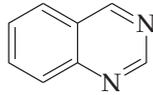
Adenina



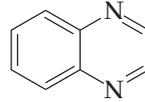
Citosina



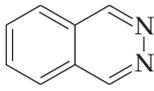
Cinolina



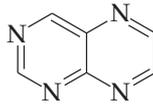
Quinazolina



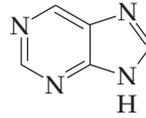
Quinoxalina



Ftalazina



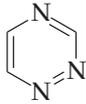
Pteridina



Purina



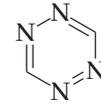
1,2,3-Triazina
v-Triazina



1,2,4-Triazina
asim-Triazina



1,3,5-Triazina
sim-Triazina



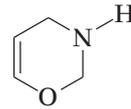
Tetrazina



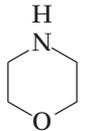
2H-1,3-Oxazina



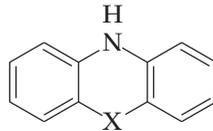
4H-1,3-Oxazina



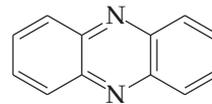
Dihidro-1,3-Oxazina



Morfolina

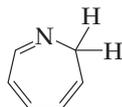


Fenotiazina (X=S)
Fenoxazina (X=O)



Fenazina

Anillos de siete miembros



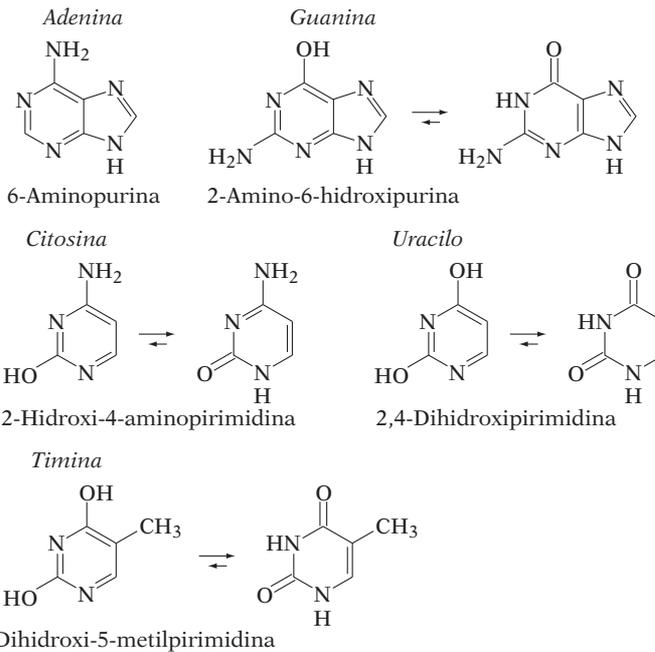
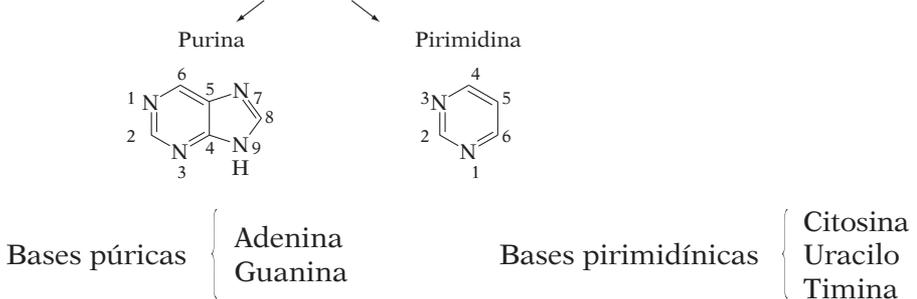
2H-Azepina



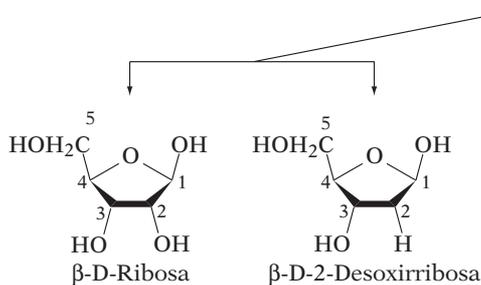
1,2-Oxatiepano

1.3.5. Nomenclatura de bases, nucleósidos y nucleótidos

Nucleótido: Base nitrogenada + azúcar + uno o más grupos fosfato



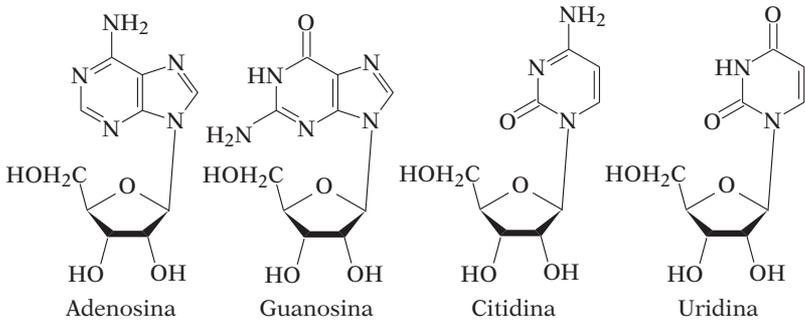
Nucleósido: Base de purina o pirimidina + Pentosa



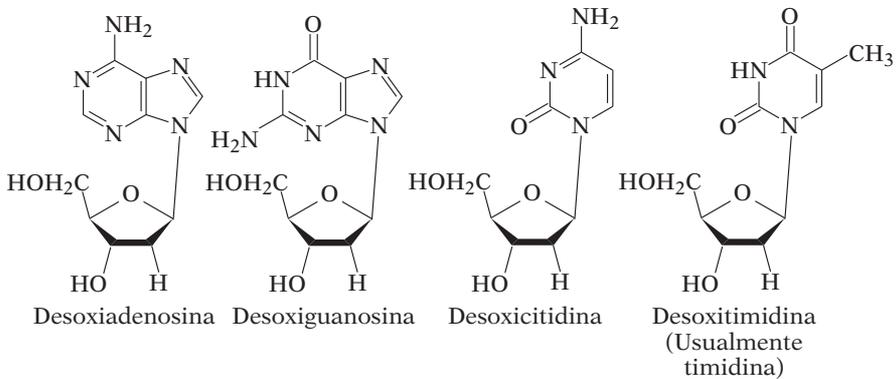
En un nucleósido el átomo de carbono C-1 glucosídico de la pentosa está ligado al N-1 de la base de la pirimidina o el N-9 de la base de la purina. La configuración del enlace glicosídico es β en todos los nucleósidos existentes en la naturaleza.

En un ribonucleósido la pentosa es la ribosa, mientras que en un desoxirribonucleósido es la desoxirribosa.

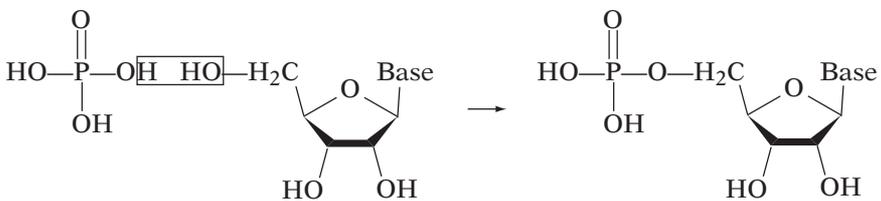
Los principales ribonucleósidos son:



Los principales desoxirribonucleósidos son:



Un *nucleótido* es un éster fosfórico de un nucleósido en posición 5 del azúcar:



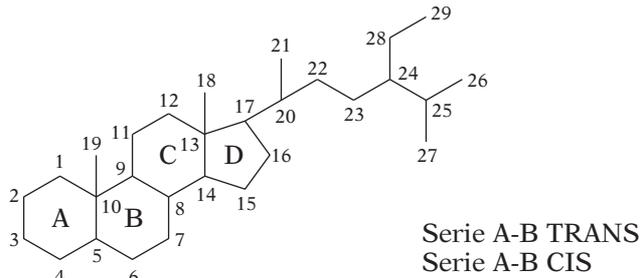
Los nucleótidos se nombran de la siguiente manera:

Adenilato	AMP	Uridilato	UMP
Guanilato	GMP	Citidilato	CMP
Desoxiadenilato	d AMP	Desoxitimidilato	d TMP
Desoxiguanilato	d GMP	Desoxicitidilato	d CMP

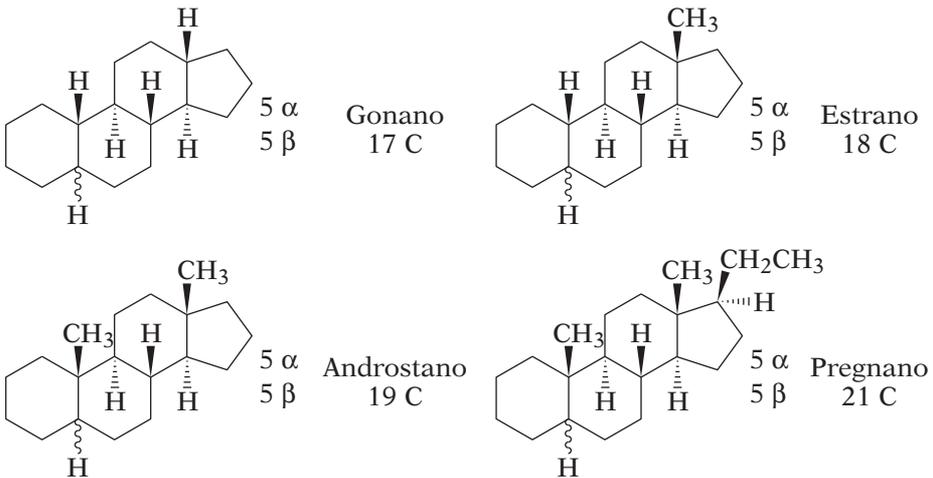
Hay también nucleósidos 5'-difosfato o 5'-trifosfato

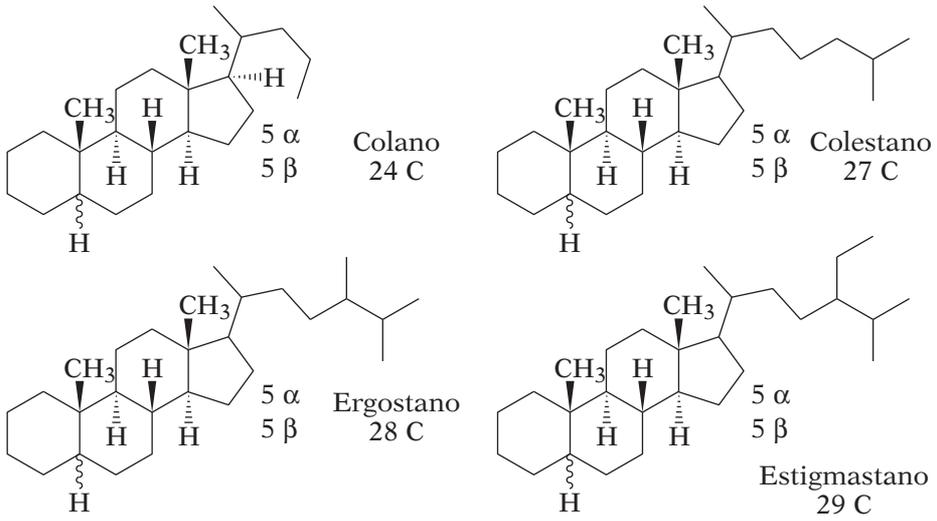
AMP → ADP → ATP

1.3.6. Nomenclatura de esteroides

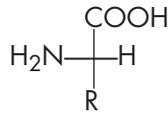


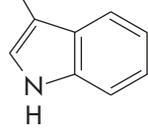
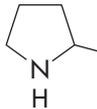
Nombres comunes de los núcleos

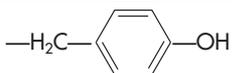
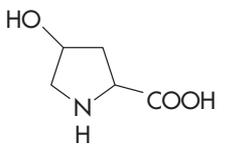
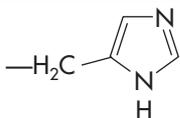




1.3.7. Nomenclatura de aminoácidos



R es neutro				
H	Glicina	Gly (G)	$-\text{CH}_2-$ 	Fenilalanina (e) Phe (F)
CH_3	Alanina	Ala (A)	$-\text{CH}_2\text{CONH}_2$	Asparagina Asn(N)
$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	Valina (e)	Val (V)	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2$	Glutamina Gln (Q)
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	Leucina (e)	Leu (L)	$-\text{CH}_2-$ 	Triptófano(e) Trp (W)
$-\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ CH_3	Isoleucina(e)	Ile (I)	 -COOH	Prolina Pro (P)

R contiene un OH			
-CH ₂ OH	Serina Ser (S)		Tirosina Tyr (Y)
$\begin{array}{c} \text{—CHOH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	Treonina (e) Thr (T)		Hidroxiprolina Hypro
R contiene azufre			
-CH ₂ SH	Cisteína Cys (C)	-CH ₂ CH ₂ SCH ₃	Metionina (e) Met (M)
-CH ₂ -S-S-CH ₂ -	Cistina Cys-S-S-Cys		
R contiene -COOH			
-CH ₂ COOH	Ácido aspártico Asp (D)	-CH ₂ CH ₂ COOH	Ác. Glutámico Glu (E)
R contiene un NH ₂			
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂	Lisina (e) Lys (K)		Histidina His (H)
$\begin{array}{c} \text{NH} \\ \\ \text{—CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC—NH}_2 \end{array}$	Arginina Arg (R)		

(e) aminoácido esencial

1.3.8. Nomenclatura de compuestos fusionados

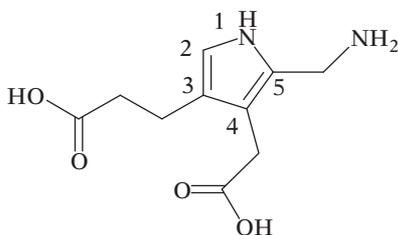
Existen varias reglas:

1. El componente «base» debe ser un heterociclo nitrogenado.
2. El orden de prioridad es O, S, N...
3. El componente «base» debe contener el mayor número posible de anillos.
4. El componente «base» debe contener el anillo individual de mayor número de átomos.
5. El componente «base» debe poseer el mayor número de heteroátomos de cualquier clase.

6. El componente «base» debe poseer la mayor variedad de heteroátomos.
7. El componente «base» debe contener el mayor número de heteroátomos de acuerdo con el orden de prioridad.
8. Si existe la posibilidad de elección entre componentes del mismo tamaño conteniendo el mismo número y clase de heteroátomos, se escoge como componente «base» aquel en que los heteroátomos (antes de la fusión) posean los números más bajos.
9. Si la posición de fusión está ocupada por un heteroátomo, los nombres de los anillos componentes se escogen de manera que *ambos* contengan al heteroátomo.
10. Se utilizan los siguientes prefijos de fusión:
Furo-, Imidazo-, Pirido-, Quino-, Isoquino- ...
11. La numeración periférica del sistema de fusión completo se realiza:
 - Asignando números bajos a los heteroátomos (tener en cuenta el orden de prioridad).
 - Los átomos de carbono comunes a dos o más anillos deben ser subsiguientes a los números más bajos posibles.
 - Un heteroátomo común a dos anillos se numera el último, siguiendo el camino más corto a partir del número anterior más alto.
 - Asignando a los átomos de nitrógeno los números más bajos posibles.
 - El anillo se numera igual que en el caso de los hidrocarburos, pero los heteroátomos se numeran en su totalidad, aún los comunes a dos o más anillos.

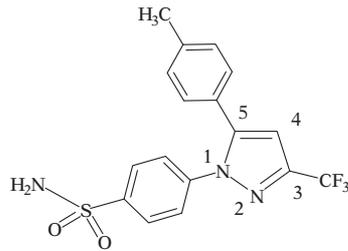
1.4. EJEMPLOS

1)



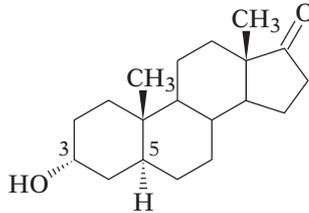
ácido 3-[5-(aminometil)-4-(carboximetil)-1H-pirrol-3-il]propanoico

2)



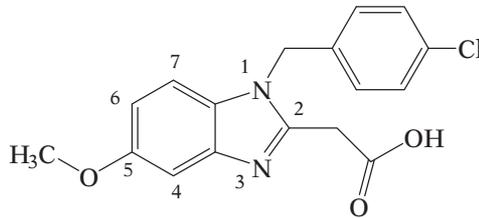
4-[5-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]bencenosulfonamida

3)



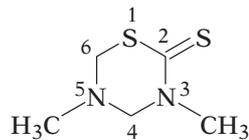
3α-Hidroxi-5α-androstan-17-ona

4)



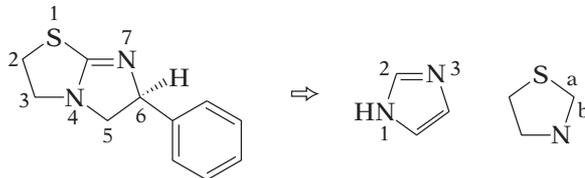
Ácido 2-(1-(4clorobencil)-5-metoxi-1H-bencimidazol-2-il) acético

5)



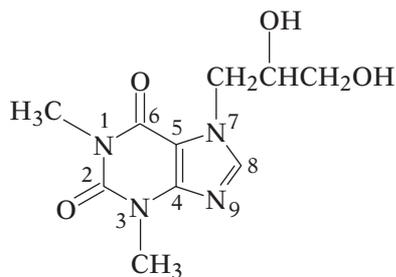
3,4,5,6-Tetrahidro-3,5-dimetil-2H-1,3,5-tiadiazin-2-iona

6)



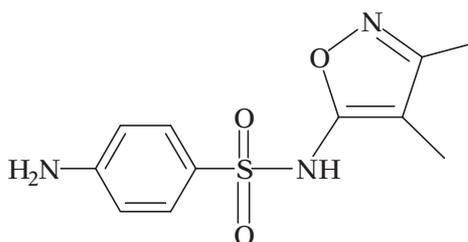
2,3,5,6-Tetrahidro-6-fenilimidazo[2,1-b]tiazol

7)



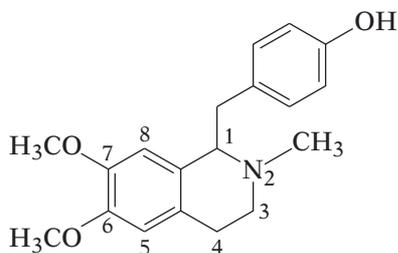
7-(2,3-Dihidroxipropil)-3,7-dihidro-1,3-dimetil-1*H*-purina-2,6-diona

8)



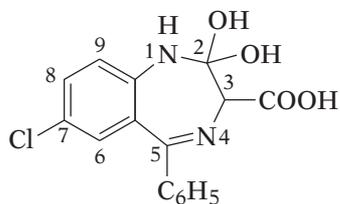
4-Amino-*N*-(3,4-dimetil-5-isoxazolil)benzenosulfonamida

9)



4-[(6,7-dimetoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)metil]fenol

10)



Ácido 7-cloro-2,3-dihidro-2,2-dihidroxi-5-fenil-1*H*-1,4-benzodiazepina-3-carboxílico

Tema 2

**MÉTODOS DE BÚSQUEDA
Y DESCUBRIMIENTO DE FÁRMACOS**

ESQUEMA DE CONTENIDOS

- 2.1. Introducción
- 2.2. Mejora de fármacos conocidos
- 2.3. Ensayos biológicos sistemáticos
- 2.4. A partir de información biológica
- 2.5. Diseño racional
- 2.6. Conclusiones

2.1. INTRODUCCIÓN

Los caminos que conducen al descubrimiento de nuevos principios activos o fármacos cabeza de serie pueden ser esquemáticamente clasificados en cuatro: *a)* Mejora de medicamentos o principios activos existentes, *b)* cribado o *screening* farmacológico sistemático, *c)* explotación retroactiva de información biológica y *d)* diseño basado en el conocimiento de la causa molecular de la disfunción patológica.

En principio todos son igualmente válidos para conseguir el fin último, siempre y cuando la investigación sea planificada racionalmente para conseguir moléculas activas, a la vez más selectivas y menos tóxicas.

2.2. MEJORA DE FÁRMACOS CONOCIDOS

El objetivo de esta estrategia es partiendo de principios activos conocidos, preparar mediante transformaciones químicas nuevas moléculas que posean mayor potencia biológica, mejor perfil de especificidad y seguridad, o una formulación que sea más fácil de utilizar para profesionales de la medicina, o más tolerable para el paciente.

En la industria farmacéutica las motivaciones suelen ser de competencia y económicas. Si una empresa comercializa un determinado medicamento que es protegido mediante patentes y registros, otras compañías querrán producir otros similares e incluso mejores; así cada laboratorio quiere tener su fármaco antiúlcera, su propio antihipertensor, etc. Los fármacos obtenidos mediante este método se conocen como copias *me-too* y la compañía original se dedica también a preparar muchos análogos para cubrir al máximo las patentes y seguir permaneciendo líder en dicha área.

Ello hace que la transformación química de moléculas activas conocidas constituya la práctica más extendida en la industria farmacéutica. En la figura 2.1 se presentan copias *me-too* del *captopril*, un inhibidor de la enzima convertora de angiotensina (ECA), utilizado para el tratamiento de la hipertensión.

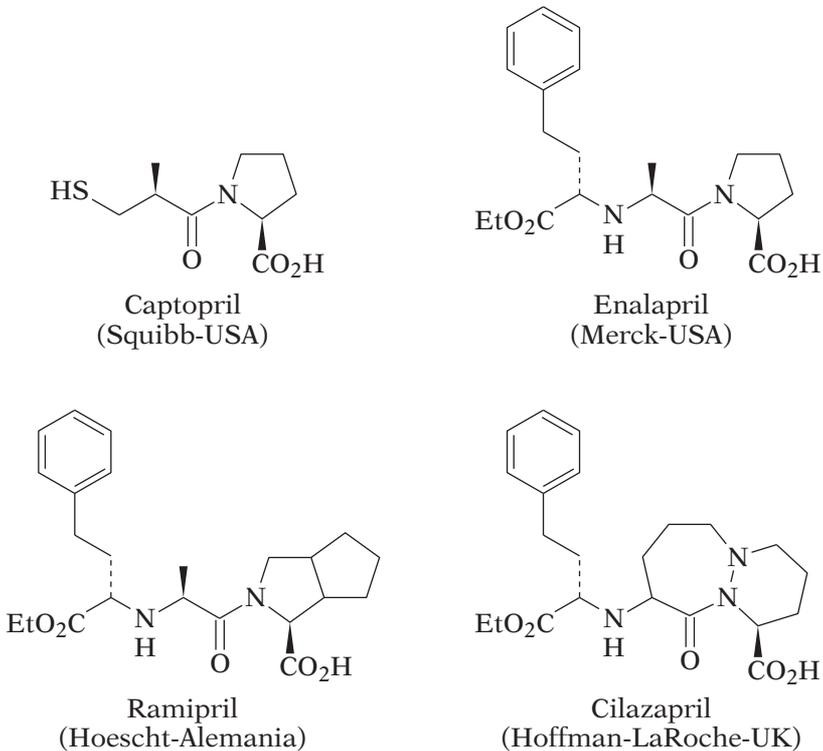


FIGURA 2.1. Algunos fármacos derivados del *captopril* mediante modificación molecular.

Otro de los ejemplos típicos de este tipo de procedimiento lo constituyen las penicilinas, en las que la estructura química que rodea al ciclo de β -lactama sigue hoy en día siendo objeto de modificaciones (Tema 8).

En general, las copias *me-too* poseen el mismo tipo de actividad que el fármaco original, sin embargo, en algunos casos puede aparecer una propiedad diferente. Un ejemplo de ello lo constituye la *imipramina* que fue inicialmente sintetizada como análogo de la *clorpromazina* y al ensayar su actividad antipsicótica se demostró que era mucho más activa frente a estados de depresión que a psicosis. O la *etmozina*, también una fenotiazina, pero con propiedades antipalúdicas (Figura 2.2).

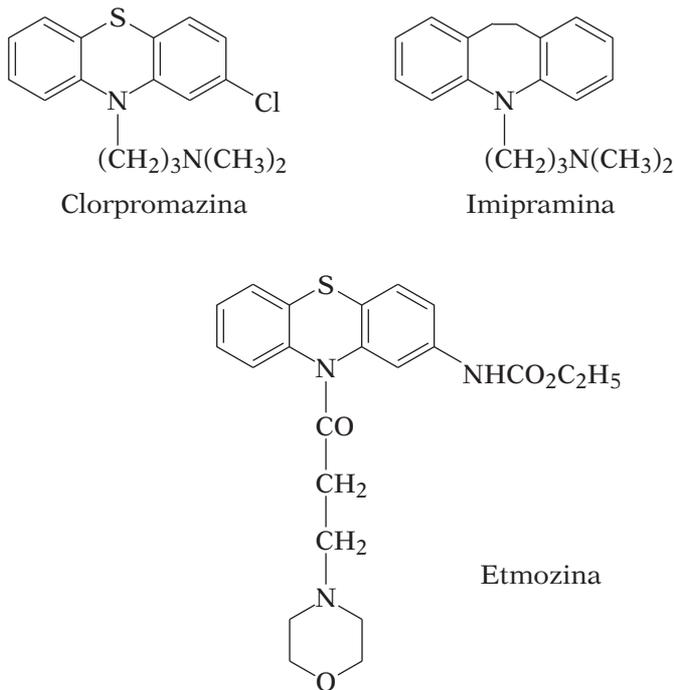


FIGURA 2.2. Clorpromazina, imipramina y etmozina.

2.3. ENSAYOS BIOLÓGICOS SISTEMÁTICOS

Este método consiste en el ensayo de moléculas ya sean de origen natural o sintético, *in vitro* e incluso *in vivo*, sin hipótesis previa acerca de su potencial farmacológico o terapéutico, mediante la utilización de baterías de modelos experimentales que mimetizan las diferentes patologías.

El *cribado farmacológico* puede ser *extensivo* (también denominado vertical) o *al azar*. En el primer caso se somete a un número pequeño de moléculas originales a un estudio completo de sus propiedades antivirales, antibacterianas o quimioterápicas o frente a los sistemas nervioso central, cardiovascular, pulmonar, digestivo, etc., con el fin de detectar su potencial terapéutico. Así fueron identificadas, por ejemplo, las propiedades antihistamínicas y posteriormente neurolépticas de las aminas del grupo de las fenotiazinas (clorpromazina) antagonistas de la dopamina (Figura 2.3), a pesar de que inicialmente se habían preparado como posibles agentes antimaláricos, tripanocidas y antihelmínticos con resultados negativos.

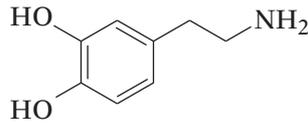


FIGURA 2.3. Dopamina.

En el *cribado al azar*, el objetivo terapéutico se fija al principio y se ensayan cientos o incluso miles de moléculas muy diversas frente a un número limitado de modelos experimentales. Ha sido utilizado con éxito en el descubrimiento de nuevos antibióticos, pero falló, por ejemplo durante la Segunda Guerra Mundial, en la búsqueda de nuevos antimaláricos que permitieran reemplazar a la quinina.

Ha permitido el descubrimiento del *taxol* en el campo de los agentes anticancerosos, de las ciclopirroloonas, *zopiclona*, como ligandos del receptor central de benzodiazepinas y las propiedades antiherpéticas de las quinolina-3-carboxamidas, entre otros (Figura 2.4).

En la actualidad gracias a técnicas de robotización y automatización es posible combinar los dos métodos anteriores, es decir ensayar cientos de compuestos en un conjunto muy amplio de ensayos biológicos (*cribado*

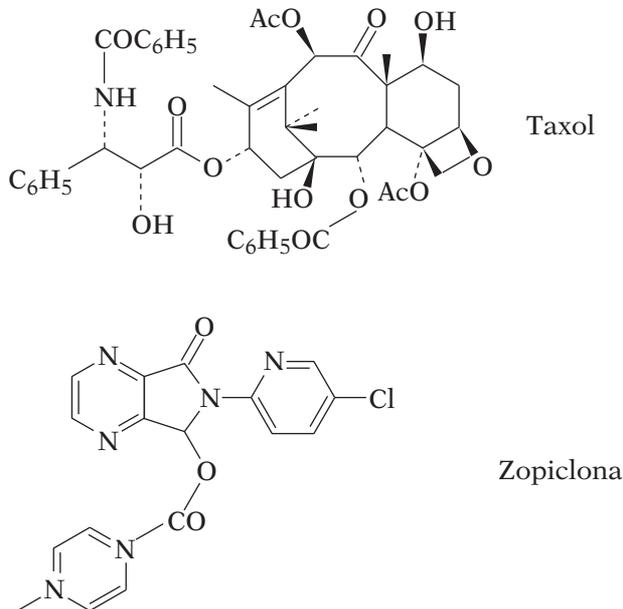


FIGURA 2.4. Taxol y zopiclona.

combinado). Las sustancias a evaluar son productos naturales, o provienen de colecciones comerciales o de bibliotecas químicas o combinatorias. En este último caso, las moléculas han sido obtenidas en el laboratorio mediante *síntesis combinatoria* (química combinatoria o química de la diversidad) que consiste en la obtención al mismo tiempo de gran número de productos químicos de diferente estructura, en general sobre soporte sólido, a partir de moléculas que reaccionan de forma combinatoria. Los productos de partida son fragmentos o monómeros estructurales presentes en fármacos de actividad reconocida y es más importante la diversidad de estructuras a obtener que la selectividad de las reacciones involucradas.

En el caso de moléculas de síntesis se analiza también el comportamiento farmacológico de los intermedios de reacción y precursores. Así, al ensayar las propiedades de las semicarbazonas, a través de las que se preparan los sulfatiazoles antibacterianos, se vio que tenían actividad tuberculostática, llegando a la hidrazida del ácido isonicotínico, la *isoniazida*, que constituye el fármaco de elección para el tratamiento de la tuberculosis (Figura 2.5).

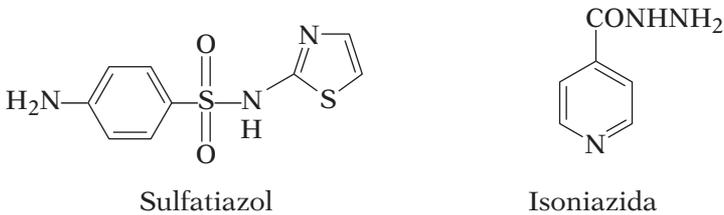


FIGURA 2.5. Sulfatiazol e isoniazida.

2.4. A PARTIR DE INFORMACIÓN BIOLÓGICA

El origen de muchos fármacos se encuentra en la observación de los efectos producidos por determinadas sustancias en el ser humano, en animales o incluso en plantas y bacterias.

En el ser humano

La actividad de las sustancias químicas exógenas en el organismo humano se manifiesta en varios contextos: etnofarmacología, medicina popular, observación clínica de efectos secundarios o incluso adversos, observación fortuita de la actividad de productos químicos industriales, etc.

Durante mucho tiempo los productos naturales fueron la única fuente de medicamentos, constituyendo en la actualidad entre un 30 y un 50% de los principios activos utilizados. Dado que la mayoría de estas sustancias fueron utilizadas en la medicina indígena, la etnofarmacología es una fuente útil de compuestos cabeza de serie, siendo un buen ejemplo de ello el descubrimiento de los glicósidos cardiotónicos de *Digitalis purpurea*, los opiáceos y los alcaloides de la quina. El curare, los glicósidos cardiotónicos de las semillas de *Strophantus* y la fisostigmina o eserina de las habas de Calabar son otros ejemplos de fármacos utilizados originalmente por los nativos como venenos. La *Rauwolfia serpentina*, cuyo principio activo es la reserpina ha sido utilizada durante siglos en la India por sus propiedades tranquilizantes. La atropina, la pilocarpina, la nicotina, la efedrina, la cocaína, y la teofilina entre otras muchas, han sido extraídas de modo similar de plantas a las que la medicina popular atribuía virtudes terapéuticas.

A pesar de ello hay que ser cauto en la aceptación de las propiedades terapéuticas propuestas por la medicina popular. Así, de acuerdo con los nativos de algunas islas del Pacífico, aproximadamente 200 variedades de plantas son eficaces para reducir la fertilidad masculina o femenina, aunque extractos de 80 de ellas no han mostrado ninguno de los efectos predichos en ensayos de laboratorio.

La observación clínica de los efectos secundarios de los medicamentos es fuente inagotable de pistas en la búsqueda de nuevos compuestos cabeza de serie. La mayoría de los fármacos en uso presenta efectos secundarios, que no son deseados, pero que a veces son de interés por sí mismos. Entonces se realizan modificaciones estructurales encaminadas a disociar el efecto principal del secundario, para posteriormente aumentar la actividad considerada como secundaria y disminuir o anular la inicial.

La potenciación de los efectos sedantes de la *prometazina*, un antihistamínico derivado de la fenotiazina, condujo a la clorpromazina que se ha mencionado anteriormente (Figura 2.2). El efecto hipoglucémico de algunas sulfonamidas antibacterianas, el efecto uricosurico de la *benziodarona*, un vasodilatador de coronarias, el efecto antidepresivo de la isoniazida (Figura 2.5) o el efecto hipotensor de los agentes β -bloqueantes (Figura 2.6), constituyen algunos ejemplos ilustrativos.

Existen programas de investigación basados exclusivamente en la explotación de dichos efectos secundarios que tienen la ventaja de haber sido observados directamente en humanos.

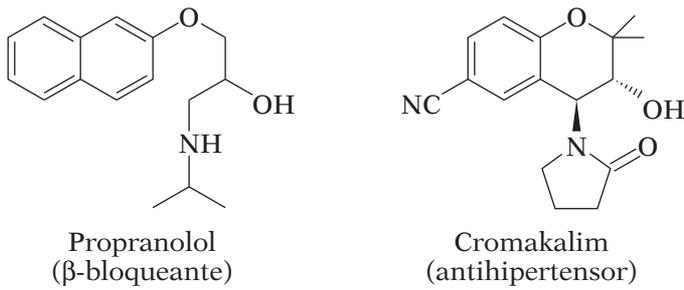


FIGURA 2.6. Cromakalim, primer agente antihipertensor obtenido por restricción conformacional del propranolol, un agente β-bloqueante.

El descubrimiento fortuito de los efectos producidos por productos químicos industriales ha originado, por ejemplo, la utilización de la *nitroglicerina* (Figura 2.7) y otros esteres nítricos en el tratamiento de la angina de pecho y como vasodilatadores cerebrales. En la fabricación del *sulfatiazol*, el 2-amino-4-tiazol, uno de los materiales de partida presentaba propiedades antitiroideas y de ahí surgió la familia de los aminotiazoles para el tratamiento de la hiperactividad de la glándula tiroidea. Un antioxidante en la industria del caucho, el *disulfiram*, se vio que provocaba intolerancia al alcohol en los trabajadores que lo manipulaban y se propuso como terapia de desintoxicación en personas alcohólicas. El disulfiram (Figura 2.7) inhibe la acción de la enzima aldehído deshidrogenasa que permite oxidar el acetaldehído a ácido acético.

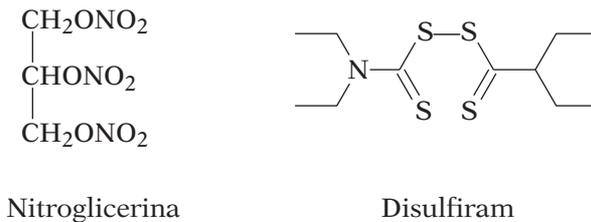


FIGURA 2.7. Nitroglicerina y disulfiram.

En animales

A partir de las observaciones realizadas en animales surge todo el trabajo de los fisiólogos que ha conducido al descubrimiento de las vitaminas, las hormonas y los neurotransmisores.

La búsqueda de insecticidas condujo a los derivados organofosforados como inhibidores de acetilcolinesterasa; actúan por acilación del hidroxilo de la serina en el centro catalítico de la enzima.

Las propiedades anticancerosas de los alcaloides de la *Vinca rosae*, que en medicina popular se creía poseían propiedades antidiabéticas, fueron descubiertas durante ensayos farmacológicos controlados de esta última actividad, no eran hipoglucemiantes y sí activos frente a leucemia murina. Más tarde ha podido demostrarse que cuatro de los 30 alcaloides aislados: *vinblastina*, *vinleurosina*, *vincristina* y *vinrosidina*, son también activos en leucemia humana.

En plantas y bacterias

En el reino vegetal y en microbiología cabe destacar los trabajos sobre los metabolitos del triptófano, y especialmente acerca del ácido indolilacético que actúa como hormona de crecimiento en las plantas. Los ácidos fenoxiacéticos *para*-clorados, *metoxona* y *cloroxona*, *bioisómeros* (criterio de farmacomodulación debido a Friedman según el cual fragmentos mo-

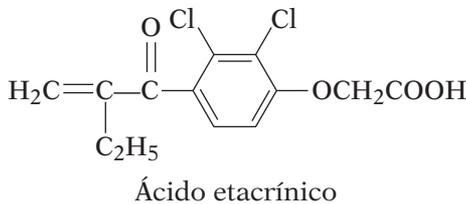
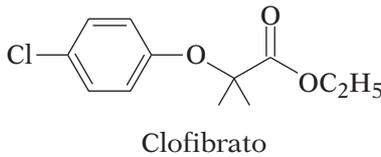
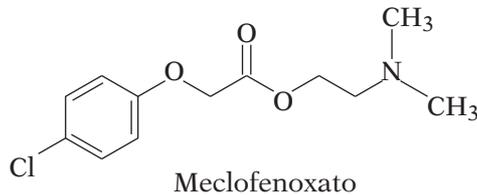


Figura 2.8. Meclofenoxato, clofibrato y ácido etacrínico.

leculares que poseen distribuciones electrónicas o espaciales similares confieren el mismo tipo de efecto biológico a las moléculas a las que se incorporan) del ácido indolilacético, presentan propiedades fitohormonales similares, siendo herbicidas a altas concentraciones y han sido introducidos posteriormente en moléculas muy diversas como el *meclofenoxato* (estimulante cerebral), *clofibrato* (metabolismo de los lípidos) o el *ácido etacrínico* (diurético) (Figura 2.8).

El derivado 5-hidroxi del ácido indolilacético es el metabolito principal en la orina y a partir de dos observaciones bioquímicas: *a*) el posible papel de la serotonina en procesos inflamatorios y *b*) el aumento de metabolitos del triptófano en orina de pacientes reumáticos, se diseñó un grupo de antiinflamatorios derivados del ácido indolilacético, de los que la *indometacina* es desde 1963 uno de los más potentes (Figura 2.9).

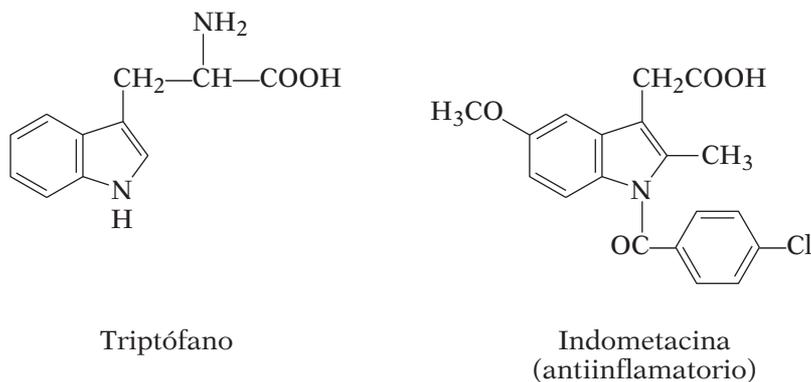


FIGURA 2.9. Triptófano e indometacina.

Otros ejemplos se encuentran en el campo de los antibióticos con el descubrimiento de las penicilinas, el cloranfenicol, la estreptomina, las tetraciclínas, las cefalosporinas y la rifampicina.

En resumen, el uso de datos biológicos cualquiera que sea su origen constituye la fuente de elección para la investigación original en fármacos; una vez la molécula cabeza de serie es identificada será necesario elucidar su mecanismo de acción y a la vez sintetizar análogos, establecer relaciones estructura-actividad y optimizar los parámetros más relevantes para su desarrollo: potencia, selectividad, metabolismo, biodisponibilidad, toxicidad, coste, etc. Es decir, que aunque la primera etapa haya sido fortuita, la investigación posterior deberá ser racional.

2.5. DISEÑO RACIONAL

El progreso de la farmacología como resultado del desarrollo de métodos bioquímicos muy sensibles basados en: el uso de radioisótopos, las contribuciones de la biología molecular que han originado una mejor caracterización de receptores o los avances en los métodos computacionales, ha permitido el diseño de fármacos sobre una base más científica.

La clave sigue siendo el conocimiento de los mecanismos de una enfermedad o disfunción.

Así desde el momento en que se observó, en pacientes de Parkinson, que los niveles de dopamina en los ganglios basales eran menores que los encontrados en el cerebro de personas sanas, se hizo posible el desarrollo de una terapia racional para combatir esa enfermedad. Se administró L-3,4-dihidroxifenilalanina (L-DOPA), aminoácido capaz de atravesar la barrera hematoencefálica y ser descarboxilada a dopamina por la DOPA-descarboxilasa. Para mejorar el tratamiento, se contrarresta la descarboxilación prematura, que dicho fármaco sufre en la periferia, mediante la administración de un inhibidor de DOPA-descarboxilasa.

Otro ejemplo relevante lo constituye el descubrimiento del captopril (Figura 2.1), un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), a partir de los estudios realizados con péptidos aislados de venenos de serpiente. El nonapéptido Glu-Trp-Pro-Arg-Pro-Glu-Ile-Pro-Pro era un potente antihipertensor y el residuo Pro terminal del mismo era muy importante para la inhibición.

La estructura del centro activo determinada por rayos-X de otra metaloproteína de Zn^{+2} , la carboxipeptidasa A, que cataliza la hidrólisis de un solo aminoácido del extremo *C-terminal* era conocida. Aquí, el péptido sustrato se une al centro activo de la enzima por un enlace iónico entre el grupo carboxilato terminal y un residuo de arginina cargado positivamente, con lo que el grupo $C = O$ del último enlace peptídico que se hidroliza se sitúa adyacente al ión metálico, además de mediante otras interacciones hidrófobas con el aminoácido *amino-terminal* del péptido.

Se planteó la hipótesis de que el sustrato de la ECA debería situarse de modo parecido, y puesto que aquí el último enlace peptídico no se hidroliza, debería estar unido a la enzima mediante enlace de hidrógeno, situando al penúltimo $C = O$ próximo al Zn^{+2} (Figura 2.10). Se llegó así a la *N*-succinilprolina que era un inhibidor débil y a través de modificaciones estructurales, de las que la más importante fue la sustitución del grupo $C = O$ que se enlaza al Zn^{+2} por un grupo SH y en segundo lugar la introducción de un metilo en el carbono contiguo al grupo amídico, se obtuvo el captopril.

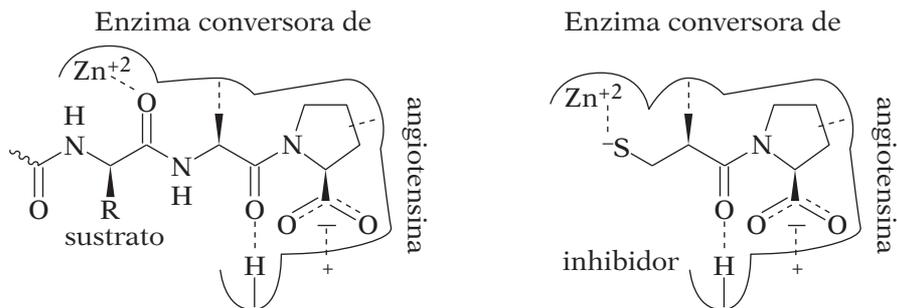


FIGURA 2.10. Interacciones entre ECA y sustratos e inhibidores.

Un último ejemplo relevante lo constituye el fármaco *cimetidina* para el tratamiento de las úlceras gástricas. A partir de la observación de que los primeros compuestos antihistamínicos, antagonistas del receptor H_1 , no eran capaces de antagonizar la secreción gástrica provocada por la histamina, Black y colaboradores sugirieron la existencia de un segundo receptor de histamina, el futuro H_2 , e iniciaron un programa de búsqueda sistemática de fármacos antagonistas del mismo.

El punto de partida hasta llegar a la *cimetidina* fue la *guanilhistamina*, pasando por la *burimamida* y la *metiamida* mediante las modificaciones estructurales señaladas en la figura 2.11. Actualmente se sabe que el anillo de imidazol presente en los antagonistas H_2 no es indispensable para su actividad, y han aparecido nuevos derivados en los que dicho heterociclo ha sido reemplazado por furano, tiazol o arilo.

Para finalizar y como veremos en el tema 4, el diseño de fármacos asistido por ordenador representa uno de los últimos y mejores métodos utilizados hoy en día. Existen dos metodologías, *directa* e *indirecta*, según se conozca o no la estructura tridimensional de la diana terapéutica.

En el *método directo* la estructura de la enzima o receptor, obtenida en general por difracción de rayos-X, se introduce en el ordenador y se procede a modelizar las interacciones óptimas (*docking*) con diferentes moléculas y a establecer la mejor complementaridad geométrica y electrónica entre el futuro fármaco y el receptor. Este método viene limitado por el escaso número de estructuras de receptores conocidas.

Cuando la estructura del receptor no se conoce se usa el *método indirecto* que se denomina también del *análogo activo*. Se procede a analizar y comparar las estructuras de los diferentes ligandos o fármacos que presentan actividad frente a un receptor determinado, para establecer

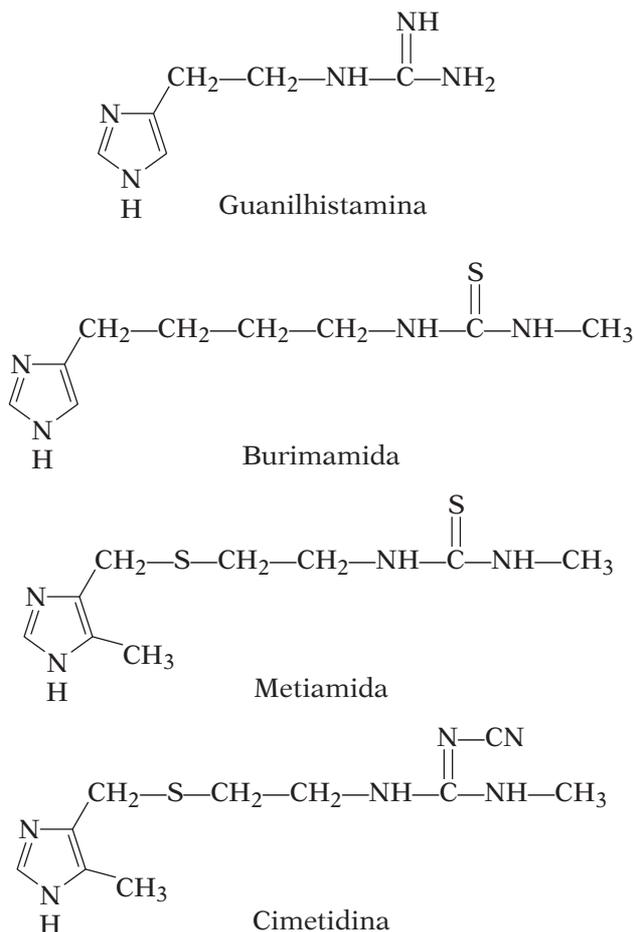


FIGURA 2.11. Algunos antagonistas del receptor H_2 .

cual es el común denominador o *farmacóforo* responsable de la actividad biológica. En este último caso, las relaciones cuantitativas estructura-actividad QSAR que se tratan en el tema 3, han demostrado también ser de gran ayuda.

2.6. CONCLUSIONES

Después de descubrir un nuevo fármaco activo mediante las diferentes estrategias que se han mencionado, comienza su desarrollo, con una etapa *preclínica*, en la que se estudia su producción a mayor escala, su for-

mulación farmacéutica, su farmacología y toxicología y otra etapa *clínica* de administración a seres humanos en la que se distinguen varias fases, desde la primera que supone analizar su tolerancia y seguridad en voluntarios sanos hasta finalizar con estudios de postcomercialización que permitirán asegurar su seguridad y eficacia. Se calcula que hacen falta unos 15 años para que un compuesto pase del laboratorio de síntesis al mercado farmacéutico y la investigación clínica se realiza en una media de 10.000 personas lo que eleva extraordinariamente los costes en el desarrollo de un fármaco.

Tema 3

RELACIONES CUANTITATIVAS ESTRUCTURA-ACTIVIDAD (QSAR) EN EL DISEÑO DE FÁRMACOS

ESQUEMA DE CONTENIDOS

- 3.1. Relaciones cuantitativas estructura-actividad (QSAR)
- 3.2. Parámetros descriptores de las propiedades fisicoquímicas de una molécula
 - 3.2.1. Electrónicos
 - 3.2.2. Estéricos o descriptores del tamaño de los sustituyentes
 - 3.2.3. Hidrófobos
 - 3.2.4. Otros parámetros y variables indicadoras.
- 3.3. Aplicación del análisis QSAR al diseño de un fármaco
- 3.4. Métodos semicuantitativos

3.1. RELACIONES CUANTITATIVAS ESTRUCTURA-ACTIVIDAD (QSAR)

Cuando un conjunto de propiedades de una molécula permite explicar su actividad o respuesta biológica se establece una relación estructura-actividad o SAR (Structure-Activity Relationship). La actividad puede referirse a si existe o no una respuesta biológica para una dosis fija (RDF) o bien a la dosis requerida para obtener dicha respuesta (DRF).

Los datos biológicos más adecuados para establecer relaciones estructura-actividad son los segundos, y entre ellos destacan la dosis eficaz 50 (DE₅₀) y la dosis letal 50 (DL₅₀), que indican, en los ensayos *in vivo*, la concentración de fármaco necesaria para alcanzar el 50 por 100 de la respuesta máxima en términos de eficacia o mortalidad. Para las medidas *in vitro* se usan las constantes de disociación de los complejos fármaco-enzima o fármaco-receptor.

A continuación veremos como puede definirse la estructura molecular utilizando ciertos parámetros o descriptores que son cuantificables para, seguidamente correlacionar cuantitativamente la estructura química con la actividad biológica. Con los métodos de análisis QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationships) es posible establecer una ecuación que relaciona la respuesta biológica (*RB*), expresada generalmente como el logaritmo de la dosis requerida para producir una respuesta determinada, con parámetros fisicoquímicos definidos: electrónicos, estéricos y de solubilidad o hidrófobos.

$$\log RB = f(\text{parámetros fisicoquímicos})$$

Las relaciones QSAR se utilizan para diseñar fármacos con actividad óptima, estudiar el mecanismo de acción y predecir la actividad de compuestos estructuralmente afines. En ocasiones han permitido entender por qué compuestos muy diferentes poseen una misma respuesta

biológica actuando por idéntico mecanismo debido a que poseen propiedades fisicoquímicas análogas. Tal es el caso de la acción narcótica de las encefalinas y la morfina que se debe a sus características geométricas similares. O incluso establecer los diferentes mecanismos por los que se produce un determinado efecto biológico, como ocurre en los diuréticos de las familias de las sulfamidas, los organomercuriales, las benzotiadiazinas y los derivados de xantina.

3.2. PARÁMETROS DESCRIPTORES DE LAS PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS DE UNA MOLÉCULA

3.2.1. Electrónicos

En 1937 Hammett demostró la influencia constante de un sustituyente particular en las propiedades fisicoquímicas de moléculas diferentes. Encontró que en los derivados bencénicos *meta* y *para* sustituidos se observaba una relación lineal entre los logaritmos de las constantes de disociación de los ácidos fenilacéticos ($\text{pK}_a = -\log K$, en ordenadas) y benzoicos ($\text{pK}'_a = -\log K'$, en abcisas).

Los puntos de la representación gráfica siguen la ecuación siguiente:

$$\log K_X = \rho \log K'_X + C \quad [1]$$

donde la pendiente denominada ρ depende de la reacción considerada.

$$\text{Para } X = \text{H} \quad \log K_{\text{H}} = \rho \log K'_{\text{H}} + C \quad [2]$$

Restando las dos ecuaciones anteriores se obtiene:

$$\log K_X / K_{\text{H}} = \rho \log K'_X / K'_{\text{H}} \quad [3]$$

Hammett escogió la ionización de los ácidos benzoicos sustituidos en agua a 25 °C como reacción estándar con un valor de ρ igual a 1 y definió como *constante σ de Hammett de un sustituyente* al logaritmo del cociente entre la constante de ionización del ácido benzoico sustituido y la del propio ácido benzoico, estableciendo el valor de $\sigma = 0$ para $X = \text{H}$.

$$\sigma = \log K'_X / K'_{\text{H}} \quad [4]$$

La ecuación [4] significa que los sustituyentes atrayentes de electrones tendrán valores de σ positivos, y en cambio los valores de σ para los grupos dadores de electrones serán negativos.

A partir de las ecuaciones [3] y [4] se deduce la ecuación [5] o ecuación de Hammett, que suele expresarse de modo más general como la ecuación [6].

$$\log K_X / K_H = \rho\sigma \quad [5]$$

$$P_X - P_H = \rho\sigma \quad [6]$$

donde P_X y P_H son las propiedades fisicoquímicas en términos logarítmicos de la molécula sustituida y no sustituida, respectivamente.

En la tabla 3.1 se reúnen algunos valores de σ para los sustituyentes más comunes, obtenidos de *Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology*, por C. Hansch y A. Leo, Wiley, Nueva York, 1979. Las constantes σ dependen de la posición (σ_m y σ_p) y, en general, se consideran aditivas.

La constante de sustituyente mide el efecto electrónico o polar del mismo, que incluye la electronegatividad (efecto de campo o inductivo) y la resonancia. De la representación de cualquier σ de Hammett como una combinación lineal de ambos, surgió en 1968 la *escala de Swain y Lupton* con los parámetros R y F, que suponen para cada sustituyente, una separación cuantitativa de los efectos de resonancia e inductivo. Esta escala se basa en que el efecto de los sustituyentes X en posición 4, sobre la ionización de los ácidos biciclo[2,2,2]octano carboxílicos, es únicamente inductivo.

$$\sigma = rR + fF \quad [7]$$

Así si, en la tabla 3.1, comparamos el cloro con el nitro, vemos que F es positivo para los dos, como corresponde a un efecto inductivo I (de Ingold) atrayente de electrones, pero en cambio R es positivo para el nitro y negativo para el cloro lo que pone de manifiesto el diferente efecto de resonancia M (de Ingold) que poseen dichos sustituyentes.

Taft y colaboradores separaron también las contribuciones inductivas y de resonancia de las constantes de Hammett en las constantes σ_I y σ_R . El efecto inductivo σ_I es idéntico para las posiciones *meta* y *para*, pero el efecto de resonancia actúa esencialmente en la posición *para*, se puede considerar que σ_R *meta* es aproximadamente un tercio de σ_R en *para*. La escala σ_I está basada en reactividades de compuestos alicíclicos y alifáticos.

TABLA 3.1. Descriptores electrónicos, estéricos e hidrófobos

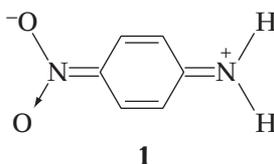
Sustituyente	σ_m	σ_p	F	R	σ_1	E_s	RM	L	B ₁	B ₂	B ₃	B ₄	π_{arom}	π_{dif}
H	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,03	2,06	1,00	1,00	1,00	1,00	0,00	—
F	0,34	0,06	0,43	-0,34	0,52	-0,46	0,92	2,65	1,35	1,35	1,35	1,35	0,14	-0,17
Cl	0,37	0,23	0,41	-0,15	0,47	-0,97	6,03	3,52	1,80	1,80	1,80	1,80	0,71	0,39
Br	0,39	0,23	0,44	-0,17	0,44	-1,16	8,88	3,83	1,95	1,95	1,95	1,95	0,86	0,60
I	0,35	0,18	0,40	0,19	0,39	-1,40	13,94	4,23	2,15	2,15	2,15	2,15	1,12	1,00
NO	0,62	0,12	0,50	0,45	0,34	—	5,20	3,44	1,70	2,44	1,70	1,70	-0,12	—
NO ₂	0,71	0,78	0,67	0,16	0,76	-2,52	7,36	3,44	1,70	1,70	2,44	2,44	-0,28	-0,85
NNN	0,27	0,15	0,30	-0,13	0,42	—	10,20	4,62	1,50	4,18	2,34	2,57	0,46	—
NHCHO	0,19	0,00	0,25	-0,23	0,26	—	10,31	4,22	1,50	1,50	1,94	3,61	-0,98	—
NHCH ₃	-0,30	-0,84	-0,11	-0,74	0,18	—	10,33	3,53	1,50	3,08	1,90	1,90	-0,47	-0,67
N(CH ₃) ₂	-0,15	-0,83	0,10	-0,92	0,06	—	15,55	3,53	1,50	2,56	2,80	2,80	0,18	-0,30
NH ₂	-0,16	-0,66	0,02	-0,68	0,21	-0,61	5,42	—	—	—	—	—	-1,23	-1,19
NHNH ₂	-0,02	-0,55	0,17	-0,71	0,14	—	8,44	3,40	1,50	2,82	1,84	1,84	-0,88	—
NHOH	-0,04	-0,34	0,06	-0,40	—	—	7,22	—	—	—	—	—	-1,34	—
OCF ₃	0,38	0,35	0,38	0,00	0,39	—	7,86	4,57	1,35	3,33	2,44	2,44	1,04	—
O ⁻	-0,47	-0,81	-0,35	-0,49	-0,16	—	—	—	—	—	—	—	-3,87	—
OH	0,12	-0,37	0,29	-0,64	0,29	-0,55	2,85	2,74	1,35	1,93	1,35	1,35	-0,67	-1,12
OCH ₃	0,12	-0,27	0,26	-0,51	0,27	-0,55	7,87	3,98	1,35	2,87	1,90	1,90	-0,02	—
OC ₂ H ₅	0,10	-0,24	0,22	-0,44	0,27	—	12,47	4,92	1,35	3,36	1,35	1,90	0,38	0,03
OC ₆ H ₅	0,25	-0,03	0,34	-0,35	0,39	—	27,68	4,51	1,35	5,89	3,11	3,11	2,08	—

(Continúa)

TABLA 3.1. (continuación)

Sustituyente	σ_m	σ_p	F	R	σ_1	E_s	RM	L	B ₁	B ₂	B ₃	B ₄	π_{arom}	π_{alif}
CN	0,56	0,66	0,51	0,19	0,53	-0,51	6,33	4,23	1,60	1,60	1,60	1,60	-0,57	-0,84
CO ₂ ⁻	-0,10	0,00	-0,15	0,13	-0,17	—	6,05	—	—	—	—	—	-4,36	-4,67
CHO	0,35	0,42	0,31	0,13	0,25	—	6,88	3,53	1,60	1,60	2,00	2,36	-0,65	—
CO ₂ H	0,37	0,45	0,33	0,15	0,39	—	6,93	3,91	1,60	1,60	2,36	2,66	-0,32	—
CF ₃	0,43	0,54	0,38	0,19	0,42	-2,40	5,02	3,30	1,98	2,61	2,44	2,44	0,88	—
CH ₃	-0,07	-0,17	-0,04	-0,13	-0,04	-1,24	5,65	3,00	1,52	2,04	1,90	1,90	0,56	0,50
CH=CH ₂	0,05	-0,02	0,07	-0,08	0,09	—	10,99	4,29	1,60	1,60	2,00	3,09	0,82	—
C≡CH	0,21	0,23	0,19	0,05	0,35	—	9,55	4,66	1,60	1,60	1,60	1,60	0,40	0,48
COCH ₃	0,38	0,50	0,32	0,20	0,29	—	11,18	4,06	1,90	1,90	2,36	2,93	-0,55	—
C(CH ₃) ₃	-0,10	-0,20	-0,07	-0,13	-0,07	-2,78	19,62	4,11	2,59	2,97	2,86	2,86	1,98	—
C ₆ H ₅	0,06	-0,01	0,08	-0,08	0,10	-3,79	25,36	6,28	1,70	1,70	3,11	3,11	1,96	2,15
SH	0,25	0,15	0,28	-0,11	0,26	-1,07	9,22	—	—	—	—	—	0,39	0,28
SO ₂ NH ₂	0,46	0,57	0,41	0,19	0,46	-1,07	12,28	—	—	—	—	—	-1,82	—
SO ₂ CF ₃	0,79	0,93	0,73	0,26	0,78	—	12,86	—	—	—	—	—	0,55	—
SO ₂ CH ₃	0,60	0,72	0,54	0,22	0,59	—	13,49	4,37	2,11	3,15	2,67	2,67	-1,63	—
SCH ₃	0,15	0,00	0,20	-0,18	0,23	-1,07	13,82	4,30	1,70	3,26	1,90	1,90	0,61	—
SC ₆ H ₅	—	0,18	—	—	0,30	—	34,29	—	—	—	—	—	2,32	—
Si(CH ₃) ₃	-0,04	-0,07	-0,04	-0,04	-0,13	-3,36	24,96	—	—	—	—	—	2,59	—
1-Adamantilo	-0,12	-0,13	-0,12	-0,02	—	—	40,60	—	—	—	—	—	3,30	—
Ferrocenilo	-0,15	-0,18	-0,15	-0,04	-0,22	—	48,24	—	—	—	—	—	2,46	—

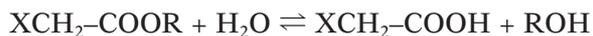
Existen otras escalas σ (σ^- para grupos atrayentes de electrones que interaccionan con un centro rico en electrones, σ^+ para grupos dadores de electrones que interaccionan con un centro catiónico, σ^* para sustituyentes en series alifáticas) obtenidas para evitar las desviaciones de la ecuación de Hammett que se producen en algunos casos. Un ejemplo representativo lo constituyen las originadas por *interacción por resonancia* entre el sustituyente X y el centro de reacción, que ocurre cuando se intenta correlacionar el pKa de los iones anilinio con los valores σ de los grupos *p*-nitro, *p*-metilsulfonilo y *p*-etoxicarbonilo. Los iones anilinio son en los tres casos mucho más ácidos de lo previsto debido a que la base libre está estabilizada por estructuras del tipo **1**, que no se presentan en el caso de otros cationes anilinio, ni en los ácidos benzoicos o aniones benzoato utilizados para la determinación de los valores de σ_p . El valor de σ^- para el nitro es de 1,23, mientras que su σ_p vale 0,78.



La ecuación de Hammett original no incluye los efectos de la sustitución en *orto* debido a la naturaleza de dicha sustitución, que al ser adyacente al centro de reacción da lugar a que los efectos de proximidad de tipo estérico, enlace de hidrógeno, etc. interfieran con los netamente electrónicos. A pesar de ello Taft desarrolló una escala σ_o^* a partir de la hidrólisis ácida y básica de benzoatos *orto*-sustituidos, que no ha sido prácticamente utilizada.

3.2.2. Estéricos o descriptores del tamaño de los sustituyentes

Una vez conocido el efecto inductivo o polar de los sustituyentes X en la hidrólisis básica y ácida de los ésteres alifáticos sustituidos en posición α con el establecimiento de la escala σ^* , Taft utilizó esta información para determinar los efectos estéricos.



Puesto que la energía libre de activación del proceso se puede tratar como la suma de las contribuciones independientes de los efectos polares, de resonancia y estéricos tanto en medio básico como en medio ácido, se puede escribir la expresión siguiente:

$$\log[k/k_0] = \rho\sigma^* + S + R \quad [8]$$

Las constantes de velocidad k y k_0 se refieren a las reacciones de XCH_2-COOR y CH_3-COOR , respectivamente. Señalar que la escala σ^* para sustituyentes alifáticos está referida al grupo metilo y no al hidrógeno como en las demás.

Taft realizó la hipótesis de que la hidrólisis ácida de los ésteres alifáticos y la reacción de esterificación inversa eran insensibles a los efectos polares, es decir ρ es igual a cero y designó además a la suma $S + R$ como E_s . Por lo que generalizando la expresión se llega a :

$$\log[k/k_0] = \delta E_s \quad [9]$$

donde E_s es un descriptor químico del efecto estérico primario o sea de la interacción directa del grupo voluminoso y la función estudiada y δ describe la sensibilidad de la reacción a los efectos estéricos de los sustituyentes. Se toma δ igual a 1 para la reacción de hidrólisis ácida de ésteres alifáticos y E_s igual a cero cuando $X = H$, es decir cuando el grupo unido a la función éster es un metilo. Los valores de E_s que se indican en la tabla 3.1 son negativos y cuanto mayor sea su valor absoluto, mayor será el volumen del sustituyente. Para obtener el valor para el hidrógeno en esta escala se ha considerado la hidrólisis de formiatos de alquilo, encontrándose que es de 1,24. De forma aproximada $E_s(H) = E_s(CH_3) - 1,24$.

Una descripción más sofisticada del tamaño del sustituyente lo constituyen las constantes de Verloop y Tipker, denominadas parámetros geométricos STERIMOL, que definen valores para la longitud (L) o distancia en que sobresale el grupo respecto a la molécula global, y su anchura en varias direcciones perpendiculares al eje L , al más pequeño de los cuales se le denomina B_1 . Para definir los requerimientos espaciales de un sustituyente hace falta fijar previamente una conformación razonable (Figura 3.1).

En relaciones QSAR se han utilizado otros muchos descriptores del tamaño del sustituyente, destacando entre todos ellos la refractividad molar RM que representa el volumen de un grupo, pero también su po-

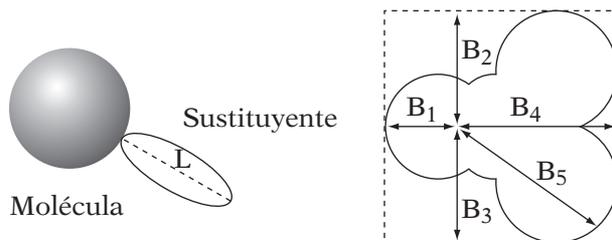


FIGURA 3.1. Parámetros STERIMOL.

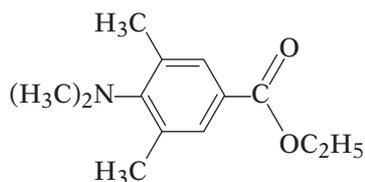
larizabilidad responsable de las interacciones de London, al incluir el índice de refracción n . Ya que el rango de variación de n es pequeño, RM es esencialmente un volumen molar que contiene una contribución electrónica. Los valores más positivos de RM , por ejemplo de 40,6 para el 1-adamantilo o de 48,24 para el ferrocenilo sugieren una fuerte interacción de dispersión que podría producir un cambio en la conformación de la macromolécula receptora.

$$RM = (n^2 - 1/n^2 + 2) (M/d) \text{ cm}^3/\text{mol} \quad [10]$$

M es el peso molecular y d la densidad a 20 °C, el índice de refracción n se mide a la línea D del sodio también a 20 °C.

Para concluir señalar que, aunque muy utilizadas, ninguna de las descripciones de efectos estéricos es totalmente satisfactoria, pues reducir una información tridimensional a un sólo número es una simplificación excesiva. En algunos casos la complejidad es aún mayor debido a los efectos estéricos secundarios por los que un sustituyente voluminoso perturba la interacción por resonancia de otro grupo con el centro de reacción o altera el porcentaje relativo de las diversas conformaciones posibles en una molécula.

Un ejemplo muy conocido lo constituye la inhibición estérica de la resonancia en el éster *p*-dimetilaminobenzoato de etilo, el grupo $N(\text{CH}_3)_2$ posee una constante de sustituyente σ_p de $-0,83$, mientras que cuando se introducen dos grupos metilo en *orto* de dicho sustituyente como en el compuesto **2**, el valor de σ_p pasa a ser de $-0,11$. Ello se debe al efecto estérico de los metilos que impide que los grupos dimetilamino y etoxicarbonilo sean coplanares con el anillo bencénico, condición indispensable para la interacción de resonancia. Análogamente cuando se trata de un grupo nitro, el σ_p disminuye de 0,78 a 0,68.



$$\sigma_p \text{N}(\text{CH}_3)_2 = -0,11$$

2

3.2.3. Hidrófobos

La lipofilia o hidrofobia de las moléculas mide la tendencia relativa que poseen para preferir un entorno no acuoso frente a uno acuoso. En los fármacos ésta es decisiva para su absorción, distribución y eliminación, pero también para su unión con la diana terapéutica, ya que los enlaces hidrófobos que se producen tras la desolvatación de ambas entidades constituyen la interacción fármaco-receptor primaria antes de establecer otras interacciones polares.

En el análisis QSAR, es muy frecuente observar que la actividad biológica es proporcional al coeficiente de reparto (P), que se define como la razón de concentraciones (C_2/C_1) de una especie única entre dos fases en equilibrio, donde la fase 1 es el agua y la fase 2 suele ser el n -octanol u otro hidrocarburo alifático no miscible en agua. Este sistema resulta en general satisfactorio como modelo de las interacciones de los fármacos con las proteínas y las regiones hidrófobas de las membranas celulares. El octanol es capaz de actuar como donador y como aceptor de hidrógeno, propiedades características de muchas membranas biológicas y además su polaridad parcial permite la inclusión de agua.

$$P_{\text{RX}} = [\text{RX}]_{\text{octanol}} / [\text{RX}]_{\text{agua}} \quad [11]$$

Hansch y Fujita descubrieron que la contribución de un determinado sustituyente al logaritmo del cociente de reparto aceite-agua es un valor constante. Esta constante para un sustituyente X en una estructura RX se denomina π y se define según la ecuación [12] siendo P_{RX} y P_{RH} los coeficientes de reparto n -octanol-agua de la *forma neutra* de la molécula sustituida y sin sustituir, respectivamente.

$$\pi_X = \log P_{\text{RX}} - \log P_{\text{RH}} \quad [12]$$

Cuanto más positivo es el valor de π , más lipófilo será el sustituyente y a la inversa. Hay dos escalas según el sustituyente esté unido a un compuesto aromático π_{arom} o alifático π_{alif} .

La ionización complica la medida e interpretación del $\log P$ y existen tratamientos correctivos que tienen en cuenta la misma. Los valores de P se determinan a temperatura constante, principalmente por: a) El método *shake-flask* que consiste en agitar enérgicamente durante un periodo de tiempo que puede variar entre 24 horas y una semana, dos fases no miscibles *presaturadas previamente entre sí* (la fase acuosa con n -octanol y la de n -octanol con agua). El análisis de cada capa, una vez alcanzado el equilibrio, permite conocer la concentración de compuesto en cada una de ellas y de ahí su $\log P$. b) Métodos cromatográficos que al estar gobernados por procesos de adsorción y reparto, requieren limitar la influencia de la adsorción. Los más comunes son las cromatografías en fase reversa o hidrófoba, de capa fina (RP-TLC, Reversed-Phase Thin-Layer Chromatography) y líquida de alta resolución (RP-HPLC, Reversed-Phase High Performance Liquid Chromatography). En el método RP-TLC la lipofilia se mide por el valor de R_M y en RP-HPLC el índice de lipofilia se deriva del factor de capacidad k' .

$$R_M = \log [(1/R_f)-1] \quad [13] \quad \text{y} \quad \log P = \log C + R_M \quad [14]$$

$$k' = (t_r - t_0)/t_0 \quad [15] \quad \text{y} \quad \log P = \log C + \log k' \quad [16]$$

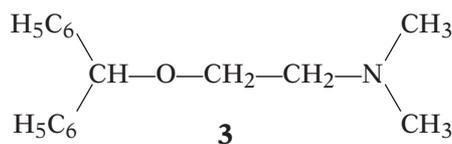
C es una constante que depende del sistema de disolventes y se calcula mediante un análisis de regresión con datos a partir de la utilización de diferentes patrones de calibrado.

Cuando no es posible la determinación experimental del $\log P$ para un compuesto YRX determinado, su valor puede calcularse sumando al $\log P$ del compuesto no sustituido HRH los valores de los sustituyentes π_Y y π_X .

El cálculo de $\log P$ utiliza la suma de las constantes hidrófobas π al $\log P$ de un compuesto de referencia y , conviene, para una molécula determinada fragmentarla de diferentes formas partiendo de compuestos patrón distintos a fin de verificar los resultados.

Veamos a continuación un ejemplo, el cálculo de $\log P$ para la difenhidramina **3**, fármaco utilizado como antihistamínico y en el tratamiento de la enfermedad del Parkinson.

Aunque los valores de π se utilizan de forma aditiva, a veces no se obtienen buenos resultados en el cálculo de $\log P$, debido a interacciones electrónicas entre los sustituyentes. La razón es que la solubilidad de un



$$\log P_{\text{exp}} = 3,27$$

$$\log P = \log P(\text{CH}_4) + 2\pi(\text{C}_6\text{H}_5) + \pi(\text{OCH}_3) + \pi(\text{CH}_3) + \pi(\text{N}(\text{CH}_3)_2) = 3,44$$

$$\log P = \log P(\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_3) + 2\pi(\text{C}_6\text{H}_5) + \pi(\text{N}(\text{CH}_3)_2) = 3,16$$

$$\log P = \log P(\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3) + \pi(\text{C}_6\text{H}_5) + \pi(\text{OCH}_3) + \pi(\text{CH}_3) + \pi(\text{N}(\text{CH}_3)_2) = 3,15$$

$$\log P = \log P(\text{C}_2\text{H}_5\text{NHCH}_3) + \pi(\text{CH}_3) + \pi(\text{OCH}_3) + 2\pi(\text{C}_6\text{H}_5) = 3,45$$

compuesto no es independiente de su geometría, así los derivados aromáticos sustituidos en *orto* suelen ser menos lipófilos que los correspondientes análogos *meta* o *para*, pero si existe un enlace de hidrógeno intramolecular aumenta la lipofilia, etc.

Existen otros métodos que permiten el cálculo de $\log P$, el de los *valores fragmento* de Nys y Rekker o el que *disecciona una molécula en átomos* en lugar de fragmentos, de Ghose y Crippen, etc., que se complementan con otros análogos que están informatizados como el CLOGP de Hansch y Leo o el Σf -SYBYL de Rekker.

3.2.4. Otros parámetros y variables indicadoras

Se utilizan también ciertas propiedades fisicoquímicas de las moléculas, tales como constantes de disociación ácida (pK_a), desplazamientos químicos en resonancia magnética multinuclear (^1H , ^{13}C , ^{15}N , ^{19}F), frecuencias de absorción en infrarrojo, potenciales de oxidación-reducción, momentos dipolares, etc.

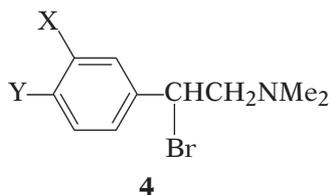
Cada vez más se manejan parámetros derivados de la química cuántica, mediante programas de ordenador que determinan la función de onda de un sistema molecular a distintos niveles de aproximación, a partir de la geometría de los núcleos que constituyen el sistema y que suministran información susceptible de ser incluida en estudios QSAR, como las cargas efectivas sobre los átomos y las energías de los orbitales moleculares HOMO (orbital ocupado de mayor energía) y LUMO (orbital vacío de menor energía). Estos orbitales intervienen en la cesión y captura de un electrón, es decir están relacionados con el potencial de ionización y con la afinidad electrónica.

En determinadas ocasiones se incluyen en QSAR variables indicadoras de la presencia o ausencia de grupos funcionales o estructurales específicos, como, por ejemplo, que haya o no sustituyentes en *orto* de un centro de reacción, que existan dos sustituyentes contiguos o no, la presencia de grupos capaces de formar enlaces de hidrógeno (dadores o aceptores), etc. Hay que evitar el uso de las mismas sin un significado bioquímico real.

3.3. APLICACIÓN DEL ANÁLISIS QSAR AL DISEÑO DE UN FÁRMACO

El análisis de Hansch correlaciona valores de actividad biológica con las propiedades fisicoquímicas mediante el método de regresión lineal múltiple, y se conoce también como aproximación extratermodinámica o lineal de energía libre.

Veamos un ejemplo de su aplicación, a la correlación de la actividad antiadrenérgica de una serie de 22 α -bromofenetilaminas **4**. Según Hansch hay que seguir un conjunto de reglas: *a*) Los parámetros seleccionados, $\log P$ o π , σ , RM , y estéricos deben ser independientes. *b*) Hay que disponer al menos de 5 o 6 datos por variable para que el tratamiento estadístico de los mismos sea significativo. *c*) La ecuación obtenida debe tener un coeficiente de correlación 1 o muy próximo a ese valor y la desviación estándar ser lo más pequeña posible. *d*) En igualdad de condiciones hay que elegir el modelo más sencillo, pero que sea coherente con los aspectos fisicoquímicos, orgánicos y biomédicos del proceso que se considera.



De acuerdo con estas recomendaciones, en el ejemplo citado, se obtuvo una primera ecuación [17] que correlacionaba la actividad biológica con los parámetros electrónico σ e hidrófobos π .

$$\log 1/C = 1,22 \pi - 1,59 \sigma + 7.89 \quad [17]$$

$$n = 22, r = 0,918, s = 0,238$$

Entre otras aproximaciones cabe destacar la que utiliza σ^* en lugar de σ como descriptor electrónico, ya que las α -bromofenetilaminas interactúan con el centro activo del receptor por formación de un cation etilenimino y posteriormente un cation bencílico, obteniéndose entonces la ecuación [18] (Tabla 3.2).

$$\log 1/C = 1,151(\pm 0,19) \pi - 1,464(\pm 0,38)\sigma^* + 7.817(\pm 0,19) \quad [18]$$

$$n = 22, r = 0,945, s = 0,196$$

TABLA 3.2. Actividad antiadrenérgica de *N,N*-dimetil- α -bromofenetilaminas **4**

X (<i>meta</i>)	Y (<i>para</i>)	log 1/C observado	log 1/C calculado ^a
H	H	7,46	7,82
H	F	8,16	8,09
H	Cl	8,68	8,46
H	Br	8,89	8,77
H	I	9,25	9,06
H	Me	9,30	8,87
F	H	7,52	7,45
Cl	H	8,16	8,11
Br	H	8,30	8,30
I	H	8,40	8,61
Me	H	8,46	8,51
Cl	F	8,19	8,38
Br	F	8,57	8,57
Me	F	8,82	8,78
Cl	Cl	8,89	8,75
Br	Cl	8,92	8,94
Me	Cl	8,96	9,15
Cl	Br	9,00	9,06
Br	Br	9,35	9,25
Me	Br	9,22	9,46
Me	Me	9,30	9,56
Br	Me	9,52	9,35

^aValores obtenidos con la ecuación [18]

Ambas ecuaciones reproducen bastante bien los datos biológicos observados y permiten predecir valores de actividad de nuevos compuestos. En general, después de sintetizar y ensayar los nuevos análogos si existe concordancia con los valores predichos, el modelo propuesto se acepta. De lo contrario se reinicia el proceso a partir de hipótesis diferentes o introduciendo otros descriptores.

Gracias al avance de la informática y al desarrollo de ordenadores cada vez más potentes, es posible hoy en día además de calcular los descriptores electrónicos, estéricos e hidrófobos utilizando diferentes programas, identificar automáticamente cuáles son las combinaciones de parámetros que mejor explican las variaciones de actividad biológica, determinar sus coeficientes y encontrar ecuaciones con buena capacidad de predicción.

Otros métodos estadísticos son el de Free Wilson, el análisis de componentes principales, el análisis discriminante o el de conglomerados, etc. Para mayor información se consultará *Burger's Medicinal Chemistry, Drug Discovery and Development* 7^a edn, Wiley, Nueva York, 2010.

3.4. MÉTODOS SEMICUANTITATIVOS

Cuando se dispone de un fármaco activo y se quiere mejorar dicha actividad, es necesario analizar un conjunto de derivados y la elección de los análogos no debe realizarse al azar, sino que existen diferentes estrategias para obtener la máxima información con un número mínimo de compuestos, y la realización de menos síntesis y ensayos biológicos.

Los diagramas de Craig (Figura 3.2) constituyen una de las primeras, en ellos se representan en un espacio de dos dimensiones los descriptores o variables utilizadas, por ejemplo, π frente a σ_p , para sustituyentes en el anillo aromático, con el fin de escoger aquellos para los que las variables no sean colineales. Es decir, si se quieren estudiar cuatro nuevos análogos, hay que elegir un sustituyente de cada cuadrante.

El método matemático *simplex* propuesto por Darvas para encontrar el análogo más activo, es una técnica en cierto modo relacionada con la anterior. En un diseño en el que la actividad biológica pueda describirse como una combinación de dos variables independientes (σ y π), el *simplex* es un triángulo cuyos vértices representan tres compuestos análogos (cada derivado o el sustituyente que lo caracteriza se representa como un punto). Así, por ejemplo, en un trío formado por los compuestos **A**, **B**, **C**,

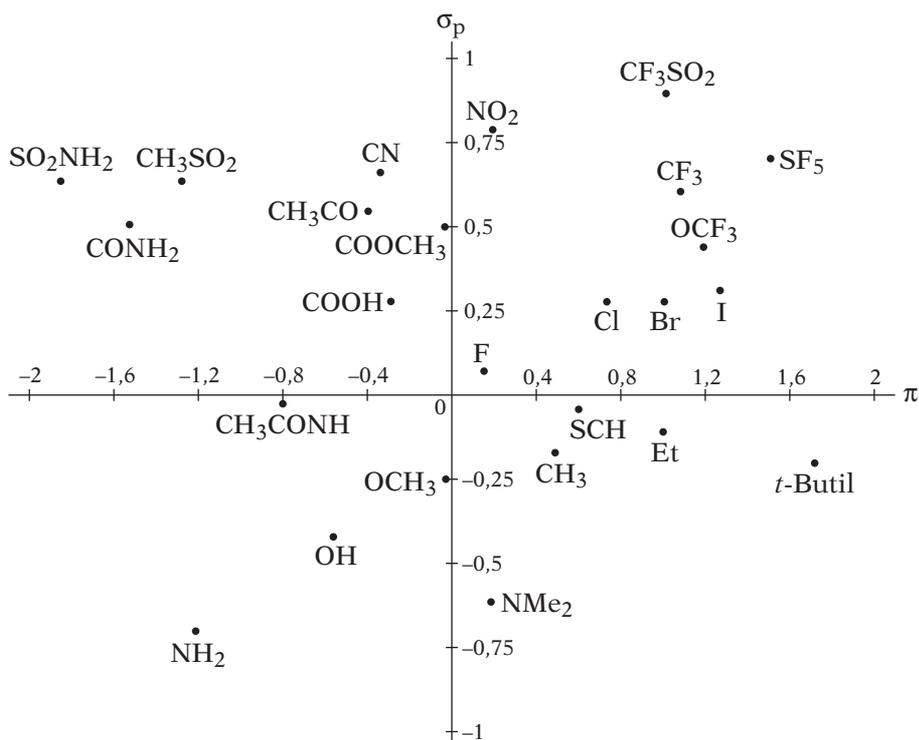


FIGURA 3.2. Diagrama de Craig.

el análogo de menor actividad biológica, por ejemplo el **A** es reemplazado por el punto **D**, que corresponde a su imagen con respecto al segmento definido por **B** y **C**. El nuevo *simplex* contiene los dos compuestos más potentes del triángulo original y un tercero obtenido por reflexión. El análogo **D** puede ser más, igual o menos activo que los compuestos **B** y **C**, y el proceso se continúa hasta obtener el derivado de bioactividad óptima. Cuando es necesario trabajar con más de dos variables independientes, existen versiones adecuadas para ordenador.

La estrategia de Topliss es una técnica no matemática que permite considerar a la vez varios parámetros fisicoquímicos. Para derivados aromáticos (Figura 3.3), por ejemplo, el producto de partida es el derivado no sustituido, para el que se determina su actividad biológica. A continuación y en forma de árbol de decisión, el procedimiento continúa ensayando el efecto de un sustituyente hidrófobo (4-cloro), y clasifica su potencia como mayor (+), igual (=) o menor (-) que la del predecesor. El resultado de esta comparación inicial determina cómo

seguir, basándose en las propiedades electrónicas, estéricas e hidrófobas que determinan la bioactividad, y el proceso se repite hasta alcanzar el punto final de la rama de un árbol, es decir, el compuesto de mayor actividad. Es posible superar el valor óptimo de una variable fisicoquímica (π , σ o E_s), obteniéndose un compuesto menos activo que el anterior. Topliss también ha propuesto un esquema de sustitución en compuestos alifáticos en los que el fármaco patrón es el que lleva el sustituyente CH_3 , y en lugar de examinar los efectos de un grupo cloro, el primer derivado que se estudia es el que lleva un grupo isopropilo. Ambos métodos son útiles si el ensayo biológico es rápido, comparativamente, con el tiempo de síntesis.

El método de Fibonacci se basa en la serie de números 1, 2, 3, 5, 8, 13, 21, 34, 55,..., en la que a partir del tercero, cada uno de ellos es la suma de los dos anteriores. Para su aplicación hay que decidir en primer lugar qué propiedad define la actividad biológica (en general $\log P$) y en que rango se encuentra el valor óptimo de dicha variable. Los dos primeros análogos a sintetizar son los que corresponden a los dos números de Fibonacci por debajo del límite superior.

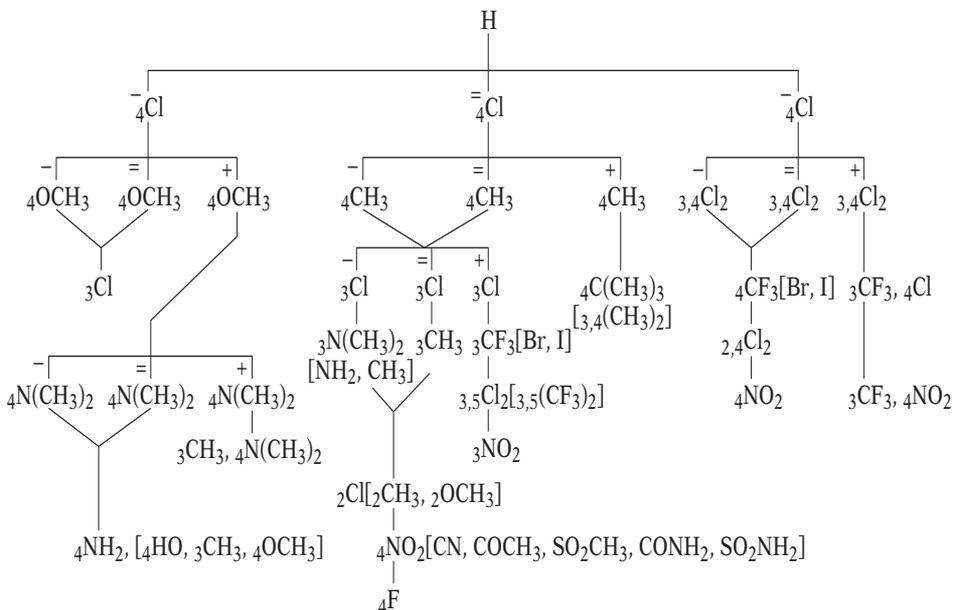


FIGURA 3.3. Árbol de decisión de Topliss para el diseño de derivados de sustitución en el benceno: -, menos activo; =, equiactivo; +, más activo. Los valores entre corchetes indican alternativas

En la Figura 3.4 se representa un ejemplo de aplicación del método para la elección del número de grupos metileno de una cadena lateral, que resulta óptimo para una determinada actividad biológica. Si suponemos que la actividad varía de acuerdo con la longitud de una cadena hidrocarbonada que posea de 1 a 13 átomos de carbono, según el método de Fibonacci debemos empezar a sintetizar los compuestos que tengan 8 y 5 átomos de carbono que corresponden a los dos números de Fibonacci por debajo del límite superior (13). Si, al comparar la actividad de estos dos compuestos, resulta más activo el que posee 5 átomos de carbono en la cadena, deberíamos sintetizar el derivado que poseyera 3, número de Fibonacci inmediatamente inferior a 5. Si por el contrario, como ocurre en la realidad, el compuesto de 5 carbonos es menos activo ya no hay que preparar ninguno de menor número. El paso siguiente sería obtener los análogos con número de carbonos entre 5 y 8. El de 6 es más activo que el de 5, pero el de 7 menos que el de 6, por lo que se concluye que la cadena alifática de 6 átomos es la que conduce a una mayor actividad.

Número	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Comparación 1					*			*					
Potencia					+++			++					
Número	1	2	3	4	5	6	7	8					
Comparación 2			*		*								
Potencia			+		+++								
Número				4	5	6	7	8					
Comparación 3					*	*							
Potencia					+++	++++							
Número						6	7	8					
Comparación 4						*	*						
Potencia						++++	+++						

FIGURA 3.4. Elección de análogos para la determinación de la longitud óptima de una cadena hidrocarbonada.

Hay infinidad de ejemplos de aplicación de las estrategias mencionadas en este tema, pero quizás la que sigue siendo de utilización más sencilla es la aproximación extratermodinámica de Hansch, existiendo una base de datos clásica que contiene más de 3000 ecuaciones QSAR de da-

tos biológicos (*Comprehensive Quantitative Structure-Activity Relationships: C-QSAR*, por C. Hansch, A. Leo y L. Zhang, eds., Pomona College, Claremont, 1992), que permiten comparaciones sistemáticas de diferentes efectos biológicos y de actividades de un grupo de compuestos sobre distintos sistemas.

Tema 4

MODELADO MOLECULAR

ESQUEMA DE CONTENIDOS

- 4.1. Introducción
- 4.2. Antecedentes y Métodos
 - 4.2.1. Mecánica Molecular
 - 4.2.2. Mecánica Cuántica
- 4.3. Receptores conocidos: Métodos directos
- 4.4. Receptores desconocidos: Métodos indirectos
- 4.5. Bibliografía

4.1. INTRODUCCIÓN

Históricamente el papel del modelado molecular en el diseño de fármacos se ha dividido en dos paradigmas separados: uno centrado en el problema de la estructura-actividad que intenta racionalizar la actividad biológica en ausencia de información tridimensional detallada sobre el receptor, y la otra focalizada en la comprensión de las interacciones observadas en los complejos receptor-ligando que utiliza el conocimiento de la estructura tridimensional de la diana terapéutica.

El rápido incremento de información estructural relevante gracias al desarrollo de la biología molecular, utilizada para generar proteínas diana en cantidad suficiente para su estudio, y los avances de la Resonancia Magnética Nuclear (RMN) y de la cristalografía, han estimulado la necesidad de diseñar nuevas herramientas, algunas de las cuales se describirán en este tema utilizando ejemplos ilustrativos.

4.2. ANTECEDENTES Y MÉTODOS

Existen dos procedimientos diferentes que permiten determinar la energía de una molécula, mediante el formalismo de la mecánica molecular o a partir de la resolución de la ecuación de Schrödinger, utilizando los postulados de la química cuántica.

4.2.1. Mecánica Molecular

La mecánica molecular trata a las moléculas como un conjunto de átomos cuyas interacciones pueden ser descritas por la mecánica de Newton. Ya que la masa del núcleo es mucho mayor que la de los electrones, es posible separar la ecuación de Schrödinger en un producto de dos funciones,

una para los electrones y otra para el núcleo. La mecánica molecular ignora la función de los electrones asumiendo que la distribución de carga permanece constante durante los cambios en la posición del núcleo; se basa en la física clásica y no proporciona información sobre las propiedades electrónicas de las moléculas que se suponen constantes durante la parametrización del campo de fuerzas con los datos experimentales.

La energía potencial de una molécula (E), sobre la base de que los núcleos están sometidos a un campo de fuerza, se compone de la suma de una serie de términos que modelizan las tensiones de los enlaces, de sus ángulos, de sus torsiones, las interacciones de van der Waals (vdW), las electrostáticas y las de puentes de hidrógeno:

$$E = E_{\text{enlaces}} + E_{\text{ángulos}} + E_{\text{diedros}} + E_{\text{vdW}} + E_{\text{electr}} + E_H + \text{otros} \quad [1]$$

Los valores de energía obtenidos no tienen significado en su valor absoluto y se utilizan para hallar diferencias energéticas, obtenidas con el mismo método, entre dos geometrías distintas de la misma molécula o de un conjunto de moléculas. Los términos corresponden a los distintos aspectos que influyen en la energía molecular en función de su geometría.

Las interacciones entre los átomos pueden ser enlazantes y no enlazantes. E_{enlaces} modeliza la variación de la energía potencial al variar la longitud de cualquier enlace en la molécula mediante una expresión que es función del cuadrado de $(l-l_0)$ siendo l la distancia que, en la molécula cuya geometría estamos analizando, existe entre dos átomos unidos por un enlace y l_0 la longitud óptima para dicho tipo de enlace.

$E_{\text{ángulos}}$ modeliza el coste energético de las deformaciones de los ángulos de enlace y depende de $(\theta-\theta_0)^2$, donde θ es el valor de cada ángulo en la geometría considerada y θ_0 el valor óptimo correspondiente. El término E_{diedros} es análogo a los anteriores y calcula las contribuciones energéticas debidas a la deformación de todos los ángulos diedros definidos por cada cuatro átomos enlazados consecutivamente, se utiliza para describir la deslocalización orbital.

E_{vdW} modeliza las interacciones de van der Waals entre átomos que no pertenecen a la misma molécula o que formando parte de una misma molécula se hallan en posiciones relativas 1,4 o incluso más lejos. Estas interacciones se representan con un potencial de Lennard-Jones:

$$E_{\text{vdW}} = \sum_i \sum_{j>i} \frac{A_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{r_{ij}^6} \quad [2]$$

La distancia entre el par de átomos considerados i y j es r_{ij} y A_{ij} y B_{ij} son parámetros que se mantienen para átomos del mismo tipo (un carbono sp^3 , un nitrógeno sp^2 , un oxígeno de grupo carbonilo, etc.). Las combinaciones de los diferentes *tipos de átomo* requieren un gran número de parámetros a determinar a partir de datos teóricos o experimentales.

Las fuerzas no-enlazantes se basan en la interacción atractiva que varía con la inversa de la sexta potencia de la distancia entre los átomos y está contrarrestada por la repulsión entre las nubes electrónicas a medida que los átomos se van acercando, que se representa empíricamente por una función exponencial potencia 12 (a veces potencia 9) de la distancia entre átomos. Se han parametrizado los coeficientes de ambas interacciones para los distintos tipos de átomo, generalmente por elemento, de manera que el mínimo de las funciones combinadas corresponda a la suma de los radios de van der Waals para los dos átomos involucrados.

El término E_{electr} modeliza las interacciones electrostáticas entre átomos que no pertenecen a la misma molécula o están en posiciones relativas 1,4 o más alejadas todavía, y consiste en una expresión de energía potencial de Coulomb, donde q_i y q_j son las cargas netas de los átomos i y j , y ϵ es la constante dieléctrica del medio.

$$E_{electr} = \sum_i \sum_{j>i} \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon r_{ij}} \quad [3]$$

La distribución electrónica alrededor de cada átomo se describe como un monopolo (se considera que la carga es puntual) mediante un simple término coulombico. El efecto del entorno se trata como un modelo continuo mediante el uso de la constante dieléctrica. Existen otras aproximaciones que consideran representaciones multipolo de la distribución electrónica, así como esfuerzos para describir la inhomogeneidad dieléctrica en disolución, pero están todavía lejos de ser utilizados de modo rutinario.

Otros problemas surgen cuando se trabaja con sistemas macromoleculares puesto que la interacción electrostática (*carga-carga*) ocurre a gran distancia (función de r^{-1}). Además de ésta y de las interacciones *dispersivas* a distancias muy pequeñas (función de r^{-6}), causadas por la interacción de dipolos inducidos en las nubes electrónicas y que son responsables de la parte atractiva de la interacción no-enlazante en la

interacción de vdW, existen las interacciones *dipolo-dipolo* (función de r^{-3}) que tienen lugar debido a la distribución no simétrica de los electrones entre átomos de diferente tamaño y electronegatividad, los enlaces tienen asociados dipolos permanentes. Otras son las interacciones *carga-dipolo* (función de r^{-2}) que se explican como una carga interactuando con las dos cargas del dipolo permanente.

Es necesario usar métodos que permiten truncar las interacciones a larga distancia, así en péptidos existen diferentes aproximaciones que asumen una cierta periodicidad pero los resultados obtenidos varían ligeramente según el esquema de simulación utilizado.

El medio en el que la interacción fármaco-receptor tiene lugar se simula con una constante dieléctrica baja y uniforme aunque eso no corresponda a la realidad. Recientemente se han desarrollado otras metodologías que modelizan la inhomogeneidad de la constante dieléctrica, así como los efectos de la solvatación. El disolvente se considera en términos de distribución de carga, polarizabilidad y constante dieléctrica.

En la metodología de los campos de fuerzas existe siempre un compromiso entre el número de *tipos de átomo* diferentes, de manera que incluyan la mayor parte de los efectos de los átomos vecinos, frente al número de parámetros o *constantes de fuerza* a determinar para representar adecuadamente cada tipo atómico. En general se considera que las constantes de fuerza y los valores de equilibrio de las ecuaciones son función de un número limitado de tipos de átomo y pueden ser transferidos de un entorno molecular a otro. Esta hipótesis funciona razonablemente bien si se está esencialmente interesado en características geométricas, aunque no es válido en espectroscopía molecular.

Los campos de fuerza simplificados son los que encuentran más aplicaciones, destacando el Tripos, el COSMIC y el de White y Bovill. Este último utiliza solo dos tipos de átomo, los que están en el extremo del enlace, para parametrizar el potencial torsional en lugar de los cuatro átomos que definen el ángulo de torsión. Solo hay que imaginar el número de combinaciones posibles de un conjunto de 20 elementos tomados de 4 en 4 (16.000) en lugar de 2 en 2 (400), para comprender la explosión de parámetros que tiene lugar cuando se aumentan los subtipos. En algunos casos el exceso de simplificación da lugar a confusión, por ejemplo el enlace amida viene representado por un mismo conjunto de parámetros tanto si la configuración es *cis* como si es *trans*, si bien el reciente campo de fuerzas AMBER/OPLS distingue ya entre ambos estados conformacionales (Figura 4.1).

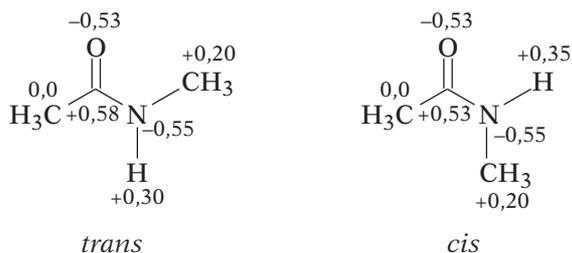


FIGURA 4.1. Diferencias en la distribución de carga OPLS entre los isómeros *cis* y *trans* del enlace amida.

Otros métodos son las diferentes versiones del campo de fuerzas de Allinger, MM, que han sido y son utilizadas con gran profusión especialmente en moléculas pequeñas.

No es posible utilizar parámetros de un determinado campo de fuerzas en otro que no disponga de ellos y quizás las mayores desviaciones en estos métodos ocurren cuando existen enlaces de hidrógeno, ya que entonces la distancia entre los dos átomos enlazados es menor que la suma de los radios de van der Waals. Cabría pues introducir otros términos en la expresión de la energía E para modelizar los puentes de hidrógeno y otros aspectos.

Superficie de Potencial

El conjunto de ecuaciones que describen la suma de las interacciones entre los átomos considerados es una representación analítica de la superficie de Born-Oppenheimer que describe la energía de la molécula como una función de las posiciones de los átomos. De la evaluación de esta función y de sus derivadas se deducen propiedades importantes: Así, igualando el valor de la primera derivada a cero y resolviéndola calcularemos las coordenadas de los átomos para los puntos máximo, mínimo y punto de ensilladura o minimax. El signo de la segunda derivada nos permitirá discriminar entre ellos. Es posible también calcular las frecuencias de vibración.

Los métodos de gradientes son esenciales en el cálculo de los mínimos y los estados de transición, y en definitiva del establecimiento de la coordenada de una reacción y la determinación de la energía de activación (diferencia entre los niveles energéticos del mínimo y del estado de transición).

En dichos métodos cada uno de los parámetros geométricos independientes que definen un compuesto, es decir cada una de sus coordenadas internas, recibe el nombre de *grado de libertad*. Así en la molécula de agua existen tres grados de libertad que pueden ser las distancias entre los tres núcleos o bien dos distancias y un ángulo, por ejemplo las distancias de los dos átomos de hidrógeno al de oxígeno y el ángulo H-O-H. Dada una molécula podremos elegir diferentes parámetros geométricos como grados de libertad pero su número será constante. La energía molecular es una función de dichos grados de libertad.

Para localizar el mínimo energético se introducen pequeños cambios en los valores de los grados de libertad y se analizan las variaciones que ocasionan en la energía. Si disminuye, significa que estamos modificando los grados de libertad en la dirección adecuada y seguiremos por ese camino. Si por el contrario aumenta, los cambios deberemos realizarlos en el sentido opuesto. A medida que nos acercamos al mínimo, lo que se detecta por una disminución de la pendiente, es decir, del cociente entre el cambio en la energía y el cambio en los grados de libertad, tendremos que hacer variaciones más pequeñas hasta alcanzar el *mínimo* con la precisión deseada.

El inconveniente de este método es que puede conducirnos a *mínimos locales*, Para disminuir la probabilidad de caer en ellos es aconsejable par-

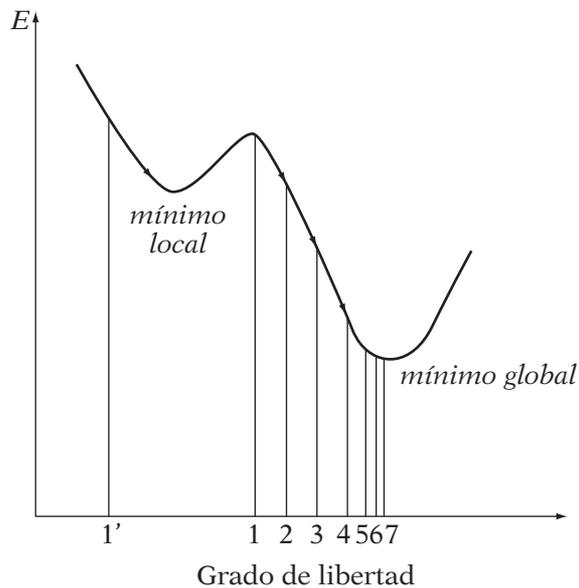


FIGURA 4.2. Esquema con un sólo grado de libertad de búsqueda del mínimo de energía por el método del gradiente.

tir de una geometría inicial (en la figura 4.2, partir del valor **1** en lugar de **1'**) no demasiado alejada de la óptima o probar distintas geometrías iniciales. Esta última opción es especialmente interesante en el caso de moléculas que presentan diferentes conformaciones, configuraciones o formas tautómeras, ya que a veces en problemas de estructura actividad la *geometría activa* no corresponde al *mínimo global*.

Para solventar este problema existen métodos de búsqueda sistemática de la superficie de potencial para las diferentes formas en que puede existir una molécula determinada. Un buen ejemplo lo constituye el número de mínimos locales encontrados para los cicloalcanos C9-C12 mediante mecánica molecular y que hemos representado en la figura 4.3.

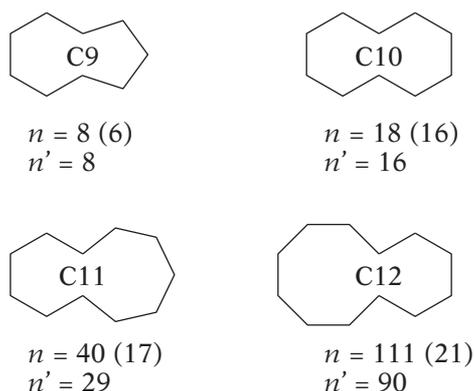


FIGURA 4.3. Número de conformeros para diferentes cicloalcanos, n por MM2, n' por MM3 y entre paréntesis por MM2 a ± 25 kJ/mol del mínimo global.

No sólo es posible simular la estructura y las propiedades estáticas de las moléculas o sistemas moleculares, sino también los movimientos relativos de los átomos en un contexto de excitación térmica a una temperatura determinada. Las leyes de Newton que rigen el movimiento clásico de los cuerpos se aplican a los átomos: la trayectoria de un átomo j de masa m_j se obtiene resolviendo las ecuaciones diferenciales que describen su movimiento a lo largo de cada coordenada x_i bajo la acción de la fuerza F_{xi} .

$$\frac{d^2 x_i}{dt^2} = \frac{F_{x_i}}{m_j} \quad [4]$$

Las fuerzas sobre los átomos están relacionadas con la segunda ley de Newton ($F = ma$) y se deducen de los campos de fuerza a los que están sometidos. Estas simulaciones de dinámica molecular se usan para obviar el problema de los mínimos locales en las optimizaciones geométricas, llevar a cabo análisis conformacionales en sistemas con muchos grados de libertad (proteínas) o para explorar la estabilidad de sistemas moleculares (complejos fármaco-receptor) a determinadas temperaturas.

A pesar de sus limitaciones, la mecánica molecular proporciona una imagen tridimensional de las relaciones geométricas entre moléculas, se pueden calcular y comparar sus energías potenciales para obtener una idea cualitativa sobre la cual racionalizar diferencias en actividad.

El modelado molecular y su representación gráfica permite en química médica explorar los aspectos tridimensionales del reconocimiento molecular y generar hipótesis que conduzcan al diseño y síntesis de nuevos ligandos.

4.2.2. Mecánica Cuántica

La mecánica cuántica proporciona información tanto sobre las posiciones de los núcleos como acerca de la distribución electrónica. Ahora bien, la ecuación de Schrödinger presenta una gran complejidad y realmente sólo ha sido posible su resolución para el átomo de hidrógeno, es decir, para un sistema compuesto por un protón y un electrón. En los demás sistemas moleculares hay que introducir una serie de aproximaciones, que veremos a continuación para los diferentes niveles de cálculo.

Métodos ab initio y de la teoría del funcional de la densidad

- 1) La aproximación de Born-Oppenheimer según la cual los núcleos no se mueven.
- 2) La aproximación de orbitales atómicos y moleculares, en la que la función de onda de cualquier sistema polieletrónico se representa mediante un producto de funciones de onda monoeléctricas.

De modo general la *función de onda de un átomo* vendrá dada por:

$$\Phi = \chi_1 \cdot \chi_2 \cdot \chi_3 \cdots \chi_n \quad [5]$$

Así, la función de onda para el átomo de carbono se expresa mediante el producto: $1s^2 \cdot 2s^2 \cdot 2p^2$ en la que los exponentes indican el número de electrones con espín opuesto que se describen con el citado tipo de orbital atómico.

La parte espacial de cada orbital atómico se representa mediante una función matemática de Slater (*Slater Type Orbitals*, STO), que a su vez se aproxima mediante una combinación lineal de funciones de Gauss (*Gaussian Type Orbitals*, GTO).

Y los *orbitales moleculares* tendrán una expresión análoga :

$$\Psi = \Psi_1 \cdot \Psi_2 \cdot \Psi_3 \dots\dots\dots \Psi_n \quad [6]$$

3) Otra aproximación que suele introducirse es la que considera a los orbitales moleculares monoeléctronicos ψ_i como una combinación lineal de orbitales de los átomos que componen la molécula (*Linear Combination of Atomic Orbitals*, LCAO):

$$\psi_i = \sum_j^{\forall OA} c_{ij} \cdot \psi_j \quad [7]$$

La mejor o peor aproximación de la función de onda molecular depende de la calidad y cantidad del conjunto de orbitales atómicos o *base*. Calcular una función de onda consiste en determinar el conjunto de coeficientes c_{ij} que origina un valor mínimo para la energía de la molécula. Cada orbital molecular monoeléctronicos ψ_i depende de los demás, ya que cada electrón se encuentra bajo la influencia del campo eléctrico del resto. La búsqueda del mejor conjunto de coeficientes se realiza de modo iterativo, aproximación que recibe el nombre de campo autoconistente (*Self-Consistent Field*, SCF).

De acuerdo con estas aproximaciones nos encontramos ante un cálculo *ab initio* HF-SCF (*Hartree-Fock*, HF), cuya calidad depende esencialmente de la dimensión de la base utilizada para representar cada uno de los átomos de una molécula. La base mínima que puede utilizarse es la STO-3G, en la que cada átomo se representa con sus orbitales atómicos ocupados total o parcialmente (para el carbono $1s, 2s, 2p_x, 2p_y, 2p_z$), y a su vez cada uno de estos orbitales se representa mediante tres funciones de Gauss o gaussianas. Otras bases atómicas utilizadas, de mayor número de funciones, son 3-21G, 6-31G*, 6-31G**, 6-311G*,... El problema reside en el tiempo de cálculo de la función de onda que depende

aproximadamente de la cuarta potencia del número total de funciones de base, por lo que en el caso de moléculas grandes habrá que utilizar bases de menor tamaño.

Existen métodos alternativos a los HF-SCF que están siendo utilizados cada vez con mayor profusión y éxito en la determinación de la energía y estructura electrónica de las moléculas, son los métodos de la teoría del funcional de la densidad (*Density Functional Theory*, DFT) que se basan en el teorema de Hohenberg-Kohn. Permiten expresar la energía electrónica total de una molécula en función de la densidad electrónica ρ . La minimización de $E = f(\rho)$ permite, a partir de los valores de E y ρ encontrados, describir todas las propiedades del estado fundamental de una molécula.

Métodos semiempíricos

Estos métodos incorporan más aproximaciones, consideran únicamente los electrones de la capa de valencia (en el carbono, $2s^2 \cdot 2p^2$) y omiten ciertos términos en el cálculo de las interacciones entre los electrones. Para compensar estas simplificaciones, modifican empíricamente los parámetros de las fórmulas para que ciertos resultados de los cálculos concuerden con los resultados experimentales.

Se utiliza el término *core* para describir a los núcleos más los electrones de las capas internas de cada átomo. Entre los métodos semiempíricos más conocidos destacan MNDO (*Modified Neglect of Differential Overlap*), AM1 (*Austin Model 1*) y PM3 (*Perturbation Model 3*).

Otros métodos

Existen otras aproximaciones más drásticas aún, como las que prescindan totalmente de los términos bioelectrónicos y consideran que cada función de onda monoeléctronica es independiente de las demás, haciendo por tanto innecesario el proceso iterativo de cálculo. Entre los diferentes métodos basados en dicha aproximación destaca el método de Hückel extendido (*Extended Hückel Theory*, EHT).

Por último mencionar los métodos mixtos QM/MM (Mecánica cuántica/Mecánica Molecular) que utilizan formalismos químico-cuánticos para modelizar un subconjunto crítico de átomos del sistema, por ejemplo los que están directamente implicados en la interacción fármaco-receptor, y en cambio los demás son modelizados usando la mecánica molecular, lo que supone un menor coste computacional.

Hoy en día es posible utilizar cualquiera de ellos, excepto el método de Hückel que ha caído en desuso, debido a la existencia en el mercado de ordenadores cada vez más potentes y de programas que pueden utilizarse como cajas negras, es decir sin necesidad de conocer y comprender la complejidad matemática que comportan. Entre los paquetes de programas señalar GAUSSIAN para cálculos *ab initio*, o AMPAC y MOPAC para semiempíricos. También SPARTAN y TITAN que incorporan programas de complejidad creciente, desde mecánica molecular (SYBYL o MMFF94) hasta métodos de la teoría del funcional de la densidad. Generalmente, a partir de la geometría molecular se obtienen las energías moleculares y orbitales, los coeficientes o parámetros propios, y todas las propiedades moleculares que derivan de ellos.

Propiedades moleculares

Los resultados del cálculo de la función de onda permiten deducir las propiedades químicas y en consecuencia relacionarlas con la actividad biológica de una molécula determinada.

En primer lugar, a partir de cálculos mecano-cuánticos se determinan las *energías asociadas a cada uno de los orbitales moleculares*, denominadas valores propios (*eigenvalues*). En las moléculas neutras los valores propios son negativos en el caso de los orbitales ocupados y positivos en los no-ocupados o virtuales. Así en la figura 4.4 se representan los 8 orbitales moleculares para la molécula del monóxido de carbono mediante un cálculo semiempírico que considera únicamente los electrones de valencia, un total de 10 (la molécula posee 14 electrones, pero los que se encuentran en los orbitales 1s del carbono y 1s del oxígeno se ignoran dado que su influencia sobre los electrones de valencia es pequeña). De los cinco orbitales moleculares de menor energía (negativa), ocupados cada uno por dos electrones, sólo uno es antienlazante.

Según el teorema de Koopman, el potencial de ionización de un compuesto o energía necesaria para arrancar un electrón y formar el catión, es igual a la del último orbital molecular ocupado (*Highest Occupied Molecular Orbital*, HOMO). La afinidad electrónica o energía necesaria para incorporar un electrón a la molécula y formar un anión es aproximadamente la energía del primer orbital no ocupado (*Lowest Unoccupied Molecular Orbital*, LUMO). Existen ejemplos de correlación de estos parámetros con propiedades biológicas en aquellos casos en que las formas iónicas intervienen de alguna manera en el mecanismo de acción.

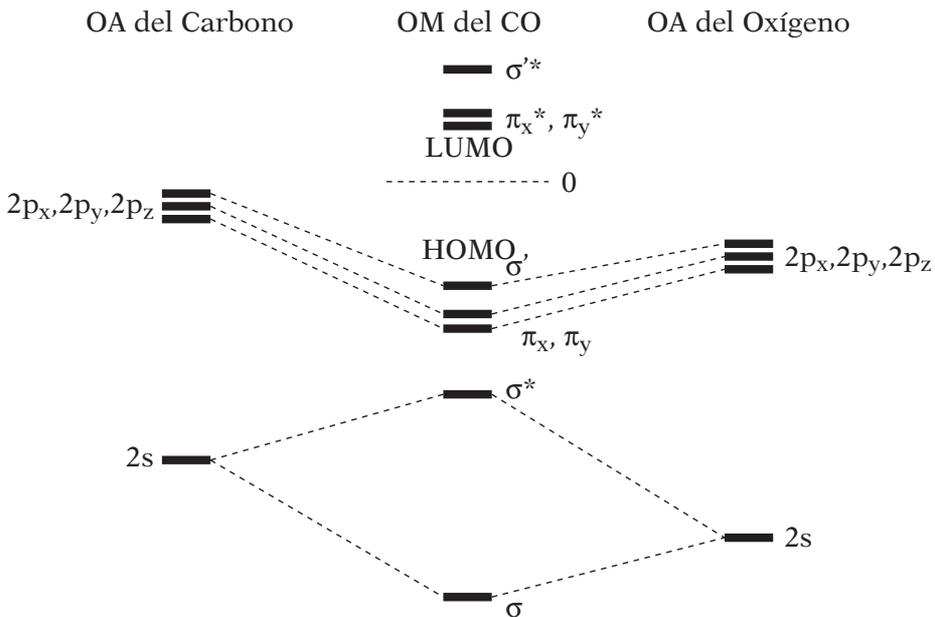


FIGURA 4.4. Niveles energéticos en la molécula de monóxido de carbono.

Otros parámetros son de naturaleza electrostática, como la fracción de densidad electrónica o *carga neta* en cada uno de los átomos de la molécula y el *momento dipolar*. Las cargas netas están relacionadas con la reactividad de cada centro de la molécula, y si en una serie de compuestos con distinta potencia biológica se encuentra un mismo heteroátomo normalmente se encuentra que hay una correlación significativa entre la carga neta sobre dicho átomo y la actividad.

La propiedad electrostática de mayor utilidad para el estudio de las relaciones estructura-actividad es el *potencial electrostático molecular* (PEM), que se define como la energía necesaria para trasladar una unidad de carga positiva desde el infinito al punto en el que se mide dicho PEM, bajo el campo eléctrico generado por la distribución de cargas en la molécula.

Existen diferentes modos de representar gráficamente los valores del PEM para una molécula determinada, ya sea en un espacio de dos dimensiones (2D) en que se elige un plano y se dibujan sobre él curvas isopotenciales que unen puntos con el mismo valor de PEM, como se indica para la cafeína en la figura 4.5 o en tres dimensiones (3D) para la molécula de agua en la figura 4.6.

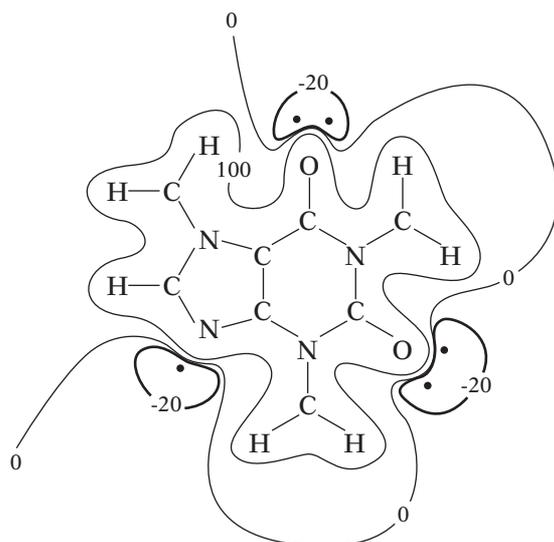


FIGURA 4.5. Valores de PEM en la cafeína con líneas isopotenciales correspondientes a +100, 0 y -20 kcal/mol.

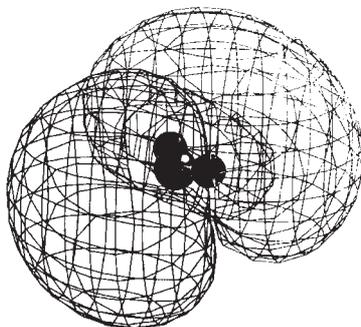


FIGURA 4.6. Representación tridimensional del PEM para el agua.

En las distribuciones de PEM los puntos en los que la distribución presenta un valor mínimo respecto a su entorno son particularmente interesantes, ya que indican direcciones de ataque para reactivos electrófilos y se utilizan para definir farmacóforos. A veces el valor del PEM en dichos mínimos se utiliza para establecer relaciones cuantitativas estructura-actividad, como por ejemplo la relación directa que existe entre las actividades de varios derivados de imidazol como agonistas del receptor H_2 de la histamina y el valor mínimo del PEM que se encuentra cerca del nitrógeno del núcleo heterocíclico en posición adyacente al

carbono sustituido por el grupo etilamina. En la tabla 4.1 se observa que los tres compuestos más activos son los que presentan valores de PEM más negativos, tanto en la molécula neutra como en el catión. Ello está de acuerdo con el mecanismo de acción, que se inicia con el ataque de un protón sobre el nitrógeno y que está más favorecido cuanto más negativo sea el PEM. Esta correlación no explica totalmente la variación de la actividad en los diferentes compuestos, ya que debemos tener siempre presente que la actividad biológica está condicionada por un gran número de factores y no es posible considerarlos todos a la vez.

TABLA 4.1. Actividad biológica y potenciales electrostáticos moleculares de algunos agonistas del receptor H₂ de la histamina

Compuestos	Actividad H ₂ (%)	Molécula neutra	Catión (NH ₃ ⁺)
Histamina	100	-101,37	-22,04
N-Metilhistamina	74	-101,71	-23,82
5-Metilhistamina	43	-103,01	-24,38
5-Clorohistamina	11	-91,60	-12,84
1,2,4-Triazol-3-il-etilamina	6,8	-92,84	-13,14
2-Tiazoliletilamina	2,2	-89,68	-3,90
5-Nitrohistamina	0,6	-86,36	-7,55

Otra propiedad relacionada con el potencial electrostático molecular y que se puede considerar una generalización del mismo es el *potencial de interacción molecular* (PIM). En el PEM se calculan energías de interacción entre la molécula estudiada y un protón, mientras que en el PIM se determinan las energías de interacción entre dicha molécula y *sondas moleculares* que representan a los grupos funcionales (grupo amina, carbonilo, carboxilo, hidroxilo, metilo, agua, etc.), que la molécula encontrará al interactuar con el receptor biológico.

Los cálculos realizados con cada sonda molecular dan pie a diferentes distribuciones de PIM y su representación gráfica es similar a la indicada para el potencial electrostático molecular. Las zonas con potenciales negativos frente a una sonda determinada significan interacciones favorables con grupos funcionales similares del receptor o entorno biológico, siendo el programa GRID del profesor Goodford uno de los más utilizados.

4.3. RECEPTORES CONOCIDOS: MÉTODOS DIRECTOS

Un especial desafío lo constituye el diseño de nuevos ligandos de dianas terapéuticas cuya estructura tridimensional ha sido determinada por cristalografía de rayos-X. Aunque la geometría molecular obtenida en el cristal no tiene por qué ser la misma que la que adopta la molécula en disolución o cuando interactúa con su receptor biológico, gracias a la utilización de la espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear en disolución y más recientemente en estado sólido es posible comparar las estructuras en ambos medios.

En la actualidad existen ya muchas estructuras de rayos-X de cristales constituidos por complejos fármaco-receptor, como el formado por el 3-bromo-7-nitroindazol (NIBR) con la óxido nítrico sintetasa endotelial que se muestra en la figura 4.7.

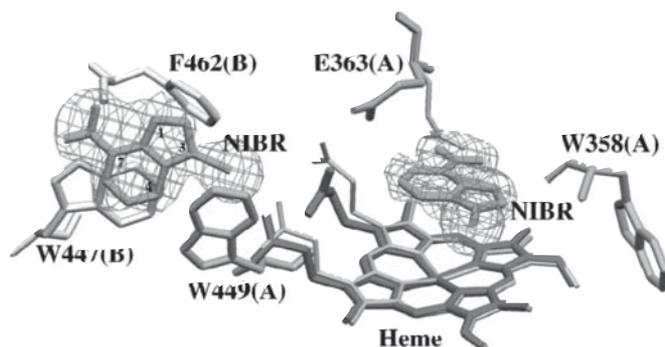


FIGURA 4.7. Reconocimiento molecular del 3-bromo-7-nitroindazol (NIBR) y los centros activos del sustrato (L-arginina) y del cofactor (tetrahidrobiopterina).

Las dos bases de datos más importantes que contienen geometrías moleculares son la *Cambridge Structural Data Base* (CSD) para compuestos orgánicos y organometálicos y la *Brookhaven Data Bank* (PDB) para proteínas, ácidos nucleicos y complejos fármaco-receptor.

A partir de la estructura de los complejos fármaco-receptor es posible diseñar nuevos ligandos con igual o mayor afinidad. Para ello se sustituye, en el sitio de unión de la proteína, el ligando estudiado experimentalmente por el que se está diseñando y se analiza la bondad del nuevo complejo mediante cálculos de mecánica y dinámica molecular. Existen programas informáticos que proponen de forma automática estructuras capaces de interactuar adecuadamente en el centro de unión previamente identificado.

4.4. RECEPTORES DESCONOCIDOS: MÉTODOS INDIRECTOS

Cuando no se dispone de la estructura de un receptor existen una serie de metodologías que fijan su atención en conjuntos de compuestos que: *a)* poseyendo una semejanza estructural presentan distinto grado de actividad frente a un mismo receptor biológico, o *b)* con estructuras químicas diferentes muestran actividades biológicas similares.

El primer problema que dichas metodologías tiene que abordar se refiere a la forma de evaluación de la *semejanza molecular*. Hay que decidir que aspectos de la molécula se consideraran en la comparación, si se hará de forma cualitativa o cuantitativa y por último en que posición relativa y conformaciones se compararan los compuestos.

Puesto que se dispone de programas informáticos (BIOSIM, HOMOLOGY, AutoDock, etc.) que permiten construir modelos moleculares tridimensionales y superponerlos unos con otros, este será el procedimiento más sencillo para comparar compuestos entre sí, observando visualmente o sea de modo cualitativo sus semejanzas o diferencias. Para evitar la subjetividad del método se han definido coeficientes que miden dicha semejanza o diferencia. Así, por ejemplo, se puede determinar la diferencia entre dos moléculas por la suma de las distancias d_i entre las posiciones de determinados núcleos que se seleccionan con la condición de que existan en todas las moléculas que queremos comparar. Ya que la suma de dichas distancias depende del número de núcleos n , se usa el coeficiente RMS o RMSD (*Root Mean Squared Distance*) que se define como:

$$\text{RMSD} = \sqrt{\frac{\sum_i^n d_i^2}{n}} \quad [8]$$

Respecto a la elección de la posición relativa de comparación se tiende a buscar la de *máxima semejanza* o mínima diferencia o distancia mediante un proceso de optimización del coeficiente de medida, de modo análogo a la optimización geométrica. En este caso los grados de libertad que intervienen en la optimización son los que definen la posición relativa en el espacio de una molécula respecto a otra. Son siempre seis, las traslaciones sobre tres ejes perpendiculares y las correspondientes rotaciones sobre dichos ejes.

Esta comparación de estructuras moleculares sin tener en cuenta sus propiedades es muy imperfecta y por ello a menudo se recurre a la com-

paración de distribuciones PEM, PIM o densidad electrónica. Cuando se comparan las representaciones gráficas de las distribuciones de potenciales moleculares electrostáticos o de interacción es posible incluso llegar a definir farmacóforos que resultan difíciles de observar por otros medios.

Existen dos estrategias diferentes para una estimación cuantitativa de la semejanza molecular: por comparación analítica de las funciones que definen dichas distribuciones obteniendo coeficientes de similitud molecular entre parejas de moléculas, o calculando los valores de la propiedad en una red de puntos definidos alrededor de las moléculas que se están estudiando.

Actualmente las técnicas CoMFA (*Comparative Molecular Field Analysis*) o GRID/GOLPE, que parten de una matriz de datos en las que se incluyen tanto los datos de la actividad biológica que se quiere predecir como los valores de PIM obtenidos con distintas sondas moleculares y calculados en los puntos de la red tridimensional definida alrededor de todos los compuestos, están siendo muy utilizadas. La matriz resultante se analiza por el método de análisis estadístico de mínimos cuadrados parciales (PLS). Los resultados se visualizan mediante zonas alrededor de las moléculas, en las que determinadas interacciones con cada una de las sondas consideradas resultan favorables o desfavorables para la actividad biológica.

Otras aplicaciones de la semejanza molecular consisten en: *a)* explorar bases de datos de estructuras químicas tridimensionales buscando compuestos que presenten un farmacóforo determinado, *b)* estudios de diversidad molecular y *c)* modelado de proteínas. En el segundo caso cuando se está planificando la síntesis de una serie de derivados a partir de un *cabeza de serie*, interesa que los sustituyentes introducidos cubran la máxima variabilidad de propiedades moleculares y repitan el mínimo de información, siendo frecuente su uso en química combinatoria.

En el modelado de proteínas por homología, estos métodos permiten proponer una estructura terciaria para la proteína problema a partir de su secuencia (estructura primaria) y de otra proteína cuya secuencia es parecida y de la cual se conoce su estructura.

4.5. BIBLIOGRAFÍA

En este tema se ha intentado presentar las herramientas teóricas e informáticas que se utilizan actualmente para el descubrimiento de nuevos

fármacos, aunque el conocimiento de las diferentes técnicas requiere un estudio más detallado y profundo para lo cual es necesario consultar bibliografía especializada. Incluimos aquí algunos textos cuya consulta puede ser ilustrativa.

KROGSGAARD-LARSEN, P.; STRØMGAARD, K.; MADSEN, U. (Editores). (2009). *Textbook of Drug Design and Discovery*, 4ª edición. CRC Press, Taylor & Francis Group, Boca Raton, Florida.

WOLFF, M. E. (Editor). (2010). *Burger's Medicinal Chemistry, Drug Discovery and Development*, 7ª edición. Wiley, New York.

Tema 5

NATURALEZA DE LOS RECEPTORES E INTERACCIONES FÁRMACO-RECEPTOR

ESQUEMA DE CONTENIDOS

- 5.1. Concepto y naturaleza química de los receptores
- 5.2. Tipos de enlace en la interacción fármaco-receptor
- 5.3. Teorías sobre la interacción fármaco-receptor
- 5.4. Procesos mediados a través de receptores de membrana
 - 5.4.1. Canales iónicos
 - 5.4.2. Receptores con actividad enzimática intrínseca
 - 5.4.3. Receptores asociados a proteínas G
- 5.5. Aspectos estereoquímicos de la interacción fármaco-receptor
 - 5.5.1. Conformación. Empleo de análogos rígidos
 - 5.5.2. Configuración. Diferencia entre enantiómeros

5.1. CONCEPTO Y NATURALEZA QUÍMICA DE LOS RECEPTORES

Como ya se ha indicado en el Tema 1 los fármacos pueden clasificarse en estructuralmente *inespecíficos* y estructuralmente *específicos*. Estos últimos van a ejercer su acción cuando interaccionan con una macromolécula que se encuentra formando parte de la célula, de forma que al unirse ambas especies químicas van a dar lugar a una serie de procesos con una respuesta farmacológica determinada. De esta forma nace el concepto de *receptor*, que sería la especie química con la que interacciona el fármaco.

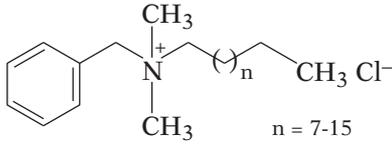
El término de receptor aparece por primera vez en una publicación en el año 1900 y a partir de entonces han sido numerosas las teorías que han intentado explicar las acciones de los fármacos por su unión a los receptores.

La mayoría de los receptores son lipoproteínas que se encuentran en las membranas plasmáticas o de otros orgánulos celulares, aunque también pueden ser intracelulares, proteínas puras, lípidos o ácidos nucleicos. Se puede considerar que estas biomoléculas constituyen la biofase o zona del organismo en la que un fármaco ejerce su acción. Actualmente se considera que los receptores no son sólo la «diana» para muchos fármacos, sino que además al encontrarse en la membrana celular reciben estímulos físicos y químicos para controlar el transporte de moléculas.

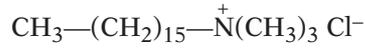
Lípidos de membrana

Muchos antisépticos y algunos antibióticos son fármacos que actúan sobre los lípidos de membrana dando lugar a una alteración de las pro-

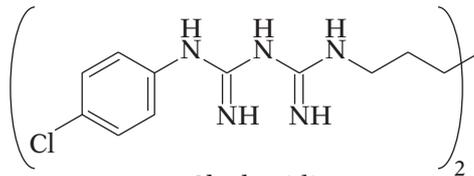
propiedades físico-químicas de la misma. Entre los primeros se encuentran diversos detergentes cuyo carácter tensioactivo es responsable de la muerte de la célula bacteriana:



Cloruro de benzalconio

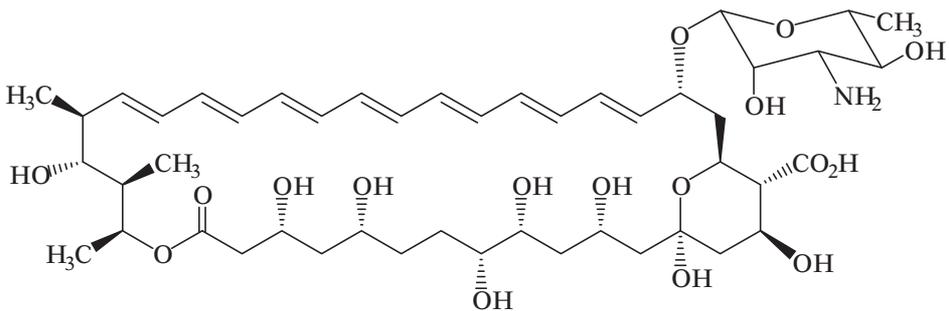


Cloruro de cetiltrimetilamonio



Clorhexidina

Entre los antibióticos mencionar la anfotericina B, empleada fundamentalmente como antifúngico, cuya molécula posee, una parte hidrófoba (sistema poliénico) y otra hidrófila (sistema polihidroxilado) que hace posible la formación de canales a través de la membrana por asociación de diversas unidades, permitiendo la salida del contenido citoplasmático de la célula del hongo, con la consiguiente muerte celular.



Anfotericina B

Proteínas: enzimas y receptores de membrana

Las *enzimas* son proteínas responsables de los procesos catalíticos a nivel biológico y, como todo catalizador, su función es la de reducir la energía de activación de una reacción química y, con ello, aumentar la velocidad de la misma. Entre los mecanismos de actuación, cabe destacar su capacidad para proporcionar un entorno adecuado, el *centro activo*, para que se dé la reacción química. De esta forma ayudan al acercamiento y orientación de los reactivos y, en otras ocasiones, contribuyen a debilitar ciertos enlaces de los reactivos o forman enlaces transitorios con el sustrato.

Los *receptores de membrana* son macromoléculas proteicas que intervienen en los procesos de comunicación intercelular. La mayor parte son componentes de la membrana celular orientados hacia el exterior y que interactúan selectivamente con ciertos ligandos o mensajeros químicos. Dicha interacción se produce mediante la formación de enlaces en una zona de unión conceptualmente equivalente al centro activo de una enzima. Pero existe una diferencia importante con respecto a éstas y es que el ligando que se une no sufre ninguna modificación química, sino que desencadena una respuesta química dependiente de la naturaleza del receptor. De forma esquemática esta diferencia se puede representar con las siguientes ecuaciones:

$$\text{Fármaco} + \text{Receptor} \rightarrow [\text{FR}] \rightarrow \text{Fármaco} + \text{Receptor} + \text{respuesta química}$$
$$\text{Sustrato} + \text{Enzima} \rightarrow [\text{SE}] \rightarrow \text{Enzima} + \text{producto(s) de reacción}$$

Como se observa en el esquema los complejos intermoleculares enzima-sustrato o receptor-fármaco evolucionan de forma diferente.

Desde el punto de vista funcional, existen distintos tipos de receptores asociados a enzimas de membrana o también pueden estar en contacto con canales iónicos.

Ácidos Nucleicos

Algunos fármacos tienen como diana biológica el ADN o el ARN alterando los procesos de replicación, transcripción o traducción, dando lugar, en última instancia a la muerte celular. Por ello, estos fármacos se emplean fundamentalmente como antineoplásicos, antibacterianos y antivíricos. En el caso del ADN producen la alteración de la estructura secundaria o de doble hélice (Figura 5.1) al intercalarse entre pares de bases, por alquilación e hidrólisis o mediante el corte de cadenas. Otros fármacos provocan la alteración en la estructura terciaria, como es el caso de los antibacterianos del grupo de las quinolonas.

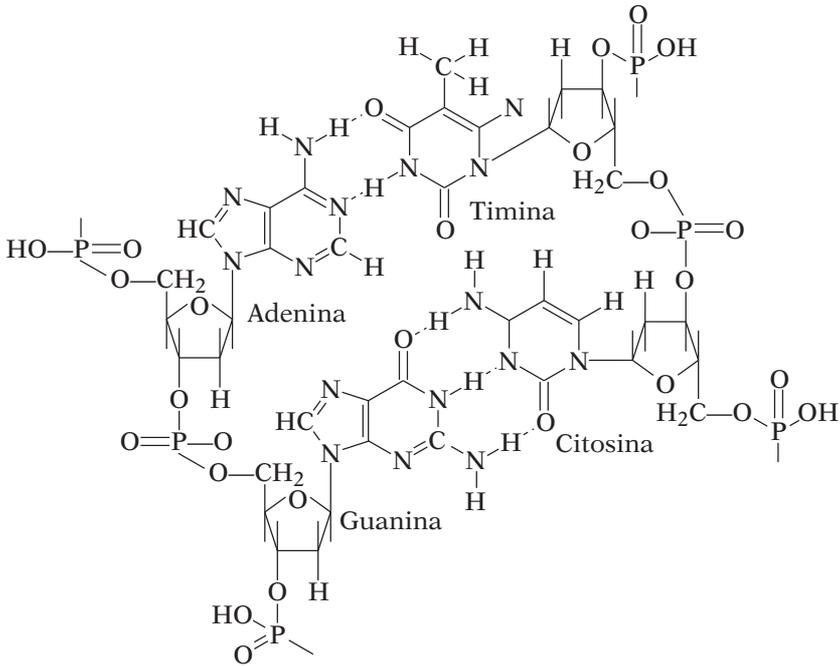
**Doble hélice****Emparejamiento de bases****Estructura terciaria**

FIGURA 5.1. Estructura del ADN.

5.2. TIPOS DE ENLACE EN LA INTERACCIÓN FÁRMACO-RECEPTOR

La acción biológica de la mayoría de los fármacos viene determinada por la capacidad que tienen para formar enlaces selectivos con el receptor. Estos enlaces dependen de la interacción estabilizante entre determinados grupos funcionales de ambas entidades.

Los tipos de interacciones que pueden tener lugar entre un fármaco y su receptor son los típicos que utilizan las moléculas orgánicas sencillas y que se resumen en la tabla 5.1.

TABLA 5.1.

Tipo de enlace	Fuerza de enlace (kcal/mol)
Covalente	40-140
Iónico	5-10
Hidrógeno	1-7
Ion-Dipolo	1-7
Dipolo-Dipolo	1-7
Transferencia de carga	1-7
Hidrófobo	1
van der Waals	0,5-1

Enlace covalente

El enlace covalente constituye el enlace de mayor fortaleza en la escala de energías de interacción entre dos moléculas. Debido a su estabilidad puede considerarse prácticamente irreversible y, por ello, los fármacos que formen enlaces covalentes serán adecuados cuando se quieran efectos de larga duración como ocurre con los agentes antibacterianos o anticancerosos. De esta forma actúan los antibióticos β -lactámicos, que inhiben la enzima transpeptidasa (Figura 5.2) necesaria para el desarrollo de la pared celular, los ésteres fosfóricos inhibiendo la acetilcolinesterasa o los agentes alquilantes, utilizados en la quimioterapia del cáncer, que se unen mediante enlaces covalentes a las proteínas o a los ácidos nucleicos impidiendo su participación en la división celular.

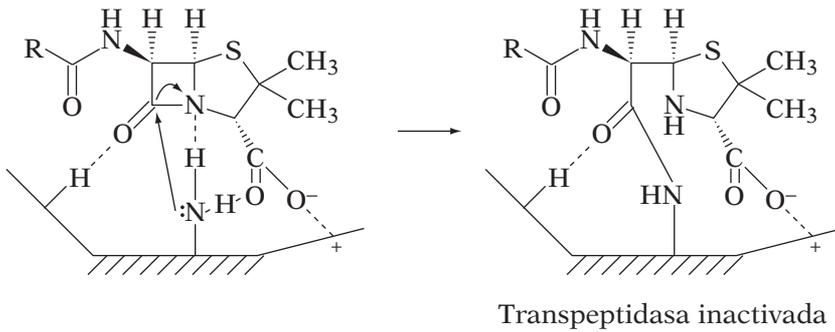


FIGURA 5.2. Inactivación de la enzima transpeptidasa por acción de un antibiótico β -lactámico.

Enlace iónico

A veces, es conveniente que un fármaco ejerza su acción en un período de tiempo lo más breve posible, lo cual implica que la interacción con el receptor sea reversible. Esta reversibilidad se consigue cuando la unión es débil, de modo que el fármaco sea fácilmente reemplazable por moléculas de agua del entorno. El enlace iónico cumple estas características y se establece, en la unión fármaco-receptor, entre grupos con carga contraria. En el receptor, cuando es de naturaleza proteica, existen diversos restos de aminoácidos que podrán encontrarse como aniones o cationes (Figura 5.3). En cuanto al fármaco hay grupos que, a pH fisiológico, se encuentran ionizados como, por ejemplo, los carboxilato, sulfonamido, amino y muchos heterociclos nitrogenados.

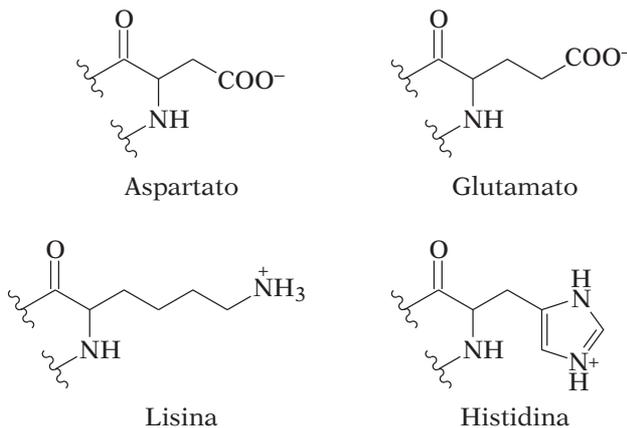


FIGURA 5.3. Ejemplos de aminoácidos que pueden dar lugar a enlaces iónicos.

Enlace dipolo-dipolo e ion-dipolo

Un dipolo se caracteriza por una distribución no homogénea de la densidad electrónica en un enlace y es consecuencia de la distinta electronegatividad entre los átomos implicados, generalmente carbono-heteroátomo. Estos dipolos se encuentran presentes en los alcoholes y fenoles (C-OH), en compuestos que contienen un grupo carbonilo (C=O) como cetonas, aldehídos, ácidos carboxílicos y sus derivados, en moléculas con enlace C-N, como las aminas y heterociclos nitrogenados. El dipolo también puede formarse entre heteroátomos, como en los compuestos de azufre con enlaces S=O o en oximas y nitroderivados (N-O).

De esta forma, estos dipolos podrán establecer una atracción electrostática con un dipolo inverso en el receptor, *enlace dipolo-dipolo*, o con una carga iónica, *enlace ion-dipolo*.

Enlace por puente de hidrógeno

Un enlace por puente de hidrógeno se establece entre dos átomos electronegativos a través de un átomo de hidrógeno que se encuentra unido covalentemente a uno de ellos, mientras que el otro átomo actúa como base cediendo un par de electrones. Así pues, grupos que poseen estos hidrógenos débilmente ácidos son los -OH de los alcoholes, fenoles, etc., los -NH de aminas y algunos heterociclos nitrogenados y los grupos -SH de los tioles. En lo referente a las bases, podrán ser aniones (carboxilato, fosfato, sulfato) o especies neutras con pares de electrones para compartir, como es el caso de las aminas, alcoholes, éteres y grupos carbonilo.

Enlace de van der Waals y enlace hidrófobo

El enlace de van der Waals deriva de la polarización transitoria de la nube electrónica que rodea a una molécula y es propio de las cadenas hidrocarbonadas. Si estas cadenas se encuentran próximas se establece una polarización mútua que proporciona una pequeña atracción, del orden de 0,5 kcal/mol por grupo metileno. Debido a que se trata de una interacción débil, la unión fármaco-receptor se encontrará reforzada cuando se puedan establecer un gran número de este tipo de enlace.

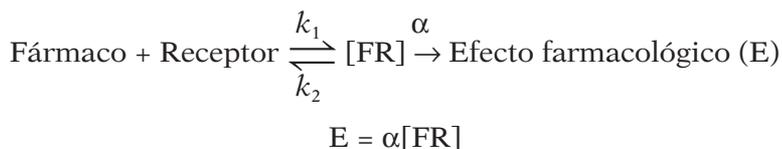
El *enlace hidrófobo* es un enlace de van der Waals reforzado que se da en medios acuosos por la desolvatación que tiene lugar cuando dos mo-

léculas orgánicas se acercan por su parte lipófila. Este tipo de interacción ayuda a mantener la estructura terciaria de muchas proteínas, siendo imprescindible en la estabilización de la membrana lipídica.

5.3. TEORÍAS SOBRE LA INTERACCIÓN FÁRMACO-RECEPTOR

La aparición de una respuesta farmacológica asociada a la interacción de un fármaco sobre un receptor depende de la capacidad de aquél para inducir una serie de procesos bioquímicos resultantes de dicha interacción. Han sido muy numerosas las teorías que han intentado explicar las acciones de los fármacos por su unión a los receptores. Así, de acuerdo con la *teoría clásica de Ariëns* (desarrollada a partir de 1960) se definen dos parámetros que son fundamentales en la acción del fármaco con el receptor: la *afinidad* y la *eficacia o actividad intrínseca*.

La capacidad de unión o fijación del fármaco al receptor está determinada por la afinidad, por tanto, ésta depende de las fuerzas químicas o fisicoquímicas que mantienen esa unión. En cambio, la capacidad para producir el efecto físico-farmacológico después de la fijación o unión del fármaco se expresa como eficacia o actividad intrínseca. Se considera que no todos los fármacos que se unen a un receptor tienen la misma capacidad para inducir una respuesta biológica aunque tengan afinidad por ese receptor. Lo expuesto se puede expresar como un proceso químico del tipo:



siendo k_1 y k_2 las constantes de velocidad correspondientes a los procesos de asociación y disociación del fármaco con el receptor, $[\text{FR}]$ la concentración del complejo intermolecular fármaco-receptor y α la actividad intrínseca. Según esta interpretación, los fármacos con $\alpha = 1$ se denominan *agonistas puros* y los que tienen un valor $\alpha = 0$ serán *antagonistas puros*, ya que se unen al receptor pero bloquean la actividad del agonista. En consecuencia, aquellos fármacos con valores de actividad intrínseca entre 0 y 1 son los denominados *agonistas parciales* y son capaces de reproducir

parcialmente el efecto de los agonistas o antagonistas que actúan sobre el mismo receptor.

La *teoría clásica de la ocupación de Clark* (alrededor de 1925), por la que la respuesta biológica promovida por la interacción fármaco-receptor es proporcional al número de receptores ocupados por el fármaco, está estrechamente relacionada con la interpretación cinética de Ariëns y viene definida por la siguiente ecuación:

$$\frac{E}{E_{\max}} = \frac{[F]}{K_D + [F]}$$

donde K_D es la constante de disociación del complejo y E_{\max} el efecto farmacológico máximo. Sin embargo, resultados experimentales (curvas de dosis-respuesta) indican que no se necesita que el agonista ocupe todos los receptores para obtener el efecto o respuesta máxima y, consecuentemente, la respuesta farmacológica no es directamente proporcional al número de receptores ocupados.

La teoría más aceptada, pues está de acuerdo con los conocimientos actuales que se tienen sobre la estructura y función de las proteínas, es la *teoría de Koshland de la adaptación inducida* (1980). En este modelo tanto el fármaco como el receptor son moléculas flexibles y, si es necesario, podrán experimentar cambios en su conformación para que se produzca la máxima adaptación entre ambas especies. Desde este punto de vista dinámico, los fármacos agonistas son aquellos que estabilizan una conformación productiva del receptor, es decir, aquella que da lugar a una respuesta bioquímica determinada y los antagonistas, por el contrario, estabilizan una conformación no productiva del receptor. En este último caso se habla de *antagonismo competitivo* si la estabilización es en la zona de unión del ligando natural y de *antagonismo no competitivo o alostérico* si la unión es en una zona accesoria (Figura 5.4).

5.4. PROCESOS MEDIADOS A TRAVÉS DE RECEPTORES DE MEMBRANA

Los receptores que se encuentran en las membranas celulares además de ser las «dianas» de muchos fármacos, están recibiendo continuamente estímulos eléctricos y químicos para controlar el transporte de

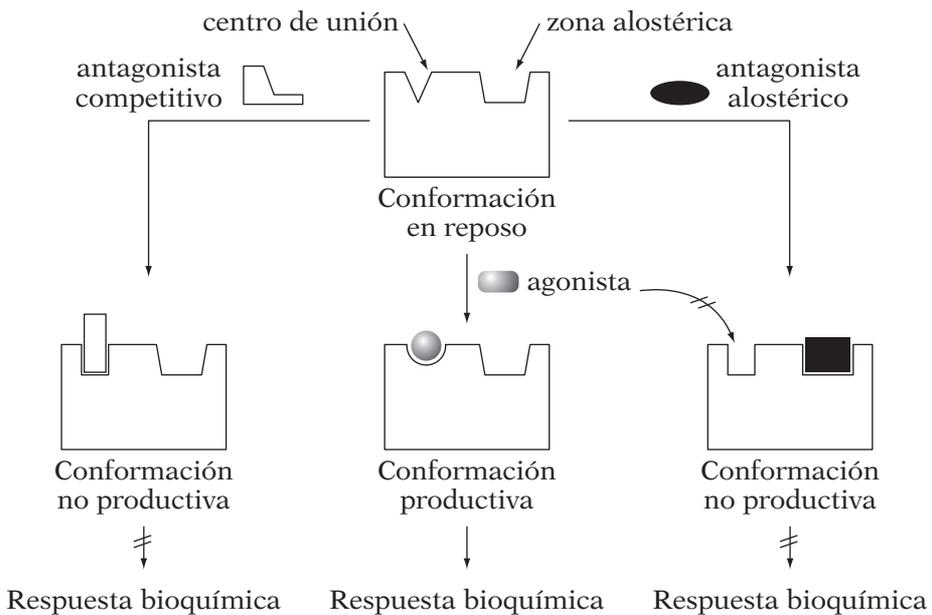


FIGURA 5.4. Modelos de interacción fármaco-receptor.

moléculas al interior de las células y transformar regularmente unas en otras. La interacción entre sustancias de origen interno o ligandos endógenos (neurotransmisores, hormonas, factores de crecimiento) y externo (fármaco) y sus receptores de membrana, puede activar una escala de acontecimientos que finalmente se traduce en una respuesta biológica.

Existen tres tipos principales de receptores localizados sobre la membrana celular: canales iónicos, receptores con actividad enzimática intrínseca y receptores asociados a proteínas G.

5.4.1. Canales iónicos

Los canales iónicos son proteínas constituyentes de la membrana celular que forman una cavidad de naturaleza hidrófila permitiendo el paso de iones a través de la misma (Figura 5.5). Algunos neurotransmisores y, en consecuencia, los fármacos diseñados para su modulación, actúan controlando, por efecto alostérico, el estado de canal abierto o de canal cerrado y, con ello, el flujo de iones a través de la membrana celular, con las consecuencias fisiológicas que ello implica.

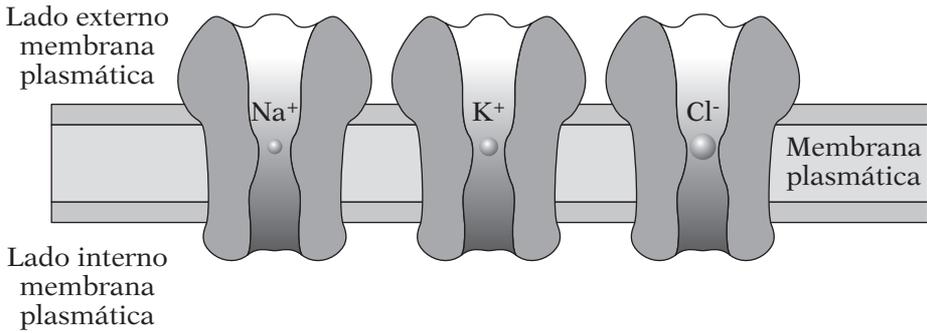


FIGURA 5.5. Representación de canales iónicos específicos para iones sodio, potasio y cloro.

Pertenecen a este tipo de receptores los llamados receptores nicotínicos del neurotransmisor acetilcolina (Tema 11), el receptor 5-HT₃ de la serotonina (Tema 10) y los receptores de algunos de los aminoácidos neurotransmisores (Tema 12), entre otros. Todos ellos presentan similitudes estructurales que sugieren un origen biogenético común: son pentámeros constituidos por cinco subunidades ligeramente distintas según las especies y el receptor concreto de que se trate.

Así, por ejemplo, el receptor nicotínico de acetilcolina está formado por una proteína con cinco subunidades agrupadas en torno a un canal (Figura 5.6) y regula el paso de iones monovalentes. La acetilcolina estimula su apertura al unirse a la subunidad α .

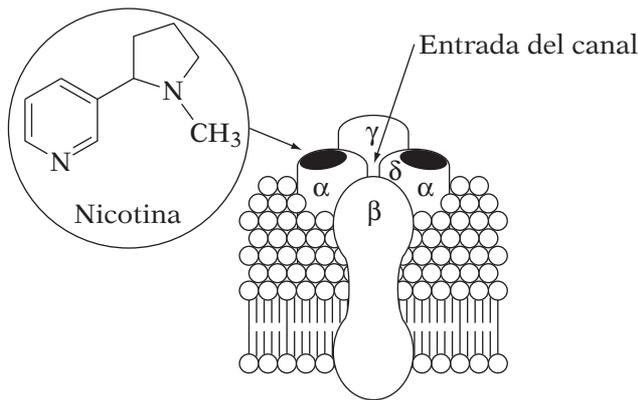


FIGURA 5.6. Representación de un corte transversal de las cinco subunidades proteicas que forman parte del receptor nicotínico de acetilcolina.

5.4.2. Receptores con actividad enzimática intrínseca

Este tipo de receptor de membrana tiene capacidad catalítica y produce una activación o inhibición de un sistema enzimático, localizado en el dominio intracelular de dicho receptor, cuando un mensajero (ligando endógeno o fármaco) se une al dominio extracelular del mismo (Figura 5.7).

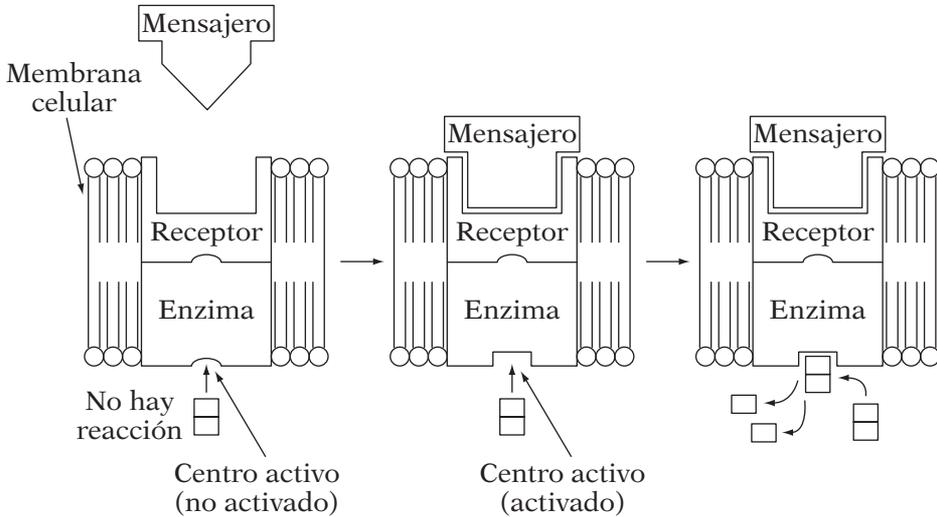


FIGURA 5.7. Mecanismo de activación de un sistema enzimático asociado a un receptor de membrana.

Ciertas proteín-quinasas, guanil-ciclasas y tirosil-fosfatasa se activan mediante un mecanismo de este tipo.

5.4.3. Receptores asociados a proteínas G

Estos receptores se caracterizan porque la proteína receptora está asociada a una proteína G, que se encuentra, al mismo tiempo, ligada a otra proteína con actividad catalítica o que forma parte de algún canal iónico.

El primer acontecimiento que tiene lugar es la interacción del agonista con el receptor lo que promueve la liberación de una segunda molécula mensajera, la cual desencadena una serie de acontecimientos que determinan la respuesta biológica o farmacológica. Entre estos segundos mensajeros se encuentran algunos iones, ciertos productos de hidrólisis de los fosfolípidos, constituyentes de las membranas celulares, monofosfato de adenosina cíclico, etc. Mecanísticamente, la diferencia principal

con respecto al modelo de la figura 5.7, consiste en la unión del complejo ligando-receptor con una proteína G, denominada así por estar asociadas al nucleótido de guanina GDP.

Dicho complejo activa a la proteína con actividad catalítica (proteína efectora) dando lugar al segundo mensajero (Figura 5.8).

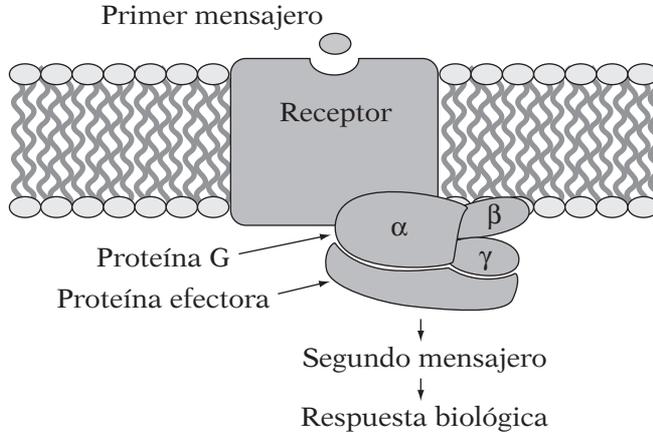


FIGURA 5.8. Formación de un segundo mensajero por activación de una proteína G.

Por ejemplo, en la figura 5.9. se representa el proceso por el que la incubación de membranas con glucagón y ATP transforma el glucógeno en glucosa-1-fosfato, algo que no tiene lugar en ausencia de restos de membrana celular.

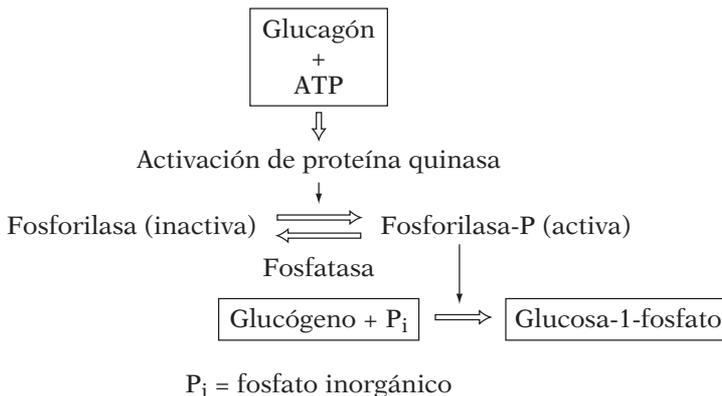


FIGURA 5.9. Activación de la transformación de glucógeno en glucosa 1-fosfato por el glucagón.

Por último, se han identificado una gran diversidad de neurotransmisores, polipéptidos y mediadores de procesos inflamatorios, cuya actividad celular obedece a la interacción con un receptor asociado a una proteína G. Entre ellos, se encuentran el receptor muscarínico de la acetilcolina (Tema 11), los receptores dopaminérgicos (Tema 10) y los receptores opioides.

5.5. ASPECTOS ESTEREOQUÍMICOS DE LA INTERACCIÓN FÁRMACO-RECEPTOR

Como ya se ha mencionado, la capacidad que posee un fármaco para activar o bloquear un receptor dependerá de que los enlaces que pueda formar con éste se encuentren situados a unas distancias y ángulos favorables. En las moléculas flexibles esta adaptación va a venir determinada por la *conformación* que adopte el fármaco en su unión con el receptor. Además, si la molécula es quiral el factor primordial que va a intervenir en el proceso de unión es el de la *configuración* de cada uno de los centros estereogénicos de la molécula.

5.5.1. Conformación. Empleo de análogos rígidos

La isomería conformacional se define como las diferentes disposiciones espaciales de una molécula que resultan por giro alrededor de uno o más enlaces sencillos. La conformación preferente que adopte la molécula será aquella que sitúe los grupos más voluminosos lo más alejados posible.

Por ejemplo, las distintas conformaciones que puede adoptar la acetilcolina se muestran en la figura 5.10. Puede observarse como la diferencia de energía entre las distintas conformaciones es muy pequeña, así pues, es posible pasar de una a otra, ya sea, por la energía que se dispone a temperatura ambiente o por la que se desprende en la interacción con el receptor.

Debido a que la mayoría de los fármacos pueden adoptar conformaciones de energía mínima similar y que, en ocasiones, la conformación que interviene en el complejo fármaco-receptor no tiene por qué ser la más estable, es muy frecuente que, *a priori*, no se conozca cuál es la conformación que determina la actividad del fármaco. El conocimiento de esta *conformación activa* es de gran interés, ya que a partir

de ella puede sugerirse la topología del receptor y diseñar mejores fármacos.

Uno de los métodos más empleados para determinar la conformación activa de un fármaco flexible consiste en estudiar el comportamiento de análogos rígidos de los mismos, de modo que ciertas conformaciones quedan restringidas. Un ejemplo clásico lo constituye el estudio realizado con diversos análogos cíclicos de la acetilcolina, en los que se mimetizan diversas conformaciones. Así, el neurotransmisor acetilcolina es capaz de fijarse a dos tipos de receptores diferentes, el nicotínico y el muscarínico. Este comportamiento dual se debe a que el acoplamiento a cada receptor se produce a través de diferentes conformaciones de la acetilcolina.

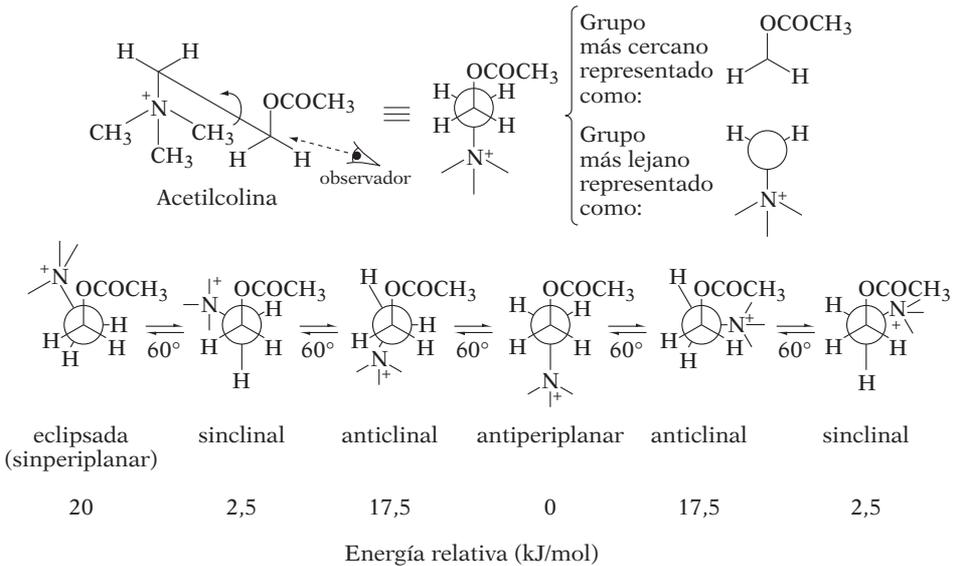


FIGURA 5.10. Posibles conformaciones de la acetilcolina obtenidas por rotación de 60° alrededor de un enlace y energías relativas.

En 1966 Smismman preparó los derivados rígidos de la acetilcolina *cis*- y *trans*-decalínicos y Chiou, en 1969, los derivados ciclopropánicos (Figura 5.11). Se comprobó que mientras los derivados decalínicos resultaban desprovistos de actividad colinérgica, el isómero *trans*-ciclopropánico mostraba respuesta muscarínica y el isómero *cis*- una gran respuesta nicotínica. Estos resultados sugieren que la acetilcolina se fija al receptor muscarínico en la conformación anticlinal y al receptor nicotínico en la conformación eclipsada.

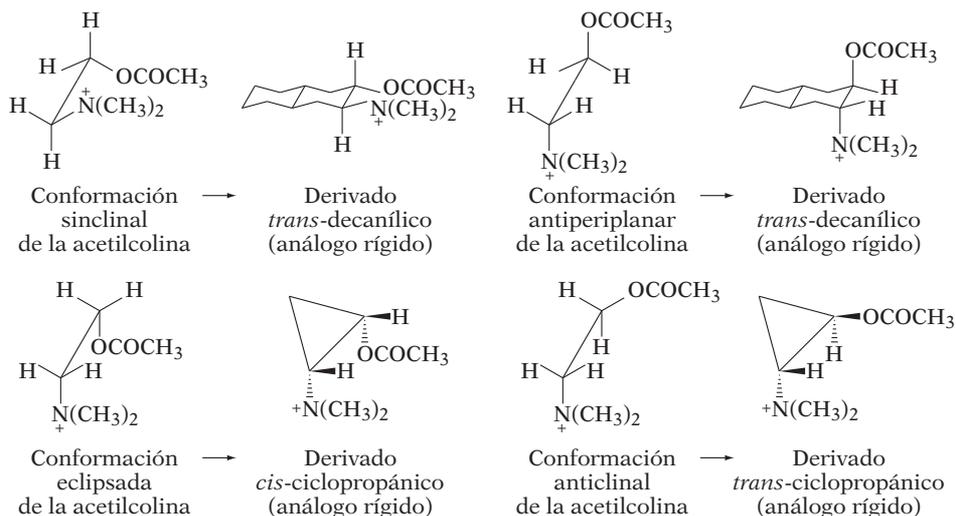


FIGURA 5.11. Análogos cíclicos de la acetilcolina.

5.5.2. Configuración. Diferencia entre enantiómeros

En el apartado anterior se ha visto la importancia que tienen las distancias intramoleculares en la actividad de un fármaco. De modo implícito también queda establecido que para la correcta adaptación al receptor es fundamental la orientación tridimensional de los grupos funcionales.

Enantiomería

La *enantiomería* es un tipo de estereoisomería, relacionada con la *quiralidad* o disimetría molecular, que se basa en la propiedad que presentan ciertas moléculas para poder existir en dos formas distintas, los *enantiómeros*, que son imágenes especulares una respecto de la otra, pero que no son idénticas.

La palabra quiral deriva del griego y significa «mano». Cuando se aplica este término a las moléculas, quiere decir que éstas, al igual que las manos, mantienen entre sí la relación de ser una la imagen especular de la otra, sin ser iguales y, por lo tanto, no son superponibles, como es el caso del ácido láctico que existe como un par de enantiómeros (Figura 5.12). La enantiomería se suele atribuir a la existencia en la molécula de átomos de carbono asimétricos. Un átomo de carbono asimétrico es el que está unido a cuatro sustituyentes distintos y para representarlo se suele utilizar un asterisco.

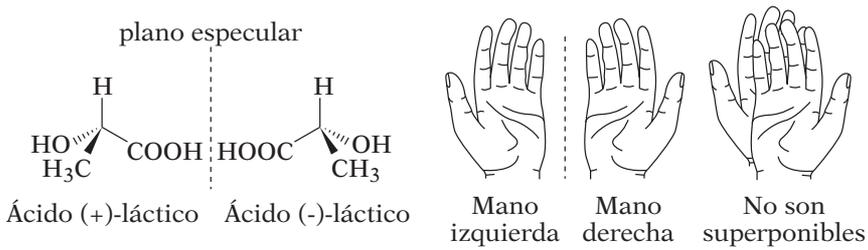


FIGURA 5.12. Los dos enantiómeros del ácido láctico son imágenes especulares no superponibles al igual que las manos.

Debido a la gran similitud entre los enantiómeros la mayoría de sus propiedades físicas (puntos de fusión, ebullición, densidad) son idénticas. Únicamente existe una propiedad que es característica sólo de las parejas de enantiómeros y que sirve para diferenciarlos, la *actividad óptica*. Así, se hace pasar luz polarizada en un plano a través de una muestra de uno de los enantiómeros, el plano de polarización gira un cierto ángulo (Figura 5.13). Si el mismo experimento se repite con el otro enantiómero el ángulo de giro es el mismo pero se produce en dirección opuesta. El enantiómero que gira el plano de la luz polarizada en el sentido de las agujas del reloj, con el observador mirando la fuente de luz, es *dextrógiro* y se define como el (+)-enantiómero. Por el contrario, el otro enantiómero, que causará una rotación en el sentido contrario a las agujas del reloj, es el *levógiro* y se identifica como el (-)-enantiómero.

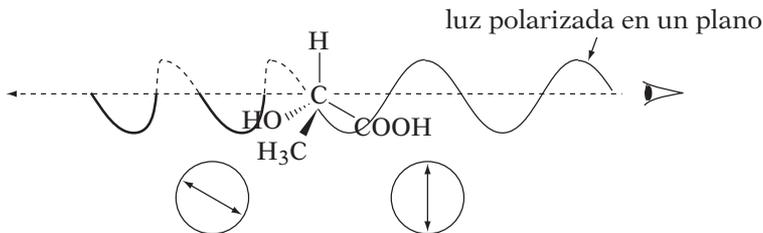
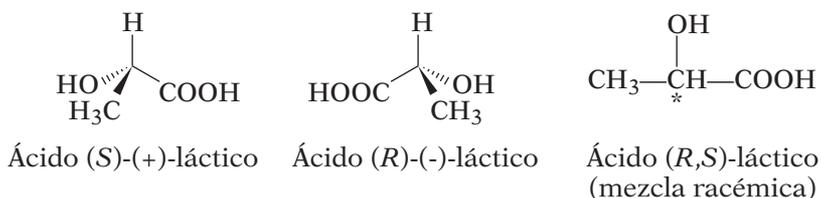


FIGURA 5.13. La asimetría del centro quiral causa el giro del plano de polarización.

Si se tiene una mezcla al 50% de una pareja de enantiómeros (mezcla racémica) el resultado es una inactividad óptica, por tanto, para poder observar actividad óptica en una mezcla de dos enantiómeros, es necesario que uno de ellos se encuentre en exceso respecto del otro.

Desafortunadamente, no hay una correlación directa entre el signo de la rotación y la disposición espacial real de los sustituyentes, denominada

configuración absoluta. En 1956 los químicos R. S. Cahn, C. Ingold y V. Prelog desarrollaron unas reglas de nomenclatura que sirvieron para establecer un método verbal para indicar la quiralidad de una molécula y de esta forma poder nombrar de forma inequívoca a un enantiómero y así poder distinguirlo de su imagen especular: uno de los enantiómeros es el *R* y otro es el *S*. Estos símbolos se anteponen entre paréntesis al nombre del compuesto y en el caso de que se trate de una mezcla racémica se designa como *R,S*. Por ejemplo en el caso del ácido láctico se tiene:



Diferencia de actividad biológica entre enantiómeros de un fármaco

La quiralidad de los constituyentes proteicos de los receptores es responsable de que éstos tengan la capacidad para discernir entre ligandos enantiómeros. Así, por ejemplo, la actividad broncodilatadora de las catecolaminas, noradrenalina, adrenalina e isoprenalina es significativamente mayor en los enantiómeros *R* que en los *S* (Figura 5.14), siendo la relación máxima, de 818, en el caso de la isoprenalina.

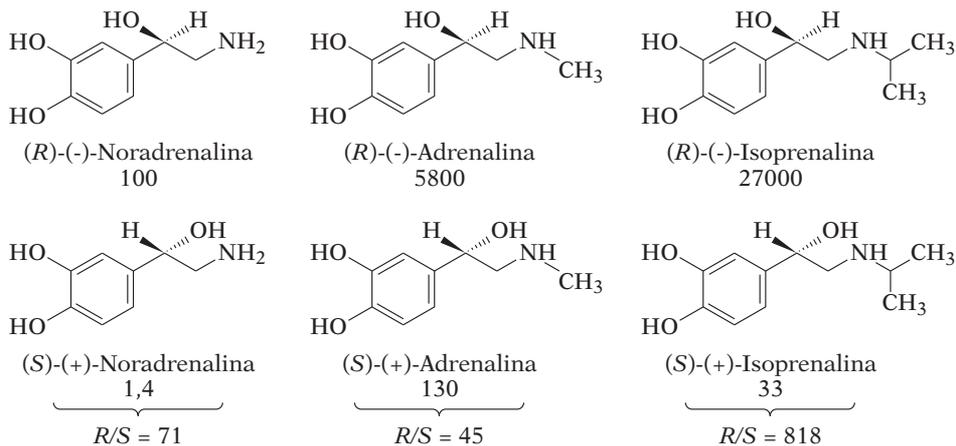


FIGURA 5.14. Actividad broncodilatadora relativa de enantiómeros de catecolaminas.

Al enantiómero más activo se le denomina *eutómero* y al menos activo *distómero* siendo el cociente eudísmico (CE) la relación de actividades entre ambos enantiómeros.

Una explicación de esta diferencia de actividad entre enantiómeros la proporciona la hipótesis de Easson-Stedman, que considera que la adaptación al receptor requiere, al menos, tres puntos de interacción, lo cual sólo puede darse con uno de los enantiómeros (Figura 5.15).

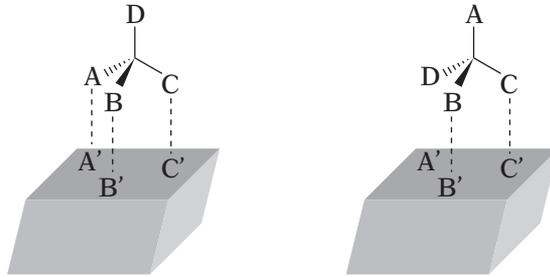
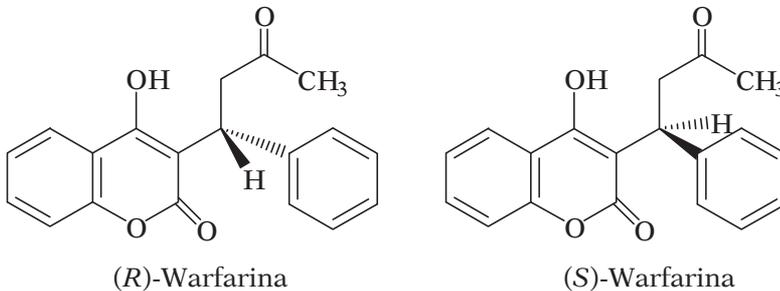


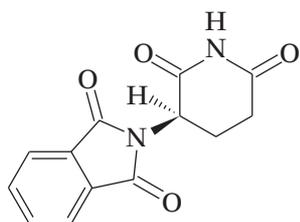
FIGURA 5.15. Modelo de la interacción fármaco-receptor por tres puntos.

Hay que tener en cuenta que, en determinados casos, la estereoselectividad puede que no se deba tan sólo a las diferentes interacciones de cada uno de los enantiómeros con el receptor, sino que además ambos pueden presentar características muy diferentes en sus aspectos farmacocinéticos (absorción, distribución, metabolismo, eliminación, etc.) que en muchas ocasiones también son procesos enantioselectivos.

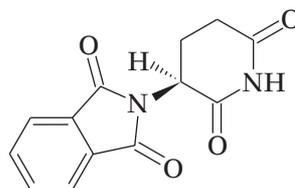
Por ejemplo, el enantiómero *S* (eutómero) del anticoagulante *warfarina* se une a las proteínas plasmáticas con mayor extensión que el enantiómero *R* (distómero). Dado que la porción libre del fármaco es la que puede alcanzar la biofase, esto supone una reducción de la enantioselectividad respecto a la observada en ensayos *in vitro*. Así, mientras que el eutómero, en estos ensayos, es ocho veces más activo que el distómero, en ensayos *in vivo* solamente lo es de dos a cinco veces.



Por otra parte, es muy frecuente que, asociado con la actividad farmacológica, se dé el problema de que uno de los enantiómeros produzca efectos secundarios o tóxicos. Uno de los ejemplos más lamentables fue el que se dio entre los años 1958 y 1963 con la *talidomida*, fármaco que se empleó, como mezcla racémica, como sedante para el tratamiento de los efectos molestos asociados a los primeros meses de embarazo. Posteriormente se demostró que el enantiómero *S* era causante de efectos teratogénicos (malformaciones en el feto):

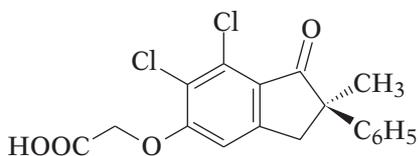


(*R*)-(+)-Talidomida
Hipnótico, Sedante

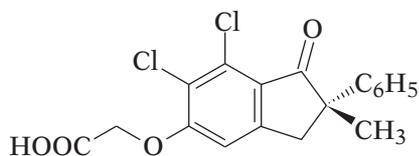


(*S*)-(-)-Talidomida
Teratógeno

Debido a casos como el anteriormente expuesto, el uso de mezclas racémicas, más económicas que los fármacos ópticamente puros, ya no es válido en la actualidad. Sin embargo, el hecho de que, en ocasiones, una pareja de enantiómeros pueda presentar distinta afinidad frente a receptores diferentes (fármacos con efectos duales) encuentra, en algunos casos, una utilidad terapéutica. Por ejemplo, la retención de ácido úrico que provocan muchos diuréticos no se presenta en el *ácido indacrínico* racémico y sí en el enantiómero dextrógiro (muy potente como diurético) debido a la fuerte actividad uricosúrica (eliminación renal de ácido úrico) del enantiómero levógiro.



Ácido (*R*)-(+)-indacrínico
Diurético



Ácido (*S*)-(-)-indacrínico
Propiedades uricosúricas

Tema 6

FARMACOCINÉTICA Y METABOLISMO DE LOS FÁRMACOS. MODULACIÓN

ESQUEMA DE CONTENIDOS

- 6.1. Bases de la farmacocinética
- 6.2. Transporte de fármacos a través de membranas biológicas
- 6.3. Metabolismo de los fármacos
 - 6.3.1. Reacciones de fase I
 - 6.3.2. Reacciones de fase II
- 6.4. Consecuencias de los procesos metabólicos
- 6.5. Selectividad en el metabolismo de fármacos
- 6.6. Profármacos
- 6.7. Modulación del metabolismo de fármacos

6.1. BASES DE LA FARMACOCINÉTICA

Es evidente que el objetivo primordial en el desarrollo de un fármaco es obtener una respuesta farmacológica adecuada, por lo que su eficacia terapéutica depende también en gran medida de que la sustancia activa alcance su lugar de acción, así como de que su toxicidad sea lo más baja posible (ADMET: administración, metabolismo y toxicidad).

Por tanto, en el estudio de la eficacia de un fármaco son de gran importancia los procesos incluidos en su fase farmacocinética: absorción y distribución en el organismo; metabolismo; eliminación del fármaco y sus metabolitos. Todos estos procesos determinan la biodisponibilidad de la sustancia activa en el lugar adecuado para su acción. Estos procesos dependen de las propiedades fisicoquímicas de los fármacos: solubilidad en agua, coeficiente de reparto, grado de ionización, etc.

6.2. TRANSPORTE DE FÁRMACOS A TRAVÉS DE MEMBRANAS BIOLÓGICAS

Las membranas biológicas son las barreras que debe atravesar un fármaco para llegar a su lugar de acción. Están compuestas por una doble capa de fosfolípidos, con las moléculas orientadas de forma que los grupos polares de la capa exterior se dirigen hacia el medio extracelular y los de la capa interior hacia el citoplasma. Las colas hidrofóbicas de estos fosfolípidos ocupan por tanto la parte central de la bicapa (Figura 6.1). Las membranas incluyen también proteínas que pueden estar orientadas tanto hacia el exterior como hacia el interior de la célula, o bien atravesarla por completo de forma que dejen zonas expuestas a ambos lados. Existen además glúcidos en la superficie externa de la membrana, ligados a las proteínas para formar glucoproteínas o a los lípidos formando glucolípidos. La membrana no está estructurada de manera rígida, sino que presenta un elevado grado de fluidez debido a la movilidad de sus componentes.

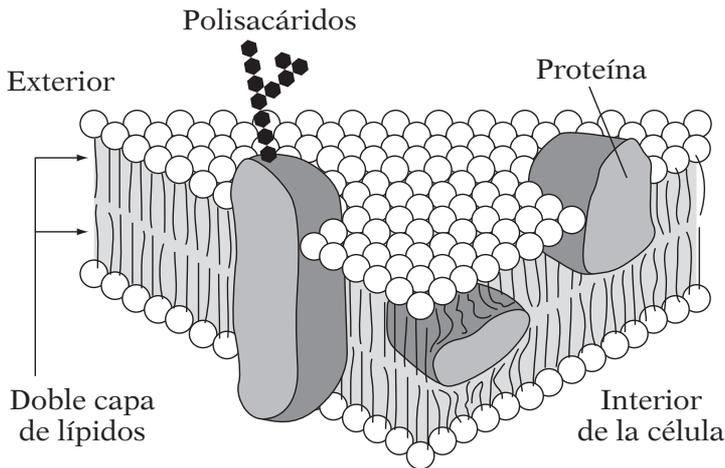


FIGURA 6.1. Estructura de la membrana celular.

El transporte de sustancias a través de la membrana puede producirse por filtración, pinocitosis, difusión pasiva, difusión facilitada o transporte activo.

La *filtración* viene determinada por el tamaño del poro de la membrana y es el proceso que describe el paso de agua, iones y moléculas hidrosolubles de pequeño volumen, lo que no suele ser habitual en la mayoría de los fármacos.

La *pinocitosis* es un mecanismo mediante el cual la célula captura pequeñas porciones de líquido extracelular por invaginaciones de la membrana. La importancia de este proceso en la absorción de fármacos no está establecida todavía.

La *difusión pasiva* es el mecanismo de transporte utilizado por la mayor parte de los fármacos. Éstos pasan al interior de la célula en función de su diferente concentración a ambos lados de la membrana. Este proceso depende de las características de la membrana, el tamaño y geometría de la molécula, su coeficiente de reparto y su constante de disociación.

En la *difusión facilitada* determinadas moléculas transportadoras se combinan con el sustrato mediante la formación de enlaces o interacciones específicas que permiten su paso a través de la membrana. La absorción se produce también a favor de un gradiente de concentración.

El *transporte activo* utiliza también moléculas transportadoras para permitir el paso de sustancias a través de las membranas celulares, pero en este caso en contra de un gradiente de concentración. Es un mecanismo que requiere energía por lo que en general está acoplado con algún proceso enzimático exotérmico.

El uso de moléculas transportadoras en el caso de algunos fármacos se produce cuando sus características estructurales son similares a las de moléculas endógenas absorbidas mediante este mecanismo. Por ejemplo, el antineoplásico *melfalán* se transporta al interior de las células tumorales por el mismo mecanismo de transporte que la *L*-fenilalanina, mientras que su isómero *D* no es transportado y es por tanto menos activo (Figura 6.2).

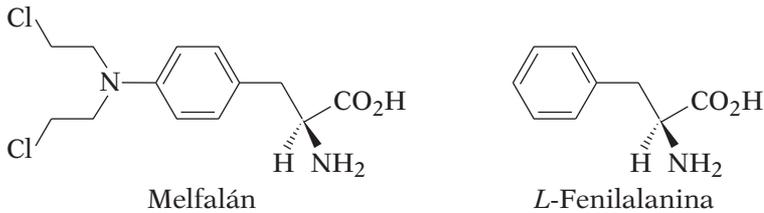


FIGURA 6.2. Estructuras de melfalán y *L*-fenilalanina.

6.3. METABOLISMO DE LOS FÁRMACOS

El metabolismo es un proceso de detoxificación por el que cualquier molécula extraña al organismo, en este caso un fármaco, sufre una serie de transformaciones químicas destinadas a aumentar su solubilidad en agua para facilitar su eliminación, que generalmente se produce vía renal. La mayor parte de los sistemas enzimáticos esenciales para catalizar las reacciones metabólicas se encuentran en el hígado.

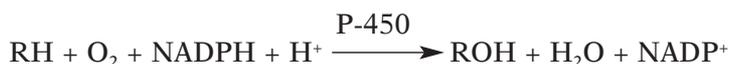
Los transformaciones metabólicas se dividen en dos fases: introducción de grupos polares a través de reacciones de oxidación, reducción e hidrólisis, en *reacciones de fase I*, y procesos de conjugación de los grupos polares con moléculas endógenas de elevada polaridad como ácido sulfúrico, ácido glucurónico o aminoácidos, *reacciones de fase II*, en las que se forman especies hidrosolubles que se eliminan vía renal.

6.3.1. Reacciones de fase I

Reacciones de oxidación

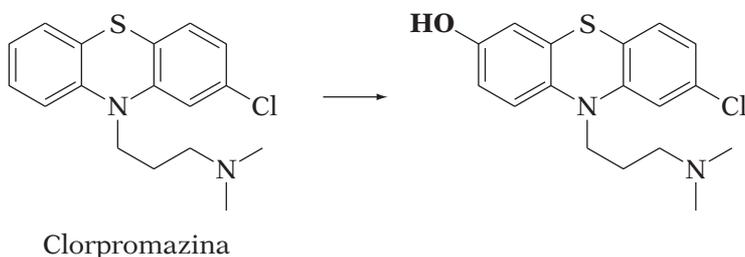
Los procesos de oxidación constituyen una de las rutas de biotransformación más habituales en el metabolismo de fármacos. La mayoría están catalizadas por un sistema enzimático situado en las células hepáticas constituido por una flavoproteína que tiene como cofactor el citocromo P-450 que contiene un átomo de hierro en un sistema porfirínico.

En el proceso de oxidación, el Fe^{3+} se reduce a Fe^{2+} y la flavoproteína, NADPH-citocromo P-450 reductasa, actúa como transportador de electrones desde el NADPH hasta el citocromo P-450. La reacción global de oxidación de un fármaco RH es la siguiente:

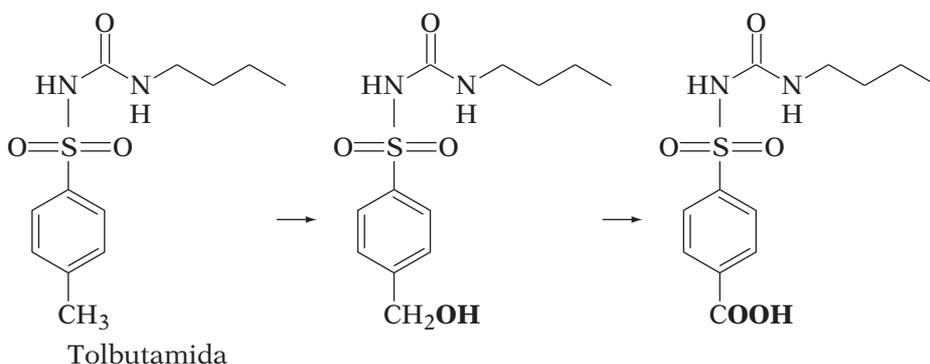


Existe una gran variedad de reacciones de oxidación de fármacos. A continuación se incluyen algunos ejemplos representativos:

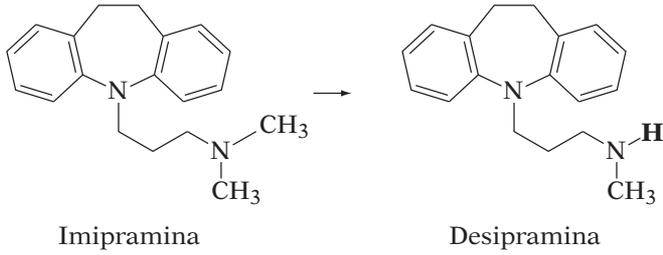
Introducción de un grupo hidroxilo sobre un anillo aromático:



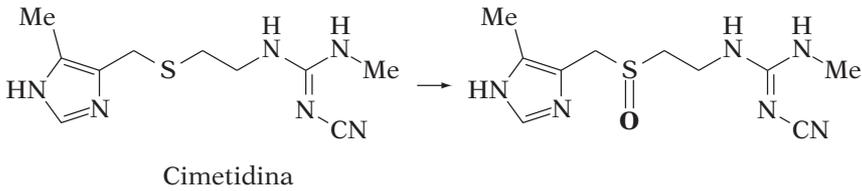
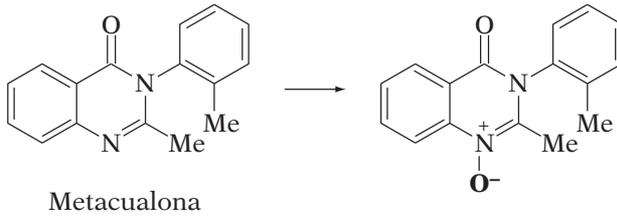
Oxidación de posiciones alílicas y bencílicas:



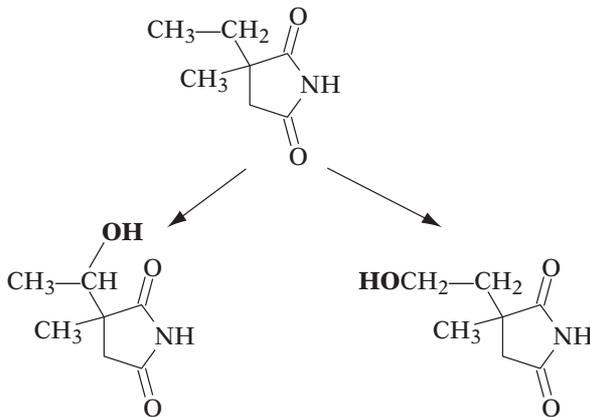
Desalquilación de aminas, éteres y tioéteres:



Oxidación de aminas y derivados de azufre:



Oxidación de cadenas hidrocarbonadas:



Reacciones de reducción

Son menos habituales que las de oxidación, pero desempeñan también un papel importante entre las reacciones de fase I. Estos procesos suelen ser dependientes de NADPH-citocromo C-reductasa y muchos están mediados por flavoproteínas como FADH. En la figura 6.3 se incluyen dos ejemplos de este tipo de procesos.

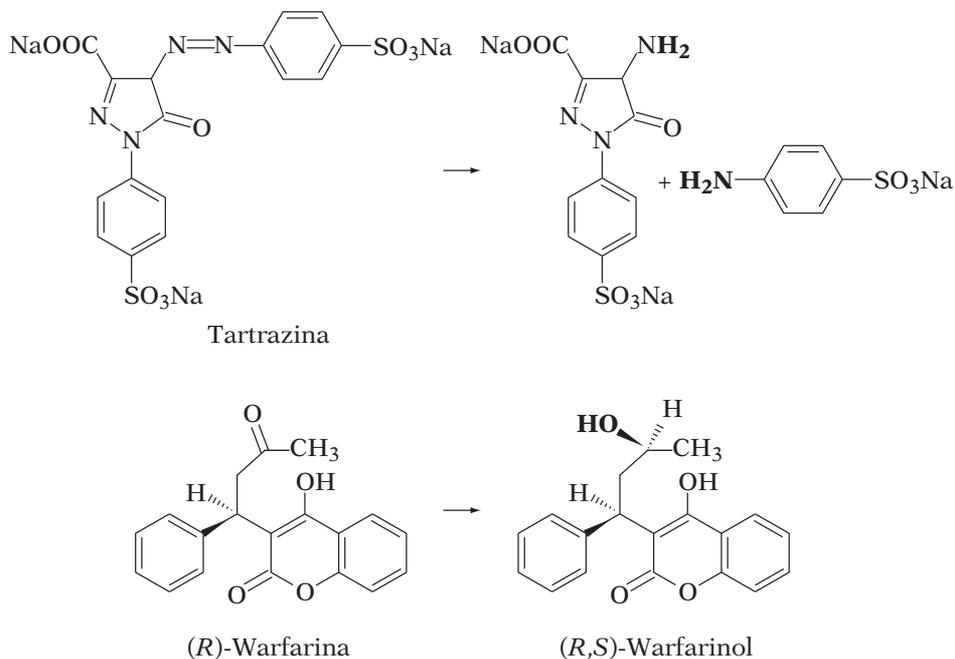


FIGURA 6.3. Reacciones de reducción.

Reacciones de hidrólisis

Son procesos relativamente poco específicos respecto al sustrato. Es el metabolismo más inmediato de ésteres y amidas, en reacciones promovidas por esterasas y amidasas inespecíficas de amplia distribución en el organismo (Figura 6.4).

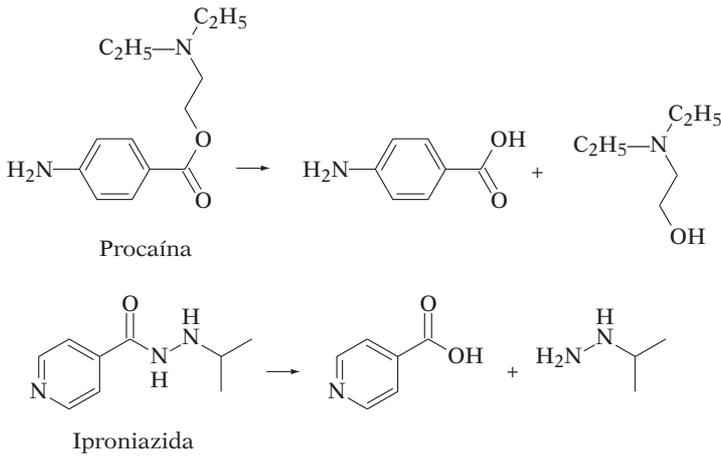


FIGURA 6.4. Reacciones de hidrólisis.

6.3.2. Reacciones de fase II

Conjugación con ácido glucurónico

La conjugación con ácido glucurónico, uno de los metabolitos de oxidación de la glucosa, es la ruta de eliminación más importante de la mayor parte de los fármacos. La forma reactiva es aquella en que está conjugado con el difosfato de uridina (UDP): UDP-glucuronato (Figura 6.5). La reacción de conjugación se produce por ataque nucleófilo sobre el glucuronato, siendo el UDP el grupo saliente. La figura 6.5 muestra un ejemplo representativo de reacción de conjugación.

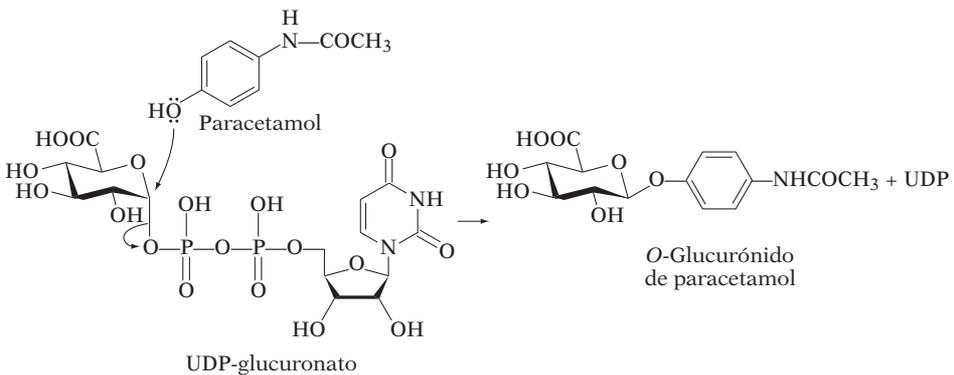


FIGURA 6.5. Reacción de conjugación con ácido glucurónico.

Conjugación con sulfato

Como consecuencia de las escasas reservas de sulfato en el organismo, esta reacción es menos frecuente que la anterior. No obstante, en los casos de fenoles, alcoholes y aminas aromáticas compete con la formación de glucurónidos. La transferencia del grupo sulfato se produce desde el 5'-fosfoadenosilfosfosulfato (PAPS, Figura 6.6).

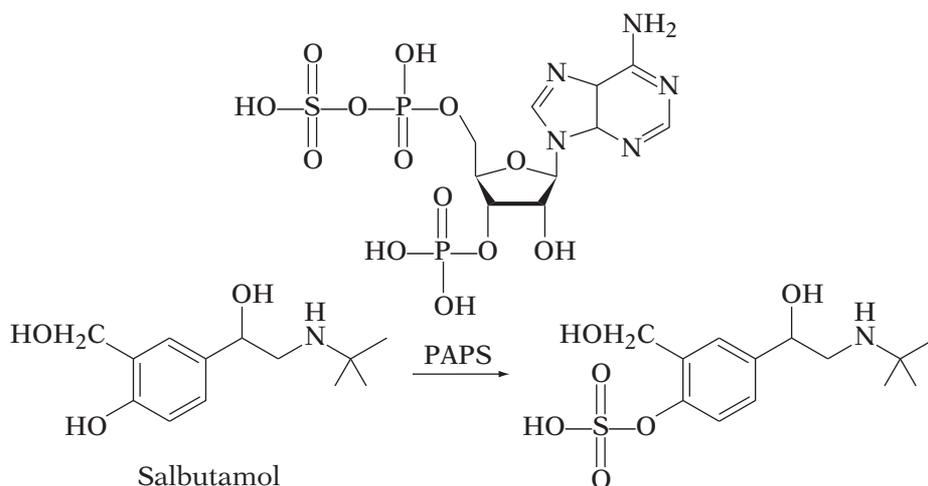


FIGURA 6.6. Reacción de conjugación con sulfato.

Conjugación con aminoácidos

Esta reacción tiene un gran interés en la eliminación de ácidos carboxílicos aromáticos y ácidos arilacéticos, previa activación a la acetilcoenzima correspondiente. Los dos aminoácidos que intervienen habitualmente en estas reacciones son la glicina y la glutamina (Figura 6.7).

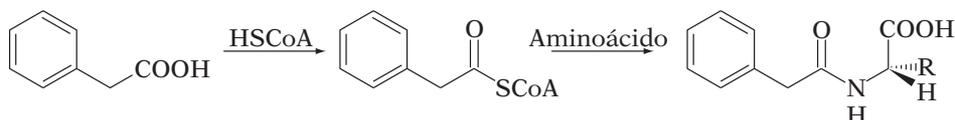


FIGURA 6.7. Reacción de conjugación con aminoácidos.

Conjugación con glutatión

El glutatión es un tripéptido muy abundante en el interior de las células, formado por una cadena de tres aminoácidos, ácido glutámico-cisteína-glicina. El grupo tiol de la cisteína es el que se conjuga reaccionando como nucleófilo frente a haluros, epóxidos o enlaces múltiples. En la figura 6.8 se representa un proceso de conjugación de este tipo, cuyos metabolitos finales se eliminan en forma de ácidos mercaptúricos.

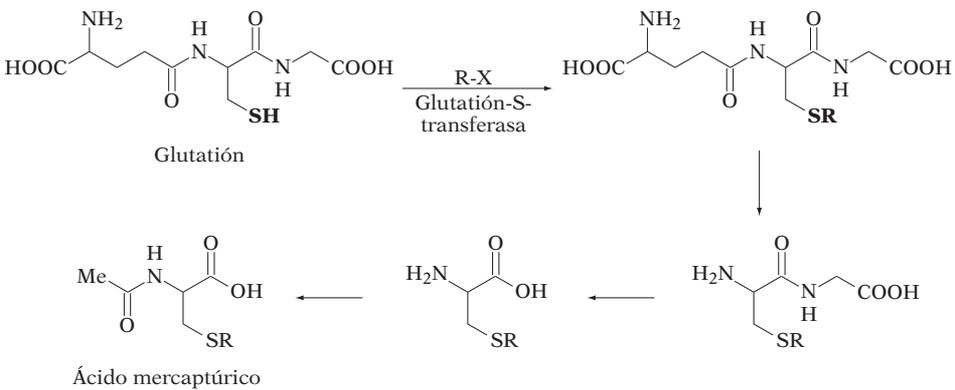


FIGURA 6.8. Eliminación de conjugados de glutatión como ácidos mercaptúricos.

6.4. CONSECUENCIAS DE LOS PROCESOS METABÓLICOS

La formación de nuevos compuestos en el metabolismo de un fármaco puede dar lugar a efectos biológicos diferentes a los de la sustancia original.

La *desactivación* es un fenómeno frecuente en fármacos que deben ser muy lipófilos para ejercer su acción. En la figura 6.9 se incluyen dos ejemplos de este tipo: *fenobarbital* (barbiturato) y *procaína* (anestésico local).

En muchos casos el metabolismo da lugar a un proceso de *bioactivación*. Por ejemplo, la transformación metabólica de *fenacetina* a *paracetamol* es responsable de la utilidad terapéutica del fármaco (Figura 6.10).

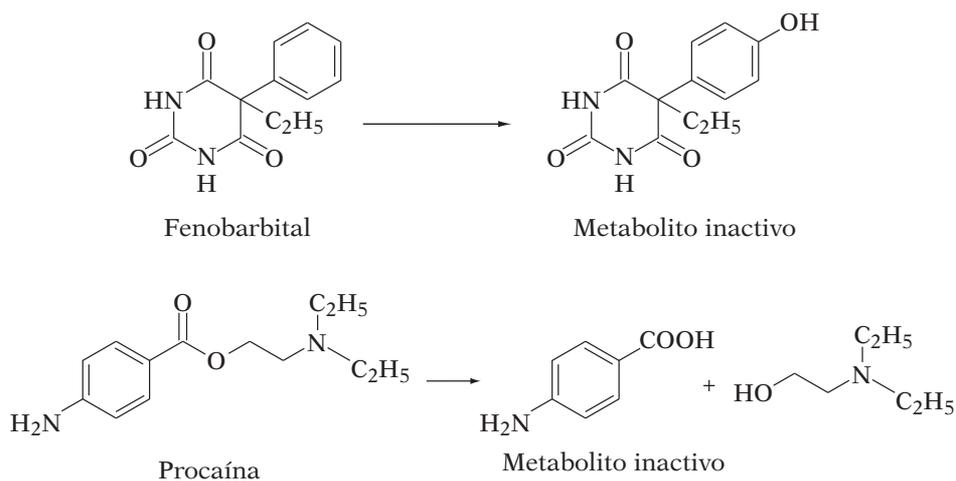


FIGURA 6.9. Desactivación metabólica de fenobarbital y procaína.

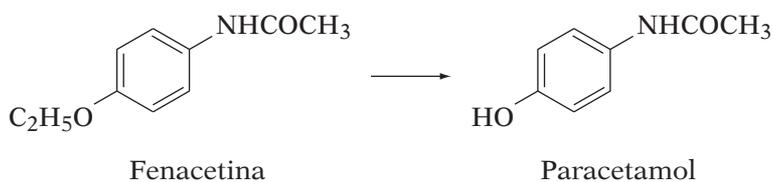


FIGURA 6.10. Bioactivación de fenacetina.

En algunos casos el metabolismo da lugar a un *cambio de actividad* respecto a la acción farmacológica del fármaco original. Esto es lo que le sucede a la *iproniazida*, un antidepresivo que tras *N*-desalquilación da lugar a *isoniazida*, un tuberculostático (Figura 6.11).

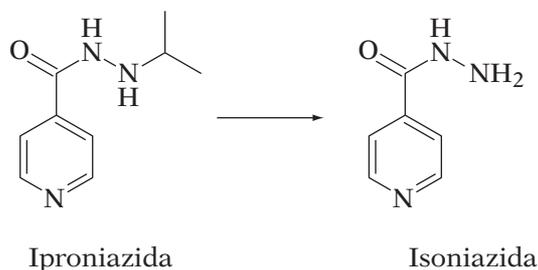


FIGURA 6.11. Cambio de actividad en el metabolismo de la iproniazida.

Una consecuencia de gran importancia en el metabolismo de fármacos es la *formación de metabolitos tóxicos*. Un ejemplo de este tipo de procesos es el del paracetamol, analgésico que a dosis elevadas puede producir necrosis hepática por medio de una quinonimina intermedia resultante de un reacción de oxidación de fase I.

6.5. SELECTIVIDAD EN EL METABOLISMO DE FÁRMACOS

Las enzimas que catalizan las reacciones metabólicas se caracterizan por su gran selectividad en el reconocimiento del sustrato y la formación del complejo enzima-sustrato. Este hecho justifica que fármacos con estructuras muy relacionadas se comporten de manera muy diferente frente a su metabolismo.

En estos sistemas destaca además la selectividad estereoquímica, por la cual los dos enantiómeros de un mismo fármaco no se metabolizan de la misma manera. Pueden producirse, además, *racemizaciones* que justifiquen que, aunque se administre un único enantiómero, se encuentre el racémico cuando se analizan los niveles del fármaco en el plasma.

Finalmente, existen también los llamados *polimorfismos metabólicos*: diferencias genéticas entre individuos condicionan el modo y la velocidad de metabolización de numerosos fármacos.

6.6. PROFÁRMACOS

Aunque se disponga de un fármaco con una buena actividad biológica, pueden existir una serie de problemas que pueden impedir su uso terapéutico: problemas de carácter galénico como baja solubilidad en agua, baja estabilidad *in vitro* o problemas de administración, y problemas en la etapa farmacocinética como dificultad de paso a través de membranas biológicas (y por tanto en su absorción y distribución), distribución no específica, inactivación metabólica antes de alcanzar el lugar de acción, mecanismo de acción demasiado breve o formación de metabolitos tóxicos.

Una de las soluciones utilizadas para resolver estos problemas se basa en llevar a cabo transformaciones químicas del compuesto de interés, dando lugar a *profármacos*, que se definen como compuestos que necesitan ser transformados dentro del organismo, mediante un proceso químico o enzimático, para manifestar su utilidad terapéutica. Se denominan también *fármacos latentes* o biorreversibles, ya que están diseñados de manera que

se transforman en el fármaco original una vez dentro del organismo. El diseño de profármacos persigue la modificación de alguna característica galénica o farmacocinética que mejore su aplicación terapéutica.

Mejora de características galénicas

Aumento de la *solubilidad en agua* para favorecer la preparación de formulaciones acuosas del fármaco. Un ejemplo de este tipo es la conversión de la *prednisolona*, antiinflamatorio poco soluble en agua, en su hemisuccinato, profármaco soluble en agua que da lugar a la sustancia activa por hidrólisis (Figura 6.12).

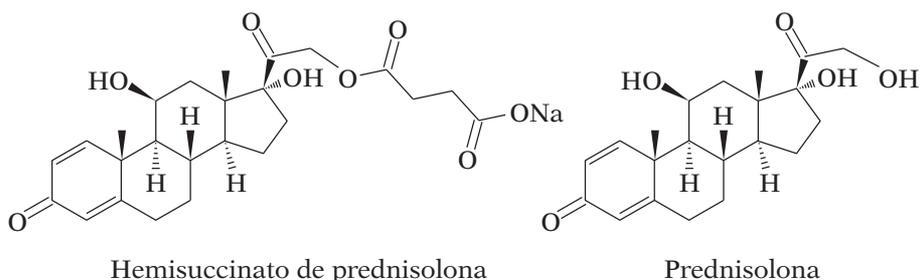


FIGURA 6.12. Profármaco hidrosoluble de prednisolona.

Resolución de problemas de administración mediante formulaciones con *características organolépticas* mejoradas. El sabor desagradable de muchos fármacos dificulta su aceptación por parte de determinados pacientes como los niños. La detección del sabor requiere que la sustancia se disuelva en la saliva e interactúe con receptores específicos. La preparación de profármacos poco hidrosolubles al incluir largas cadenas hidrocarbonadas conduce a compuestos insípidos. Este es el caso del palmitato de cloranfenicol que enmascara el sabor amargo de este antibiótico (Figura 6.13, el palmitato está recuadrado).

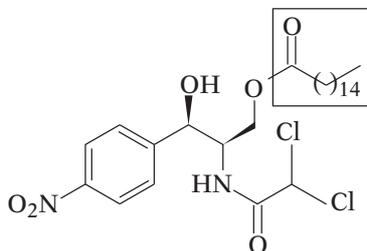


FIGURA 6.13. Palmitato de cloranfenicol.

Mejora de propiedades farmacocinéticas

El uso de profármacos puede modificar la *absorción* del principio activo. Algunos fármacos de elevada polaridad como la *ampicilina* (Figura 6.14) se transforman en profármacos mucho más lipófilos (*pivampicilina*) para mejorar su absorción por vía oral.

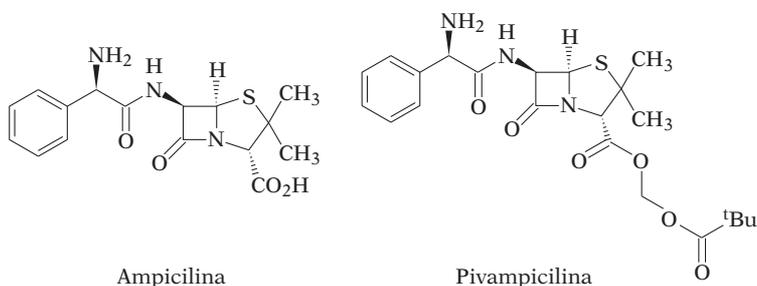


FIGURA 6.14. Estructuras de ampicilina y pivampicilina.

En ocasiones los profármacos optimizan la *distribución* del fármaco al dirigir a éste hacia el lugar de acción mediante la unión a un grupo transportador. Recientemente se han utilizado como transportadores ésteres del ácido dihidropiridina-3-carboxílico, estructuralmente relacionado con el fragmento de dihidropiridina del coenzima NADH. Los profármacos resultantes son muy lipófilos y atraviesan con facilidad la barrera hematoencefálica utilizando el sistema de transporte del NADH. Una vez en el interior del sistema nervioso central, la dihidropiridina se oxida a sal de piridinio que impide que el fármaco vuelva a salir al exterior. Este tipo de modificación se ha utilizado por ejemplo en la *dopamina* (Figura 6.15).

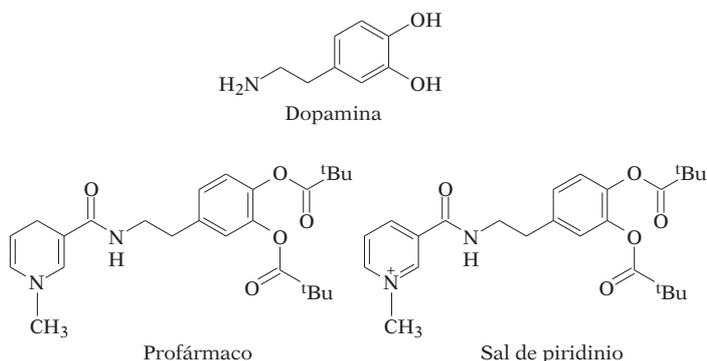


FIGURA 6.15. Dopamina: profármaco lipófilo y sal de piridinio.

El uso de profármacos puede evitar también determinados *efectos secundarios* como la irritación de la mucosa gástrica producida por algunos antiinflamatorios como el *ibuprofeno*, cuyo éster, indicado en la figura 6.16, corrige en gran medida estos problemas.

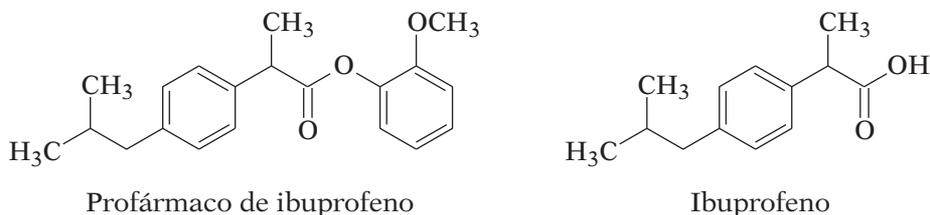


FIGURA 6.16. Profármaco de ibuprofeno.

6.7. MODULACIÓN DEL METABOLISMO DE FÁRMACOS

Los procesos metabólicos causantes de toxicidad están relacionados en general con las reacciones oxidativas de fase I, en las cuales se generan intermedios de alta reactividad, como epóxidos o radicales libres, que interactúan fácilmente con biomoléculas inactivándolas o produciendo mutagénesis. Para evitar este problema se pueden adoptar diferentes estrategias como: 1) suprimir completamente los procesos metabólicos administrando fármacos que se eliminen con gran rapidez o que sean resistentes a dichos procesos, y 2) centrar las reacciones metabólicas en partes de la estructura que no den lugar a compuestos tóxicos o facilitar otros procesos metabólicos no oxidativos.

Supresión de los procesos metabólicos

Esta estrategia consiste en el diseño de fármacos que sean estables frente a las reacciones metabólicas. A este tipo de sustancias se les denomina *fármacos duros*. Este tipo de compuestos presentan el problema de que son muy lipófilos y tienden a acumularse en tejidos grasos produciendo lesiones a largo plazo. Además, la supresión completa del metabolismo de un fármaco es imposible en la práctica, porque aunque se produjera sólo un pequeño porcentaje de reacciones metabólicas, éstas podrían producir compuestos tóxicos. No obstante, los principios en que se basan los fármacos duros han servido para prevenir el *efecto de primer paso* que consiste en la degradación de fármacos en el hígado antes de alcanzar la circulación general, así como para prolongar la acción de fármacos cuya degradación es mucho más rápida de lo deseable.

Existen diferentes modos de dificultar el metabolismo: uno de ellos es proteger mediante efectos electrónicos o estéricos el grupo vulnerable a la reacción. Por ejemplo, la hidroxilación del carbono unido directamente al nitrógeno en la primera etapa de *N*-desalquilación de aminas puede bloquearse mediante la presencia de un grupo voluminoso unido al nitrógeno, que dificulta el acceso de la enzima. La hidroxilación de anillos aromáticos puede bloquearse también por introducción de impedimentos estéricos, así como por la presencia de grupos aceptores sobre el anillo aromático. Para evitar la hidrólisis de un grupo éster, puede sustituirse por otro más resistente a esta reacción, como por ejemplo una amida, o también introduciendo un grupo voluminoso próximo a la posición del éster original.

Un ejemplo de este tipo de modificaciones lo constituyen los derivados de acetilcolina (Figura 6.17), diseñados para alargar la semivida de este neurotransmisor, cuyo enlace éster se hidroliza con gran rapidez por esterasas del plasma.



R	R'	Velocidad hidrólisis
H	H	500 (acetilcolina)
CH ₃	H	15
CH ₃	CH ₃	0

FIGURA 6.17. Diseño de análogos de acetilcolina.

Promoción del metabolismo no oxidativo

Los fármacos que se metabolizan a través de una ruta que no contenga reacciones oxidativas se denominan *fármacos blandos*, diseñados para que se inactiven de forma controlada y predecible.

La forma más sencilla de acceder a este tipo de compuestos es incorporar grupos vulnerables a la hidrólisis o a otras reacciones no oxidativas. Un ejemplo de este tipo es el relajante muscular *suxametonio* (Figura 6.18) en el que la sustitución de dos grupos CH₂-CH₂ por dos grupos éster facilita las reacciones de hidrólisis y evita los problemas de toxicidad por acumulación del *decametonio*.

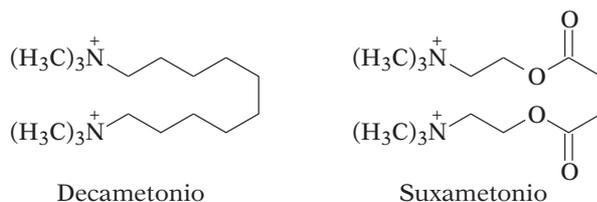


FIGURA 6.18. Fármaco blando del decametonio (suxametonio).

Otra de las aplicaciones de los fármacos blandos es evitar efectos sistémicos en compuestos de acción tópica, logrando que el fármaco se inactive al pasar a la sangre. Un ejemplo de este tipo es el derivado fluorado *fluocortina*, incluido en la figura 6.19, antiinflamatorio local con escasa actividad sistémica derivada de la hidrólisis del éster butílico mediante un proceso no enzimático cuando el compuesto llega a la sangre.

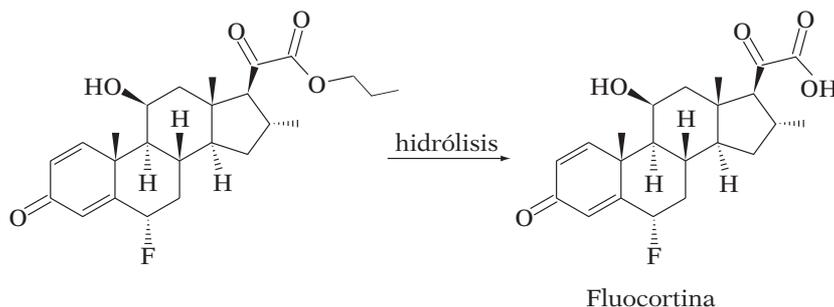


FIGURA 6.19. Derivado de fluocortina de acción tópica.

Si uno de los metabolitos de un fármaco mantiene su actividad biológica, se puede administrar como análogo blando que suprime una parte del metabolismo del compuesto original. Por ejemplo, la *oxifenbutazona* es un analgésico y antiinflamatorio descubierto a través del estudio del metabolismo de la *fenilbutazona* (Figura 6.20).

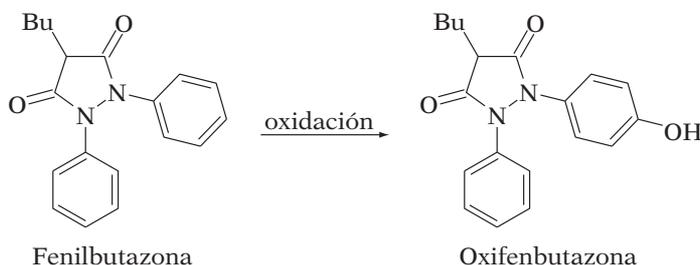


FIGURA 6.20. Estructuras de fenilbutazona y oxifenbutazona.

Cuando no pueden suprimirse las reacciones oxidativas, se trata de evitar aquellas que generan los metabolitos más tóxicos, por ejemplo, las reacciones de epoxidación. Así, cuando en un anillo aromático se introducen cadenas alifáticas, éstas constituyen un mejor punto de arranque para las enzimas oxidativas que el propio anillo, disminuyendo la hidroxilación aromática a través de epóxidos y evitando los compuestos más tóxicos (Figura 6.21).

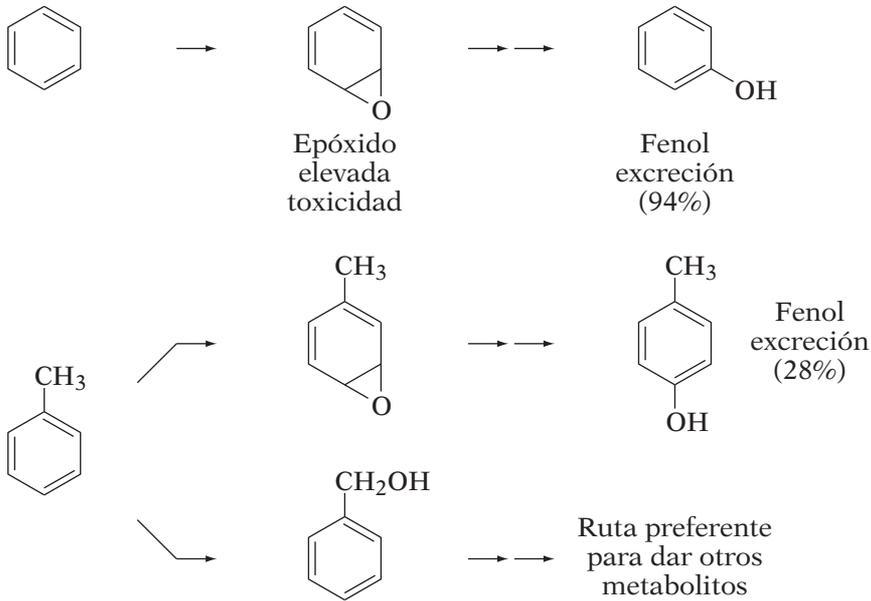


FIGURA 6.21. Promoción de rutas oxidativas sin intermedios de tipo epóxido.

El concepto de fármaco blando se ha aplicado también para obviar los problemas derivados del uso de antibióticos que no son metabolizados y que se eliminan en su forma activa. La liberación al medio ambiente de grandes cantidades de este tipo de sustancias crea un problema importante, ya que contribuye a un proceso de selección de bacterias resistentes. Por ello, se ha utilizado este tipo de estrategias para el diseño de antibióticos que, debido a la introducción en su estructura de un cierto grado de inestabilidad, se degradan de forma espontánea transcurrido un tiempo no muy elevado tras su eliminación. Este es el caso de la *cefalosporina* indicada en la figura 6.22, que se degrada en presencia de luz solar para dar lugar a un intermedio que inactiva el fármaco por sucesivas reacciones de degradación.

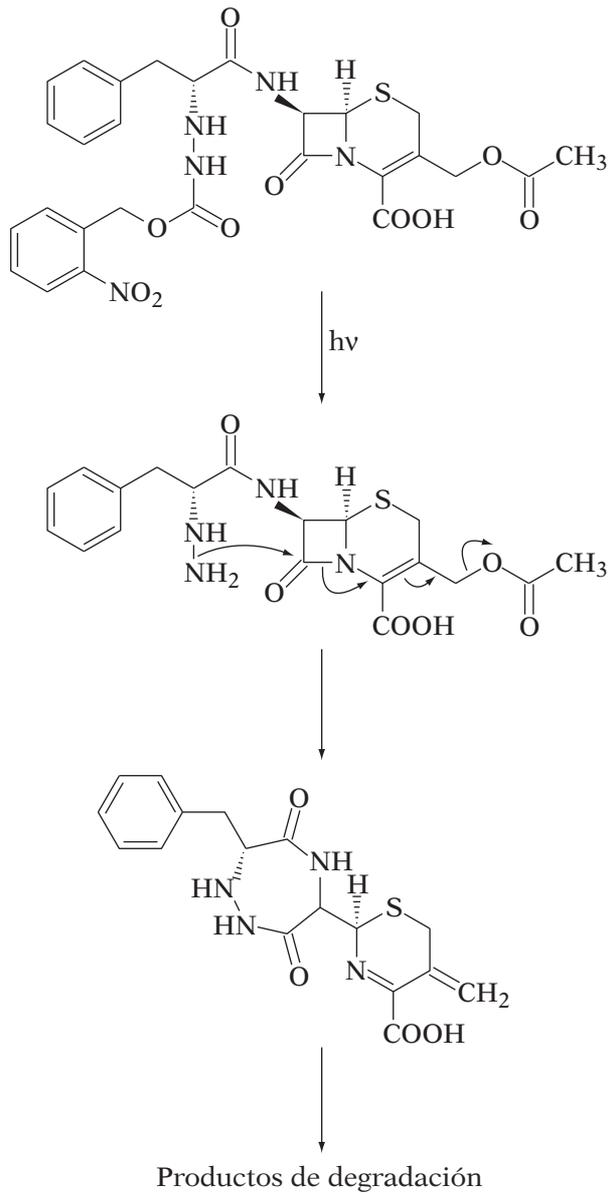


FIGURA 6.22. Degradación espontánea de antibióticos de tipo cefalosporina.

Tema 7

INHIBIDORES ENZIMÁTICOS

ESQUEMA DE CONTENIDOS

- 7.1. Introducción
- 7.2. Inhibidores de dihidropteroato sintetasa: Sulfamidas y Sulfonas
- 7.3. Inhibidores de dihidrofolato reductasa: Trimetoprim
- 7.4. Inhibidor de la xantina oxidasa: Alopurinol
- 7.5. Inhibidores de la ciclooxigenasa (COX): Aspirina y Celebrex
- 7.6. Inhibidores de la anhidrasa carbónica (AC): Azetazolamida y Benzolamida
- 7.7. Inhibidores de la enzima convertora de angiotensina (ECA): Captopril
- 7.8. Inhibidores de la HMG-CoA reductasa: Estatinas
- 7.9. Inhibidores de las monoaminoxidasas (iMAO): Meclobemida
- 7.10. Inhibidores de la tirosina quinasa: Imatinib
- 7.11. Inhibidores de la transcriptasa reversa vírica: AZT

7.1. INTRODUCCIÓN

Las enzimas son proteínas que favorecen y estimulan una reacción química sin sufrir ningún cambio, y permiten que determinadas reacciones se produzcan con más rapidez de lo normal. Son los equivalentes biológicos de los catalizadores químicos. Por ejemplo, las células musculares tienen en sus paredes la enzima acetilcolinesterasa; cada molécula de esta enzima puede destruir más de 10.000 moléculas de acetilcolina por segundo y, por ello, en unas milésimas de segundo la acetilcolina liberada por un impulso nervioso, con lo que se separa rápidamente para responder al siguiente impulso.

Algunos fármacos actúan inhibiendo enzimas, impidiendo que éstas lleven a cabo su función normal, y lo ideal sería que estos fármacos afectaran sólo a uno de los muchos tipos distintos de enzimas con el fin de minimizar los efectos secundarios. La inhibición en un organismo de un proceso clave controlado enzimáticamente, puede conducir a la muerte del organismo. Si la enzima en cuestión es particular de una bacteria, hongo o parásito que ha invadido al mamífero, entonces la inhibición eliminará el agente patógeno y restablecerá la salud del huésped. En este caso se trata de agentes quimioterápicos.

Muchos agentes farmacodinámicos, clínicamente útiles, actúan por inhibición enzimática del propio organismo implicada en la biosíntesis o degradación metabólica de sustancias endógenas que realizan funciones importantes. En este grupo se incluyen los inhibidores de hidrolasas, de enzimas que utilizan el fosfato de piridoxal como cofactor, de citocromo P-450, de monooxidasas y del metabolismo del ácido araquidónico, entre otros.

La naturaleza de los mecanismos enzimáticos es inherente a las características estructurales de las propias enzimas. Por tratarse de proteínas, su estructura terciaria determina la naturaleza tridimensional

del centro activo y explica la especificidad respecto al sustrato que se observa en la mayoría de ellos. Por otra parte, en el centro activo se encontrarán diversos aminoácidos cuyos restos funcionales serán determinantes para el establecimiento de interacciones con los reactivos (Figura 7.1).

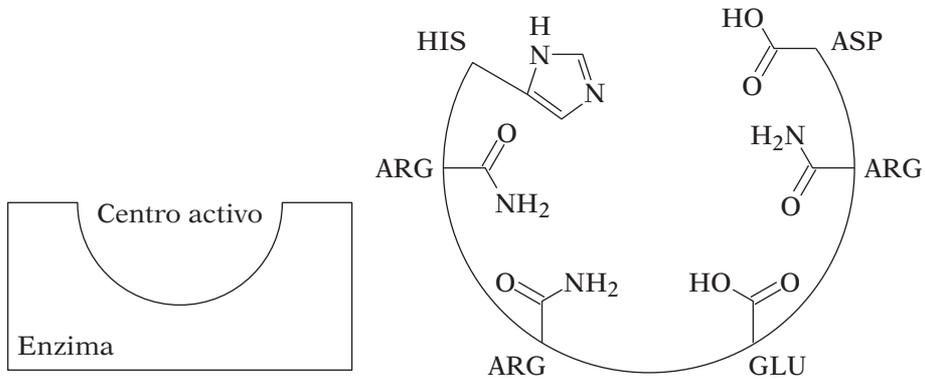


FIGURA 7.1. Representación esquemática del centro activo de la enzima lactato-deshidrogenasa.

Como es lógico, el diseño de inhibidores enzimáticos requiere el conocimiento tanto del mecanismo como de la naturaleza del centro activo. En este sentido, las técnicas de difracción de rayos X de proteínas ha permitido el conocimiento de la estructura tridimensional de numerosas enzimas y su empleo en modelización molecular (Tema 4).

Los centros activos de las enzimas presentan muchas similitudes con los centros activos de los receptores y, en principio, los inhibidores enzimáticos son idénticos a los bloqueantes de los receptores. La estructura de un fármaco que se diseñe como inhibidor enzimático debe ser, en principio, semejante a la del sustrato normal de la enzima o metabolito, para que pueda unirse a ella de forma similar aunque más efectiva. Por ello, los inhibidores enzimáticos se denominan *antimetabolitos*.

Los inhibidores enzimáticos pueden ser competitivos o no competitivos. Un *inhibidor competitivo* es un compuesto semejante al sustrato verdadero, con capacidad para enlazarse a la enzima, pero que no puede convertirse en el producto de la reacción que ésta cataliza. Un *inhibidor no competitivo* puede ser un compuesto que se una a algún lugar vecino del centro activo e impida el acceso del sustrato. Los primeros desactivan

el centro activo enlazándose directamente a él (*inhibición isostérica*) y los segundos se enlazan a un sitio distinto que induce un cambio conformacional de la macromolécula que afecta al centro activo desactivándolo (*inhibición alostérica*).

Los inhibidores enzimáticos, fundamentalmente aquellos implicados en la biosíntesis de ácidos nucleicos y cofactores que contienen purinas y pirimidinas, se han investigado como agentes antibacterianos, antiparasitarios, antitumorales y antivirales.

Existen en el mercado muchos fármacos que actúan por inhibición enzimática, muchos de ellos utilizados con anterioridad a conocerse su mecanismo de acción. El diseño de fármacos que actúan como inhibidores enzimáticos representa una de las estrategias más actuales. Una prueba de ello es que prácticamente la tercera parte de los cincuenta fármacos más vendidos en el mundo son inhibidores enzimáticos.

A continuación se darán algunos ejemplos representativos. Inhibidores de la biosíntesis de la pared celular se tratarán en el tema siguiente.

7.2. INHIBIDORES DE DIHIDROPTEROATO SINTETASA: SULFAMIDAS Y SULFONAS

El desarrollo de las *sulfamidas* o también llamadas *sulfonamidas* es uno de los capítulos más fascinantes de la química farmacéutica. Aunque la palabra quimioterapia fue acuñada por Ehrlich para articular el concepto de inhibición selectiva en microbios por medio de productos químicos en los primeros años del siglo XX, el descubrimiento, a principio de los años 30, del *prontosil* (Figura 7.2), una sulfonamida, fue el verdadero comienzo de la era de la quimioterapia.

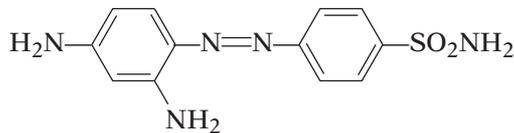
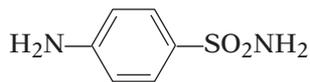


FIGURA 7.2. Estructura del prontosil.

La historia del prontosil retrocede hacia los primeros trabajos sobre colorantes azoicos. En 1909 se observó que los colorantes que contienen un grupo de sulfonamida, formaban complejos estables con las proteínas de la lana protegiéndola. Poco después se sugirió que el compuesto se rompía por el enlace azoico y daba *sulfanilamida* (Figura 7.3), por lo que se hicieron trabajos con este compuesto y se probó que era activo por sí mismo. En 1933 se publicó el primer éxito clínico del prontosil en un caso de septicemia por estafilococos. En 1939 se concedió el Premio Nobel de Medicina a Domagk, descubridor de la actividad antibacteriana de las sulfonamidas.



Sulfanilamida
4-Aminobencenosulfonamida

FIGURA 7.3. Estructura de la sulfanilamida.

Mecanismo de acción

La mayoría de las bacterias tienen sistemas enzimáticos que catalizan la condensación del ácido *p*-aminobenzoico (PABA) con el difosfato de dihidropteridina, para formar ácido pterico que, a su vez, se convierte en ácido fólico (Figura 7.4), molécula esencial para la supervivencia de todas las células vivas, ya que es fundamental para muchas reacciones bioquímicas del interior de la célula, en especial las que fabrican el material genético ADN y ARN.

Las células de los mamíferos requieren y utilizan ácido fólico preelaborado, ya que no pueden hacerlo por sí mismas, mientras que, en general, las células bacterianas no utilizan ácido fólico preformado y deben sintetizarlo *de novo* a partir de sustancias simples. Por tanto, si un fármaco es capaz de inhibir la enzima, esta inhibición es selectiva, ya que no afecta a las células de los mamíferos.

La sulfanilamida inhibe la acción de la enzima dihidropteroato sintetasa actuando como un antimetabolito. Su actividad antibacteriana se atribuye a su similitud estructural con el ácido *p*-aminobenzoico.

Precisamente el concepto de antagonismo metabólico se introduce desde el descubrimiento de las sulfonamidas y se ha aceptado universalmente como explicación de la acción de ciertos fármacos en el control de

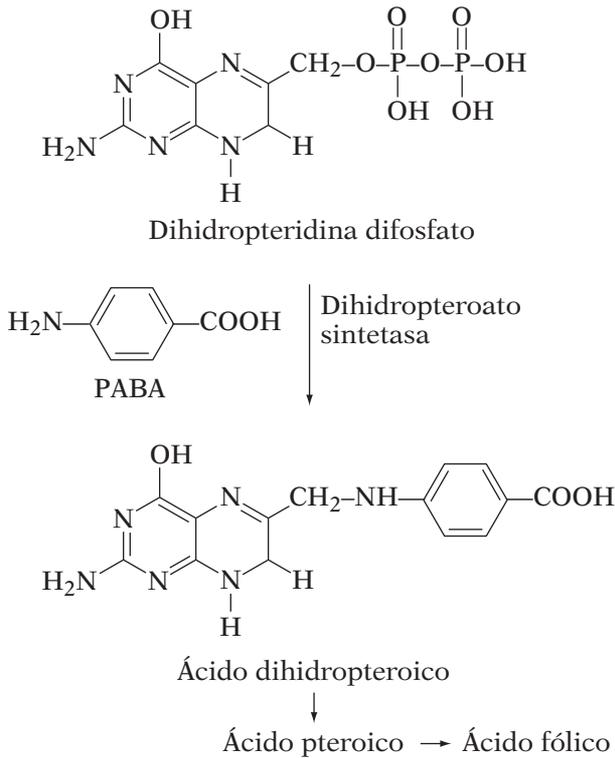


FIGURA 7.4. Biosíntesis del ácido fólico.

enfermedades, tanto infecciosas como metabólicas. Este hecho estimuló numerosos estudios en quimioterapia y farmacología y se establecieron las bases del diseño racional de nuevos fármacos. Para dar una idea, en la primera década de investigación sobre sulfonamidas se sintetizaron más de 5.000 derivados. La nueva generación de sulfonamidas de larga duración comenzó en 1956 con la *sulfametoxipiridazina* (Figura 7.5), teniendo una vida media de 37 horas.

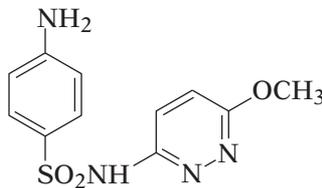


FIGURA 7.5. Estructura de la sulfametoxipiridazina.

Una gran variedad de sulfonamidas se siguieron sintetizando y destaca la síntesis de la *sulfaclomida* en 1970 con una toxicidad muy baja o la *sulfacitina* (Figura 7.6), una sulfamida más potente que las utilizadas hasta entonces en el mercado.

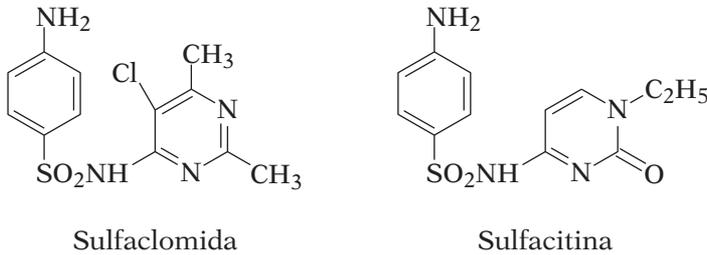


FIGURA 7.6. Estructuras de la sulfaclomida y la sulfacitina.

Otro gran avance tiene lugar con el uso de *sulfonas*. La demostración experimental de la acción de la *dapsona* (Figura 7.7) sobre la tuberculosis fue uno de los mayores avances en la quimioterapia de las infecciones microbianas. Así mismo, se sintetizaron miles de derivados entre los que se encuentra la *acedapsona* (Figura 7.7) o DDS cuya utilización ha perdurado 50 años después de su descubrimiento.

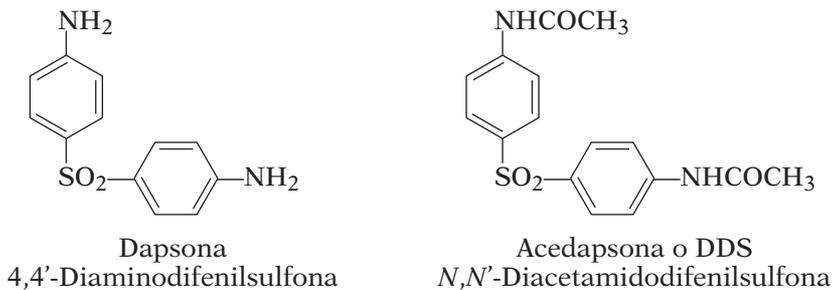


FIGURA 7.7. Estructuras de la dapsona y la acedapsona.

Al igual que las sulfonamidas se ha sintetizado un gran número de sulfonas y su mecanismo de acción es, en casi todos los casos, su actuación como antagonista del PABA.

7.3. INHIBIDORES DE DIHIDROFOLATO REDUCTASA: TRIMETOPRIM

Como se ha mencionado en el apartado anterior, el ácido fólico (Figura 7.8) es esencial para el crecimiento de muchos microorganismos. Sin embargo, antes de que pueda actuar en diferentes biosíntesis ha de reducirse, mediante las enzimas dihidrofolato reductasas, primero a ácido 7,8-dihidrofólico y después a ácido 5,6,7,8-tetrahidrofólico.

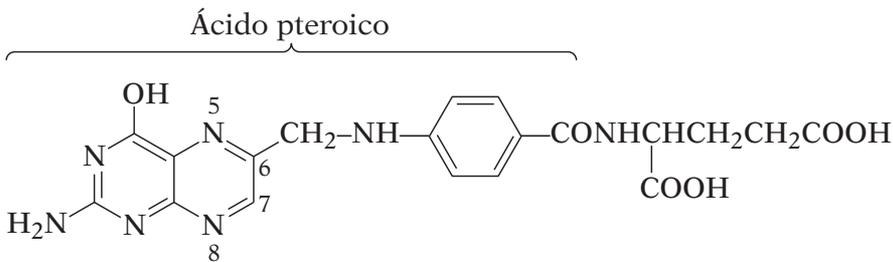


FIGURA 7.8. Estructura del ácido fólico.

Los análogos de la estructura completa del ácido fólico, como la *aminopterin* o el *metotrexato* (Figura 7.9), se unen fuertemente a las enzimas dihidrofolato reductasas y, por tanto, inhiben el crecimiento celular. Son antagonistas del ácido fólico.

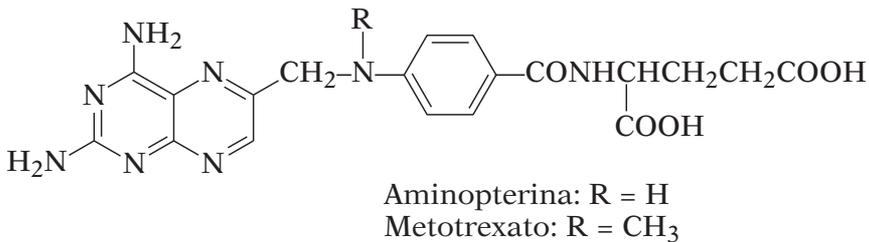


FIGURA 7.9. Estructuras de la aminopterin y del metotrexato.

Así mismo, existen pequeñas moléculas que también pueden inhibir las dihidrofolato reductasas actuando igualmente como antagonistas del ácido fólico. Ejemplo de ellas es el *trimetoprim* (Figura 7.10).

En la terapia antibacteriana se utiliza una combinación de fármacos que tienen un efecto coadyuvante, como es el caso de la utilización conjunta del trimetoprim con una sulfamida, como *sulfametoxazol* (Figura 7.10) y se conoce como *cotrimazol*, siendo mucho más eficaz que el tratamiento por separado de cada uno de ellos.

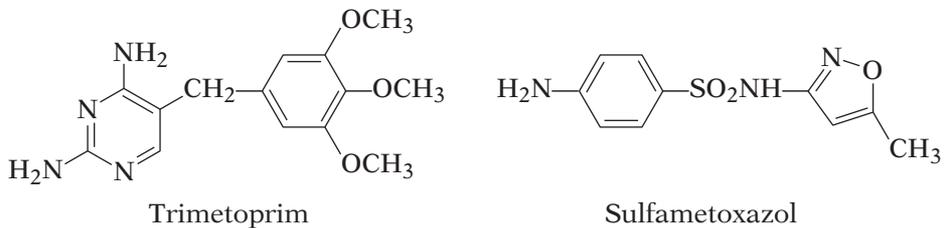


FIGURA 7.10. Estructuras del trimetoprim y el sulfametoxazol.

Esta combinación permite actuar a dos niveles diferentes en la biosíntesis del ácido tetrahidrofólico: por un lado se inhibe la incorporación del PABA y por otro se inhibe la acción de la hidrofolato-reductasa. Esta estrategia terapéutica constituye el denominado *bloqueo secuencial* (Figura 7.11).

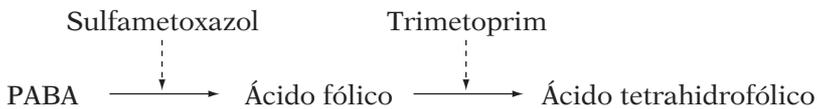


FIGURA 7.11. Bloqueo secuencial de PABA y ácido fólico.

7.4. INHIBIDOR DE LA XANTINA OXIDASA: ALOPURINOL

En la gota, la inflamación y el dolor se debe fundamentalmente al depósito en el líquido sinovial y las articulaciones de ácido úrico, el cual en humanos se forma principalmente por la oxidación de la hipoxantina y de la xantina catalizada por la enzima xantina oxidasa.

El *alopurinol*, un isómero de la hipoxantina (reemplazo de un anillo de imidazol por el de pirazol) y su metabolito primario, la aloxantina, son inhibidores de la xantina oxidasa y, por tanto, el alopurinol inhibe el último paso de la biosíntesis del ácido úrico (Figura 7.12). Como consecuencia, se reduce la concentración en plasma del ácido úrico.

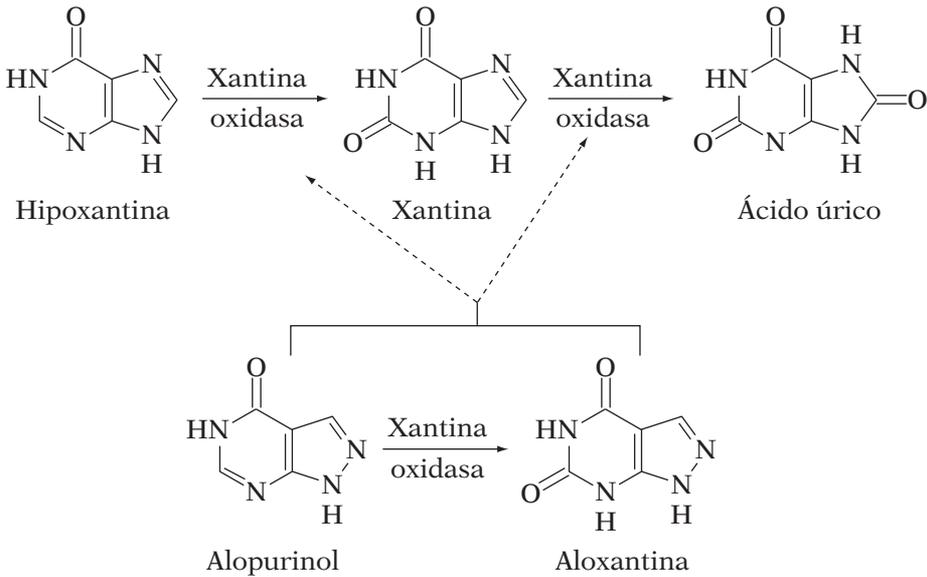


FIGURA 7.12. Inhibición de la biosíntesis del ácido úrico.

Al bajar la concentración de ácido úrico en plasma por debajo de su límite de solubilidad facilita la disolución de los depósitos de ácido úrico. Al mismo tiempo, la xantina y la hipoxantina al ser hidrosolubles se escretan más rápidamente, con lo que se manifiesta una mejora.

7.5. INHIBIDORES DE LA CICLOOXIGENASA (COX): ASPIRINA Y CELEBREX

Los salicilatos han sido los fármacos más empleados en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias y reumáticas, incluso desde el descubrimiento de su actividad clínica en 1875. Son los derivados del *ácido salicílico*, principalmente ésteres, sales y amidas obtenidos por sustitución sobre el grupo carboxilo o ésteres preparados por sustitución sobre el grupo fenólico, como la *aspirina* (Figura 7.13).

Puesto que el proceso de inflamación es muy complejo, puede inducirse de muchas formas, y ser mediado por diversos mecanismos sólo conocidos en parte, no resultaría sorprendente que los antiinflamatorios ejerciesen su acción a través de un espectro de mecanismos bioquímicos diferentes. Sin embargo, el mecanismo fundamental es el de actuar mediante la inhibición de la biosíntesis de las prostaglandinas.

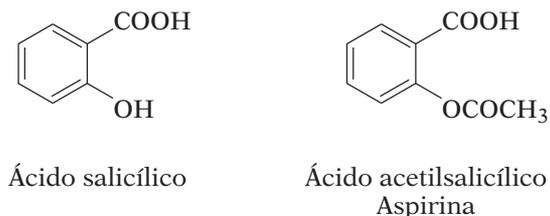


FIGURA 7.13. Estructuras de los ácidos salicílico y acetilsalicílico o aspirina.

Se ha postulado que las prostaglandinas son mediadores en las condiciones inflamatorias, dolorosas y febriles. Las prostaglandinas son un grupo de derivados del ciclopentano formadas a partir de ácidos grasos poliinsaturados, y se han denominado hormonas locales, dado que influyen sobre los procesos biológicos próximos a su punto de liberación. En la figura 7.14, se esquematiza la biosíntesis de las prostaglandinas (como PGE_2) a partir del ácido araquidónico, precursor de una cascada completa de ácidos lipídicos. Las reacciones biosintéticas están catalizadas por un complejo multienzimático denominado generalmente *prostaglandina sintetasa*.

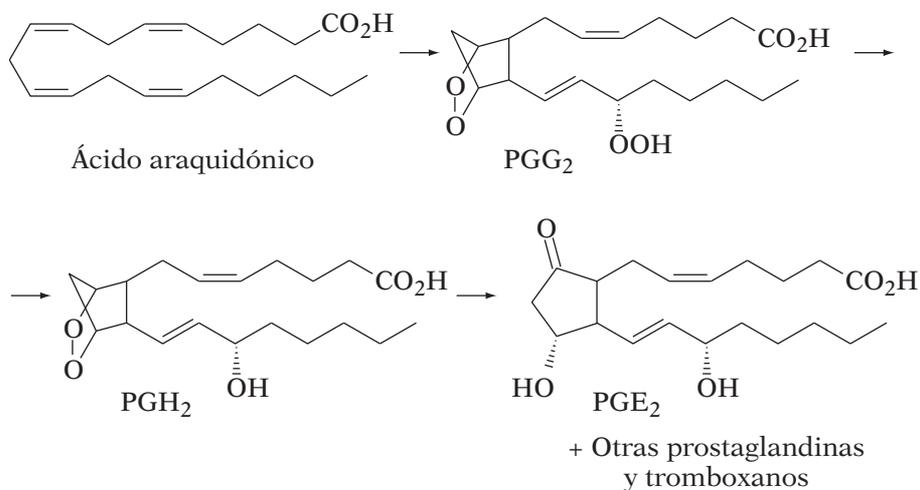


FIGURA 7.14. Esquema de la biosíntesis de las prostaglandinas.

El endoperóxido de prostaglandina sintetasa que transforma el ácido araquidónico en los endoperóxidos de prostaglandina PGG_2 y PGH_2 , está compuesta por una ciclooxigenasa y por una peroxidasa. Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) inhiben la ciclooxigenasa, con lo que se impide la formación de los precursores directos de las prostaglandinas.

Este mecanismo también explica el efecto anticoagulante de la aspirina. En el proceso de coagulación sanguínea hay implicadas muchas sustancias químicas entre las que juegan un papel importante la prostaciclina y el tromboxano. Si resulta dañado un vaso sanguíneo, las plaquetas empiezan a liberar histamina, tromboxano y otros compuestos que inician la coagulación. Como la aspirina impide la formación de tromboxano, además de otras prostaglandinas, la sangre tarda bastante más de lo normal en coagularse.

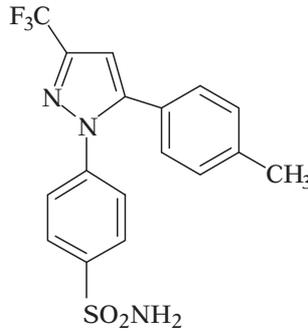


FIGURA 7.15. Estructura del celebrex.

Dentro de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) cabe citar el *celecoxib* o *celebrex* (Figura 7.15), lanzado al mercado en 1999, del cual, en las dos primeras semanas se extendieron más de 100.000 recetas, con lo que es el segundo fármaco de venta más rápida de la historia (detrás de Viagra). Es un fármaco utilizado en la artritis reumatoide y osteoartritis.

7.6. INHIBIDORES DE LA ANHIDRASA CARBÓNICA (AC): AZETAZOLAMIDA Y BENZOLAMIDA

La anhidrasa carbónica, AC, es una enzima que contiene zinc y cataliza la hidratación reversible del dióxido de carbono en la etapa I de la siguiente reacción:



La etapa II es una disociación iónica, virtualmente instantánea, que no está sujeta a aceleración enzimática. La reacción tiene lugar en el túbulo proximal del riñón.

La anhidrasa carbónica se localiza en las células del túbulo proximal del riñón y el efecto neto de la AC es la reabsorción de bicarbonato sódico presente en la orina. La adición de un inhibidor disminuye la producción de iones H^+ , lo cual interfiere en la reabsorción de Na^+ en forma de bicarbonato sódico, $NaHCO_3$.

Los inhibidores de la AC son agentes diuréticos. Los diuréticos se definen clásicamente como drogas que aumentan el volumen de orina excretada actuando sobre el riñón. Los diuréticos para ser activos deben ser saluréticos (eliminadores de cloruro sódico). Sin embargo, un buen diurético no debe producir una excreción de potasio importante, para no provocar hipokalemia. Los inhibidores de la AC provocan kaliuresis y orina alcalina (eliminación de HCO_3^- , Na^+ y K^+) y hoy día han perdido parte de su interés.

Los inhibidores de la AC fueron descubiertos en 1937, cuando se observó que los pacientes tratados con sulfamidas tenían la orina alcalina y posteriormente se demostró que la sulfanilamida inhibe la enzima AC. Las variaciones estructurales destinadas a aumentar la potencia de este compuesto se polarizaron en el sentido de mantener el grupo sulfamoilo ($-SO_2NH_2$), debido a la similitud espacial del mismo con la molécula de ácido carbónico (Figura 7.16), que hacía previsible una competencia en la unión con el centro activo de la enzima.

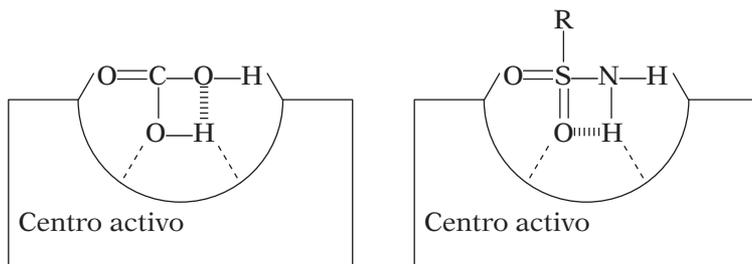
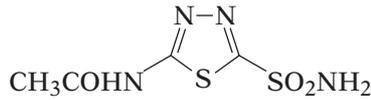


FIGURA 7.16. Representación de la unión entre el ácido carbónico y el grupo sulfamoilo de la sulfanilamida con el centro activo.

Los compuestos más interesantes, dentro de las sulfonamidas son los heterocíclicos ($R =$ heterociclo) y en particular los derivados del tiazol. La *acetazolamida* (Figura 7.17) es el compuesto más representativo de los inhibidores de la anhidrasa carbónica.



Acetazolamida

2-Acetilamino-1,3,4-tiadiazol-5-sulfonamida

FIGURA 7.17. Estructura de la acetazolamida.

La *benzolamida* (Figura 7.18) es cinco veces más activa que la acetazolamida.

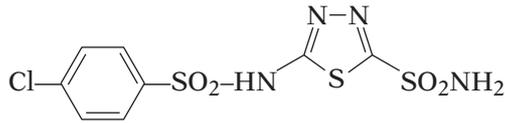


FIGURA 7.18. Estructura de la benzolamida.

La anhidrasa carbónica también se encuentra en otros tejidos y participa en la formación de humor acuoso. Por ello, los inhibidores de la AC podrán dar lugar a una disminución en la recaptación de bicarbonato sódico y de agua desde la lágrima hacia el humor acuoso, por lo que también son útiles en el tratamiento del glaucoma.

7.7. INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTORA DE ANGIOTENSINA (ECA): CAPTOPRIL

La hipertensión puede aparecer por diferentes causas, una de las cuales deriva de anomalías en el riñón. El riñón, aparte de fabricar orina tiene otras funciones, una de las cuales es la de regular el volumen de sangre. Si éste disminuye, por ejemplo, tras una hemorragia, células especializadas del riñón liberan una enzima llamada renina, la cual actúa sobre una proteína de la sangre, angiotensinógeno, para transformarla en angiotensina-I (AI) que se convierte rápidamente en angiotensina-II (A II) (Figura 7.19), la cual provoca diversos efectos cuya finalidad es compensar la pérdida de sangre que originó la producción de renina.

En primer lugar, la A II es un potente constrictor de los vasos sanguíneos y origina directamente un aumento de la presión que mantiene el flujo sanguíneo a los órganos vitales. En segundo lugar, hace que el riñón produzca menos orina, con lo que retiene agua, parte de la cual perma-

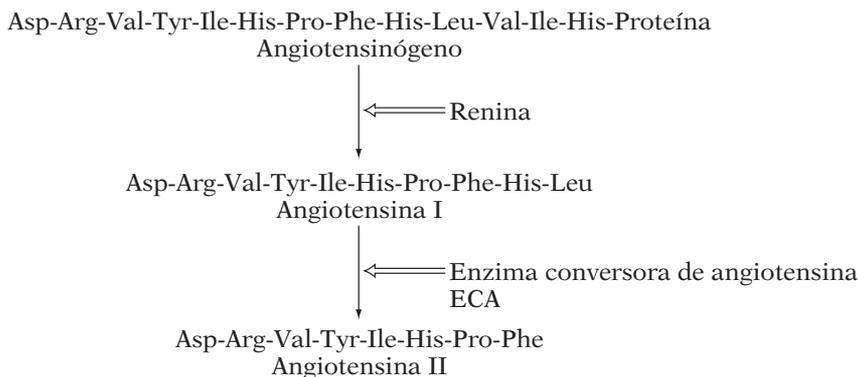


FIGURA 7.19. Transformaciones del sistema renina-angiotensina.

nece en la sangre, e incrementa el volumen de ésta. Por último, la A II actúa en el cerebro para estimular la conducta de beber, de modo que parte de esa agua adicional también se queda en la sangre. Estos tres factores juntos tienden a elevar la presión sanguínea. Si el riñón fabrica demasiada renina, una consecuencia es el aumento de presión.

La enzima de conversión de la angiotensina o ECA es la que permite la síntesis de la angiotensina II, por ello, los fármacos que impidan la formación de A II deberán ayudar a rebajar la presión, y se han descubierto fármacos que inactivan dicha enzima.

El primer inhibidor que se descubrió fue en el veneno de la víbora brasileña, y a raíz de ello se fabricó el primer fármaco artificial que inhibía la enzima, el *captopril* (Figura 7.20).

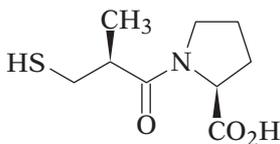


FIGURA 7.20. Estructura del captopril.

Ha sido establecida la interacción de dicho fármaco con el principio activo de la enzima, como se ha mencionado en el Tema 1.

Hoy en día, el captopril es un fármaco que se utiliza tanto en el tratamiento de la hipertensión arterial como en el tratamiento de insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio o nefropatía hepática.

7.8. INHIBIDORES DE LA HMG-CoA REDUCTASA: ESTATINAS

El colesterol (ver Tema 14), como es sabido, forma parte de la estructura de las membranas celulares, pero a niveles elevados en plasma conduce a patologías cardiovasculares. Una de las más frecuentes es la hiperlipoproteinemia, en la que el colesterol está asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDL), responsables de la formación de depósitos en los vasos sanguíneos, denominados ateromas, provocando como consecuencia de ello arteriosclerosis que a su vez puede resultar una aparición de trastornos coronarios más graves, siendo una de las causas de mayor mortalidad. Aunque la mitad del colesterol proviene de la dieta, pudiéndose controlar con otros hábitos alimenticios, su biosíntesis en el organismo puede ser inhibida mediante fármacos.

Las hormonas esteroideas proceden biosintéticamente del colesterol (ver Tema 14). Éste a su vez proviene del acetato, en forma de acetil coenzima A, acetil-CoA, que por condensación de tres moléculas de este último da lugar al 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA (HMG-CoA). La primera etapa irreversible de la secuencia biosintética del colesterol es la reducción del HMG-CoA a ácido mevalónico, proceso catalizado por la enzima HMG-CoA reductasa (Figura 7.21).

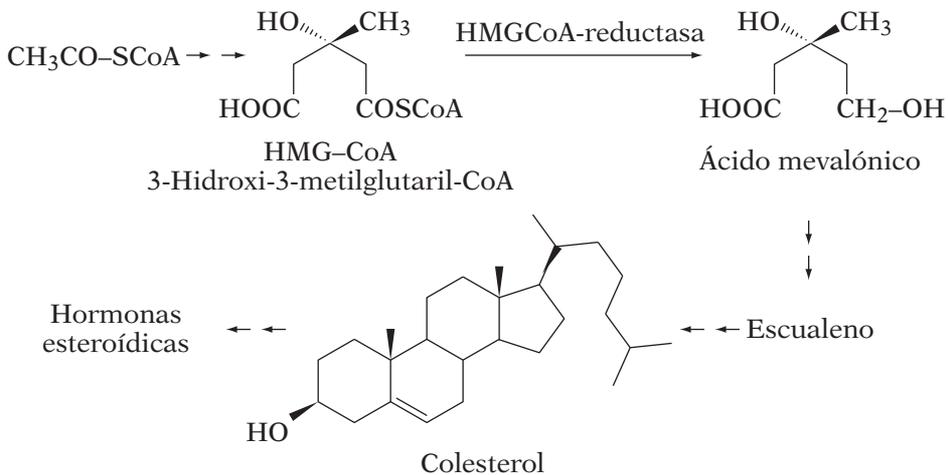


FIGURA 7.21. Biosíntesis del colesterol a partir de acetil-CoA.

Uno de los fármacos encontrados con actividad inhibidora de la biosíntesis de esteroides fue la *compactina*, de la familia o grupo de las estatinas, cuyo metabolito es la *pravastatina* (Figura 7.22).

A primera vista no hay una relación estructural evidente de la compactina con la HMG-CoA. Sin embargo, el metabolito de la compactina, la pravastatina (hidrólisis de la lactona y oxidación alílica), sí tiene relación estructural con el estado de transición por el que transcurre la reducción de HMG-CoA para dar ácido mevalónico, proceso catalizado por la HMG-CoA reductasa (Figura 7.23).

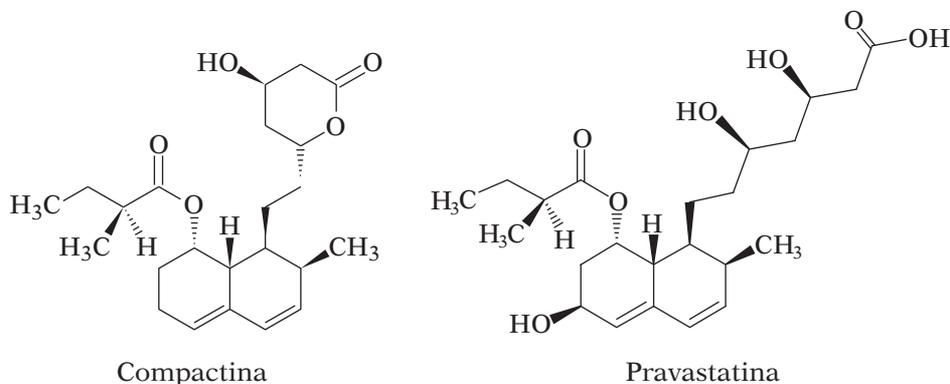


FIGURA 7.22. Estructuras de compactina y pravastatina.

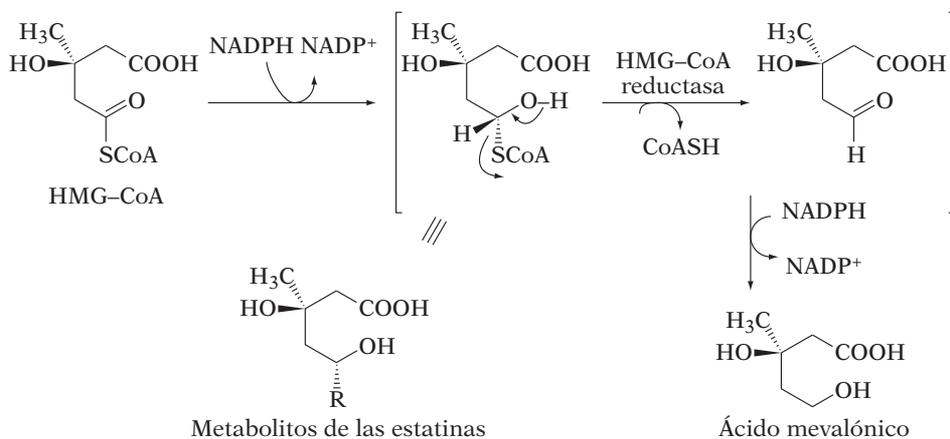


FIGURA 7.23. Biosíntesis del ácido mevalónico a partir de HMG-CoA.

De este modo las estatinas actúan como antimetabolitos de la HMG-CoA reductasa, interfiriendo, por lo tanto en la biosíntesis de esteroides.

7.9. INHIBIDORES DE LAS MONOAMINOOXIDASAS (iMAO): MECLOBEMIDA

La monoaminooxidasa (MAO) es una enzima distribuida por todo el cuerpo, en el interior de las células, cuya función es inactivar aminas. Hay dos formas principales de MAO, la MAO A, responsable de la oxidación de serotonina y noradrenalina, y la MAO B, que intervienen en la degradación metabólica de la dopamina en el cerebro. Por ello, los inhibidores de la MAO A (iMAO A) actúan como fármacos antidepresivos y los inhibidores de la MAO B (iMAO B) actúan como antiparkinsonianos.

La *meclobemida* (Figura 7.24) es el primer representante de una nueva generación de fármacos antidepresivos que son inhibidores reversibles y selectivos de la MAO A.

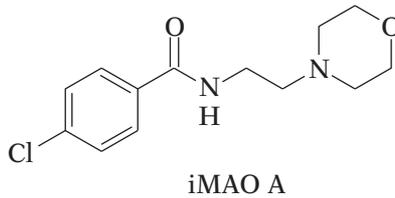


FIGURA 7.24. Estructura de la meclobemida (inhibidor de la MAO A).

Entre los inhibidores de la MAO B destaca la *5-cloro-N-β-aminoetilpiridina-2-carboxamida* (Figura 7.25) que es un fármaco antiparkinsoniano.

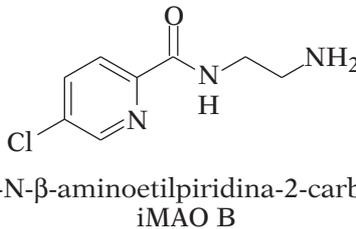
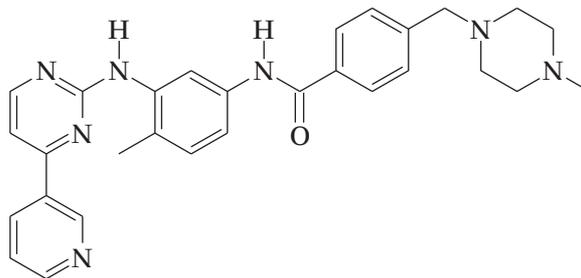


FIGURA 7.25. Estructura de un inhibidor de la MAO B.

7.10. INHIBIDORES DE LA TIROSINA QUINASA: IMATINIB

La filosofía que debe presidir la lucha contra el cáncer es la de no perjudicar las células sanas para poder acabar con un tumor maligno. Hace décadas que la investigación se dirige a superar la toxicidad de los tratamientos clásicos (radio y quimioterapia) y tratar el cáncer atacando directamente al agente que posibilita la proliferación de células tumorales.

El éxito en la búsqueda de terapias selectivas se refleja en la eficacia de un nuevo fármaco, el *imatinib* (Figura 7.26), abanderado de muchos otros medicamentos del futuro, que consigue bloquear la transmisión de órdenes erróneas en las células para que no se multipliquen de forma anormal en algunos tipos de tumores, concretamente en la leucemia mieloide crónica (LMC). Es el primer paso de una nueva concepción terapéutica que ha entrado en la práctica clínica.



Imatinib

4-[(4-Metil-1-piperazinil)metil]-N-[4-metil-3-[[4-(3-piridil)-2-pirimidinil]amino]-fenil]benzamida

FIGURA 7.26. Estructura del imatinib.

El imatinib (STI571 en su fase de comercialización) es un inhibidor de la tirosina quinasa, siendo el principio activo del medicamento comercializado como «Glivec». El fármaco bloquea la acción errónea de un gen que ha surgido de una mutación entre dos cromosomas. La mutación conocida como cromosoma Filadelfia (Figura 7.27), el cual es un producto de la transmisión de material genético entre los cromosomas 9 y 22, genera una proteína (Bcr-Abl) que envía señales anormales que provocan que una célula normal se convierta en maligna (una célula de la médula ósea se transforma en cancerígena y produce un número exagerado de granulocitos anormales).

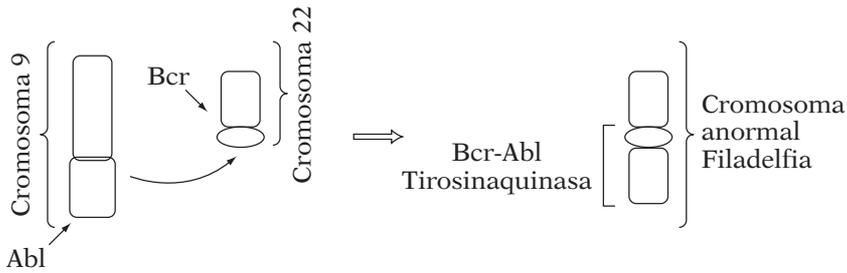


FIGURA 7.27. Mutación que genera el cromosoma Filadelfia.

La causa principal de la LMC es dicha proteína Bcr-Abl y el Imatinib inhibe la actividad de esa enzima bloqueándola para que el tumor no se extienda, siendo el primer representante de terapia molecular.

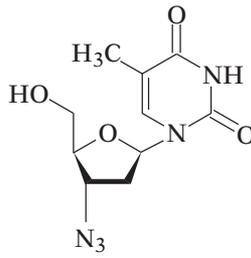
7.11. INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA REVERSA VÍRICA: AZT

Como consecuencia del impacto social del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) causada por el virus VHI, el diseño de nuevos fármacos eficaces contra la enfermedad ha adquirido una gran relevancia en los últimos años. Las dianas de estos fármacos son las enzimas del virus que son imprescindibles en su ciclo vital.

El virus VHI es un retrovirus y, por tanto, cuando una célula se infecta, su ARN se transcribe al ADN proviral por una enzima específica: la transcriptasa reversa. Esta transcriptasa es una polimerasa de ADN dependiente de ARN, que utiliza ARN en lugar de ADN como molde para codificar la incorporación de desoxinucleótidos a la cadena de ADN en crecimiento del virus.

El primer inhibidor de la enzima que se encontró fue un análogo de la timidina el AZT, *zidovudina* o *retrovir* (Figura 7.28) que ha constituido el primer paso en la quimioterapia frente al retrovirus del SIDA.

A raíz de este hallazgo se han sintetizado otros inhibidores análogos al AZT.



AZT, zidovudina o retrovir
3'-azido-3'-desoxitimidina

FIGURA 7.28. Estructura del AZT, zidovudina o retrovir.

Tema 8

INHIBIDORES DE LA BIOSÍNTESIS DE LA PARED CELULAR

ESQUEMA DE CONTENIDOS

- 8.1. Pared celular de las bacterias
- 8.2. Penicilinas
 - 8.2.1. Estructura y nomenclatura
 - 8.2.2. Descubrimiento de la penicilina G
 - 8.2.3. Mecanismo de acción
 - 8.2.4. Inhibición de penicilinas: β -lactamasas y penicilin amidasas
 - 8.2.5. Síntesis y modificación estructural de penicilinas
 - 8.2.6. Inhibidores de β -lactamasas y penicilin amidasas
- 8.3. Cefalosporinas
 - 8.3.1. Estructura y nomenclatura
 - 8.3.2. Síntesis y modificación estructural
- 8.4. Otros inhibidores de la biosíntesis de la pared celular
 - 8.4.1. Agentes β -lactámicos: carbapenemos y monobactamos
 - 8.4.2. Agentes no β -lactámicos: bacitracinas, vancomicina y nitrofuranos

8.1. PARED CELULAR DE LAS BACTERIAS

La gran mayoría de las bacterias Gram-positivas y Gram-negativas¹ poseen paredes celulares rígidas para protegerse de los cambios de las condiciones externas, como pueden ser las variaciones de temperatura, osmolaridad o pH del medio que rodea a la bacteria.

A pesar de variar la composición estructural de la pared celular de unas bacterias a otras, el componente principal de todas ellas es una macromolécula denominada péptidoglicano, mucopéptido o mureína, la cual es un polímero complejo, de estructura tridimensional, formado por unidades peptídicas y glucosídicas que están entrecruzadas por puentes peptídicos.

Las bacterias, para crecer y dividirse, han de modificar continuamente su pared celular, y hoy en día se conoce el mecanismo de su biosíntesis, en el que intervienen numerosas enzimas. Por este motivo, se pueden diseñar fármacos que actúen en alguna de las fases de la biosíntesis de la pared. El grupo de antibióticos más representativo que actúa inhibiendo la síntesis de la pared celular es el de los β -lactámicos al cual pertenecen las *Penicilinas* y las *Cefalosporinas*.

8.2. PENICILINAS

Las penicilinas son el grupo de antibióticos más importante. Son drogas de elección para muchas enfermedades infecciosas y varias de

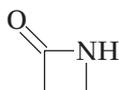
¹ Las bacterias Gram-positivas se colorean con el colorante cristal violeta y mantienen la coloración después de un lavado con alcohol (ensayo de Gram) y las Gram-negativas no retienen la coloración.

ellas poseen ventajas clínicas muy decisivas a la hora de su elección. Las penicilinas pueden actuar contra bacterias tanto Gram-positivas como Gram-negativas tales como estreptococos, estafilococos, enterococos, etcétera.

Las penicilinas son antibióticos β -lactámicos, es decir, poseen un anillo de β -lactama que es el responsable de los efectos antibacterianos, y actúan interfiriendo en uno de los pasos de la biosíntesis de la pared celular de las bacterias, concretamente en el entrecruzamiento de las cadenas poliméricas de péptidoglicano por inhibir la acción de las transpeptidasas que catalizan este proceso. Por tanto, son inhibidores enzimáticos de la biosíntesis de la pared celular.

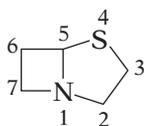
8.2.1. Estructura y nomenclatura

Las penicilinas se caracterizan por poseer una estructura de β -lactama.

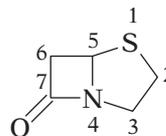


β -Lactama

Sistemáticamente el compuesto base es un biciclo formado por dos anillos: uno de β -lactama y otro de tiazolidina. La lactama bicíclica sin sustituir se llama *penamo*, la cual deriva del biciclo 4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]heptano.



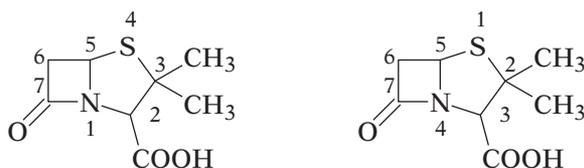
4-Tia-1-azabicyclo[3.2.0]heptano



Penamo

Como se observa, la numeración puede hacerse de dos formas diferentes, dependiendo de si se toma como base el biciclo sin sustituir o el penamo.

Todas las penicilinas llevan sustituidas las posiciones 2 y 3 (ó 3 y 2) por un grupo carboxílico y dos grupos metilo respectivamente, denominándose esta estructura *ácido penicilánico*:

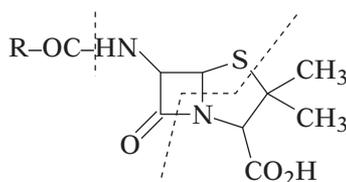


Ácido penicilánico

Ácido 3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-aza biciclo[3.2.0]heptano-2-carboxílico

Ácido 2,2-dimetilpenamo-3-carboxílico

Además, la posición 6 lleva un grupo carboxamido, denominándose esta estructura *penicilina*:

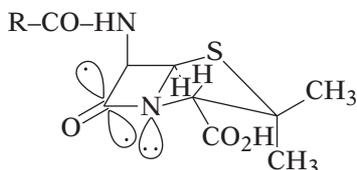


Penicilina

Ácido 6-acilamino-3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]heptano-2-carboxílico

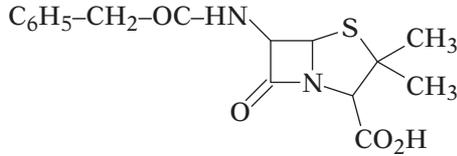
Ácido 6-acilamino-2,2-dimetilpenamo-3-carboxílico

Hay que observar que las penicilinas están formadas por dos restos de cisteína y valina, que los anillos no son coplanares y adoptan una estructura de libro semiabierto y, por ello, no es posible la coplanaridad entre el sistema π del grupo carbonilo de la posición 7 y el par de electrones no compartido del átomo de nitrógeno. Esto explica su reactividad, ya que no es posible la estabilización por resonancia de la amida y, por tanto, el sistema de β -lactama es más reactivo en comparación con otras lactamas de mayor tamaño.



El grupo R varía de unas penicilinas a otras y se nombran anteponiendo al nombre base de penicilina el nombre del grupo 6-carboxamido.

Por ejemplo, cuando R es un grupo bencilo es la *bencil penicilina*, a la cual se le ha asignado el nombre común de *penicilina G*:



Penicilina G
Bencil penicilina

Ácido 3,3-dimetil-6-(2-fenilacetilamino)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]heptano-2-carboxílico
Ácido 6-(2-fenilacetilamino)-2,2-dimetilpenamo-3-carboxílico

A continuación se dan algunos ejemplos de diferentes penicilinas (Tabla 8.1):

TABLA 8.1. Diferentes penicilinas

Penicilina	R
Penicilina G	$C_6H_5CH_2-$
Penicilina V	$C_6H_5-O-CH_2-$
Meticilina	
Ampicilina	
Amoxicilina	
Feneticilina	

Además, las penicilinas pueden estar en forma de sal, pudiendo ser el contraión: R' = Na, K, Ca, Al, procaína, benzatina, etc., por lo que la estructura más general que representa a todas las penicilinas es:

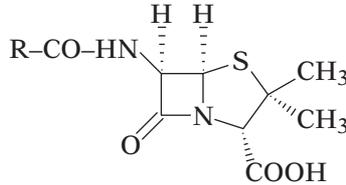


FIGURA 8.1. Estructura de penicilina.

8.2.2. Descubrimiento de la penicilina G

Alexander Fleming, médico y bacteriólogo británico, estudió en la Universidad de Londres, por la que se licenció en 1906. Fue profesor de bacteriología e investigador de esta universidad. Sus trabajos se centraron básicamente en la búsqueda de sustancias capaces de atacar a las bacterias que afectan al ser humano, con el objetivo de destruirlas sin causar daños en el paciente.

El descubrimiento que mayor fama le dio lo efectuó en 1928, cuando, de forma accidental, unos cultivos de estafilococos que estaba preparando se contaminaron con *Penicillium notatum*, lo cual le permitió observar que alrededor del moho se formaban zonas circulares en las cuales no se detectaba presencia de bacterias (el descubrimiento de la penicilina se engloba entre lo que se ha dado en llamar *serendipia*²).

Sus trabajos posteriores le llevaron a aislar, a partir del moho, una sustancia, a la cual Fleming bautizó con el nombre de *penicilina*, que se caracterizaba por su gran poder antibacteriano, extremo éste que había sido observado con anterioridad, concretamente en 1896, por Duchesne.

El descubrimiento de Fleming cayó en el olvido durante décadas, hasta que H. W. Florey y E. B. Chain, en el curso de sus investigaciones en la Universidad de Oxford, y debido a la necesidad de disponer de sus-

2

Se suele denominar *serendipia* a la facultad de realizar accidentalmente afortunados o inesperados hallazgos. El término se introdujo en el idioma inglés *serendipity* y proviene del arte que poseían las protagonistas del cuento persa «Las tres princesas de Serendi-

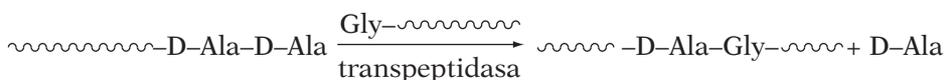
tancias antibacterianas para mejorar el tratamiento de los soldados aliados heridos durante la Segunda Guerra Mundial, lograron aislar y producir cantidades suficientes de penicilina como para aplicarla a la curación de seres humanos, con lo cual se convirtió en el primer antibiótico con aplicaciones prácticas de la Historia y se abrió el camino a una auténtica revolución en la medicina del siglo XX.

La búsqueda de sustancias con poder antibacteriano, que se desarrollaron tanto en el Reino Unido como en Estados Unidos, se inició con preparados que contenían únicamente un 1 % de penicilina. En 1945 se habían conseguido ya preparaciones cuyas concentraciones eran suficientes para inhibir la actividad bacteriana, aun estando diluidas.

La penicilina sería a partir de entonces uno de los antibióticos más utilizados, debido, en gran parte, a su bajísima toxicidad, lo que la hace adecuada en un amplio campo de aplicaciones. El descubrimiento de Fleming le valió el Premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1945, que compartió con el patólogo británico, de origen australiano, Florey y con el bioquímico británico, de origen alemán, Chain, los dos científicos que lograron aislar y producir el antibiótico.

8.2.3. Mecanismo de acción

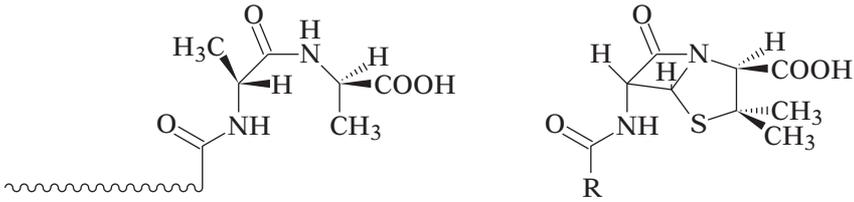
En 1965 se formuló la hipótesis del mecanismo de acción de las penicilinas. En primer lugar, los puentes de las cadenas peptídicas entrecruzadas del péptidoglicano se forman a partir de una cadena de este último con una terminación de dos restos de D-alanina y otra cadena con una terminación de un resto de glicina como se indica en el siguiente esquema (Figura 8.2):



~~~~~ = Cadena de péptidoglicano

FIGURA 8.2. Esquema de la formación de puentes entre cadenas peptídicas de péptidoglicano.

La disposición en el espacio de los dos restos de D-alanina es muy similar a la que presenta la penicilina:



Cadena de péptidoglicano-D-Ala-D-Ala

Penicilina

FIGURA 8.3. Comparación entre la estructura de la penicilina y dos restos de D-alanina.

A la vista de esta similitud se puede comprender que la penicilina actúa como un falso sustrato para la transpeptidasa y, por lo tanto, el proceso de entrecruzamiento queda inhibido por los antibióticos  $\beta$ -lactámicos.

### 8.2.4. Inhibición de penicilinas: $\beta$ -lactamasas y penicilin amidasas

La acción de las penicilinas puede ser inhibida debido a su inestabilidad tanto en medios ácidos como básicos. Por ejemplo, si la penicilina se administra por vía oral, en presencia de ácidos se convierte en ácido penílico y ácido penáldico, ambos inactivos, como se muestra en la figura 8.4.

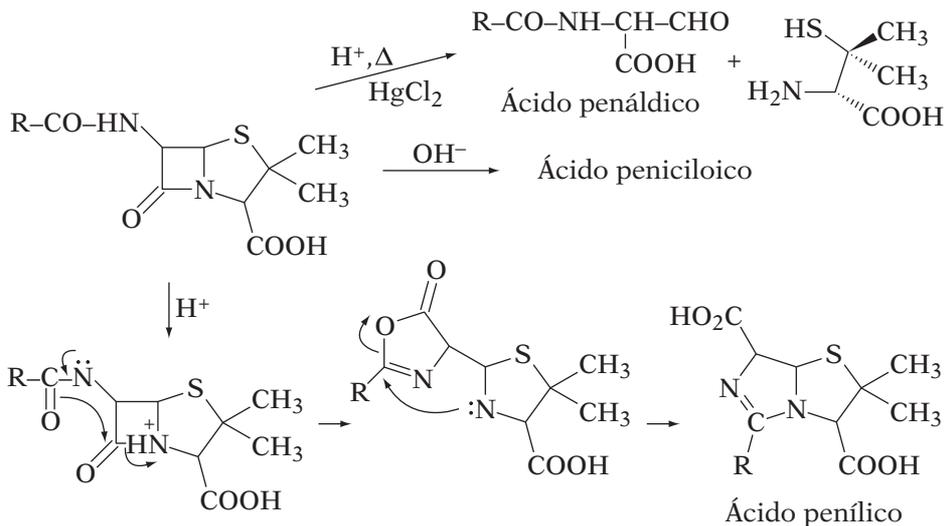


FIGURA 8.4. Inestabilidad de la penicilina frente a ácidos y bases.

Las penicilinas también pueden ser degradadas por enzimas que las hidrolizan. Las  $\beta$ -lactamasas son enzimas que están presentes en las bacterias e hidrolizan el sistema de  $\beta$ -lactama, por tanto, son las responsables de la aparición de cepas resistentes a las penicilinas. Las  $\beta$ -lactamasas transforman las penicilinas en ácido peniciloico.

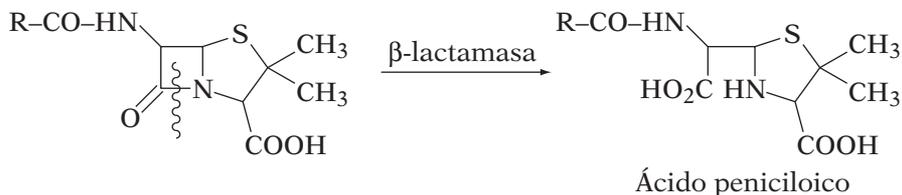


FIGURA 8.5. Hidrólisis de una penicilina por una  $\beta$ -lactamasa.

Las penicilinas amidasas o penicilinasas (a veces se emplea este término para referirse a las  $\beta$ -lactamasas) son enzimas que degradan la cadena lateral de las penicilinas sin afectar el sistema  $\beta$ -lactámico.

### 8.2.5. Síntesis y modificación estructural de penicilinas

A raíz del descubrimiento de la penicilina G, se pusieron a punto procedimientos para la obtención de penicilinas naturales a escala industrial por fermentación a partir de extractos de cultivos de *Penicillium*, mediante los cuales cambiando la composición del medio se obtienen penicilinas con diversas cadenas laterales.

Posteriormente, se desarrolló la síntesis de penicilinas semisintéticas con el que se han conseguido compuestos más estables químicamente frente a los ácidos, por ejemplo, y más resistentes a las  $\beta$ -lactamasas, y un espectro de acción más amplio. Aunque la síntesis en el laboratorio también se puede llevar a cabo, el rendimiento es bajo y, por tanto, es más rentable el método semisintético.

Para la preparación de penicilinas semisintéticas se parte del ácido 6-aminopenicilánico o 6-APA (Figura 8.6).

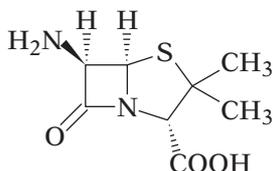
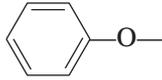


FIGURA 8.6. Estructura de ácido 6-aminopenicilánico o 6-APA.

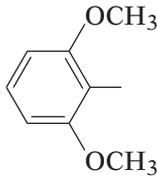
Por acilación de 6-APA se consigue una amplia variedad de penicilinas.

Existen diferentes estrategias para modificar la estructura de las penicilinas y conseguir que sean resistentes a los ácidos y a las enzimas. A continuación se citan las más frecuentes:

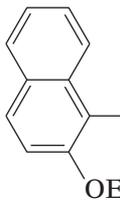
1. Los sustituyentes R de la posición 6, si son atrayentes de electrones, como el grupo fenoxi, presentan mayor estabilidad frente a los ácidos que la bencilpenicilina.



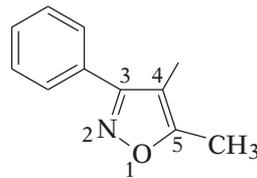
2. Para hacer resistentes a las penicilinas frente a las enzimas  $\beta$ -lactámicas se introducen grupos voluminosos del tipo 2,6-dimetoxifenilo.



3. Para que sean resistentes a ácidos y a  $\beta$ -lactamasas se introducen grupos voluminosos y atrayentes de electrones a la vez, como en la *meticilina* y en la *oxacilina*:



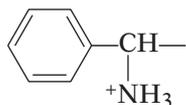
2-Etoxi-1-naftil  
(Meticilina)



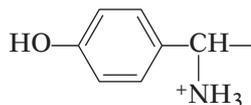
5-Metil-3-fenil-4-isoxazolil  
(Oxacilina)

4. La introducción de un grupo ionizado en la posición bencílica de la bencilpenicilina, confiere actividad frente a bacterias Gram-negativas, porque permite su penetración a través de canales acuosos, como la *ampicilina* o *amoxicilina*, que poseen un grupo amino protonado:

R=

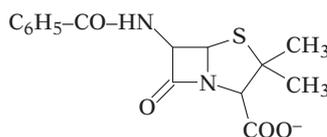
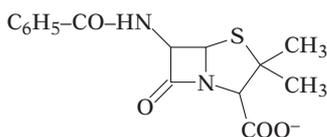


Ampicilina

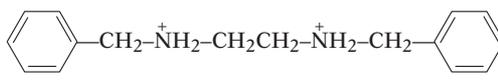


Amoxicilina

5. Otro tipo de estrategia consiste en utilizar sales de bases orgánicas para prolongar el efecto, como el caso de las penicilinas latentes *procaína-penicilina G* y *benzatina-penicilina G*.



Procaína-penicilina G



Benzatína-penicilina G

### 8.2.6. Inhibidores de $\beta$ -lactamasas y penicilin amidasas

Dado que uno de los problemas de los antibióticos  $\beta$ -lactámicos es su pérdida de actividad por la presencia de  $\beta$ -lactamasas, a menudo se administran con inhibidores de las mismas.

Los inhibidores de  $\beta$ -lactamasas son de origen natural o sintético y presentan en su estructura un anillo de  $\beta$ -lactama fusionado con un sistema heterocíclico, y a diferencia de las penicilinas la posición 6 no está sustituida. A pesar de ser compuestos  $\beta$ -lactámicos su actividad como antibióticos es muy baja. El más representativo es el ácido clavulánico (Figura 8.7).

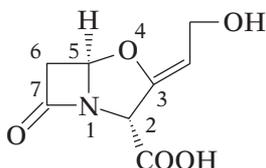


FIGURA 8.7. Estructura del ácido clavulánico

El ácido clavulánico es de origen natural y se obtiene a partir de cultivos de *Streptomyces clavuligerus*. Se utiliza junto a penicilinas no resistentes como la amoxicilina. Su modo de acción se ha estudiado y consiste en que acila primero el centro activo de las  $\beta$ -lactamasas y posteriormente alquila un grupo amino próximo al centro activo.

Otros inhibidores de  $\beta$ -lactamasas son:

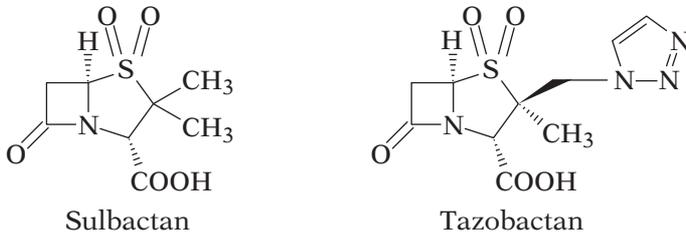


FIGURA 8.8. Estructuras del sulbactam y del tazobactam.

### 8.3. CEFALOSPORINAS

Las cefalosporinas son otro grupo de compuestos  $\beta$ -lactámicos que actúan del mismo modo que las penicilinas, aunque presentan menor actividad antibacteriana, poseen una serie de propiedades interesantes en comparación con las penicilinas, como el hecho de ser más resistentes frente a las  $\beta$ -lactamasas, lo que impulsó su desarrollo. La primera cefalosporina aislada del *Cephalosporium acraemonium* fue la *cefalosporina C*.

#### 8.3.1. Estructura y nomenclatura

Las cefalosporinas poseen una estructura de  $\beta$ -lactama-dihidrotiazina (Figura 8.9) que contiene dos centros asimétricos. El isómero natural posee la siguiente estereoquímica:

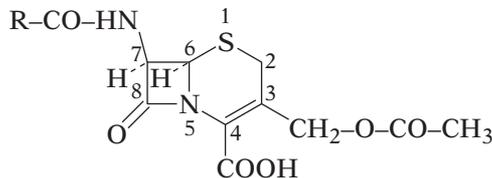
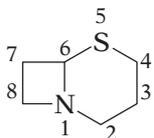


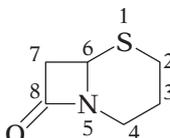
FIGURA 8.9. Estructura general de las cefalosporinas.

Los dos anillos no son coplanares sino que están doblados a lo largo del eje C<sub>6</sub>-N<sub>5</sub> aunque menos marcadamente que en las penicilinas.

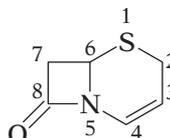
Al igual que las penicilinas la nomenclatura de las cefalosporinas se puede llevar a cabo de una forma sistemática, tomando como base el biciclo del que derivan o tomando como base el cefamo o el cefemo que es la lactama bicíclica sin sustituir:



5-Tia-1-azabicyclo[4.2.0]octano

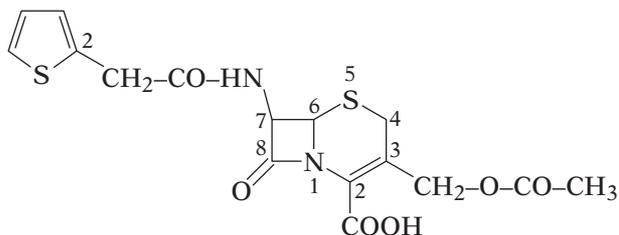


Cefamo



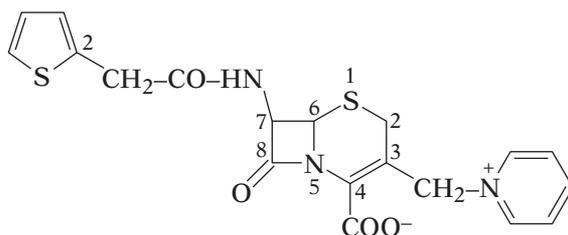
Cefemo

Ejemplos:



Cefalotina

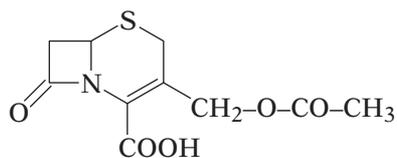
Ácido 3-acetoximetil-8-oxo-7-[2-(2-tienil)acetamido]-5-tia-1-aza biciclo [4.2.0] octa-2-eno-2-carboxílico  
Ácido 3-acetoximetil-7-[2-(2-tienil)acetamido]-cefemo-2-carboxílico



Cefaloridina

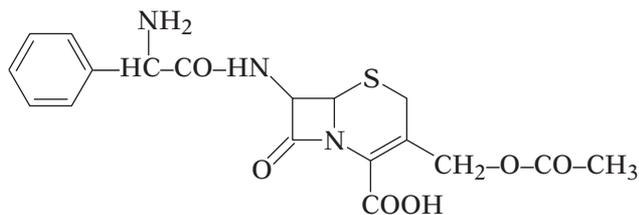
Ácido 3-piridinometil-7-[2-(2-tienil)acetamido]-3-cefemo-4-carboxílico

También pueden ser nombrados como derivados del ácido cefalosporánico:



Ácido cefalosporánico

Ejemplo:



Cefaloglicina

Ácido 7-(D-α-aminofenilacetamido)cefalosporánico

### 8.3.2. Síntesis y modificación estructural

Al igual que en la preparación de penicilinas, la síntesis se hace a partir de cefalosporina C, la cual se degrada para dar el ácido 7-aminocefalosporánico o 7-ACA, y la introducción de cadenas tipo acilamino sobre la posición 7 se lleva a cabo a partir de este último. Sin embargo, la degradación de la cadena en las cefalosporinas ha de hacerse por métodos químicos ya que ningún sistema enzimático es capaz de degradarla (Figura 8.10).

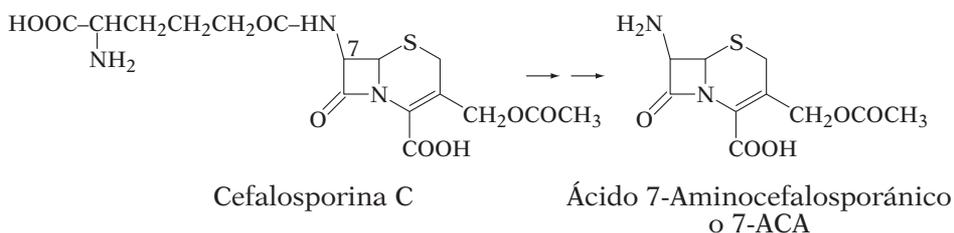


FIGURA 8.10. Degradación de cefalosporina a 7-ACA.

La acilación del ácido 7-ACA se realiza con:

1. RCOOH y dicitclohexilcarbodiimida
2. RCOCl (cloruro de ácido)
3. (RCO)<sub>2</sub>O (anhidrido de ácido)

Las modificaciones moleculares sobre la cefalosporina C pueden también producirse en la cadena lateral de 3-acetoximetilo (Figura 8.11). Por ejemplo:

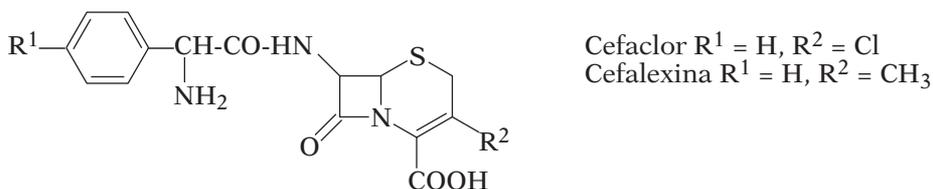


FIGURA 8.11. Modificaciones de la cefalosporina en la posición 3. Estructuras de cefaclor y cefalexina.

También se hacen modificaciones en la posición 7 $\alpha$  lo que les hace más resistentes frente a  $\beta$ -lactamasas. En este grupo se incluyen las *cefamicinas* (Figura 8.12) que se caracterizan por poseer un grupo metoxilo en posición 7 $\alpha$ .

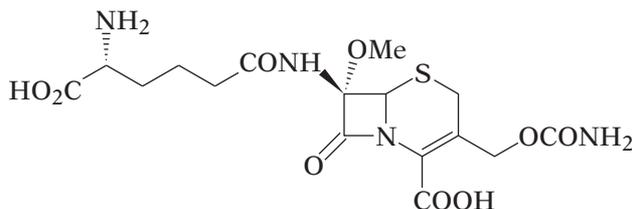


FIGURA 8.12. Estructura de la cefamicina C (natural).

## 8.4. OTROS INHIBIDORES DE LA BIOSÍNTESIS DE LA PARED CELULAR

### 8.4.1. Agentes $\beta$ -lactámicos: carbapenemos y monobactamos

Los agentes  $\beta$ -lactámicos *carbapenemos* son agentes bicíclicos similares a las penicilinas, cuya estructura básica difiere de las mismas en que poseen un carbono reemplazando al azufre del anillo pentagonal. Los *mo-*

*nobactamos* son resistentes a las  $\beta$ -lactamasas, aunque se metabolizan por acción de dipeptidasas y se administran junto con *ciclastín*, un inhibidor de dipeptidasas.

El *imipenem* (Figura 8.13) es el prototipo del grupo, posee una cadena lateral hidroxietilo en lugar de las cadenas monoaciladas de penicilinas y cefalosporinas.

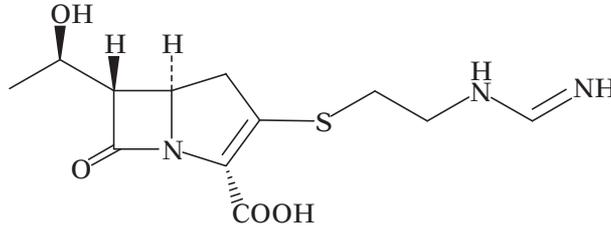


FIGURA 8.13. Estructura del imipenem.

Químicamente los monobactamos se diferencian de los otros antibióticos del grupo en que carecen de estructura bicíclica y sólo poseen un anillo  $\beta$ -lactámico sobre el que efectuar sustituciones, agregando cadenas laterales, que les confieren actividad antimicrobiana.

El *aztreonam* (Figura 8.14) es el único agente monobactamo en uso.

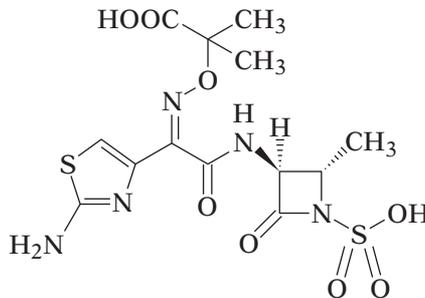


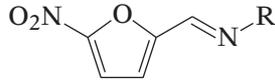
FIGURA 8.14. Estructura del aztreonam.

#### 8.4.2. Agentes no $\beta$ -lactámicos: bacitracinas, vancomicina y nitrofuranos

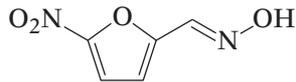
Existen antibióticos que no actúan según el mecanismo de acción de los  $\beta$ -lactámicos, sino que interfieren en otro paso de la síntesis de la pared celular. Es el caso de las *bacitracinas*, de la *vancomicina* y de los *nitrofuranos*. Ambos interfieren en diferentes etapas de la polimerización del péptidoglicano.



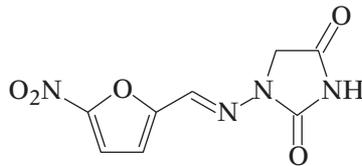
Los nitrofuranos están indicados principalmente en infecciones del tracto urinario. Son derivados de 2-nitrofurano y su fórmula general es la siguiente:



Por ejemplo:



Nifuroxima (Microfur)  
5-Nitro-2-furan carboxaldehído oxima



Nitrofurantoína (Furadantin)  
1-[[[5-Nitro-2-furanil)metilen]amino]-2,4-imidazolidindiona



## Tema 9

# FÁRMACOS QUE ALTERAN EL TRANSPORTE A TRAVÉS DE MEMBRANAS CELULARES

### ESQUEMA DE CONTENIDOS

- 9.1. Introducción
- 9.2. Canales iónicos
- 9.3. Fármacos que actúan sobre los canales de Na<sup>+</sup>
- 9.4. Fármacos que actúan sobre los canales de Ca<sup>2+</sup>
- 9.5. Fármacos que actúan sobre los canales de K<sup>+</sup>
- 9.6. Bombas iónicas dependientes de ATP
- 9.7. Fármacos que actúan sobre el transporte activo de neurotransmisores y hormonas
- 9.8. Fármacos que forman complejos metálicos
- 9.9. Fármacos que actúan como sistemas transportadores de moléculas pequeñas



## 9.1. INTRODUCCIÓN

La membrana celular está formada básicamente por una doble capa de fosfolípidos que permite el paso de compuestos no polares, pero es impermeable a los iones y moléculas polares. Existen, sin embargo, proteínas que atraviesan la membrana y que se disponen con sus aminoácidos polares hacia el interior formando canales que permiten la entrada y salida de los compuestos polares.

Se pueden distinguir dos sistemas de transporte de iones: *a) canales iónicos*: transporte pasivo a favor de un gradiente de potencial y concentración; *b) bombas iónicas o ATPasas*: sistemas de transporte activo en contra de un gradiente de potencial y concentración.

Existen diversos tipos de fármacos que actúan sobre la membrana celular modificando el transporte de iones o moléculas a través de la misma. En este tema se estudian compuestos que afectan directamente a los sistemas de transporte o que alteran la estructura de la membrana.

## 9.2. CANALES IÓNICOS

Las células excitables, como las nerviosas o las musculares, contienen iones  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  y  $\text{Cl}^-$  que se distribuyen asimétricamente a través de sus membranas, generando y manteniendo un gradiente de potencial y permitiendo la producción de corrientes eléctricas después de su estimulación. Los procesos de regulación del transporte de iones son críticos, ya que los movimientos incontrolados de estas especies pueden ser letales para las células.

Los canales iónicos presentan una gran selectividad como consecuencia de su diámetro y de la naturaleza de las cargas eléctricas de los aminoácidos polares situados en su superficie interior. Por este motivo,

existen canales selectivos de cationes o aniones, y dentro de ellos, de iones con diferente carga y tamaño.

La apertura de los canales de  $\text{Na}^+$  y  $\text{Ca}^{2+}$  conduce a la célula a estados despolarizados, lo que se traduce en excitación. Por el contrario, la apertura de los canales de  $\text{K}^+$  y de  $\text{Cl}^-$  repolariza la célula o mantiene el potencial de membrana, dando lugar a un efecto inhibitorio. Los fármacos que activen o bloqueen los canales iónicos tendrán efectos excitatorios o inhibitorios dependiendo del tipo de canales sobre los que actúen.

Los canales que se regulan exclusivamente por medio de señales eléctricas, que pueden ser consecuencia de la activación de un receptor, se denominan *canales dependientes de potencial*, mientras que los que son regulados mediante el enlace de un neurotransmisor, hormona o fármaco a un receptor de la membrana celular se conocen como *canales dependientes del receptor*.

Los canales iónicos se comportan como verdaderos receptores, ya que poseen lugares de enlace específicos dispuestos en una determinada estereoquímica para reconocer determinados ligandos, que pueden actuar como agonistas (activadores) o antagonistas (bloqueantes). En los canales dependientes de voltaje, la interacción depende del estado en que se encuentre el canal en el momento de enlazarse el fármaco: estacionario, abierto o cerrado. Un fármaco puede tener una gran afinidad por un canal en su estado inactivado y podrá utilizarse como bloqueante, mientras que otro que estabilice el canal en su forma abierta funcionará como activador. El anestésico local *lidocaína* es un bloqueante de canales de  $\text{Na}^+$  dependientes de voltaje que se enlaza preferentemente al estado abierto del canal y se utiliza en el tratamiento de arritmias ventriculares (Figura 9.1).

En lo que se refiere a los fármacos que interactúan con canales dependientes del receptor, la interacción se puede producir en el lugar de unión del ligando endógeno o en un lugar alostérico. El anestésico local QX 222 (Figura 9.1), se une a un lugar alostérico del receptor nicotínico de acetilcolina, que es un canal de  $\text{Na}^+$ . Sus efectos son idénticos a los de la lidocaína, aunque sus receptores sean canales de sodio diferentes.

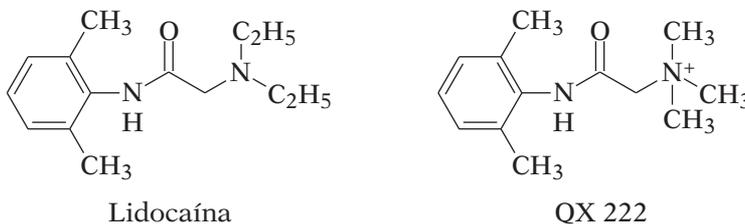


FIGURA 9.1. Estructuras de lidocaína y QX 222.

### 9.3. FÁRMACOS QUE ACTÚAN SOBRE LOS CANALES DE Na<sup>+</sup>

Los fármacos que bloquean los canales de Na<sup>+</sup> dependientes de potencial tienen utilidad terapéutica como antiarrítmicos, anestésicos locales, anticonvulsivos y agentes neuroprotectores.

#### Anestésicos locales

Estos fármacos se unen a los canales de sodio en la membrana de las células nerviosas, bloqueando la iniciación y la transmisión de impulsos. El bloqueo impide la despolarización, interfiere la conducción neuronal y la liberación de neurotransmisores en la sinapsis, por lo que este tipo de compuestos pueden considerarse antagonistas indirectos de los receptores sobre los que actúan los neurotransmisores.

Desde un punto de vista estructural, tienen su origen en el alcaloide *cocaína*. Los problemas relacionados con sus efectos estimulantes centrales, resultado de la inhibición de la recaptación de noradrenalina, llevaron al desarrollo de análogos como la *procaína* (Figura 9.2), en los que el farmacóforo de la acción anestésica local se encuentra en la agrupación aminobenzoato. Una de las principales limitaciones de este fármaco es su relativamente corta duración de acción como consecuencia de la facilidad de hidrólisis del grupo éster. Por este motivo, se han sintetizado anestésicos locales derivados con grupos amida, como la *lidocaína* (Figura 9.1), con mayor resistencia a la hidrólisis que los ésteres correspondientes, lo que conduce a anestésicos con mayor duración en su acción.

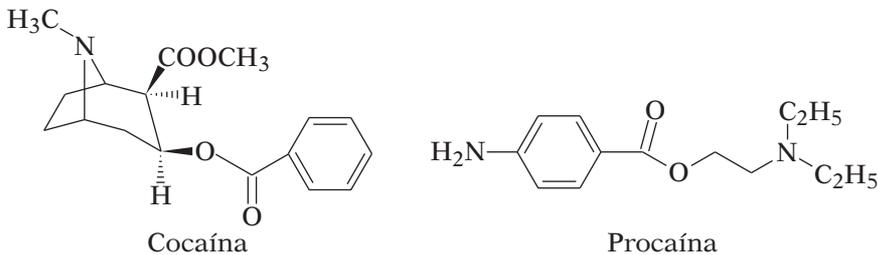


FIGURA 9.2. Estructuras de cocaína y procaína.

## Antiarrítmicos

Los fármacos antiarrítmicos corrigen alteraciones en la generación y conducción del impulso eléctrico en el miocardio. Se presentan a continuación los cuatro grupos que existen, a pesar de que sólo el primero de ellos actúa sobre los canales de  $\text{Na}^+$ : *Clase I*: actúan por bloqueo de los canales de  $\text{Na}^+$ , como la *disopiramida*; *Clase II*: bloquean los receptores  $\beta$ -adrenérgicos y antagonizan los efectos de las catecolaminas en el tejido cardíaco (*propranolol*); *Clase III*: actúan por bloqueo de la salida de  $\text{K}^+$ , prolongando la duración del potencial de acción de la membrana (*sematilida*); *Clase IV*: bloqueantes de los canales de  $\text{Ca}^{2+}$  (*verapamilo*). En la figura 9.3 se incluyen las estructuras de fármacos representativos de cada grupo.

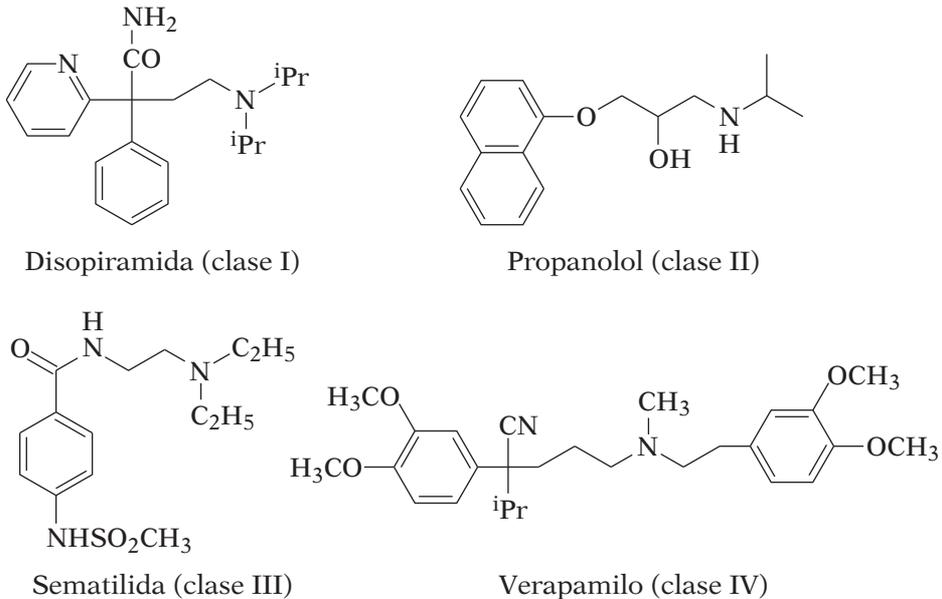


FIGURA 9.3. Fármacos antiarrítmicos.

## Anticonvulsivos

La *carbamazepina* y la *oxcarbazepina* (Figura 9.4) interactúan con canales inactivados de  $\text{Na}^+$ , cuyo número es mayor en las neuronas que sufren descargas epilépticas, lo que explica su acción selectiva y su utilización como antiepilépticos.

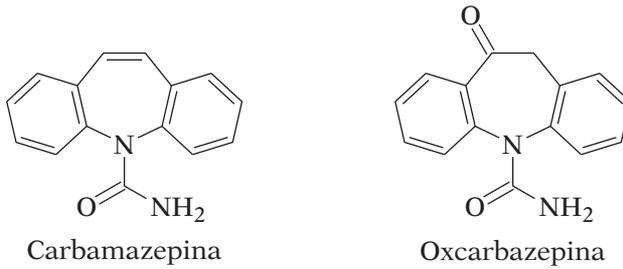


FIGURA 9.4. Estructura de carbamazepina y oxcarbazepina.

Otros antiepilépticos se han desarrollado por manipulación del anillo de los ácidos barbitúricos a partir del conocimiento de la acción anticonvulsiva del *fenobarbital*. La mayoría bloquean canales de Na<sup>+</sup> dependientes de voltaje, siendo la *fenitoína* el más conocido de este grupo (Figura 9.5).

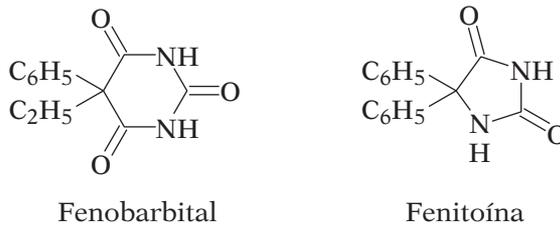


FIGURA 9.5. Anticonvulsivos derivados de fenobarbital.

Existen finalmente una serie de nuevos anticonvulsivos bloqueantes de canales de Na<sup>+</sup> dependientes de potencial entre los que se encuentran el *felbamato*, la *rufinamida* y la *zonisamida*, que a pesar de su diferente estructura, poseen una serie de características estructurales comunes: una subunidad hidrófoba, un grupo dador de electrones y otro que forma enlaces de hidrógeno (Figura 9.6).

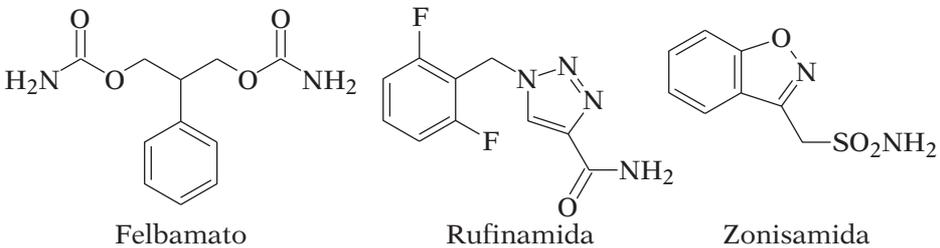


FIGURA 9.6. Otros fármacos anticonvulsivos.

### Agentes neuroprotectores

Una nueva aplicación terapéutica para los bloqueantes de  $\text{Na}^+$  dependientes de voltaje es su utilización como agentes neuroprotectores en el traumatismo craneal y en dolores neuropáticos. Como bloqueantes selectivos que atraviesan la barrera hematoencefálica se han desarrollado derivados como el *lubeluzol* y el *riluzol*, que son también bloqueantes de los canales de  $\text{Ca}^{2+}$ . (Figura 9.7).

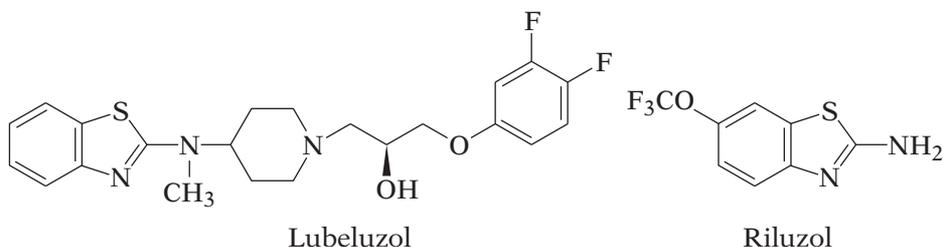


FIGURA 9.7. Agentes neuroprotectores bloqueantes de canales de  $\text{Na}^+$  y  $\text{Ca}^{2+}$ .

## 9.4. FÁRMACOS QUE ACTÚAN SOBRE LOS CANALES DE $\text{Ca}^{2+}$

Los iones  $\text{Ca}^{2+}$  tienen gran importancia en muchas funciones celulares: mecánicas (contracción muscular), enzimáticas (división celular) o secretoras (liberación de neurotransmisores y hormonas). La alteración de los niveles de  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular es una de las claves para controlar los procesos biológicos. Una vez terminada su acción, el  $\text{Ca}^{2+}$  se retira al medio extracelular mediante dos mecanismos: las bombas de calcio, que utilizan la energía de la hidrólisis del ATP, y el intercambio  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ , por el que el calcio sale al exterior de la célula y el sodio entra.

### Bloqueantes de canales de calcio dependientes de voltaje

Los fármacos bloqueantes de canales de calcio se clasifican en cuatro grupos estructurales: a) *1,4-dihidropiridinas*, como la *nifedipina*; b) *fenilalquilaminas*, como el *verapamilo*; c) *benzotiazepinas*, como el *diltiazem*; d) *di-fenilmetilalquilaminas*, como la *prenilamina* (Figura 9.8). Las dihidropiridinas son selectivas frente a la musculatura lisa vascular, cuyo tono también está regulado por los iones calcio, por lo que se emplean como hipotensores. Las benzotiazepinas y las fenilalquilaminas actúan preferentemente a nivel de la fibra del miocardio y se emplean como fármacos antianginosos.

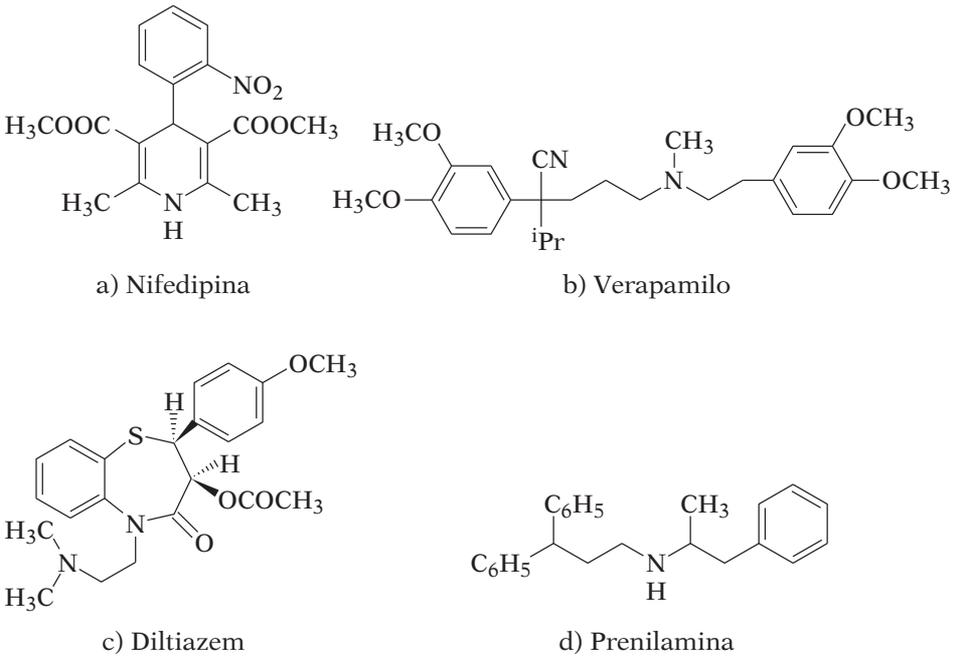


FIGURA 9.8. Fármacos bloqueantes de canales de  $Ca^{2+}$ .

### Antialérgicos

El *cromoglicato* y el *nedocromilo* (Figura 9.9) son fármacos antialérgicos, útiles en la profilaxis del asma bronquial y los catarros alérgicos que parece que actúan como agentes bloqueantes de los canales de  $Ca^{2+}$ , estabilizando la membrana de los mastocitos e inhibiendo la liberación de histamina.

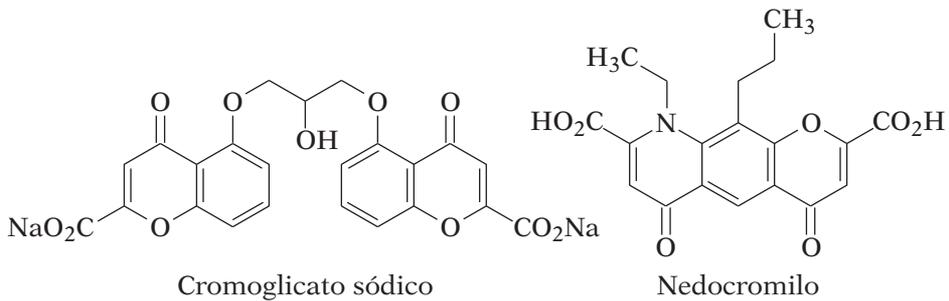


FIGURA 9.9. Fármacos antialérgicos basados en la estabilización de las membranas por bloqueo de canales de  $Ca^{2+}$ .

## 9.5. FÁRMACOS QUE ACTÚAN SOBRE LOS CANALES DE K<sup>+</sup>

Los compuestos de este tipo pueden activar o bloquear los canales iónicos: aquellos que los activan producen una hiperpolarización que origina a su vez el cierre de los canales de Ca<sup>2+</sup> dependientes de voltaje, mientras que los bloqueantes mantienen la despolarización y producen una respuesta excitatoria consecuencia del aumento de los niveles de Ca<sup>2+</sup>.

### Bloqueantes de los canales de K<sup>+</sup> regulados por el ATP: antidiabéticos orales

Aunque el tratamiento habitual de la diabetes consiste en la administración de insulina, muchos pacientes son capaces de producirla cuando son tratados vía oral con sulfonilureas hipoglucemiantes, como la *tolbutamida* y la *clorpropamida* (Figura 9.10).

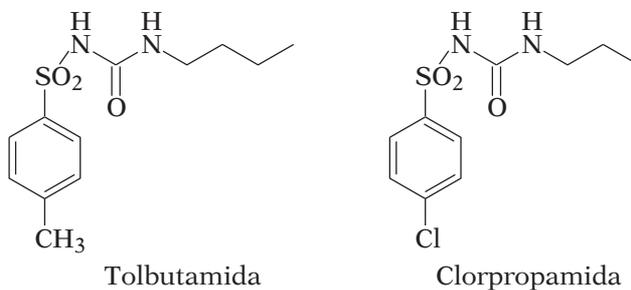
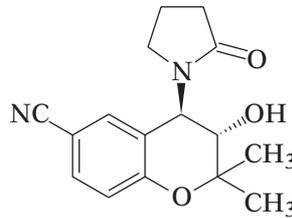


FIGURA 9.10. Sulfonilureas antidiabéticas.

En condiciones fisiológicas, la liberación de insulina por las células  $\beta$  del páncreas se inicia por la despolarización de la membrana como consecuencia del cierre de los canales de K<sup>+</sup>, en respuesta al incremento de la relación ATP/ADP resultante del metabolismo de la glucosa. La despolarización lleva asociada la apertura de canales de Ca<sup>2+</sup> dependientes de voltaje, de modo que el flujo de iones calcio en el interior de la célula da lugar a procesos de fosforilación que conducen a la liberación de insulina. Los fármacos de tipo sulfonilurea dan lugar al cierre de los canales de K<sup>+</sup>, iniciando el proceso de despolarización de la membrana.

### Activantes de canales de $K^+$ regulados por ATP

Los activantes de estos canales incrementan el flujo de potasio, hiperpolarizando la membrana y disminuyendo su excitabilidad. Actúan como relajantes del músculo liso, y se utilizan como fármacos cardioprotectores, antihipertensores y broncodilatadores. Existen varios tipos de compuestos con esta acción, entre los que destacan aquellos con estructura de benzopirano, como el *cromakalim* (Figura 9.11).



Cromakalim

FIGURA 9.11. Estructura de cromakalim.

### Fármacos que actúan sobre canales de $K^+$ dependientes de voltaje

Estos compuestos están siendo investigados como fármacos útiles en el tratamiento de la esclerosis múltiple, ya que en esta enfermedad se produce desmielinización del axón neuronal y, en consecuencia, la apertura de canales de  $K^+$  dependientes de voltaje, produciendo fallos en la conducción nerviosa. Entre estos derivados se encuentra la *4-aminopiridina* (Figura 9.12).

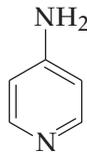


FIGURA 9.12. Estructura de 4-Aminopiridina.

## 9.6. BOMBAS IÓNICAS DEPENDIENTES DE ATP

Las ATPasas de membrana son enzimas que utilizan la energía liberada en la hidrólisis del ATP para llevar a cabo un proceso en el que el

transporte de un ion, en contra de un gradiente, está acoplado con el transporte de un segundo ion a favor de un gradiente electroquímico.

### Inhibidores de la ATPasa Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>

La inhibición de la ATPasa Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> tiene como consecuencia una mayor concentración intracelular de Na<sup>+</sup>, lo que produce la activación de una proteína de membrana intercambiadora de iones Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup>. El resultado es el aumento de los niveles de Ca<sup>2+</sup> intracelular que desata una serie de procesos bioquímicos intracelulares, cuyo resultado final es la estimulación de la contracción del miocardio. Estos fármacos se utilizan como cardiotónicos y están formados por la unión de uno o más restos de azúcar a un hidroxilo en C-3 de geninas de estructura esteroidea, con un anillo de lactona insaturada en C-17, como en el caso de la *digitoxina* (Figura 9.13). Estos fármacos poseen una elevada toxicidad, por lo que a pesar de la relevancia de su efecto farmacológico, tienen un limitado índice terapéutico.

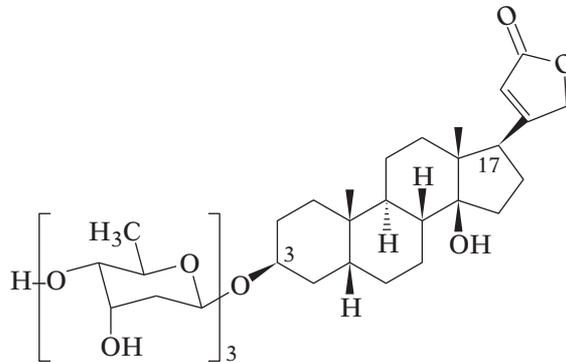


FIGURA 9.13. Estructura de la digitoxina.

### Inhibidores de la ATPasa H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>

Esta enzima, que cataliza el intercambio de un protón por un ión K<sup>+</sup>, está localizada en las membranas de las células parietales de la mucosa gástrica especializadas en la secreción de ácido clorhídrico. En este proceso participan dos tipos de células: los mastocitos, que liberan histamina, y las células parietales, que son responsables de la secreción ácida.

Se pueden producir varios estímulos que dan lugar a la liberación de la hormona polipeptídica gastrina, que estimula la liberación de histamina, y ésta, al ocupar los receptores de histamina  $H_2$ , estimula la secreción ácida en la célula parietal. Este estímulo se produce también tras la activación de los receptores muscarínicos de la acetilcolina. La conexión de todos estos sucesos activa la enzima ATPasa  $H^+/K^+$ .

Se puede, por tanto, inhibir la secreción de ácido bloqueando los receptores muscarínicos, los de histamina  $H_2$  o los de gastrina con antagonistas selectivos, pero también se puede bloquear el último proceso en la secreción ácida que es la bomba de protones (ATPasa  $H^+/K^+$ ). Estos inhibidores de la bomba  $H^+/K^+$  dan lugar, por tanto, a una disminución de la acidez gástrica inducida por cualquier tipo de estimulación (histaminérgica, colinérgica o gastrinérgica), por lo que se emplean en el tratamiento de las úlceras pépticas.

Los inhibidores competitivos reversibles poseen estructura de imidazo[1,2-a]piridina y parece que actúan en su forma protonada en el dominio extracelular de la enzima, compitiendo cinéticamente con el ion  $K^+$ . El prototipo de este grupo es el compuesto SCH 28080 (Figura 9.14).

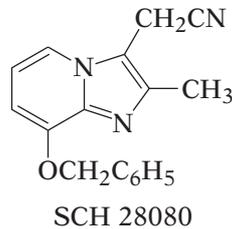


FIGURA 9.14. Inhibidores competitivos reversibles de la enzima ATPasa  $H^+/K^+$ .

El *omeprazol* es el prototipo de los inhibidores no competitivos e irreversibles con estructura de 2-(2-piridilmetilsulfinil)bencimidazol. Es un profármaco que se protona en el espacio ácido adyacente a los canalículos secretores de la célula parietal, donde se acumula. La especificidad de acción del omeprazol y de otros análogos, como el *lansoprazol* y el *pantoprazol* (Figura 9.15), se debe a su bioactivación en el lugar de acción producida por el pH ácido. Por tanto, los anillos de piridina y benzimidazol, así como la cadena  $-CH_2SO-$ , son esenciales para la actividad en estos compuestos, siendo los sustituyentes en ambos anillos sólo importantes en la medida en que determinan la velocidad de conversión del profármaco al inhibidor activo. La inhibición es irreversible en condiciones fisiológicas, ya que la enzima permanece inhibida durante un largo tiempo.

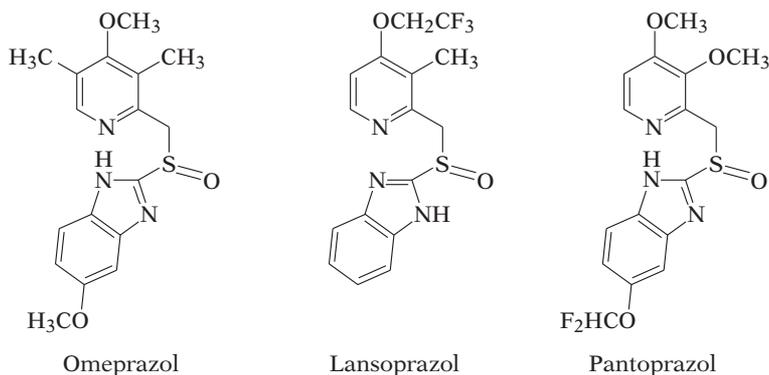


FIGURA 9.15. Inhibidores no competitivos irreversibles de la enzima ATPasa  $H^+/K^+$ .

## 9.7. FÁRMACOS QUE ACTÚAN SOBRE EL TRANSPORTE ACTIVO DE NEUROTRANSMISORES Y HORMONAS

Muchos fármacos interfieren en los procesos de transporte, almacenamiento y liberación de neurotransmisores, sin interactuar con los receptores. Es el caso de los relacionados con la noradrenalina, la dopamina y la serotonina, neurotransmisores que se almacenan en vesículas, cuyo transporte al interior de las mismas, en la neurona presináptica correspondiente, se realiza mediante una proteína que acopla la entrada de los neurotransmisores con la salida de protones.

Algunos fármacos como la *reserpina* se unen a dicha proteína, inhibiendo el almacenamiento de los neurotransmisores. Como consecuencia de esta inhibición, no existe neurotransmisor disponible cuando llega un impulso nervioso, lo que produce hipotensión y sedación. Un segundo grupo impide la liberación de los neurotransmisores desde sus vesículas de almacenamiento: son los denominados bloqueantes adrenérgicos neuronales, entre los que se encuentran derivados de guanidina como la *guanetidina* y la *betanidina* (Figura 9.16). A diferencia de la reserpina, no atraviesan la barrera hematoencefálica, por lo que no poseen efectos sedantes centrales, y se utilizan como fármacos antihipertensores.

Además de su rápido metabolismo, los neurotransmisores adrenérgicos, dopaminérgicos y serotoninérgicos, dejan de actuar sobre sus receptores presinápticos y postsinápticos porque son recaptados desde la sinapsis a la presinapsis. Este proceso se realiza a través de una *bomba de amina*, sistema de transporte activo que forma parte de una familia de transportadores dependientes de  $Na^+$  y  $Cl^-$ . Los fármacos que interfieren este proceso se pue-

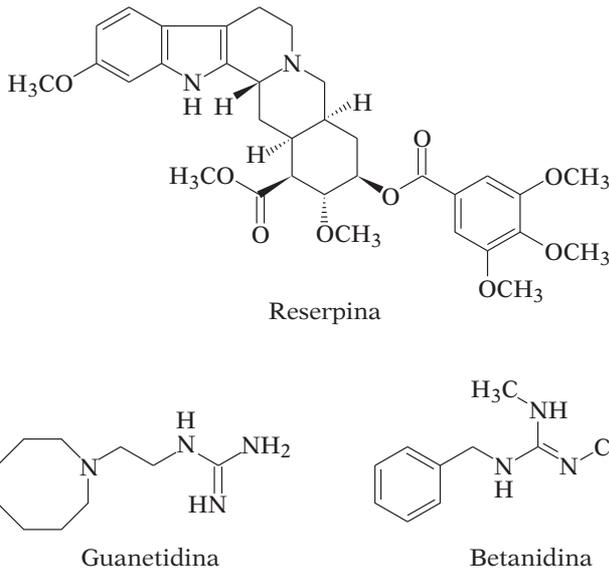


FIGURA 9.16. Fármacos que inhiben el almacenamiento y la liberación de noradrenalina, dopamina y serotonina.

den clasificar en dos categorías: los verdaderos inhibidores de recaptación que bloquean la bomba de amina, y otro grupo de compuestos como la *tiramina* y la *octopamina*, que son captados por esta bomba de amina y penetran en las vesículas de almacenamiento desplazando a los neurotransmisores que, al liberarse, producen efectos postsinápticos (Figura 9.17). En la actualidad, se están estudiando diversos compuestos que interfieren el almacenamiento o la liberación de la acetilcolina de sus vesículas como posibles fármacos útiles en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

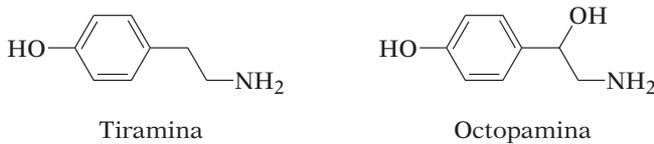


FIGURA 9.17. Fármacos que compiten con adrenalina, dopamina y serotonina en la bomba de amina y almacenamiento en vesículas.

Al primer grupo, formado por los verdaderos inhibidores de la recaptación de neurotransmisores citados por bloqueo de la bomba de amina, pertenecen los fármacos antidepresivos de estructura tricíclica. Éstos elevan el tono del paciente con depresión endógena al inhibir la recapta-

ción de noradrenalina y serotonina. Entre ellos, las aminas secundarias, como la *desipramina* y la *nortriptilina*, son potentes inhibidores de la recaptación de noradrenalina, mientras que las aminas terciarias, como la *imipramina* y la *amitriptilina*, son más selectivos como inhibidores de la recaptación de serotonina (Figura 9.18).

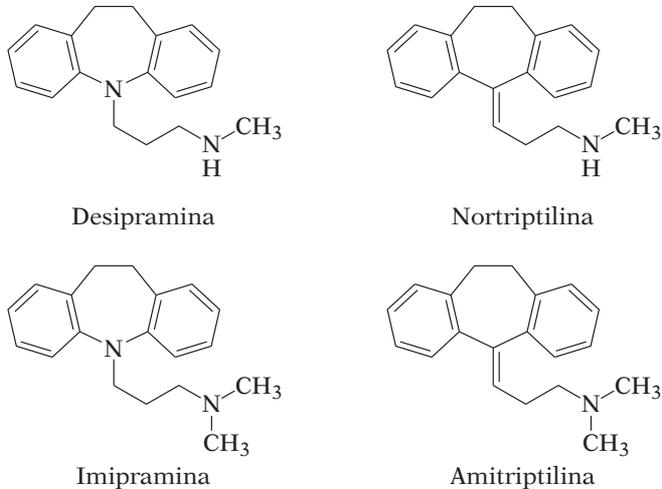


FIGURA 9.18. Antidepresivos que actúan por bloqueo de la recaptación de neurotransmisores.

Otros antidepresivos inhiben selectivamente la recaptación de un determinado neurotransmisor. Así, la *reboxetina* inhibe selectivamente la recaptación de noradrenalina, la *nomifensina* inhibe la recaptación de dopamina, y ciertos derivados tricíclicos con grupos atrayentes de electrones, como *fluoxetina* (Prozac®) inhiben de forma selectiva la recaptación de serotonina (Figura 9.19).

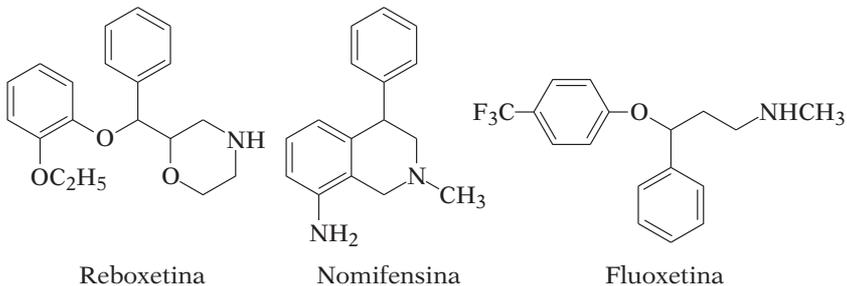


FIGURA 9.19. Antidepresivos que actúan por bloqueo de la recaptación selectiva de un neurotransmisor.

Otro neurotransmisor cuyo principal mecanismo de desactivación no es su metabolismo, sino su recaptación, es el GABA (ácido  $\gamma$ -aminobutírico), que es reabsorbido por la neurona presináptica o transportado a las células gliales donde finalmente se degrada. Se conocen inhibidores de ambos tipos de transporte activo que tienen interés como antiepilépticos potenciales o como neuroprotectores, ya que al inhibir la recaptación de GABA aumentan los efectos de éste. Aminoácidos de pequeño tamaño, como el *ácido nipecótico* son potentes inhibidores de dicha recaptación. Al ser demasiado polares para atravesar la barrera hematoencefálica, se han preparado análogos más lipófilos, como el *SKF 89976-A* (Figura 9.20).

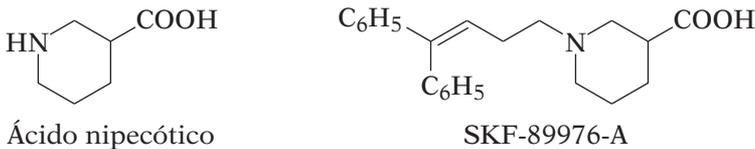


FIGURA 9.20. Fármacos que inhiben el transporte de GABA.

Finalmente, algunos vasodilatadores coronarios, como el *dipiridamol* y la *papaverina*, deben su actividad al bloqueo de la recaptación de adenosina extracelular. Al inhibirse este proceso, se potencia la acción de esta purina, que se libera en el tejido cardíaco isquémico para producir vasodilatación coronaria. (Figura 9.21).

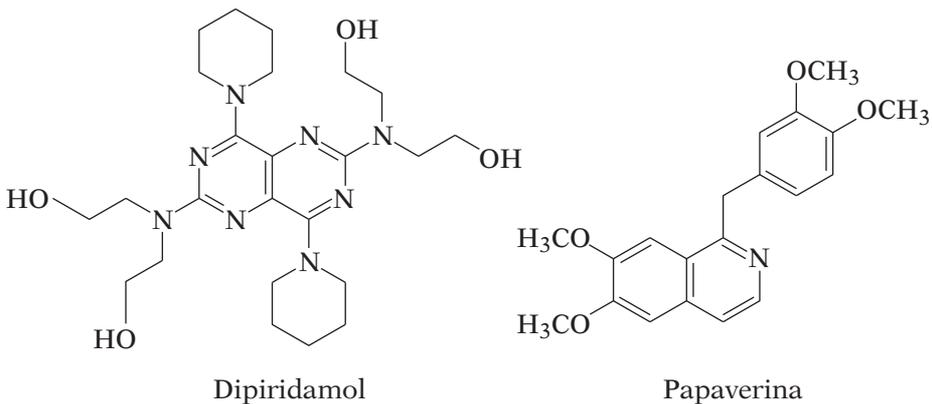


FIGURA 9.21. Vasodilatadores coronarios que actúan por bloqueo de la recaptación de adenosina.

## 9.8. FÁRMACOS QUE FORMAN COMPLEJOS METÁLICOS

Los metales de transición suelen formar complejos con proteínas de bajo peso molecular que atraviesan la membrana por difusión pasiva. La interferencia con estos procesos de transporte puede tener un gran interés terapéutico.

Algunos fármacos actúan formando complejos metálicos. Por ejemplo, el crecimiento de muchos microorganismos es tan dependiente de ciertos metales que muchos fármacos antimicrobianos actúan secuestrándolos. Uno de los agentes quelantes de  $\text{Fe}^{3+}$  más antiguos es la *oxina* (Figura 9.22), que se administra como antiséptico, antifúngico o antihelmíntico. Los complejos de  $\text{Fe}^{3+}$  que origina este fármaco y sus derivados catalizan la oxidación de ciertos grupos SH esenciales para la actividad bioquímica de los parásitos.

La actividad antituberculosa de la *isoniazida*, la *tiacetazona* y el *etambutol* depende de su capacidad para formar quelatos de  $\text{Cu}^{2+}$ , que interactúan con los ácidos nucleicos. Las *tetraciclinas* poseen grupos hidroxilo y dimetilamina en posiciones adecuadas para formar complejos de  $\text{Ca}^{2+}$  y  $\text{Mg}^{2+}$  (Figura 9.22). Al parecer, su actividad antibacteriana se debe a la formación de un complejo con  $\text{Mg}^{2+}$  lipófilo en la membrana de la célula

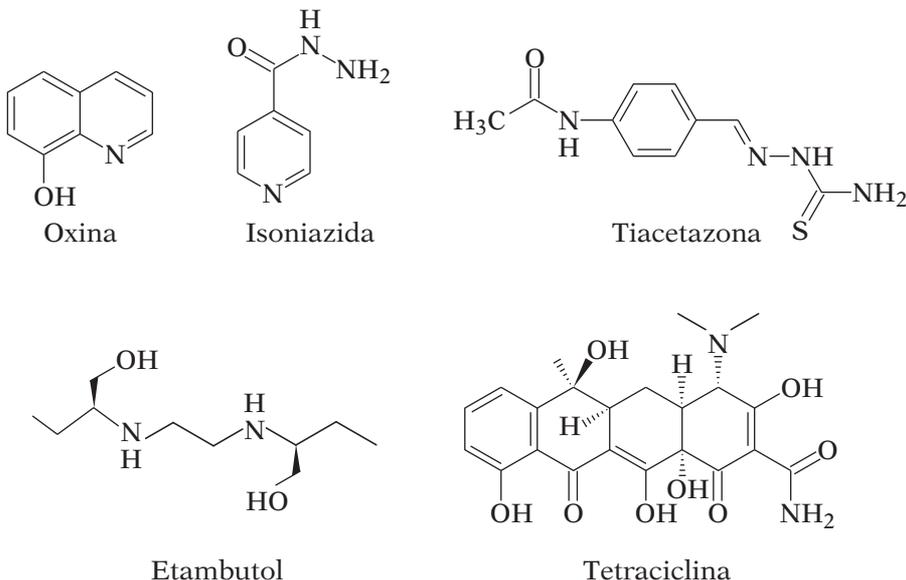


FIGURA 9.22. Fármacos antimicrobianos que forman complejos con metales.

bacteriana. El aumento de lipofilia le facilita la permeabilidad al interior, donde actúa inhibiendo la biosíntesis de proteínas, interfiriendo el enlace del aminoacil-ARN-t a sus receptores en el ribosoma.

Finalmente, existen agentes quelantes que se utilizan en terapéutica para movilizar el exceso de otros iones metálicos que producen intoxicaciones: el *dimercaprol*, utilizado como antídoto en intoxicaciones por As, Au(I) y Hg(I,II), con los que forma complejos hidrosolubles; el  $EDTA^{4-}$ ,

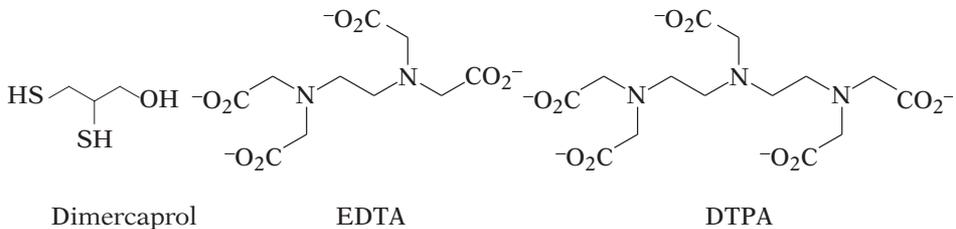


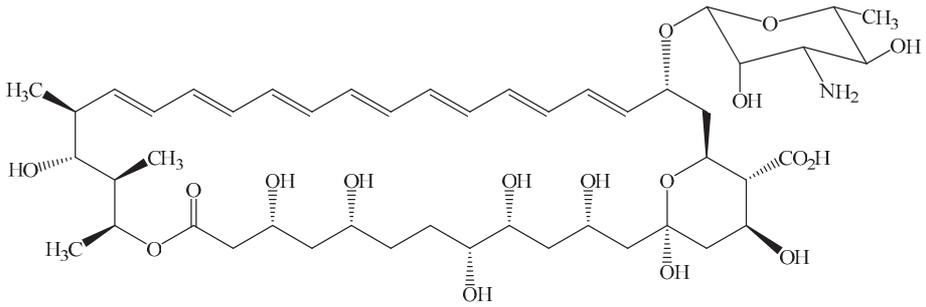
FIGURA 9.23. Fármacos utilizados en el tratamiento de intoxicaciones por metales.

que suele administrarse en forma de sal disódica para movilizar Pb(II) en las intoxicaciones, o Ca(II), en la hipercalcemia; y el ácido dietilenoaminopentaacético (*DTPA*), utilizado en algunas intoxicaciones producidas por contaminaciones de plutonio y americio, procedentes de la industria nuclear (Figura 9.23).

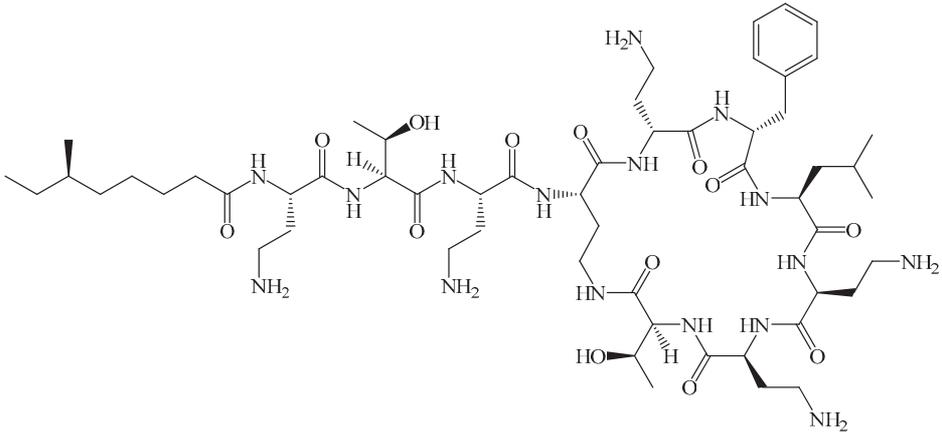
## 9.9. FÁRMACOS QUE ACTÚAN COMO SISTEMAS TRANSPORTADORES DE MOLÉCULAS PEQUEÑAS

El agente antifúngico *anfotericina B* (Figura 9.24) es una molécula formada por una región hidrófoba poliénica y otra hidrófila, que contiene varios grupos hidroxilo, un carboxilo y un resto de azúcar. Varias moléculas pueden agruparse formando un túnel o canal que permite escapar del interior celular al exterior compuestos polares, mientras que la región hidrófoba interactúa con las estructuras lipídicas de la membrana.

La *polimixina B* (Figura 9.24) es otro antibiótico que también actúa dentro de la membrana celular formando complejos y es capaz de transportar al exterior de la célula moléculas pequeñas, como nucleósidos. Su toxicidad selectiva permite su utilización en terapéutica contra cepas de *Pseudomonas* resistentes a otros antibióticos.



Anfotericina B



Polimixina B

FIGURA 9.24. Anfotericina B y polimixina B.

## Tema 10

# FÁRMACOS QUE ACTÚAN SOBRE RECEPTORES ADRENÉRGICOS, DOPAMINÉRGICOS Y SEROTONINÉRGICOS

### ESQUEMA DE CONTENIDOS

- 10.1. Introducción
- 10.2. Fármacos moduladores de noradrenalina
  - 10.2.1. Fármacos adrenérgicos presinápticos
  - 10.2.2. Agonistas adrenérgicos indirectos
  - 10.2.3. Agonistas y antagonistas adrenérgicos
- 10.3. Fármacos moduladores de dopamina
  - 10.3.1. Agonistas dopaminérgicos directos
  - 10.3.2. Agonistas dopaminérgicos indirectos
  - 10.3.3. Antagonistas dopaminérgicos
- 10.4. Fármacos moduladores de serotonina
  - 10.4.1. Inhibidores de la recaptación de serotonina
  - 10.4.2. Agonistas de los receptores 5-HT<sub>1A</sub> y 5-HT<sub>1D</sub>
  - 10.4.3. Antagonistas de los receptores 5-HT<sub>2</sub> y 5-HT<sub>3</sub>



## 10.1. INTRODUCCIÓN

El sistema nervioso puede dividirse en Sistema Nervioso Central (SNC) formado por el cerebro y la médula espinal, y el Sistema Nervioso Periférico (SNP), que inerva al resto del cuerpo. El SNP a su vez, se divide en Sistema Nervioso Somático (SNS), voluntario y el Sistema Nervioso Autónomo (SNA). El sistema nervioso autónomo se encarga de transmitir las ordenes del SNC a todos los órganos y la periferia. Así mismo, el SNA está formado por dos sistemas, el simpático o adrenérgico y el parasimpático o colinérgico. Las millones de neuronas que forman el SNC se comunican entre sí y con las células efectoras mediante un proceso de neurotransmisión en el cual se liberan determinadas sustancias químicas denominadas neurotransmisores.

La célula nerviosa (neurona) se encarga de la conducción nerviosa y de la transmisión de potenciales de acción (impulso o señal nerviosa). La conducción nerviosa consiste en la propagación del impulso a través del axón mientras que la transmisión se refiere al paso del impulso a otras neuronas o a células efectoras a través de una sinapsis para inducir una respuesta. La transmisión del impulso de una neurona a otra o a una célula efectora no neuronal depende de la acción de los neurotransmisores. Éstos se biosintetizan en las terminaciones axónicas y se almacenan en las vesículas sinápticas en forma iónica o como complejos con ATP y proteínas. En situación de reposo hay una liberación constante de pequeñas cantidades del neurotransmisor que son insuficientes para iniciar el impulso. Cuando llega un impulso nervioso a las terminaciones de la neurona se produce la entrada de iones  $\text{Ca}^{2+}$  al interior de la misma y las vesículas liberan el neurotransmisor a la sinapsis. Éste se une con los receptores postsinápticos situados en la membrana de la célula efectora, creando un potencial de acción que se propaga por la célula. El neurotransmisor puede también interactuar con receptores presinápticos (autorreceptores), o bien, ser recaptado por la célula presináptica.

Los receptores se han denominado receptores adrenérgicos, dopaminérgicos y serotoninérgicos debido a que los neurotransmisores que interaccionan con ellos son la noradrenalina (NA) o adrenalina, la dopamina (DA), y la serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT), respectivamente.

## 10.2. FÁRMACOS MODULADORES DE NORADRENALINA

Las acciones de los neurotransmisores adrenalina o noradrenalina pueden ser mimetizadas, parcial o totalmente, por una serie de fármacos que se denominan simpaticomiméticos. Dichos fármacos actúan de forma directa sobre los receptores adrenérgicos  $\alpha$ , y/o  $\beta$ , o indirectamente en las terminaciones presinápticas.

En 1948 Ahlquist hizo la primera clasificación de receptores adrenérgicos  $\alpha$  y  $\beta$ , para los receptores del músculo liso donde la noradrenalina y adrenalina producen respuestas excitatorias e inhibitorias, respectivamente. Investigaciones posteriores han permitido ampliar esta clasificación en nuevos subtipos de receptores  $\alpha$  ( $\alpha_{1A}$ ,  $\alpha_{1B}$ ,  $\alpha_{1C}$ ,  $\alpha_{2A}$ ,  $\alpha_{2B}$ ,  $\alpha_{2C}$ , etc.) y  $\beta$  ( $\beta_1$ ,  $\beta_2$  y  $\beta_3$ ). De ellos los más conocidos son los receptores  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  y  $\beta_3$  ya que sobre ellos interaccionan la mayor parte de los fármacos adrenérgicos de uso más frecuente o en desarrollo. Son receptores postsinápticos, excepto los  $\alpha_2$ , que son principalmente presinápticos, aunque se conocen también receptores  $\alpha_2$  postsinápticos.

El diseño de fármacos adrenérgicos se ha orientado hacia los agonistas  $\alpha_1$ , como vasoconstrictores, los agonistas  $\alpha_2$  centrales como hipotensores, los antagonistas  $\alpha_1$  como antihipertensores, los antagonistas  $\beta_1$  cardioselectivos como antianginosos, los agonistas  $\beta_2$  como broncodilatadores y vasodilatadores y los agonistas  $\beta_3$  como fármacos contra la obesidad.

### 10.2.1. Fármacos adrenérgicos presinápticos

La noradrenalina y en menor cantidad la adrenalina son los neurotransmisores liberados en la unión de la terminación postganglionar del denominado sistema nervioso simpático o adrenérgico al órgano efector. Dicho sistema tiene gran importancia en la regulación de múltiples funciones fisiológicas, como la tensión arterial, la motilidad intestinal, la frecuencia cardiaca, el tono de la musculatura lisa de los bronquios, el metabolismo de ácidos grasos, etc.

La noradrenalina, adrenalina y dopamina se denominan de forma general catecolaminas por ser derivados de una estructura *o*-difénolica (el *o*-difénol u *o*-dihidroxibenceno, conocida como catecol).

La noradrenalina se biosintetiza en las dendritas sinápticas. La tirosina hidroxilasa transforma el aminoácido tirosina en dihidroxifenilalanina (DOPA). Posteriormente la DOPA se transforma en dopamina (DA) por una enzima L-aminoácido-aromático descarboxilasa. A partir de la dopamina se obtiene la noradrenalina (NA) mediante la acción de la dopamina  $\beta$ -hidroxilasa. La adrenalina se obtiene por N-metilación de noradrenalina catalizada por la feniletanolamina N-metiltransferasa (Figura 10.1).

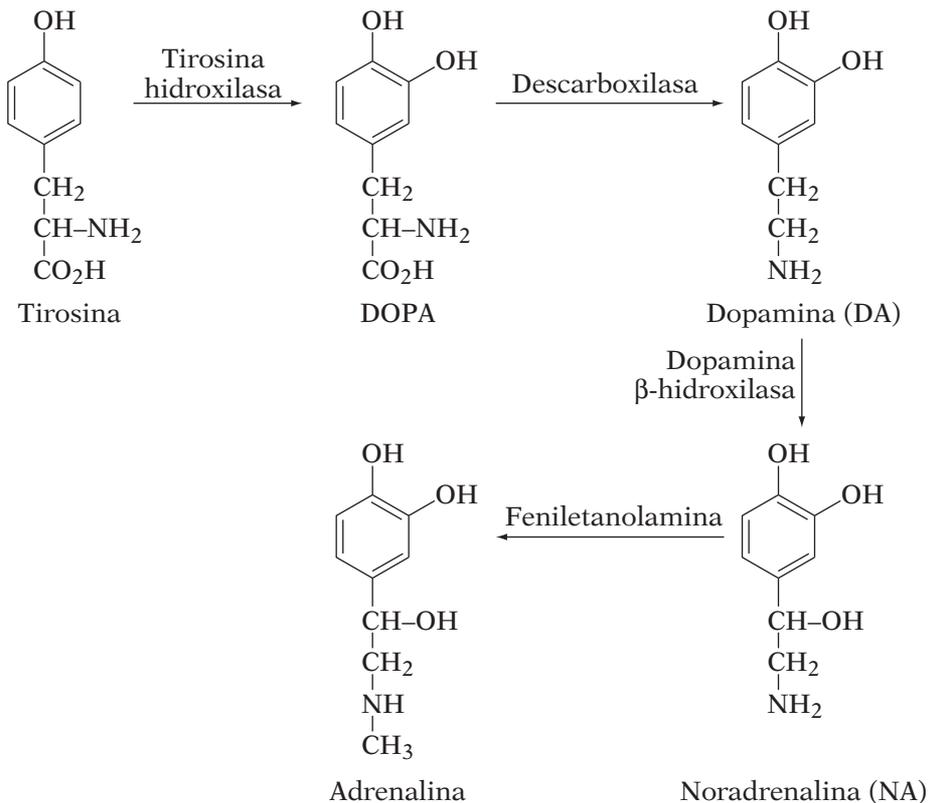


FIGURA 10.1. Biosíntesis de catecolaminas.

La noradrenalina se almacena en las vesículas sinápticas y cuando llega un potencial de acción, o por otros mecanismos, es liberada a la hendidura sináptica donde puede sufrir diversos procesos (Figura 10.2):

- Recaptación a la neurona presináptica y almacenamiento en las vesículas.
- Inactivación enzimática por enzimas como la MAO (monoaminoxidasa) y COMT (catecol O-metiltransferasa).
- Actuación sobre los receptores presinápticos (autorreceptores).
- Actuación sobre los receptores de la membrana postsináptica.

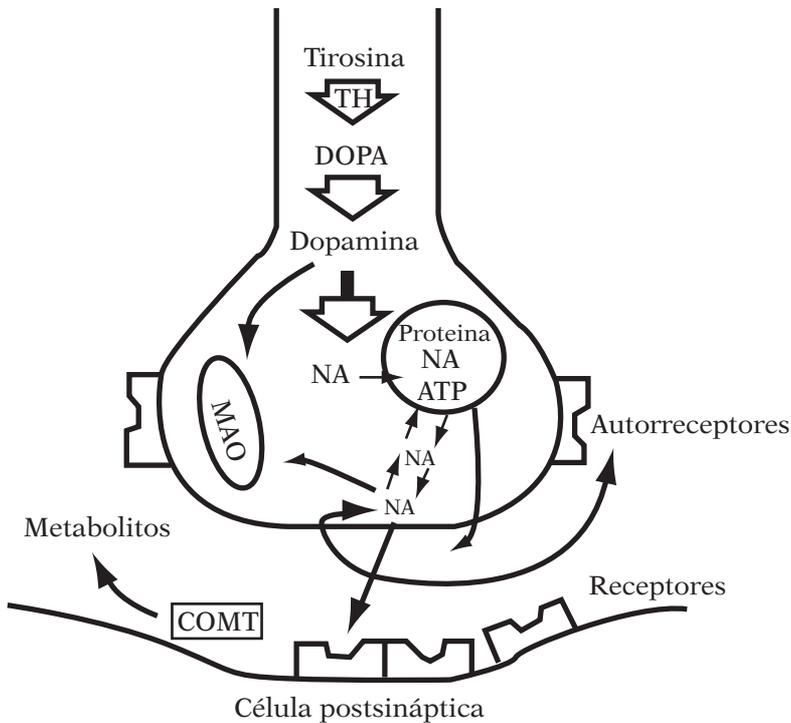


FIGURA 10.2. Esquema de una sinapsis adrenérgica.

Existen fármacos como la *guanetidina* y el *bretilio* que actúan impidiendo el transporte activo de noradrenalina a las vesículas donde se almacena y otros como la *reserpina* que actúa vaciando las vesículas. Como consecuencia, en ambos casos, hay una menor cantidad de noradrenalina para actuar sobre los receptores por lo que se han utilizado como antihipertensores. Actualmente no se usan debido a la gran cantidad de efectos secundarios que presentan.

### 10.2.2. Agonistas adrenérgicos indirectos

Las efedrinas, anfetaminas y otros compuestos similares son derivados de la feniletilamina que al carecer de grupos hidróxilos fenólicos no actúan sobre los receptores adrenérgicos (Figura 10.3). Se denominan agonistas adrenérgicos indirectos, ya que provocan un aumento de la concentración de noradrenalina en la sinapsis, al inhibir la recaptación y además incrementar la liberación de dicho neurotransmisor. Debido a su lipofilia pueden atravesar la barrera hematoencefálica y presentar efectos estimulantes sobre SNC y otros efectos secundarios como la anorexia, por lo que se han utilizado en el tratamiento de la obesidad, sin embargo actualmente se prefieren otras alternativas, como el uso de los agonistas selectivos  $\beta_3$ .

La *efedrina* es un alcaloide que se utiliza como broncodilatador y descongestionante nasal en estados alérgicos, resfriados, etc. La *anfetamina* (1-fenil-2-aminopropano) se usa en forma de sulfato en el tratamiento de la narcolepsia (sueño intenso, pérdida del tono muscular) y el síndrome hiperkinético infantil, enfermedad que se caracteriza por hiperactividad, conducta impulsiva y dificultad para concentrarse. No se utiliza como anoréxico por sus efectos estimulantes del SNC y sus problemas de adicción. Para evitar estos efectos adversos y mantener sus propiedades como anoréxico se han realizado variaciones en su estructura, obteniéndose fármacos como la *fentermina* y *metanfetamina* (Figura 10.3) que en forma de hidroclocluros se han usado en el tratamiento de la obesidad.

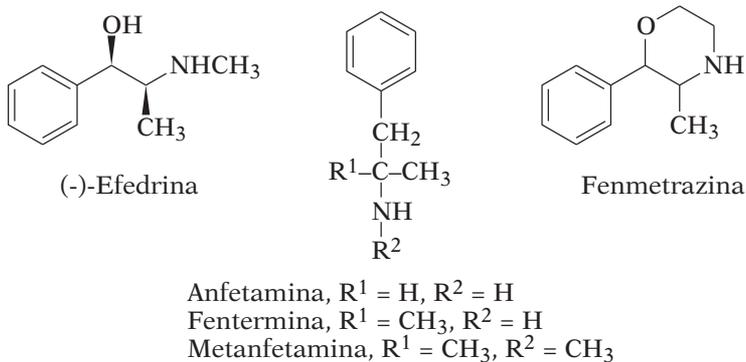


FIGURA 10.3. Diversos agonistas adrenérgicos indirectos.

Tanto la anfetamina como la metanfetamina (Figura 10.3) se han empleado como sustancias para el dopaje de deportistas porque aumentan el rendimiento físico, aunque pueden ser fácilmente identificadas mediante un análisis de orina.

A partir de la anfetamina mediante sustitución en el anillo aromático se han sintetizado otros derivados denominados *drogas de diseño*, que actúan como estimulantes del SNC y alucinógenos. La 3,4-metilendioxi-anfetamina MDA (droga del amor) y la 3,4-metilendioxi-N-metil-anfetamina MDMA (éxtasis) irrumpieron en Estados Unidos en la década de los setenta y se han extendido rápidamente debido principalmente a la facilidad de su síntesis y su bajo coste económico (Figura 10.4).

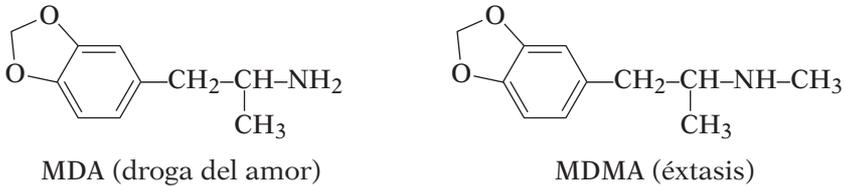


FIGURA 10.4. Agonistas adrenérgicos (drogas de diseño).

### 10.2.3. Agonistas y antagonistas adrenérgicos

La subclasificación de los receptores adrenérgicos en  $\alpha$  y  $\beta$  realizada por Ahlquist se basaba en la naturaleza de las respuestas observada en diferentes órganos frente a distintos agonistas, en concreto la noradrenalina, adrenalina y el derivado sintético isoprenalina.

Los receptores  $\alpha_1$  postsinápticos producen respuestas excitatorias (constricción de vasos y de la musculatura del intestino, útero y bronquios). El orden de actividad de los agonistas sobre estos receptores sería: noradrenalina > adrenalina > isoprenalina.

Los receptores  $\beta_1$  y  $\beta_2$  producen respuestas inhibitoras en la musculatura lisa, sin embargo estimulan la frecuencia y fuerza de la contracción cardíaca. La actividad de los agonistas anteriormente indicados decrece en el orden, isoprenalina > adrenalina > noradrenalina.

Actualmente, se ha llegado a determinar cuales son los requisitos estructurales que deben tener las moléculas para presentar actividad agonista adrenérgica postsináptica. Los receptores  $\alpha$  y  $\beta$  se unen preferentemente a los enantiómeros *R* y la interacción del agonista-receptor se realiza en determinados sitios de unión y con distintos tipos de enlace. El receptor presenta un lugar aniónico que forma un enlace iónico con la amina protonada, también tiene determinados grupos para la formación de enlaces de hidrógeno con el grupo hidroxilo en disposición *R*. Así mismo, las áreas planas del receptor, como un anillo de fenilo, establecen interacciones por fuerzas de van der Waals con el anillo aromático y por

último el receptor tiene un lugar para formar enlaces por puente de hidrógeno o quelatos con un ión metálico con los grupos hidroxilos del anillo bencénico (Figura 10.5).

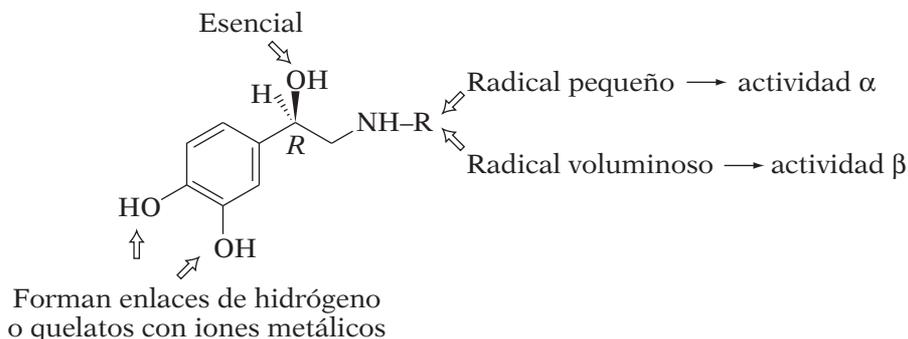


FIGURA 10.5. Relación estructura-actividad.

La naturaleza de los sustituyentes en el átomo de nitrógeno influye sobre la actividad adrenérgica. Al aumentar el tamaño de estos sustituyentes la actividad  $\alpha$ -adrenérgica disminuye, aumentando la actividad  $\beta$ -adrenérgica.

### Agonistas $\alpha_1$

Como fármacos agonistas  $\alpha_1$  selectivos se encuentran la *fenilefrina*, el *metaraminol* y el *etiladrianol* (Efortil®) que se utilizan para el tratamiento de la congestión nasal y como midriáticos (Figura 10.6).

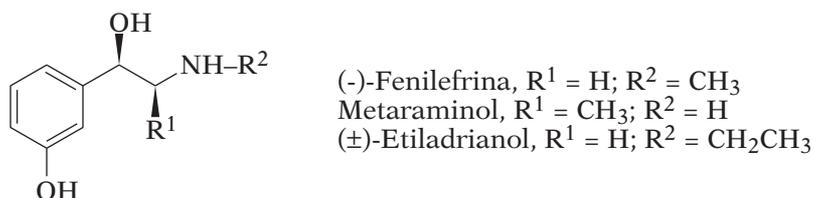


FIGURA 10.6. Ejemplos de agonistas  $\alpha_1$ .

### Agonistas $\alpha_2$

Los agonistas  $\alpha_2$  adrenérgicos selectivos se utilizan principalmente para el tratamiento de la hipertensión sistémica.

La *clonidina* es el único representante del grupo de las 2-arilamino-2-imidazolininas con utilidad terapéutica. Se ha utilizado como antihipertensivo en forma de parche transdérmico de acción retardada. Otro agonista  $\alpha_2$  es la *brimonidina* que debido a su efecto vasoconstrictor local se emplea en el tratamiento del glaucoma (Figura 10.7).

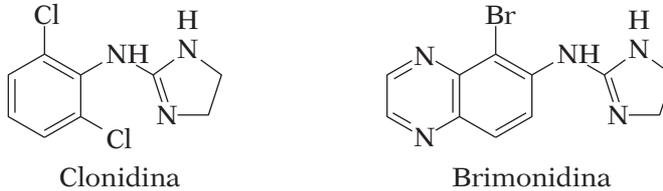


FIGURA 10.7. Ejemplos de agonistas  $\alpha_2$ .

### Agonistas $\beta$ -adrenérgicos

Los agonistas  $\beta$  adrenérgicos son empleados principalmente como broncodilatadores y antiasmáticos. La *isoprenalina* (isoproterenol) (Figura 10.8) es un agonista  $\beta$  que no se usa como tal debido a que no selecciona entre los receptores  $\beta_1$  y  $\beta_2$  y ello conlleva a efectos cardiacos adversos (taquicardias, arritmias, etc.), por la estimulación de los receptores  $\beta_1$  adrenérgicos del corazón. Para aumentar la utilidad de varios agonistas  $\beta_2$  selectivos, en el tratamiento del asma, se han realizado modificaciones estructurales como la sustitución del grupo hidroxilo en posición 3 por otros grupos dando lugar al *salbutamol* (ventolín®), *soterenol*, etc., que provoca que la relación agonista  $\beta_2/\beta_1$  aumente considerablemente (Figura 10.8). Otras formas de conseguir aumentar la activación de los receptores pulmonares  $\beta_2$  es mediante la administración por inhalación de dosis pequeñas del fármaco en forma de aerosol.

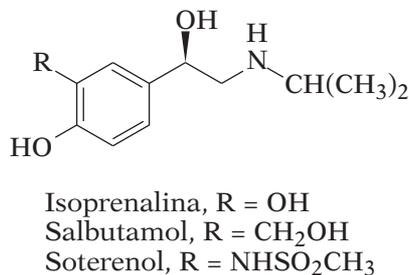


FIGURA 10.8. Fármacos agonistas  $\beta$ -adrenérgicos utilizados como antiasmáticos.

### Antagonistas de los receptores $\alpha_1$ ( $\alpha$ -bloqueantes)

Los antagonistas adrenérgicos  $\alpha_1$  o  $\alpha$ -bloqueantes se pueden emplear en el tratamiento de la hipertensión ya que el bloqueo de los receptores  $\alpha_1$  adrenérgicos inhibe la vasoconstricción inducida por las catecolaminas. Se han ido desarrollando varios grupos de antagonistas  $\alpha_1$ , entre lo que destacan las imidazolininas (*fentolamina*), las  $\beta$ -haloalquilaminas (*fenoxibenzamina*) y los derivados de la quinazolina (*prazosina*, *terazosina* y *doxazosina*) (Figura 10.9).

La prazosina es el representante de los derivados de 2,4-diaminoquinazolina y debe su actividad como antihipertensivo al bloqueo selectivo y reversible sobre los receptores  $\alpha_1$  postsinápticos, que produce la vasodilatación de las arterias y venas. La sustitución del anillo de furano de la prazosina por otro de tetrahydrofurano o benzodioxina ha permitido obtener fármacos (*terazosina* y *doxazosina*) con mejores propiedades farmacocinéticas.

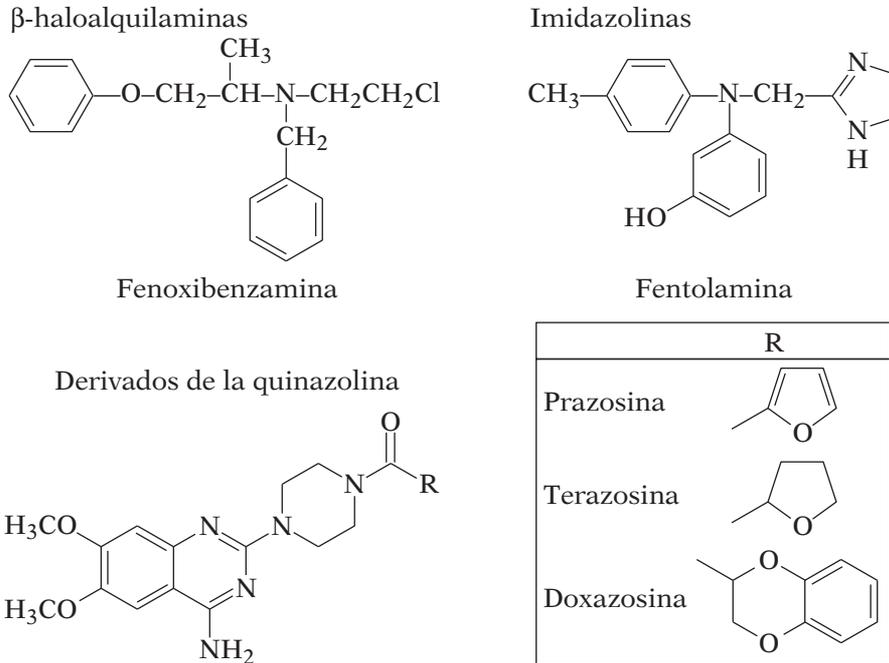
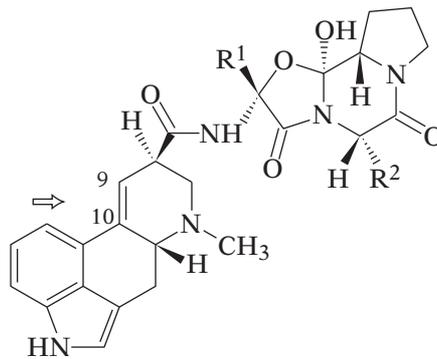


FIGURA 10.9. Distintos antagonistas  $\alpha_1$ .

Los alcaloides del cornezuelo del centeno se aislaron del hongo *Claviceps purpurea*, parásito del centeno y fueron los primeros antago-

nistas  $\alpha$ -adrenérgicos conocidos con un núcleo indólico en su estructura. Además de su acción bloqueante sobre los receptores  $\alpha_1$  adrenérgicos, provocan contracciones del útero (acción oxitócica) pudiendo usarse como inductores del parto y en el tratamiento de las hemorragias postparto y postaborto. La hidrogenación del doble enlace en las posiciones 9 y 10 hace que desaparezca la acción oxitócica, pero se mantiene la acción  $\alpha$ -antagonista, por lo que pueden utilizarse en el tratamiento de la migraña y arterioesclerosis cerebrales leves debido a su efecto vasodilatador. En la figura 10.10 aparecen algunos de estos derivados.



| Alcaloide    | Derivado 9,10-dihidro | R <sup>1</sup>                     | R <sup>2</sup>                                                                                          |
|--------------|-----------------------|------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ergotamina   | Dihidroergotamina     | —CH <sub>3</sub>                   | —CH <sub>2</sub> —  |
| Ergocristina | Dihidroergocristina   | —CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | —CH <sub>2</sub> —  |
| Ergocriptina | Dihidroergocriptina   | —CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | —CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                                                      |
| Ergocornina  | Dihidroergocornina    | —CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | —CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                                                                      |

Figura 10.10. Alcaloides derivados del cornezuelo de centeno.

### Antagonistas $\alpha_2$

La *yohimbina* y la *rauwolscina* son los principales antagonistas selectivos para los receptores  $\alpha_2$ . Su papel farmacológico es bastante complejo y sus aplicaciones terapéuticas limitadas, ya que también son antagonistas de la serotonina.

### *Antagonistas $\beta$ -adrenérgicos ( $\beta$ -bloqueantes)*

Los fármacos antagonistas  $\beta$ -adrenérgicos o  $\beta$ -bloqueantes tienen importancia clínica por su uso en el tratamiento de la hipertensión, arritmias y algunos tipos de angina. También se utilizan para el tratamiento del glaucoma ya que disminuyen la presión intraocular y son efectivos para controlar situaciones que provocan ansiedad.

El primer bloqueante selectivo de los receptores  $\beta$  adrenérgicos utilizado fue el *dicloroisoproterenol* (DCI), sin embargo debido a su comportamiento como  $\beta$  agonista parcial no se utiliza clínicamente. Más tarde se obtuvieron derivados como el *propranolol*, antagonista  $\beta$ -adrenérgico con utilidad terapéutica y cabeza de serie de las ariloxipropanolaminas (Figura 10.11). Posteriormente, se han sintetizado una gran variedad de derivados en los cuales el arilo puede ser anillos homocíclicos o heterocíclicos como en el *nadolol*, *oxprenolol* y *pindolol* (Figura 10.11).

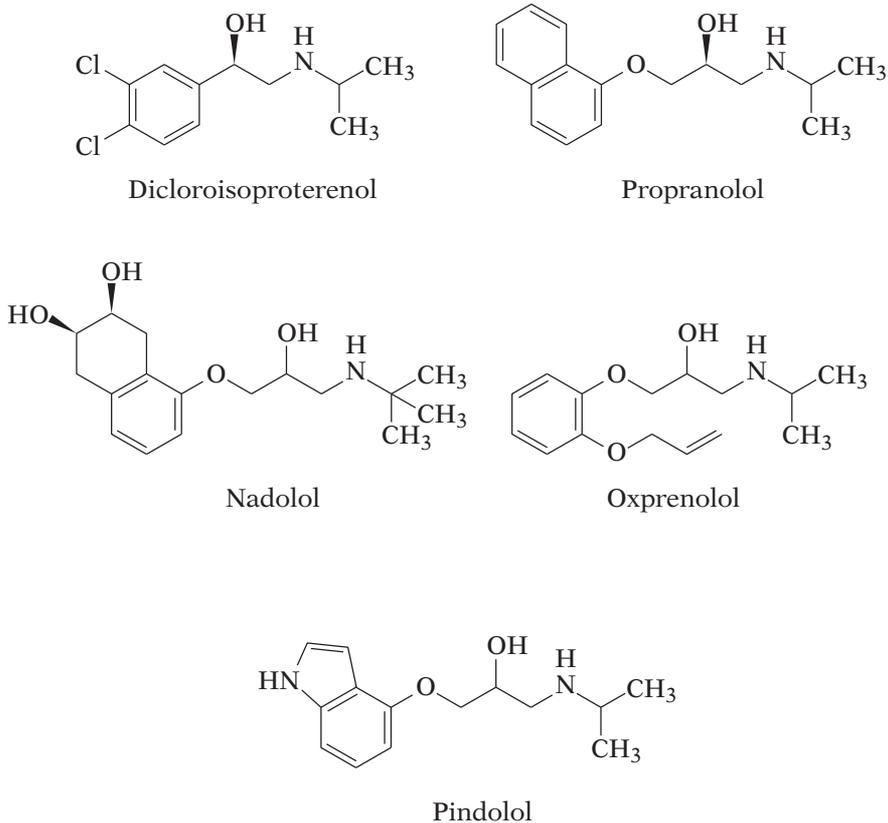


FIGURA 10.11. Fármacos antagonistas  $\beta$ -adrenérgicos.

### 10.3. FÁRMACOS MODULADORES DE DOPAMINA

Hasta finales de los años cincuenta, la dopamina (3,4-dihidroxifenil- $\beta$ -etilamina, DA) se consideraba sólo como un precursor metabólico de la noradrenalina, sin embargo análisis de diferentes regiones del SNC revelaron que la distribución de la dopamina y noradrenalina eran muy distintas y se terminó aceptando como un neurotransmisor.

La dopamina se biosintetiza a partir de la L-tirosina y se metaboliza por acción de la MAO (monoaminooxidasa) y la COMT (catecol O-metiltransferasa) a ácido homovanílico (HVA) o ácido (4-hidroxi-3-metoxi)fenil-2-hidroxiacético, por lo que no es efectiva cuando se administra por vía oral.

Se almacena en las vesículas sinápticas y cuando es liberada a la hendidura sináptica puede sufrir diversos procesos (Figura 10.12):

- Recaptación por la neurona presináptica.
- Degradación por la acción de la MAO y COMT.
- Actuación sobre los receptores dopaminérgicos presinápticos (autorreceptores).
- Actuación sobre los receptores dopaminérgicos postsinápticos.

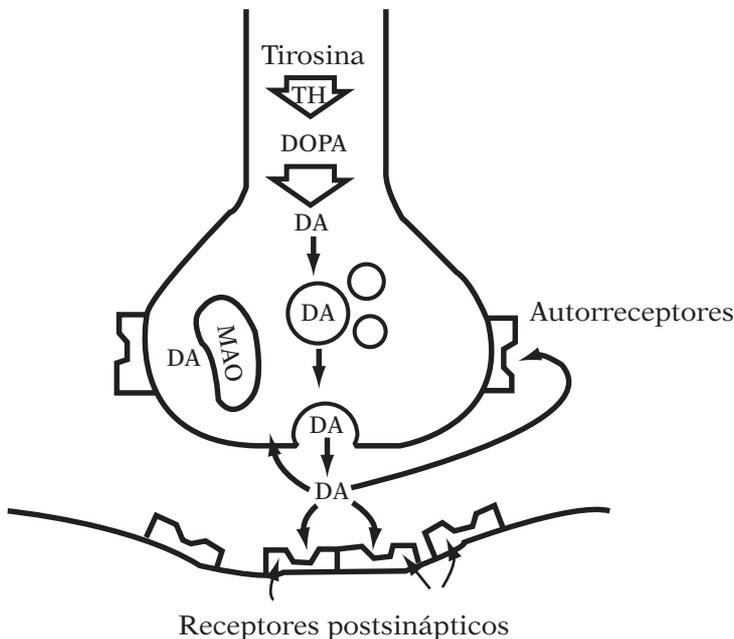


FIGURA 10.12. Esquema de una sinapsis dopaminérgica.

Debido a los avances en biología molecular y mediante técnicas farmacológicas y de clonación se han identificado cinco tipos de receptores dopaminérgicos (D), que se agrupan en dos clases, la D<sub>1</sub> (formada por los subtipos D<sub>1</sub> y D<sub>5</sub>) y la D<sub>2</sub> (comprende los subtipos D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> y D<sub>4</sub>). Son receptores pre y postsinápticos y se localizan en el SNC y a nivel periférico. Pertenecen al grupo de receptores acoplados a proteínas G.

Se han desarrollado numerosos fármacos neurolépticos cuya acción antipsicótica es debida al bloqueo que producen como antagonistas selectivos en los receptores dopaminérgicos. Otra de las acciones fisiológicas de la dopamina sobre el SNC es la de inducir el vómito por lo que se han desarrollado fármacos antieméticos capaces de antagonizar los efectos eméticos de la dopamina a nivel central. Así mismo, la enfermedad de Parkinson también se encuentra relacionada con los niveles de dopamina y acetilcolina.

### 10.3.1. Agonistas dopaminérgicos directos

La primera familia de compuestos agonistas dopaminérgicos de acción directa investigada fueron las aporfinas (apomorfina y N-propilnoraporfina). La *apomorfina* (Figura 10.13) se utiliza como emético en caso de ingestión de ciertos venenos o por sobredosis de fármacos, y fue el primer agonista dopaminérgico que demostró efectos sobre la enfermedad de Parkinson, aunque su uso está limitado debido a las náuseas y vómitos que provoca.

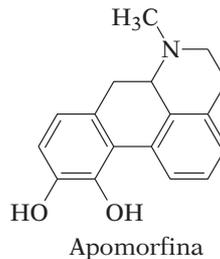


FIGURA 10.13. Agonista dopaminérgico.

En numerosas investigaciones se ha visto la relación entre niveles bajos de dopamina y la enfermedad de Parkinson. Como consecuencia se han diseñado agonistas dopaminérgicos que puedan actuar como fármacos antiparkinsonianos.

La dopamina administrada de forma sistémica no tiene efectos terapéuticos ya que no atraviesa la barrera hematoencefálica. Por ello se utiliza la levodopa L-DOPA, precursor de la dopamina, que por tratarse de

un  $\alpha$ -aminoácido puede ser transportada al encéfalo por el sistema específico de transporte de aminoácidos y pasar al tejido estriatal donde es descarboxilada produciendo dopamina. Sin embargo, la descarboxilación de la levodopa a nivel periférico aumenta la concentración de dopamina en la sangre y produce efectos secundarios adversos. Para evitarlos, la levodopa se administra junto con inhibidores de la descarboxilasa de L-aminoácidos aromáticos que no pueden penetrar en el SNC, como la *carbidopa* o la *benserazida* (Figura 10.14). Entre las ventajas se encuentran que se requiere una menor dosis efectiva de levodopa (75% menos) y se eliminan efectos secundarios sobre el corazón, náuseas y vómitos.

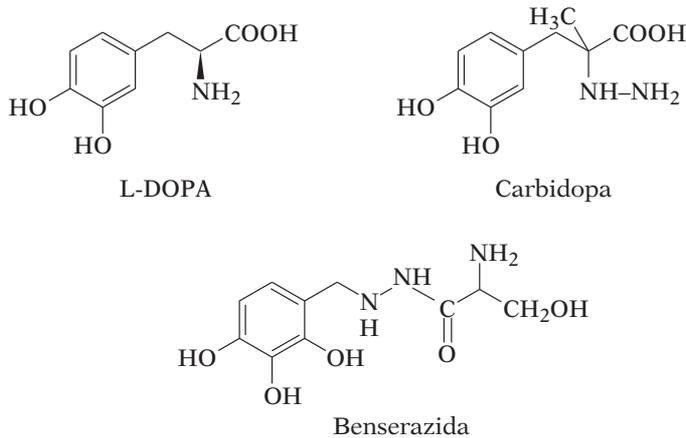


FIGURA 10.14. L-DOPA e inhibidores de DOPA-descarboxilasa periférica.

### 10.3.2. Agonistas dopaminérgicos indirectos

La *amantadina* (Figura 10.15) es un fármaco antiviral utilizado en la prevención de infecciones por el virus de la influenza A, y se observó que mejoraba los síntomas de los pacientes con enfermedad de Parkinson. Actúa induciendo la liberación de dopamina de las vesículas de almacenamiento y parece que en dosis altas también inhibe la recaptación de la dopamina.

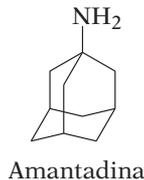


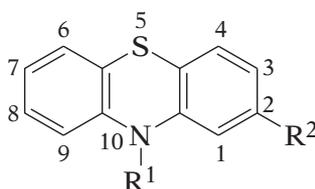
FIGURA 10.15. Agonista dopaminérgico indirecto.

### 10.3.3. Antagonistas dopaminérgicos

Los fármacos neurolépticos (antipsicóticos) son antagonistas dopaminérgicos selectivos de los receptores  $D_2$  y son utilizados en el tratamiento de los síntomas de la esquizofrenia y de las psicosis. Entre los compuestos antipsicóticos efectivos se encuentran las fenotiazinas, tioxantenos, benzodiazepinas, butirofenonas y ortopramidas.

#### Fenotiazinas

A finales de la década de 1930 se descubrió que la *prometazina* (derivado de la fenotiazina) tenía efecto antihistamínico y sedante. Además, prolongaba el periodo de sueño inducido por los barbitúricos por lo que se introdujo como un agente potenciador de la anestesia. Posteriormente se sintetizaron otros derivados como la *clorpromazina* (Largactil®) (Figura 10.16) y se descubrió su uso más importante, para el tratamiento de estados psicóticos.



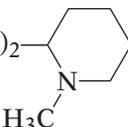
| Nombre          | R <sup>1</sup>                                                                                                    | R <sup>2</sup> |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| Clorpromazina   | $-(CH_2)_3N(CH_3)_2$                                                                                              | $-Cl$          |
| Triflupromazina | $-(CH_2)_3N(CH_3)_2$                                                                                              | $-CF_3$        |
| Flufenazina     | $-(CH_2)_3-N$  $N-(CH_2)_2-OH$ | $-CF_3$        |
| Tioridazina     | $-(CH_2)_2$                    | $-SCH_3$       |

FIGURA 10.16. Diversos neurolépticos derivados de la fenotiazina.

Los efectos secundarios que pueden producir son sequedad bucal, visión borrosa, estreñimiento y en los hombres con prostatismo, retención urinaria debido al bloqueo de los receptores adrenérgicos, histamínicos y muscarínicos. Además a nivel cardiovascular pueden producir hipotensión postural e hipotermia que puede ocasionar un síncope.

### Tioxantenos

Los tioxantenos provienen de la sustitución en las fenotiazinas del átomo de nitrógeno del anillo por un grupo metilideno. Como ejemplo se encuentran el *clorprotixeno* y el *flupentixol* (Figura 10.17).

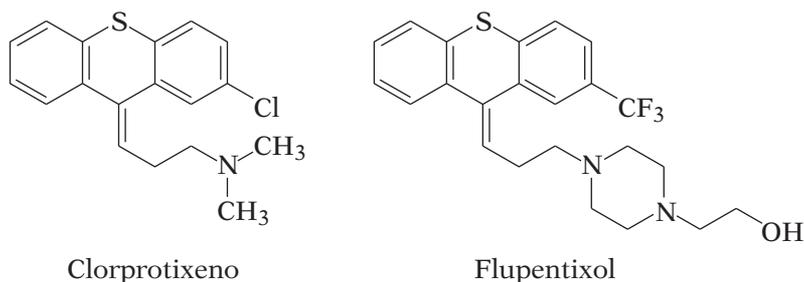


FIGURA 10.17. Neurolépticos derivados del tioxanteno.

### Dibenzodiazepinas

Las dibenzodiazepinas son compuestos tricíclicos en los que se ha sustituido el átomo de S de las fenotiazinas por N=C. La *clozapina* (Figura 10.18), prototipo de esta serie, es un fármaco antipsicótico eficaz frente a la esquizofrenia y otras psicosis que además no produce efectos secundarios extrapiramidales (alteraciones en el movimiento como en la enfermedad de Parkinson). El átomo de nitrógeno del ciclo puede ser sustituidos por otros átomos como O y S, dando lugar a las series de dibenzoxazepinas y dibenzotiazepinas, respectivamente. Como ejemplo encontramos la *loxapina* y la *clotiapina* (Figura 10.18).

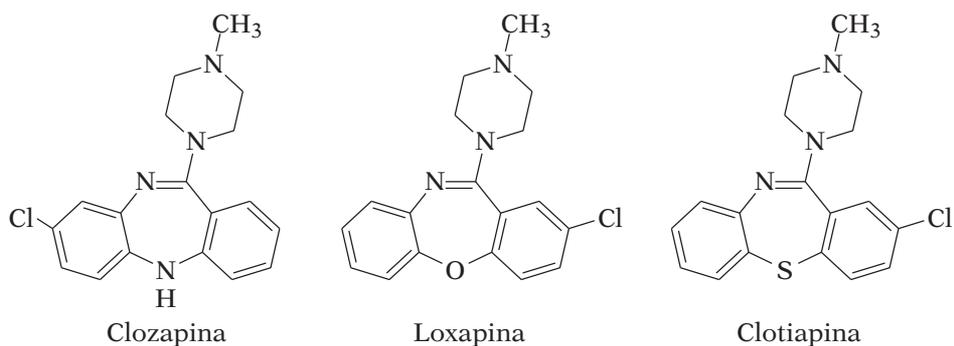


FIGURA 10.18. Neurolépticos derivados de dibenzoheteroazepinas.

### Butirofenonas

El compuesto cabeza de serie de los neurolépticos derivados de la butirofenona es el *haloperidol* (Figura 10.19). En cuanto a la relación estructura-actividad, todos los fármacos de esta familia presenta un fragmento de 4-fluorobutirofenona unido a un átomo de nitrógeno. Este átomo puede formar parte de un sistema de piperidina como en el *droperidol* y *espiroperidol* o de una piperazina como la *fluanisona*, sustituidos a su vez en posición 4 (Figura 10.19).

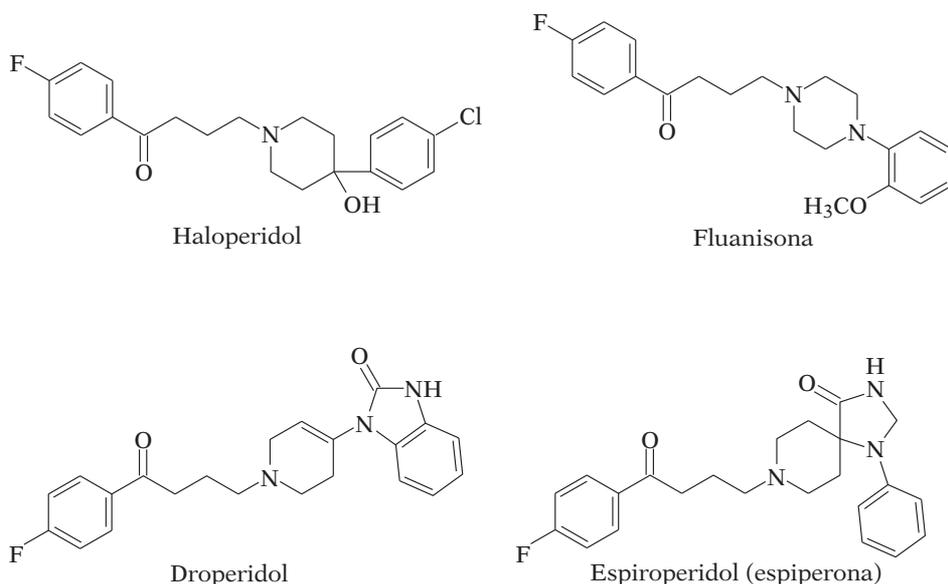


FIGURA 10.19. Fármacos neurolépticos (butirofenonas).

## Ortopramidas

Constituyen un grupo de antipsicóticos especiales que se han desarrollado a partir de la *o*-metoxiprocaïnamida (Figura 10.20), que mostró actividad antiemética además de una acción anestésica local. Esta acción antiemética se debe al bloqueo de los receptores dopaminérgicos D<sub>2</sub>. Mediante modificaciones como la introducción de un grupo cloro en posición 5, se obtuvo la *metoclopramida*, que ha tenido una mayor aplicación como consecuencia de sus acciones periféricas ya que puede producir un aumento de la motilidad gástrica y del intestino delgado (acción procinética) (Figura 10.20).

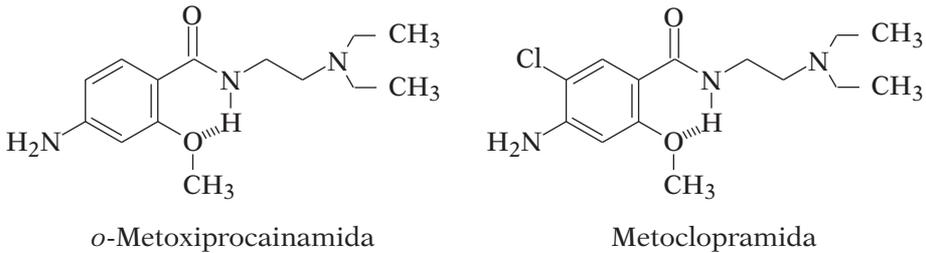


FIGURA 10.20. Ortopramidas.

## 10.4. FÁRMACOS MODULADORES DE SEROTONINA

La serotonina (5-hidroxitriptamina o 5-HT) es un neurotransmisor ampliamente distribuido en el organismo tanto en células neuronales como no neuronales. Se almacena en las vesículas presinápticas de las neuronas del SNC y a nivel periférico en el tracto gastrointestinal y en las plaquetas. Se biosintetiza a partir del triptófano por hidroxilación y posterior descarboxilación. Se metaboliza por la MAO a 5-hidroxiindolacetaldehído que posteriormente se oxida a 5-hidroxiindolacético (Figura 10.21).

Mediante diferentes técnicas se han localizado hasta siete tipos distintos de receptores serotoninérgicos. Los receptores 5-HT<sub>1</sub> (cinco subtipos), 5-HT<sub>2</sub> (tres subtipos), 5-HT<sub>4</sub>, 5-HT<sub>5</sub> (dos subtipos), 5-HT<sub>6</sub> y 5-HT<sub>7</sub> se incluyen dentro de los receptores acoplados a proteínas G. El receptor 5-HT<sub>3</sub> es un receptor asociado a un canal iónico.

La neurotransmisión serotoninérgica presenta las mismas características que las de las transmisiones adrenérgica y dopaminérgica (Figura 10.22).

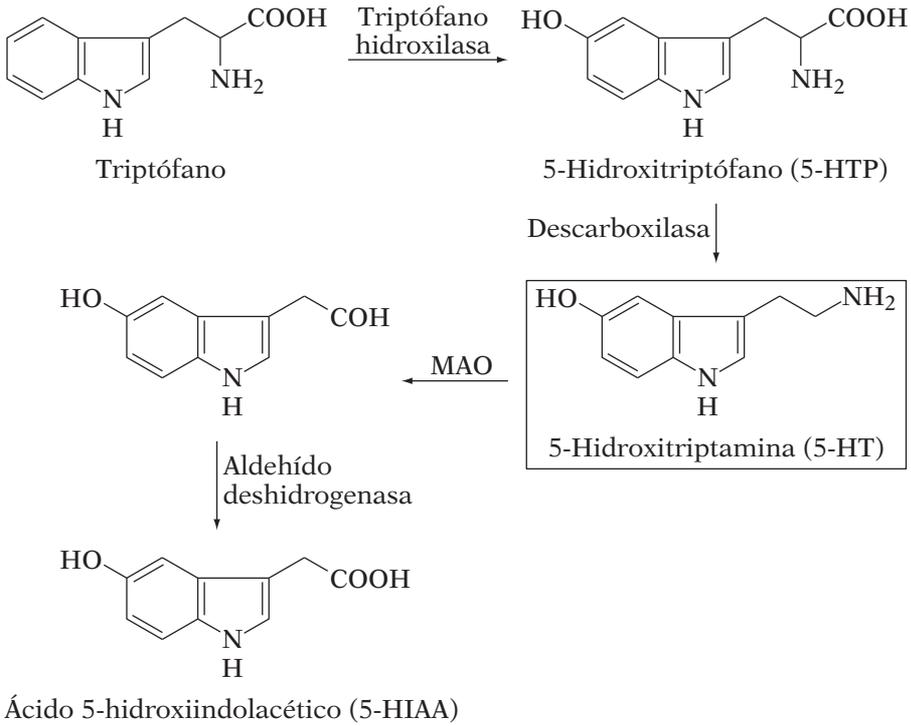


FIGURA 10.21. Biosíntesis y metabolismo de la serotonina (5-HT).

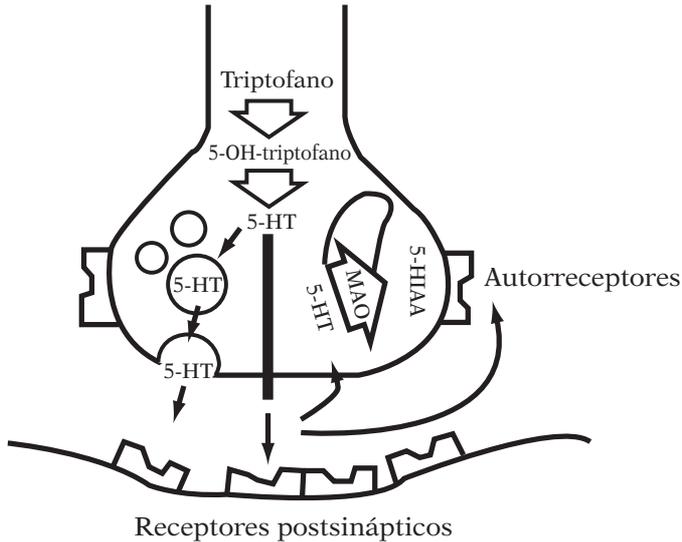


FIGURA 10.22. Esquema de una sinapsis serotoninérgica.

La serotonina presenta efectos tanto a nivel periférico como central. Está relacionada con enfermedades como la migraña y con diversos estados psicóticos. A nivel periférico tiene efectos sobre la musculatura lisa, tanto del sistema respiratorio como del sistema gastrointestinal y cardiovascular (vasodilatación e hipotensión).

Los usos terapéuticos de los fármacos que regulan los niveles de serotonina son numerosos y se utilizan en el tratamiento de la migraña, como antihipertensivos, neurolépticos, en estados depresivos y de ansiedad y como oxitócicos.

### 10.4.1. Inhibidores de la recaptación de serotonina

En la actualidad se utilizan inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina más seguros y con menos efectos secundarios. Entre ellos destacan la *fluoxetina* (Prozac®), la *paroxetina* (Seroxat®) y la *viloxazina* (Figura 10.23). La fluoxetina en forma rracémica se comercializa bajo el nombre de Prozac® pero además sus enantiómeros están en fase clínica avanzada para utilizarlos en el tratamiento de la migraña [(*S*)-fluoxetina] y la depresión [(*R*)-fluoxetina].

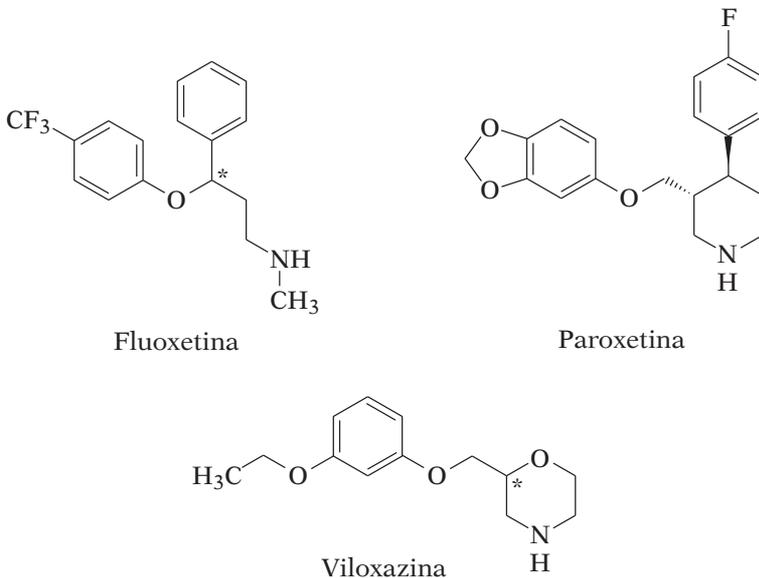


FIGURA 10.23. Antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

### 10.4.2. Agonistas de los receptores 5-HT<sub>1A</sub> y 5-HT<sub>1D</sub>

Los receptores 5-HT<sub>1A</sub> son muy abundantes en ciertas zonas del cerebro y parecen estar relacionados con los procesos de ansiedad. Fármacos como la *bupiriona* y la *ipsapiriona* (Figura 10.24) se comportan como agonistas parciales de estos receptores y se emplean como ansiolíticos. Sus principales ventajas son que no poseen los efectos hipnóticos, sedantes y anticonvulsivos de otros ansiolíticos como las benzodiazepinas, que actúan como agonistas del receptor GABA-A

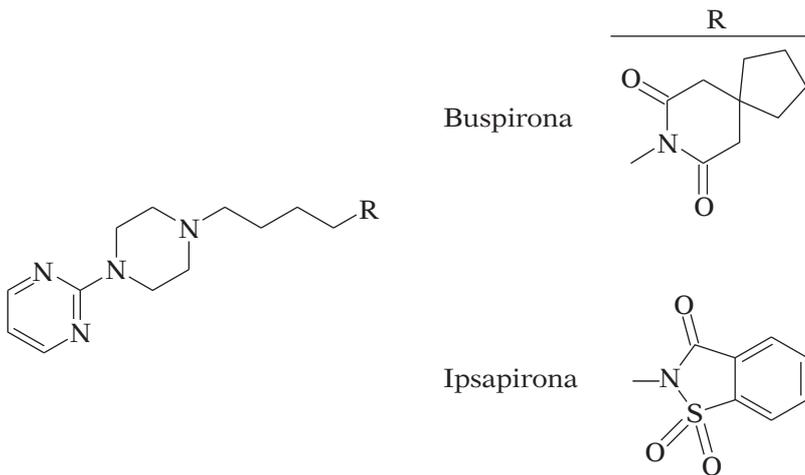
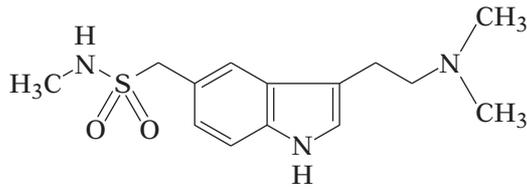
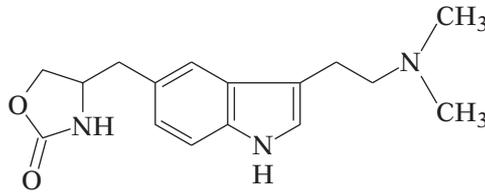


FIGURA 10.24. Ansiolíticos agonistas parciales de los receptores 5-HT<sub>1A</sub>.

La estimulación de los receptores 5-HT<sub>1D</sub> produce una vasoconstricción selectiva de los vasos sanguíneos del SNC. De ahí, la aplicación de los agonistas 5-HT<sub>1D</sub> en el tratamiento de la migraña, ya que los síntomas que presentan parece que son consecuencia de la vasodilatación producida por la serotonina a nivel central. La migraña es un tipo de cefalea, que se caracteriza por un dolor localizado normalmente hemicraneal además de otros síntomas asociados como náuseas, vómitos, fotofobia, etc. Está provocada por una inflamación de los vasos craneales como consecuencia de alteraciones neurovasculares. El primer agonista serotoninérgico utilizado fue el *sumatriptán* y posteriormente por modificaciones estructurales surgieron otros como el *zolmitriptán*, con menos efectos secundarios (Figura 10.25).



Sumatriptán

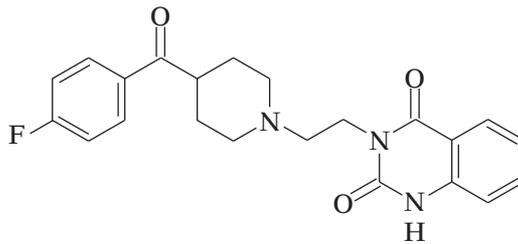


Zolmitriptán

FIGURA 10.25. Agonistas 5-HT<sub>1D</sub>. Triptanes.

### 10.4.3. Antagonistas de los receptores 5-HT<sub>2</sub> y 5-HT<sub>3</sub>

Los antagonistas 5-HT<sub>2</sub> forman un grupo de compuestos muy diversos. Entre ellos se encuentran butirofenonas neurolepticas como la espiperona y droperidol (Figura 10.19) que son antagonistas sobre los receptores setotoninérgicos 5-HT<sub>2</sub> y los dopaminérgicos D<sub>2</sub>. Existe otra serie de antagonistas 5-HT<sub>2</sub> selectivos cuyo prototipo es la *ketanserina* y que tiene interés como ansiolítico (Figura 10.26).



Ketanserina

FIGURA 10.26. Antagonista 5-HT<sub>2</sub> selectivo.

Los fármacos antagonistas 5-HT<sub>3</sub> se emplean principalmente como antieméticos, como prevención de las náuseas y vómitos provocados por algunos quimioterápicos. Mediante la combinación de distintas partes de la metoclopramida (ortopramida) y la cocaína y modificaciones molecu-

lares se obtuvo el MDL 72222 que presenta una potencia antiemética muy superior a la metoclopramida. A partir de éste se obtuvieron otros antieméticos muy potentes como el *granisetron*, *tropisetron* y *ondansetron*, denominados genéricamente setrones (Figura 10.27).

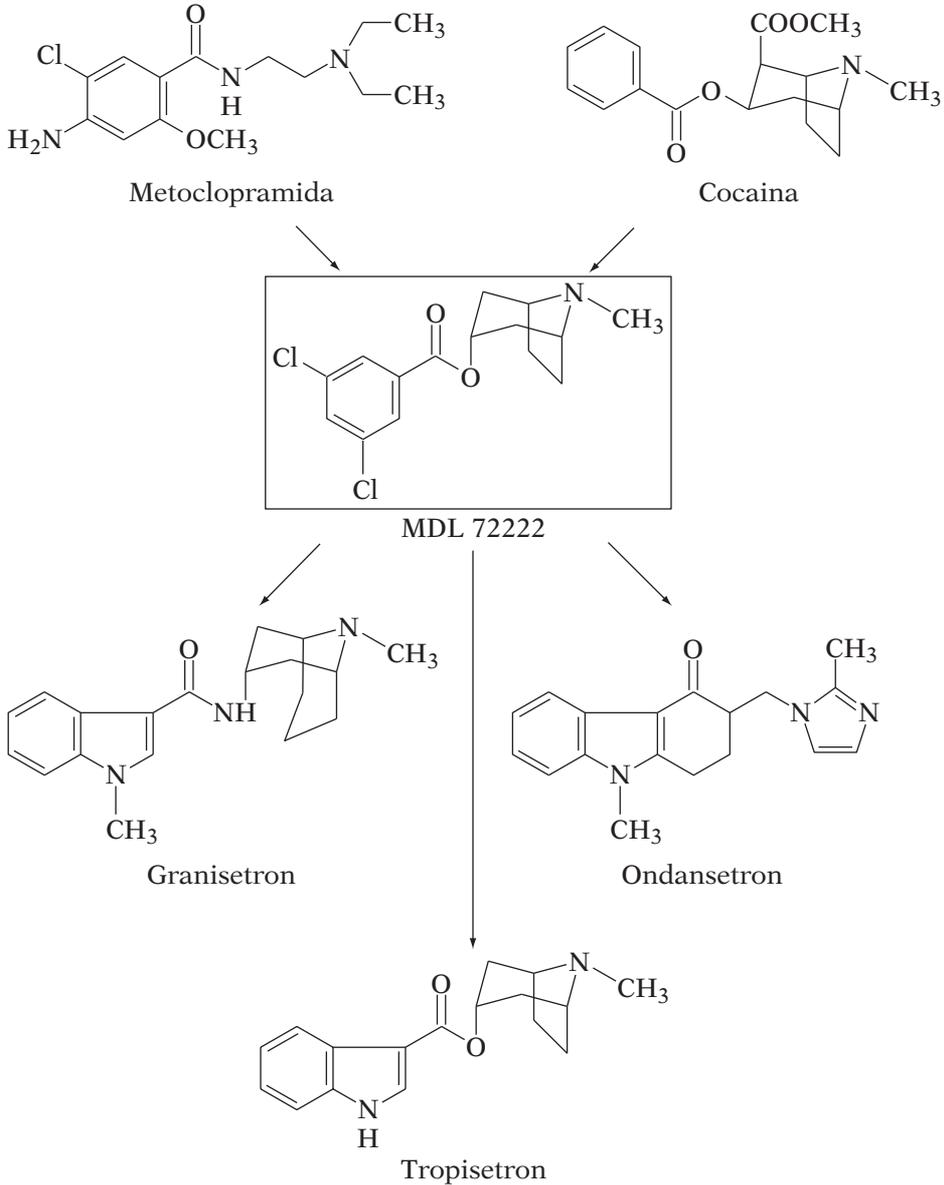


FIGURA 10.27. Antagonistas 5-HT<sub>3</sub> usados como antieméticos. Setrones.



## Tema 11

# FÁRMACOS QUE ACTÚAN SOBRE RECEPTORES DE ACETILCOLINA

### ESQUEMA DE CONTENIDOS

- 11.1. Introducción. Neurotransmisores
- 11.2. Sinapsis colinérgica
- 11.3. Receptores colinérgicos
  - 11.3.1. Interacciones entre la acetilcolina y sus receptores
  - 11.3.2. Receptores nicotínicos
  - 11.3.3. Receptores muscarínicos
- 11.4. Agonistas muscarínicos
- 11.5. Agonistas nicotínicos
- 11.6. Antagonistas muscarínicos
- 11.7. Antagonistas nicotínicos



## 11.1. INTRODUCCIÓN. NEUROTRANSMISORES

La sinapsis es un hecho comunicativo entre dos fibras nerviosas en los ganglios o entre una fibra nerviosa y un órgano efector. Dicha comunicación sólo puede llevarse a cabo mediante la liberación de un mensajero químico o *neurotransmisor*. Tras la llegada de un impulso nervioso, el neurotransmisor se libera, atraviesa la sinapsis y se une a los receptores postsinápticos dando lugar a la respuesta bioquímica (Figura 11.1).

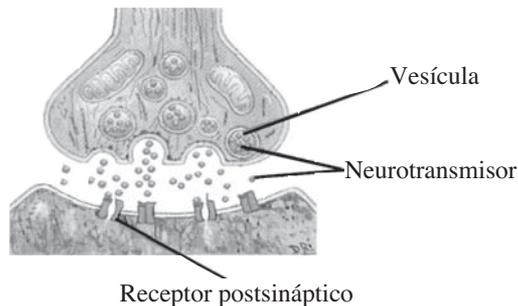


FIGURA 11.1. Funcionamiento de la sinapsis.

Un mismo neurotransmisor puede tener afinidad por distintos subtipos de receptores, lo que dará lugar a distintas respuestas bioquímicas o fisiológicas. En general, los procesos bioquímicos asociados a la interacción de un neurotransmisor con sus receptores suelen estar relacionados con la apertura o cierre de canales iónicos o con la activación de enzimas de membrana.

Los neurotransmisores suelen ser moléculas sencillas con elevada flexibilidad conformacional, lo que hace posible la interacción con distintos subtipos de receptores por medio de las distintas conformaciones que pueden adoptar. En la figura 11.2 se muestran algunos de los neurotransmisores más importantes por haber servido de referencia para el diseño de fármacos efectivos para el control de la transmisión nerviosa.

Algunos de ellos, como la acetilcolina, glicina, ácido glutámico, ácido aspártico, y ácido  $\gamma$ -aminobutírico tienen una actividad biológica directa aumentando la conductancia a ciertos iones por adherencia a canales iónicos activados en la membrana postsináptica. Otros neurotransmisores (Tema 10), como la noradrenalina, dopamina y serotonina, no tienen actividad directa pero actúan indirectamente vía sistemas de segundo mensajero para causar la respuesta postsináptica.

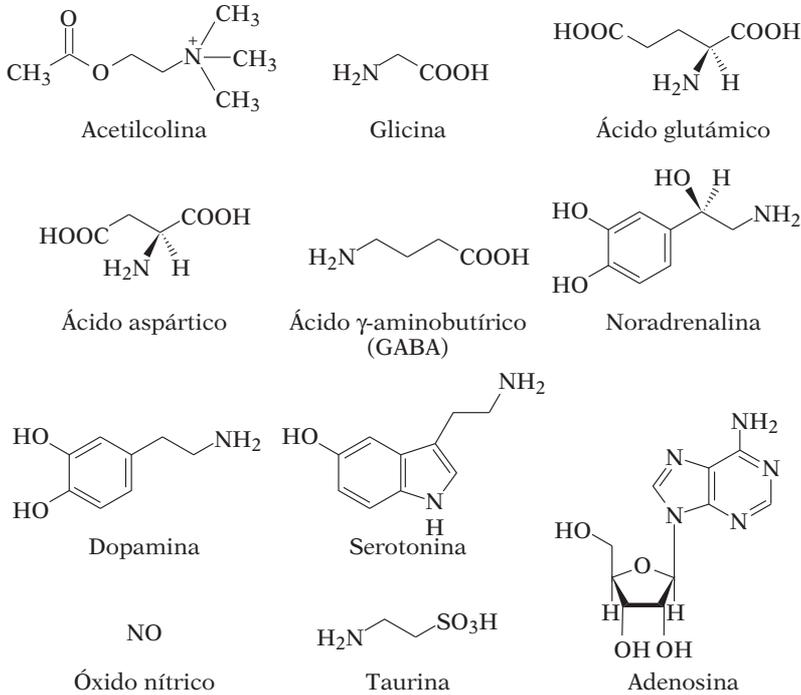


FIGURA 11.2. Estructura de algunos neurotransmisores.

Debido al papel fisiológico tan importante que tienen los neurotransmisores, el diseño de fármacos relacionados con éstos está orientado hacia la obtención de compuestos selectivos, tanto agonistas como antagonistas, de los distintos subtipos de receptores, que puedan ser utilizados con fines terapéuticos.

## 11.2. SINAPSIS COLINÉRGICA

Las sinapsis en las que interviene la acetilcolina (AcCo) son las más abundantes del organismo. Este neurotransmisor desempeña un papel

importante tanto en el sistema nervioso central (SNC) como en el sistema nervioso autónomo (SNA). Además, está demostrado que es el mediador en la sinapsis entre los nervios eferentes y la musculatura voluntaria (músculo esquelético).

El SNA gobierna la actividad visceral del organismo (músculo liso y cardíaco, glándulas sudoríparas, sistema digestivo...) y en él pueden distinguirse dos sistemas en función de la naturaleza de los neurotransmisores implicados en cada uno de ellos. Así, en el *sistema parasimpático* el neurotransmisor es la acetilcolina, tanto en los ganglios como en las células eferentes. Por el contrario, en el *sistema simpático* intervienen dos neurotransmisores diferentes: la acetilcolina en los ganglios del sistema nervioso autónomo y la noradrenalina en las células eferentes.

De modo general, la estimulación del sistema parasimpático (descarga colinérgica) conduce a un estado en el que predominan las funciones vegetativas, como bradicardia, miosis, aumento de las secreciones y vasodilatación periférica, entre otras. Sin embargo, la estimulación del sistema simpático (descarga adrenérgica) conduce a un estado de alerta caracterizado por taquicardia, hipertensión, midriasis e hiperglucemia.

Las sinapsis mediadas por acetilcolina responden al esquema general indicado en la figura 11.3:

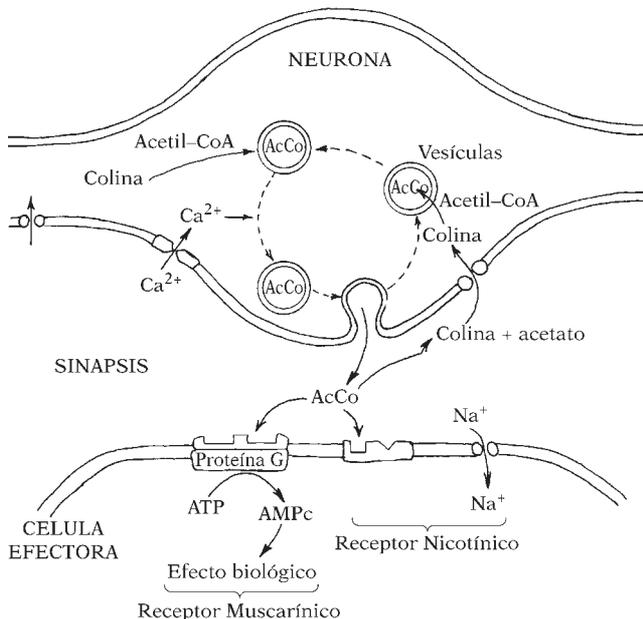
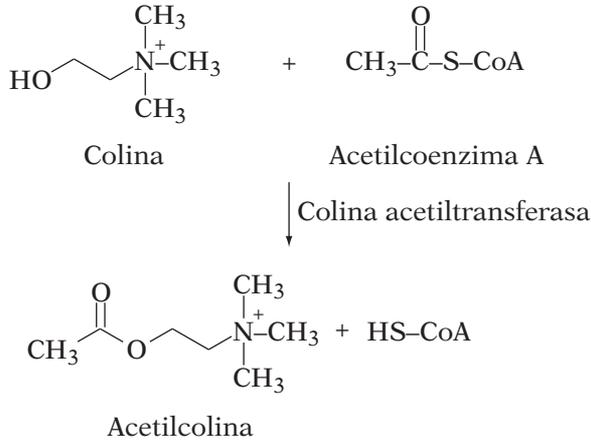


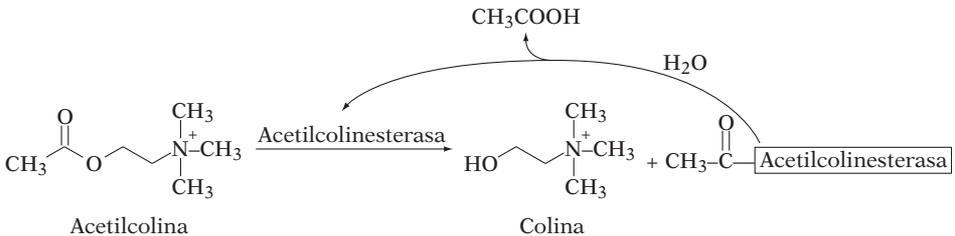
FIGURA 11.3. Esquema de la sinapsis colinérgica.

La biosíntesis tiene lugar en las neuronas colinérgicas por acetilación de la colina con acetilcoenzima A, proceso catalizado por la enzima colina acetiltransferasa:



La acetilcolina biosintetizada se almacena en las vesículas presinápticas y se libera a la llegada de un impulso nervioso que provoca la apertura de canales de calcio, dando lugar a la entrada de iones  $\text{Ca}^{2+}$  y a la exocitosis de las vesículas.

A continuación, la acetilcolina liberada se une a los receptores específicos desencadenando los efectos biológicos asociados a la activación de los mismos. Después del efecto, la acetilcolina se destruye rápidamente por la enzima acetilcolinesterasa, que cataliza su hidrólisis a colina y ácido acético:



Por último, la colina activa un sistema de transporte con consumo de ATP, destinado a su recaptación hacia la neurona presináptica, donde será de nuevo acetilada.

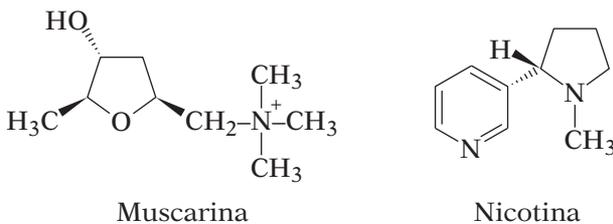
### 11.3. RECEPTORES COLINÉRGICOS

Cualquiera de los pasos que tiene lugar en la sinapsis colinérgica (ver Figura 11.3), es susceptible de modificación mediante el empleo de fármacos apropiados. Sin embargo, los fármacos más estudiados son aquellos que se unen a los receptores colinérgicos y a la acetilcolinesterasa (colinérgicos indirectos).

No todos los receptores colinérgicos son iguales ya que existen sustancias que sólo presentan una parte de las múltiples acciones de la acetilcolina. Así, el alcaloide del tabaco (*Nicotiana tabacum*) *nicotina* actúa únicamente como mimético de la acetilcolina en las uniones neuromusculares voluntarias y en los ganglios del SNA (simpático y parasimpático). La *respuesta nicotínica* consiste en un aumento del tono muscular que puede llevar a convulsiones y muerte por asfixia.

Sin embargo, el alcaloide de la amanita (*Amanita muscaria*) *muscarina* actúa exclusivamente reemplazando a la acetilcolina en los receptores del músculo liso y cardíaco originando inhibición cardíaca, vasodilatación, contracción pupilar, aumento de secreciones, etc. Estos efectos se han denominado muscarínicos para distinguirlos de los nicotínicos; la acetilcolina presenta ambos a la vez.

Así pues, los receptores colinérgicos se clasifican en *muscarínicos* y *nicotínicos* atendiendo a la capacidad mostrada por los alcaloides *muscarina* y *nicotina* para reproducir parte de las acciones atribuibles a la acetilcolina.



#### 11.3.1. Interacciones entre la acetilcolina y sus receptores

Aunque la acetilcolina es el neurotransmisor natural del sistema colinérgico, su aplicación terapéutica es de muy escaso valor debido a su alta inestabilidad en disolución. Su función éster (-CO-O-) se hidroliza rápidamente en el medio ácido del estómago lo que le hace inactiva por vía

oral. También, en la sangre puede hidrolizarse por acción de las esterasas plasmáticas, en particular, por la acetilcolinesterasa, lo que implica una vida media muy corta tras su administración parenteral. Además, su acción no es selectiva ya que puede interactuar con los diversos subtipos de receptores.

La acetilcolina es una molécula flexible que puede adoptar distintas conformaciones (ver Tema 5). Los estudios tanto teóricos, de difracción de rayos X como de resonancia magnética nuclear en disolución indican que la conformación más estable es la *sinclinal* o *gauche* y no la *antiperiplanar* que es la cabría esperar si se tienen en cuenta sólo las interacciones de tipo estérico. La mayor estabilidad de la conformación *sinclinal* se debe a la interacción intramolecular de tipo electrostático entre el átomo de nitrógeno cuaternario y el átomo de oxígeno del grupo carbonilo (Figura 11.4).

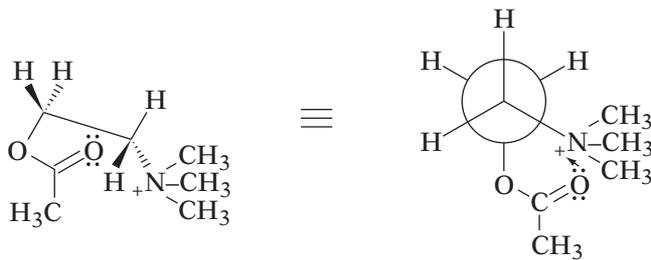
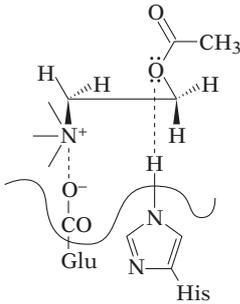


FIGURA 11.4. Conformación más estable de la acetilcolina.

No obstante, la conformación activa, es decir, la que interviene en el complejo fármaco-receptor, no tiene porque ser la más estable. Ya se vio en el tema 5 que los resultados del estudio con análogos rígidos de la acetilcolina (*cis*- y *trans*-decalínicos y *cis*- y *trans*-ciclopropánicos) parecen indicar que la acetilcolina se fija al receptor muscarínico en la conformación anticlinal y al receptor nicotínico en la conformación eclipsada. También se ha sugerido que la interacción con el receptor se produce a través de un enlace de hidrógeno entre el éster de la acetilcolina y el grupo NH del imidazol de un residuo de histidina y mediante una interacción de tipo iónico entre el nitrógeno positivo y un residuo de glutámico.

Tradicionalmente, se ha propuesto que el enlace de hidrógeno entre el grupo éster y el imidazol se produce con el oxígeno del «lado metílico» en el caso del receptor muscarínico y con el oxígeno del «lado carbonílico» con el receptor nicotínico (Figura 11.5).

## a) Receptor muscarínico



## b) Receptor nicotínico

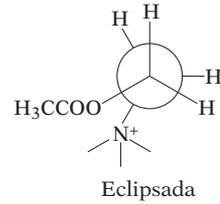
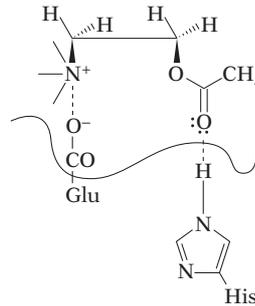
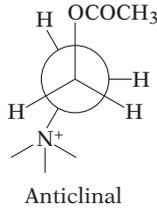


FIGURA 11.5. Propuestas de interacción entre la AcCo y los receptores muscarínicos (a) y nicotínicos (b).

### 11.3.2. Receptores nicotínicos

Los receptores nicotínicos se han conseguido aislar y purificar a partir de los órganos eléctricos de ciertos peces conocidos como rayas eléctricas, pudiéndose comprobar su naturaleza proteica.

En el caso del receptor nicotínico, uno de los más estudiados y quizá el mejor conocido hasta ahora, se sabe que el canal a través del cual pasa el sodio es parte integral del receptor. Aquí, la acetilcolina (ligando endógeno) o un fármaco agonista, al activar al receptor, produce un cambio en su estructura (cambio conformacional), o sea, una alteración tal en su forma que permite que se abra el canal y pase el sodio al interior de la célula. Esto desencadena respuestas como la contracción del músculo. El receptor está formado por cinco subunidades: dos  $\alpha$ , a las que se une el ligando para activarlo, y tres más llamadas  $\beta$ ,  $\gamma$  y  $\delta$  (Figura 11.6). Estas subunidades se encuentran agrupadas formando una roseta con una depresión central que corresponde al canal. Es muy interesante que cada una de estas subunidades esté formada por una cadena amino terminal extracelular, cuatro segmentos transmembranales (llamados M1, M2, M3 y M4) unidos por asas intra y extracelulares, y una cadena extracelular carboxilo terminal. Aparentemente los segmentos transmembranales M2 de las cinco subunidades se encuentran en estrecha cercanía y son los que constituyen propiamente el canal. La especificidad para el paso de un ion y no de otros, depende aparentemente de los aminoácidos que constituyen este canal, pues cambiándolos por mutagénesis dirigida se ha logrado perturbar la selectividad iónica; en otras palabras, estas modificaciones pueden hacer que el receptor al activarse deje pasar un ion con carga negativa en lugar de uno con carga positiva.

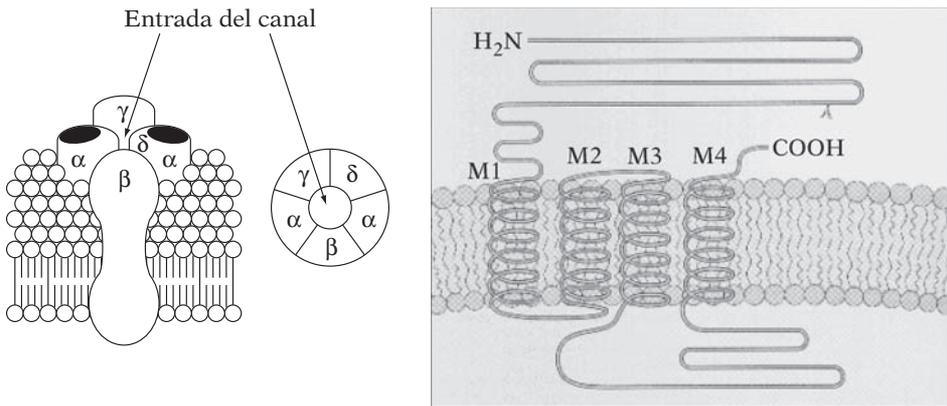


FIGURA 11.6. Estructura del receptor nicotínico (izquierda) y de cada una de sus subunidades (derecha).

Estudios farmacológicos han demostrado la existencia de dos subtipos de receptores nicotínicos que se diferencian tanto por su localización anatómica,  $N_M$  (placa motriz) y  $N_N$  (SNC y ganglios vegetativos), como por los requerimientos estructurales de los antagonistas.

### 11.3.3. Receptores muscarínicos

Dado que la respuesta muscarínica es más lenta que la nicotínica y sus efectos más duraderos se supone que entre la actuación del neurotransmisor y la respuesta celular deben interponerse fenómenos bioquímicos. En todos los casos parece que existe la evidencia de que los receptores muscarínicos son una familia de receptores glicoproteicos que se encuentran acoplados a proteínas G, cuya estimulación desencadena la síntesis de segundos mensajeros, responsables, en última instancia, de las respuestas bioquímicas asociadas a la actividad muscarínica de la acetilcolina.

Basándose en datos farmacológicos y bioquímicos se han caracterizado, al menos, tres subtipos designados como  $M_1$ ,  $M_2$  y  $M_3$ . Los receptores  $M_1$  son de localización presináptica y se encuentran situados en las neuronas ganglionares del sistema vegetativo; en el SNC desempeñan un papel importante en los procesos de aprendizaje y la memoria. Los receptores  $M_2$  se localizan en la aurícula y en el tejido conductor del corazón. Su estimulación produce la disminución de la frecuencia cardiaca y de la fuerza del corazón. Los receptores  $M_3$  se encuentran en las glándulas exocrinas y en el músculo liso; al estimularse se contrae éste y se incrementan las secreciones de las glándulas salivares, lagrimales, bronquiales, gástricas y pancreáticas.

## 11.4. AGONISTAS MUSCARÍNICOS

Una gran parte de las aplicaciones terapéuticas de los agonistas muscarínicos se deben a su acción sobre los receptores  $M_2$ . Son útiles en el tratamiento del glaucoma, en la activación de los tractos gastrointestinales y urinario después de una intervención quirúrgica debido a los trastornos asociados a la utilización de anestésicos generales. Además, también se emplean para el tratamiento de las arritmias cardíacas que requieren disminuir la actividad muscular y la velocidad del corazón. Los agonistas muscarínicos que actúan sobre los receptores  $M_1$  se han ensayado para combatir la enfermedad de Alzheimer debido a que en los enfermos se produce una pérdida de neuronas colinérgicas y un descenso muy significativo de la actividad de la colina acetiltransferasa en varias regiones cerebrales; pero su uso está limitado por producir náuseas, diarrea, braquicardia, hipotensión, etc.

Debido a las limitaciones asociadas al uso de la acetilcolina como agente muscarínico se han llevado a cabo estudios de determinados análogos que resultan de algún tipo de modificación molecular de la acetilcolina. Así, la introducción de un grupo metilo en posición  $\beta$  respecto al átomo de nitrógeno conduce a la *metacolina* (Figura 11.7) que posee una marcada selectividad muscarínica y es más resistente a la hidrólisis. Hay que indicar que la actividad reside en el enantiómero *S*, cuya configuración absoluta es la misma que presenta el carbono 5 de la muscarina.

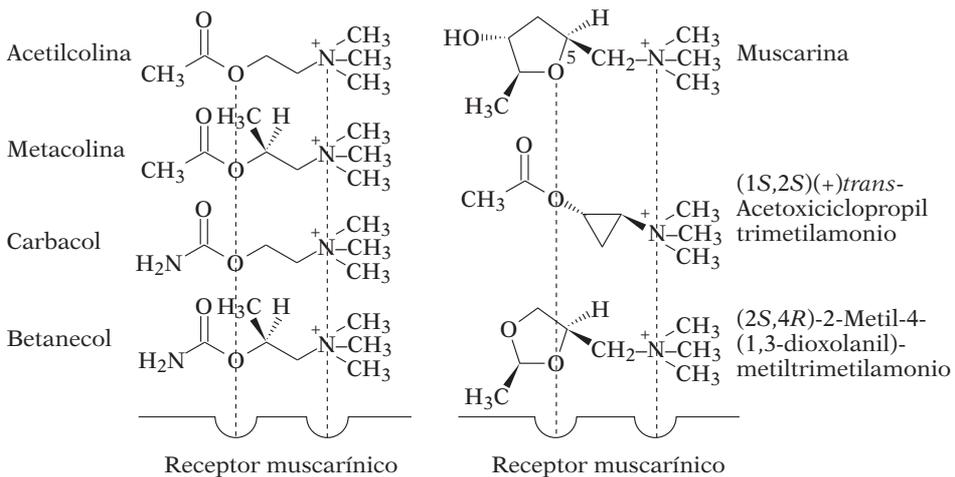


FIGURA 11.7. Agonistas muscarínicos análogos de la acetilcolina e interacciones con un receptor muscarínico.

Otra modificación molecular de la acetilcolina que da lugar a un análogo cuya velocidad de hidrólisis es mucho menor consiste en cambiar la función aciloxi ( $\text{H}_3\text{C-CO-O}$ ) por la función carbamato ( $\text{H}_2\text{N-CO-O}$ ). Así, el *carbacol* (carbamato de colina) se utiliza en el tratamiento del glaucoma y el *betanecol* (carbamato de  $\beta$ -metilcolina) se emplea por vía oral en casos de atonía postoperatoria gastrointestinal y urinaria.

Entre los análogos cíclicos naturales de la AcCo se encuentran el (1S, 2S)(+)*trans*-acetoxiciclopropiltrimetilamonio (muy potente) y la muscarina, alcaloide muy tóxico por lo que no tiene aplicación terapéutica. Un análogo cíclico sintético con una actividad comparable a la de la AcCo es el (2S,4R)-2-metil-4-(1,3-dioxolanil)metiltrimetilamonio.

También existen agonistas muscarínicos derivados de modelos diferentes al de la acetilcolina. Por ejemplo, la *pilocarpina* es un alcaloide del arbusto *Pilocarpus jaborandi* que encuentra aplicación en oftalmología para el tratamiento del glaucoma. Como se observa en la figura 11.8 su actividad se debe a la presencia de grupos funcionales (a pH fisiológico el anillo de imidazol se encuentra protonado) capaces de interactuar con los receptores muscarínicos de forma análoga a la acetilcolina.

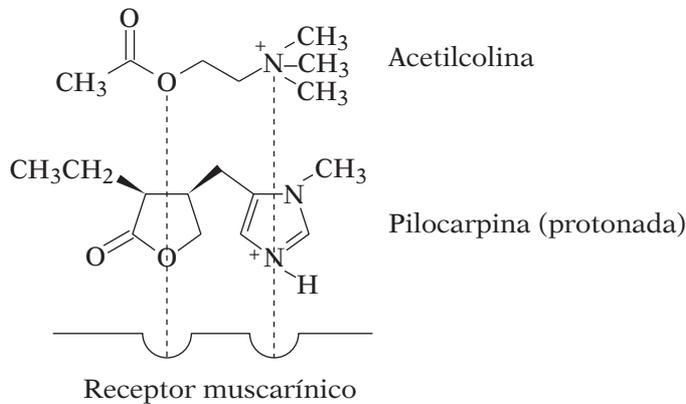


FIGURA 11.8. Interacciones de la pilocarpina y de la acetilcolina con un receptor muscarínico.

En la búsqueda de agentes muscarínicos  $M_1$  selectivos del SNC, para su empleo en pacientes con demencia presenil y enfermedad de Alzheimer, se han encontrado algunos que han dado buenos resultados (Figura 11.9). En este contexto se halla la *arecolina* (alcaloide de la nuez de areca) que tiene el inconveniente de que sus efectos son cortos (por la fácil hidrólisis del grupo éster) y además posee efectos secundarios derivados de la activación

de los receptores  $M_2$  centrales y periféricos. El reemplazamiento del grupo éster por el bioisótero derivado de 3-metoxiisoxazol (resistente a la hidrólisis) origina el THPO que además es más selectivo que la arecolina hacia los receptores  $M_1$ . En la figura 11.9 también se muestran otros bioisóteros que son potencialmente útiles en la enfermedad de Alzheimer.

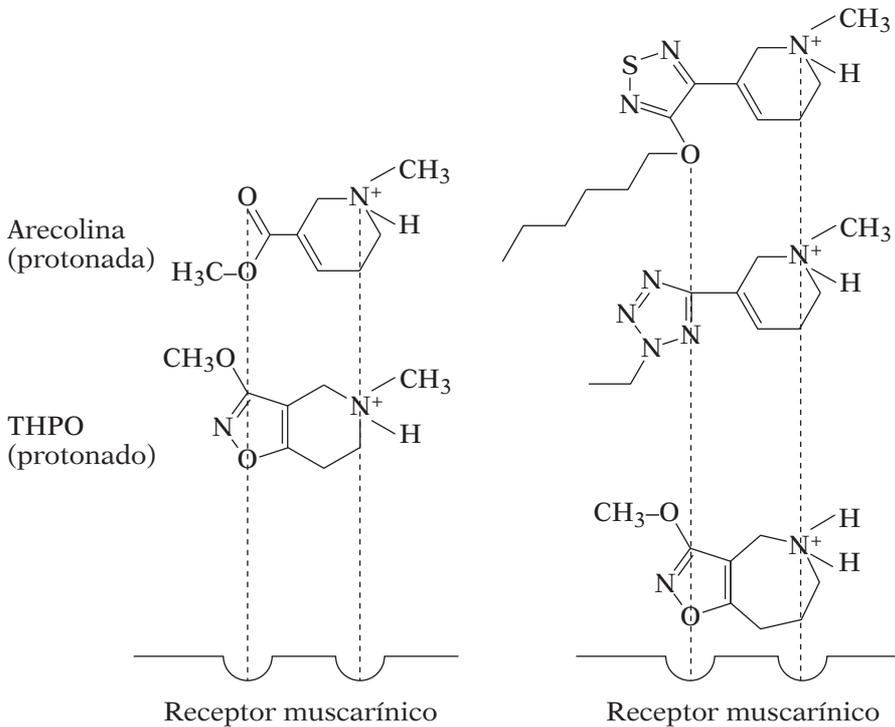


FIGURA 11.9. Agonistas muscarínicos  $M_1$  selectivos del SNC.

## 11.5. AGONISTAS NICOTÍNICOS

Los agonistas nicotínicos pueden emplearse para el tratamiento de la miastenia grave, una enfermedad autoinmunitaria en la que el organismo produce anticuerpos contra sus propios receptores de acetilcolina.

Entre los agonistas nicotínicos (Figura 11.10) se encuentran: algunos ésteres de colina como aquellos que provienen de ácidos carboxílicos de cadena larga y diversos ésteres benzoicos con sustituyentes dadores de electrones que son tan potentes o más que la  $\text{AcCo}$ ; ciertas cetonas agonistas de los receptores neuromusculares como el pentilderivado cuya ac-

tividad en los ganglios es mayor que la de la AcCo; y agonistas cíclicos como la nicotina, *muscarona* (más potente que la AcCo) y *metilyoduros de la arecolona* e *isoarecolona*.

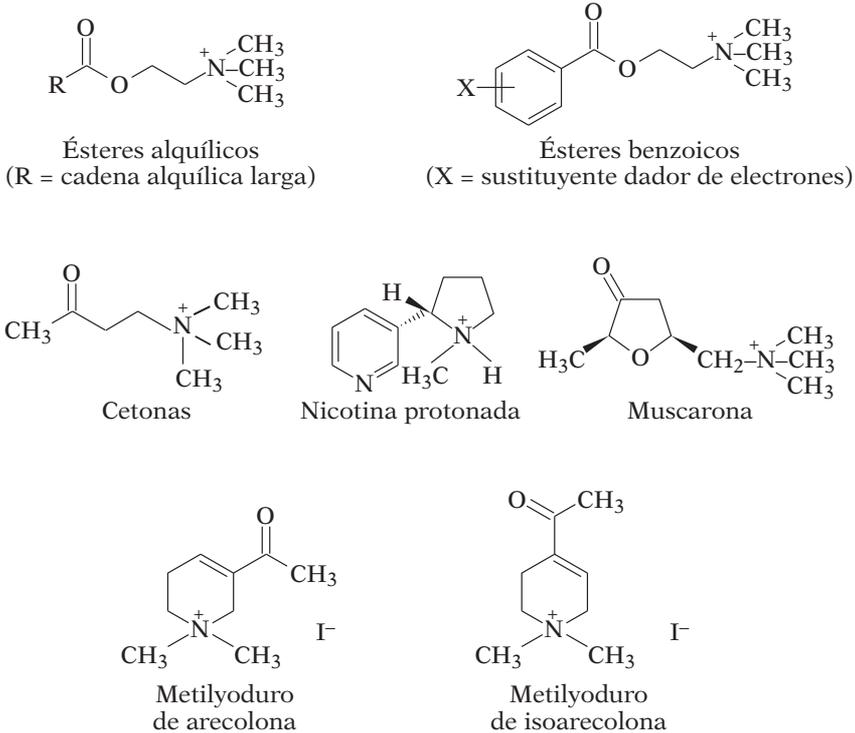


FIGURA 11.10. Agonistas de receptores nicotínicos.

## 11.6. ANTAGONISTAS MUSCARÍNICOS

Los antagonistas muscarínicos responden al perfil típico de los antagonistas competitivos puesto que dan lugar a la estabilización de una conformación no productiva del receptor por acción directa sobre el lugar de unión del ligando natural. Así pues, al impedir la unión de la acetilcolina sobre sus receptores, su aplicación terapéutica consiste en aprovechar los efectos derivados del bloqueo del sistema parasimpático.

Los antagonistas muscarínicos reducen las secreciones gástrica y salival, y relajan el músculo liso, por lo que pueden ser útiles como broncodilatadores, para reducir la motilidad de los tractos gastrointestinal y urinario, y para dilatar la pupila. Por ello, se utilizan en las exploraciones

oftalmológicas; como broncodilatadores y antiasmáticos; como antiespasmódicos en diarreas, colicos biliares y renales (junto con analgésicos); para el tratamiento de la incontinencia urinaria y como medicación para la bradicardia. Su acción anticolinérgica a nivel del SNC demuestra su utilidad en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

Los primeros compuestos que mostraron actividad antimuscarínica fueron la *atropina* y *atropina*, formas racémicas de la *hiosciamina* y *escopolamina*, respectivamente. Son alcaloides que, en grandes dosis, son alucinógenos y se aíslan a partir de ciertas especies vegetales de la familia de las solanáceas. El núcleo fundamental de estas estructuras es el tropano (*N*-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octano) (Figura 11.11).

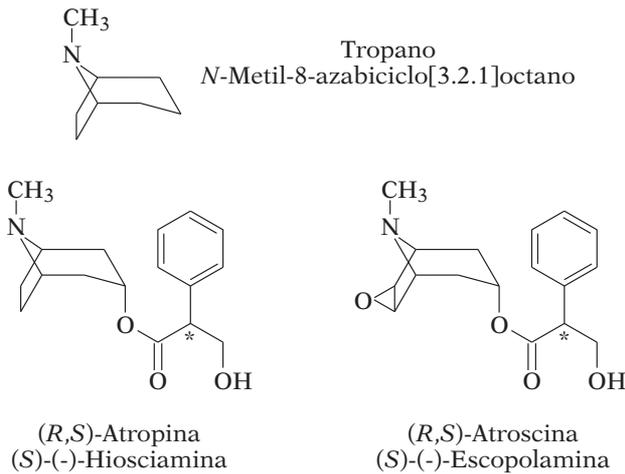
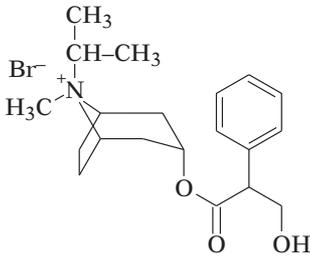


FIGURA 11.11. Antagonistas muscarínicos derivados del tropano.

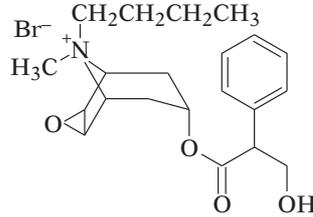
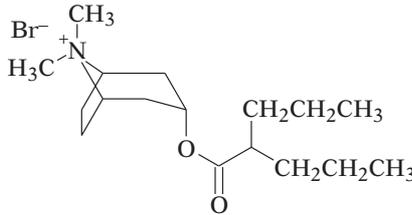
La atropina se obtiene de las hojas de *Atropa Belladonna*, cuyo calificativo «belladona» proviene de su utilización, durante algún tiempo, como cosmético por las mujeres italianas debido a la dilatación pupilar que producía. La forma natural es el enantiómero (*S*)-(-)-hiosciamina pero, debido a la facilidad de racemización, en el proceso de extracción del alcaloide se obtiene la mezcla racémica (atropina).

Con el fin de eliminar las acciones centrales de estos alcaloides y, de este modo, reforzar la acción antiespasmódica periférica, se han descrito diversos análogos semisintéticos cuya característica común consiste en la cuaternización del átomo de nitrógeno (sales de amonio). Estos derivados (Figura 11.12) se usan principalmente en el tratamiento de úlceras gastrointestinales (asociados a antiácidos para prolongar su acción), así

como en todos aquellos trastornos que requieran la relajación del músculo liso. Por ejemplo, la *buscapina* se administra, junto con analgésicos tipo metamizol, para tratar los dolores cólicos o postoperatorios y el *bromuro de ipratropio* como antiasmático (broncodilatador).



Bromuro de ipratropio

Butilbromuro de escopolamina  
(Buscapina)

Metilbromuro de anisotropina

FIGURA 11.12. Antagonistas muscarínicos semisintéticos derivados del tropano.

La atropina y sus análogos se asemejan a la acetilcolina en que poseen un nitrógeno cargado (cuando se protonan) y un grupo éster. Esta relación estructural se muestra en la figura 11.13. La diferencia más significativa es el mayor volumen de la atropina, especialmente en la parte aromática, lo que hace pensar en la existencia de zonas de unión de naturaleza hidrofóbica próximas al punto de unión del grupo éster. Por otra parte, no parece que la estructura del tropano sea esencial para la acción antimuscarínica.

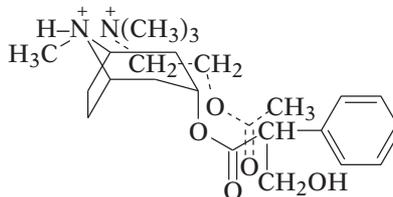


FIGURA 11.13. Relación estructural entre la acetilcolina y la atropina protonada.

En el estudio de fármacos de síntesis con acción antimuscarínica se observó que en estos alcaloides eran posibles amplias modificaciones estructurales. Así, el nitrógeno puede ser de una amina terciaria protonada (compuestos con acción central y periférica) o de una sal de amonio cuaternaria (compuestos con acción central); los grupos alquilo sobre el átomo de nitrógeno pueden ser voluminosos (a diferencia de los agonistas) e incorporan en las proximidades del grupo éster un sustituyente de elevado tamaño y lipofilia, como se había puesto de manifiesto en los alcaloides relacionados con la atropina. Además, el grupo éster puede ser sustituido por el grupo OH o CONH<sub>2</sub> que también son capaces de formar enlaces de hidrógeno con el receptor. Esta última modificación estructural hace posible la clasificación de los antagonistas muscarínicos en ésteres de aminoalquilo (Figura 11.14), aminopropanoles (Figura 11.15) y aminoamidas (Figura 11.16).

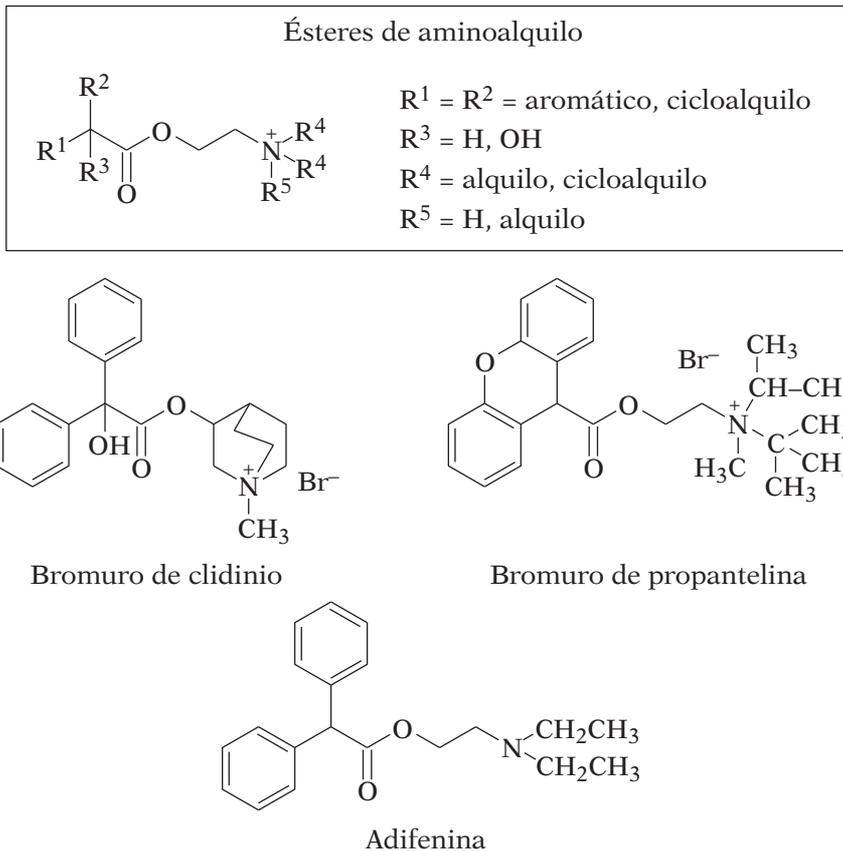


FIGURA 11.14. Algunos ésteres de aminoalquilo con acción antimuscarínica.

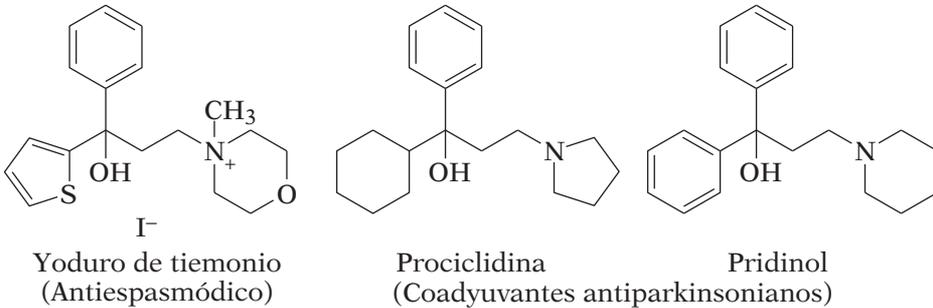
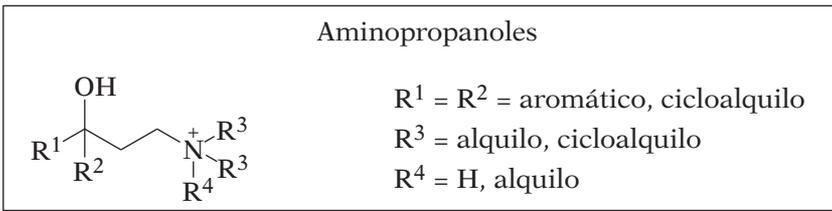


FIGURA 11.15. Algunos aminopropanoles con acción antimuscarínica.

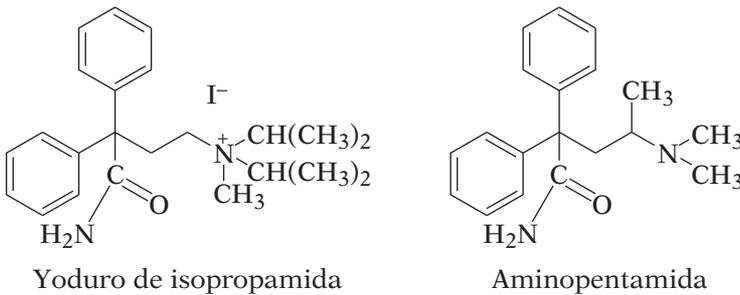
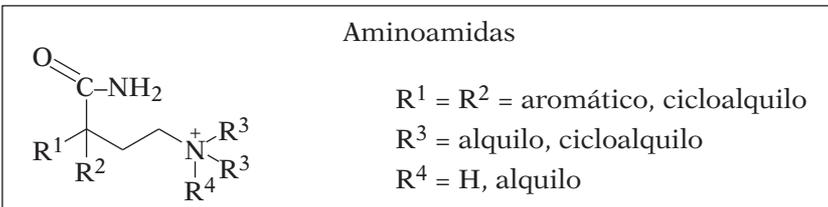


FIGURA 11.16. Algunas aminoamidas con acción antimuscarínica.

Por último, también se han diseñado otros antimuscarínicos que poseen, respecto de los anteriormente mencionados, alguna modificación estructural y que han dado buenos resultados para el tratamiento de la incontinencia urinaria (Figura 11.17).

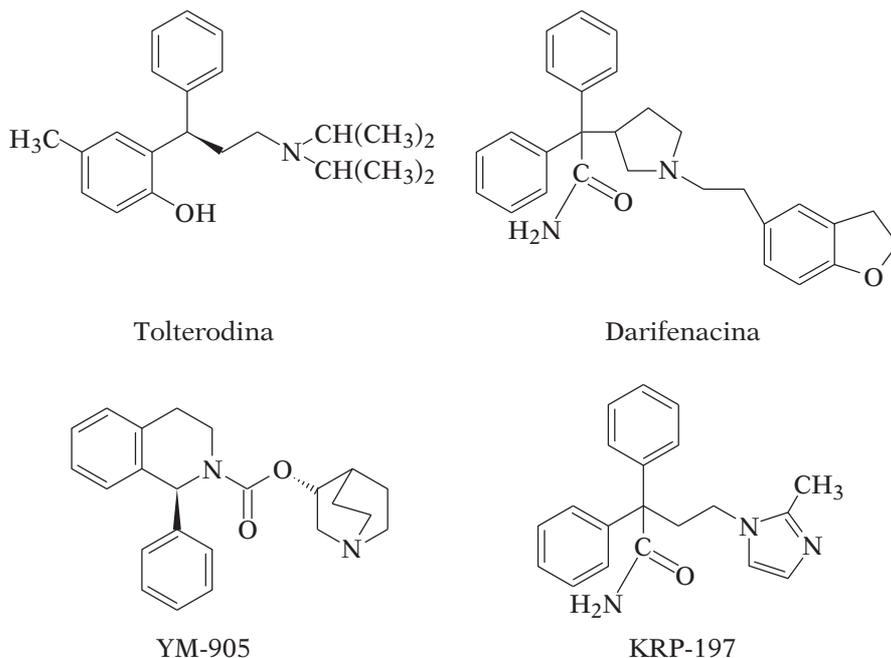


FIGURA 11.17. Algunos antimuscarínicos para el tratamiento de la incontinencia urinaria.

## 11.7. ANTAGONISTAS NICOTÍNICOS

En el estudio de los distintos antagonistas nicotínicos se ha podido comprobar que existen diferencias topológicas significativas entre los receptores nicotínicos de los ganglios (N<sub>N</sub>) y de la placa neuromotora (N<sub>M</sub>). Así, los antagonistas selectivos de los receptores de la sinapsis ganglionar carecen de interés terapéutico debido a la gran cantidad de efectos secundarios que presentan por producir el bloqueo simultáneo de los sistemas simpático y parasimpático.

A los antagonistas de los receptores nicotínicos de la placa neuromotora se les conocen como bloqueantes neuromusculares y el primer compuesto conocido con dicha actividad fue el *cloruro de tubocurarina* (Figura 11.18). Este compuesto es el principio activo del *curare*, extracto de la planta *Chondodendron tomentosum*, un veneno utilizado por los indios amazónicos en las artes de caza por sus propiedades paralizantes. La principal aplicación de la tubocurarina es la relajación de los músculos abdominales en la preparación previa a la cirugía, permitiendo, de esta forma, utilizar menos concentraciones de anestésicos generales.

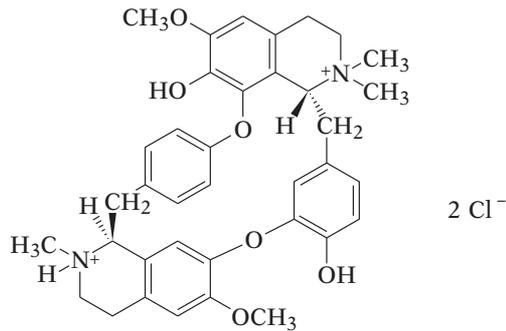


FIGURA 11.18. Bloqueante neuromuscular: cloruro de tubocurarina.

Debido a la complejidad de la tubocurarina no se pudo determinar su estructura hasta treinta años después de su aislamiento, puesto que además se pensó, por los conocimientos que se tenían en aquel momento sobre el receptor nicotínico, que debería contener una función éster. Actualmente, se sabe que la acción bloqueante se debe a la presencia de dos nitrógenos cargados positivamente, uno cuaternario y otro terciario protonado a pH fisiológico, separados 1,4 nm (distancia nicotínica o curarizante), y que van a permitir el anclaje de la molécula bloqueando, de esta forma, el acceso a la acetilcolina.

Inicialmente se creyó que la distancia de 1,4 nm podía estar próxima a la existente entre dos subunidades  $\alpha$  del complejo proteico que constituye el canal iónico, pero se demostró que la separación es mucho mayor (alrededor de 8 nm) (Figura 11.19). Tampoco es factible que la unión se produzca entre dos subunidades  $\alpha$  de monómeros diferentes puesto que la distancia aún es mayor (9-10 nm). Por ello, se ha propuesto que el bloqueo del canal iónico se produce de modo que uno de los nitrógenos cuaternarios se enlaza al lugar aniónico de una subunidad  $\alpha$  y el otro a un resto de cisteína situado a la distancia adecuada en una zona accesoria.

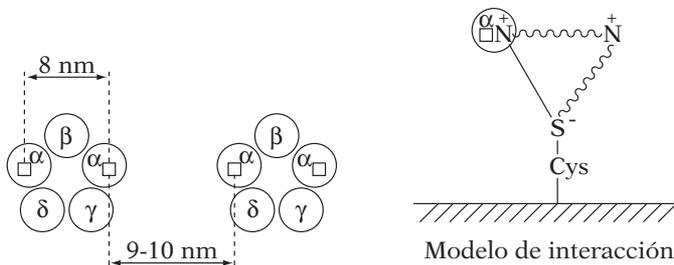


FIGURA 11.19. Distancias existentes entre subunidades  $\alpha$  en un receptor nicotínico y modelo de interacción de los derivados de bis-amonio.

El diseño de sales de amonio dobles que incorporan la distancia nicotínica ha conducido a distintos bloqueantes neuromusculares que se clasifican en dos tipos en función de su modo de acción:

*Competitivos o estabilizantes.* Dan lugar a una inhibición competitiva ocupando el mismo lugar que la acetilcolina, pero no pueden penetrar su cabeza catiónica en el surco del receptor. Al competir con aquélla producen la parálisis muscular y su acción revierte con los inhibidores de la acetilcolinesterasa. A este tipo pertenecen la tubocurarina, análogos sintéticos como el *atracurio* y derivados de aminoesteroides como los bromuros de *vecuronio* y *pancuronio* (Figura 11.20).

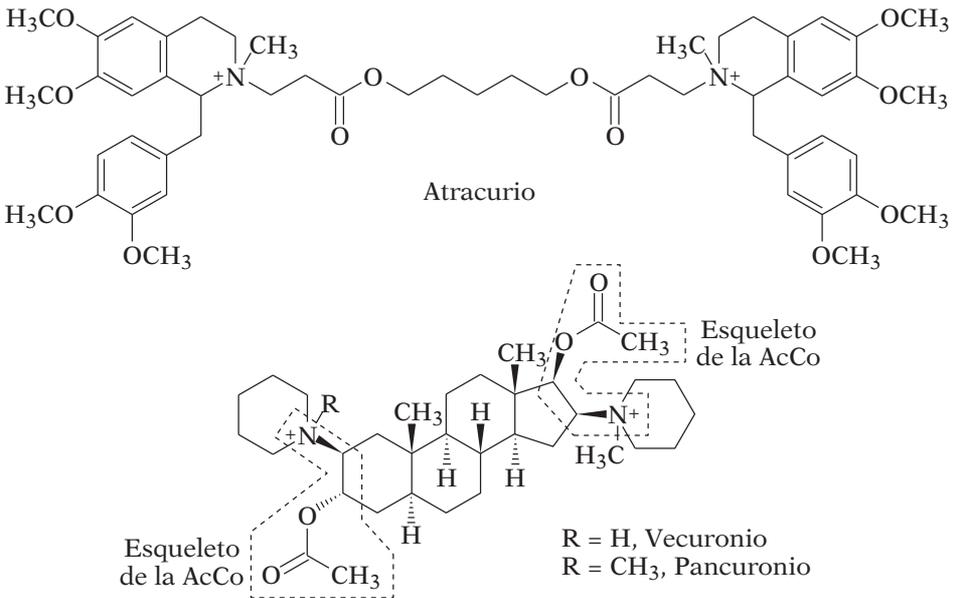
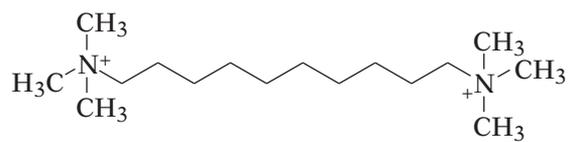
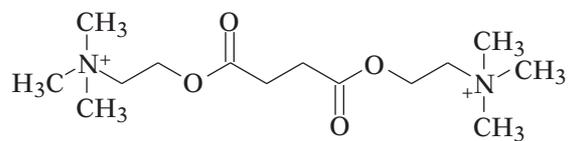


FIGURA 11.20. Bloqueantes neuromusculares competitivos o estabilizantes.

*Despolarizantes.* Provocan una inhibición de tipo no competitivo respecto a la acetilcolina pero su acción bloqueante va precedida de una estimulación breve del receptor (despolarización), lo que no es deseable desde el punto de vista terapéutico. El *decametonio* y el *suxametonio* (Figura 11.21) son antagonistas despolarizantes, siendo este último el que tiene aplicación terapéutica ya que se hidroliza con cierta facilidad dando lugar a un bloqueo más breve.



Decametonio



Suxametonio

FIGURA 11.21. Bloqueantes neuromusculares despolarizantes.

## Tema 12

# AMINOÁCIDOS Y PÉPTIDOS COMO NEUROTRANSMISORES

### ESQUEMA DE CONTENIDOS

- 12.1. Introducción
- 12.2. Aminoácidos excitadores: ácido (S)-glutámico (Glu)
- 12.3. Aminoácidos inhibidores: ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA)
  - 12.3.1. Agonistas del GABA
  - 12.3.2. Benzodiazepinas
  - 12.3.3. Barbitúricos
  - 12.3.4. Esteroides
- 12.4. Péptidos opioides endógenos
  - 12.4.1. Receptores opioides
- 12.5. Opioides análogos de morfina
  - 12.5.1. Derivados de morfinano
  - 12.5.2. Derivados de benzomorfanano
  - 12.5.3. Derivados de fenilpiperidina
  - 12.5.4. Derivados de fenilpropilaminas
- 12.6. Otros péptidos neurotransmisores



## 12.1. INTRODUCCIÓN

El sistema nervioso contiene una gran cantidad de aminoácidos activos que intervienen en el funcionamiento neuronal. Durante mucho tiempo no se reconoció su papel como neurotransmisores y únicamente se consideraban como precursores de las proteínas. En la actualidad parece totalmente demostrado que algunos aminoácidos son responsables de conducciones nerviosas en el sistema nervioso central. Estos aminoácidos a diferencia de los neurotransmisores clásicos, únicamente actúan en el SNC donde se encuentran en concentraciones elevadas.

Los *aminoácidos neurotransmisores* se dividen en *excitadores* que actúan produciendo la despolarización de la neurona postsináptica e *inhibidores* que provocan la hiperpolarización de la membrana postsináptica. Los aminoácidos excitadores tienen estructura de aminoácidos ácidos; entre ellos destacan el ácido glutámico y el ácido aspártico, mientras que los inhibidores son neutros, encontrándose en este grupo el ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA), la glicina y la taurina.

Algunas enfermedades, principalmente neurodegenerativas como la epilepsia, esquizofrenia, Parkinson, ansiedad, etc., se han asociado con niveles bajos de GABA en el SNC. La enfermedad de Alzheimer también está relacionada con la degeneración de neuronas dependientes del ácido glutámico y de la acetilcolina. Por ello, el conocimiento de estos aminoácidos y sus funciones es imprescindible para poder diseñar fármacos activos que puedan actuar frente a estos trastornos neurológicos.

También se conocen péptidos neurotransmisores como los péptidos opioides, la angiotensina II, endotelina, etc, que actúan sobre sus receptores postsinápticos ejerciendo distintas funciones.

## 12.2. AMINOÁCIDOS EXCITADORES: ÁCIDO (S)-GLUTÁMICO (Glu)

El ácido (S)-glutámico (Glu) es un aminoácido neurotransmisor excitador que está distribuido extensamente por el sistema nervioso central. Actualmente se relaciona con procesos neurodegenerativos que provocan enfermedades como el Alzheimer, la epilepsia o la enfermedad de Huntington, también denominada Corea (del griego danza o baile) debido a los movimientos incontrolados que padecen los enfermos.

Los receptores para el ácido glutámico se dividen en cuatro tipos, los denominados *receptores ionotrópicos* (iGluRS) que son tres y están asociados a canales iónicos y los *metabotrópicos* (mGluRS), que forman un grupo heterogéneo de receptores acoplados a proteínas G.

Los receptores ionotrópicos reciben distintos nombres según sus agonistas selectivos: AMPA activado por el ácido 2-amino-3-(3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolil)-propionico, NMDA por el ácido *N*-metil-D-aspartico, y Kain por el *ácido kaínico* (Figura 12.1).

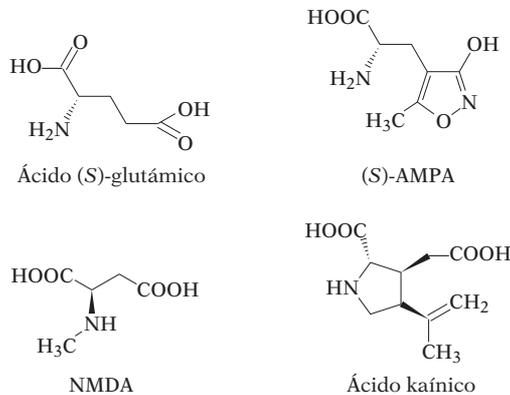


FIGURA 12.1. Ácido glutámico y agonistas selectivos de los receptores ionotrópicos.

Los antagonistas competitivos de los receptores NMDA más potentes son el ácido (*R*)-2-amino-5-fosfonovalérico (D-AP5) y el ácido (*R*)-4-(3-fosfonopropil)-2-piperazinilcarboxílico (D-CPP), los cuales no pueden utilizarse como anticonvulsivos debido a sus múltiples efectos secundarios. Otros antagonistas no competitivos del receptor NMDA son la *fenciclidina* (PCP) y la *ketamina* que pueden reducir la degeneración de las neuronas causada por la isquemia o falta de oxígeno, pero no tienen aplicación terapéutica por su psicotoxicidad (Figura 12.2).

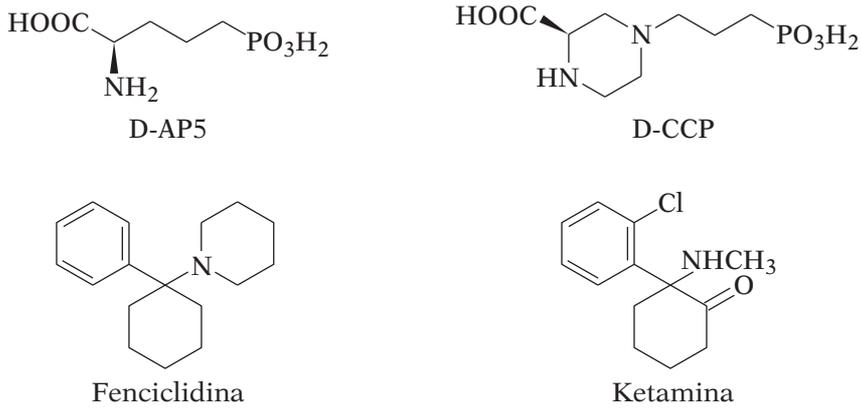


FIGURA 12.2. Antagonistas competitivos y no competitivos del receptor NMDA.

Los receptores AMPA se denominaron inicialmente receptores Quis, por creer que el *ácido quisquálico* o Quis era un agonista selectivo, además junto con los receptores Kain se conocen también como receptores no-NMDA. Posteriormente, se han descubierto otros agonistas de estos receptores como el *aniracetam* con aplicaciones farmacológicas en los trastornos asociados con la memoria y el aprendizaje. Entre los antagonistas competitivos destacan el compuestos NBQX con aplicaciones como neuroprotector y anticonvulsivo y el CNQX que parece tener efecto en ciertos procesos inflamatorios (Figura 12.3).

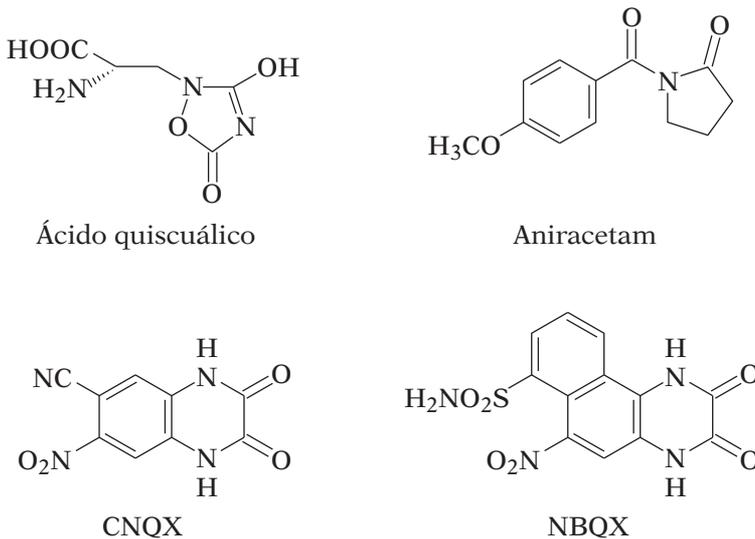


FIGURA 12.3. Diversos agonistas y antagonistas de los receptores AMPA.

Los agonistas del receptor Kain son en general, productos naturales como los ácidos domoico y acromélico (Figura 12.4). Entre los antagonistas están AMNH y el NS-102 (Figura 12.5).

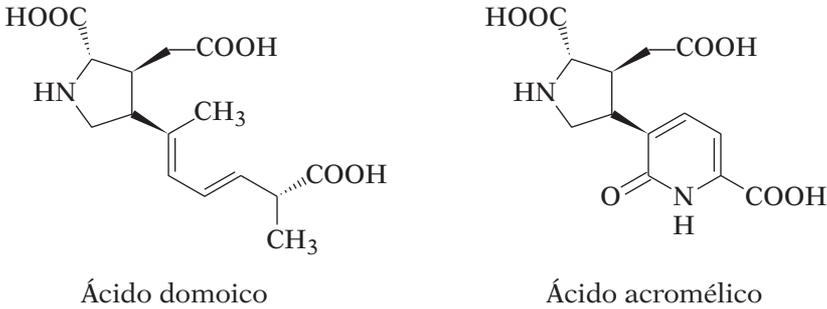


FIGURA 12.4. Agonistas del receptor Kain.

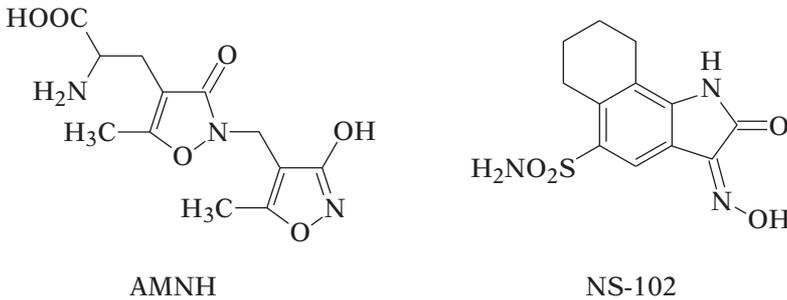


FIGURA 12.5. Antagonistas del receptor Kain.

### 12.3. AMINOÁCIDOS INHIBIDORES: ÁCIDO $\gamma$ -AMINO BUTÍRICO (GABA)

El GABA (ácido  $\gamma$ -aminobutírico) es el principal neurotransmisor inhibitorio del sistema nervioso central. Actualmente, se conocen al menos tres tipos de receptores para el GABA. Los receptores GABA<sub>A</sub> que son miembros de la familia de receptores ionotrópicos (entre los que se encuentran los receptores para la glicina y los  $\alpha$ -adrenérgicos), los receptores GABA<sub>B</sub> que pertenecen a la familia de los receptores acoplados a las proteínas G, y un tercer tipo llamados receptores GABA<sub>C</sub> asociados también a un canal de cloruro (Cl<sup>-</sup>).

El GABA<sub>A</sub> es un receptor postsináptico compuesto por cinco subunidades agrupadas circularmente formando un canal para el ion cloruro. Rodeando al canal de cloro, se encuentran los distintos lugares para la unión del GABA y de agonistas o antagonistas competitivos, y de otros ligandos como el alcohol, las benzodiazepinas, los barbitúricos, la picrotoxina y los esteroides anestésicos (Figura 12.6). Hasta el momento, han sido clonadas al menos 6 tipos de subunidades ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$  y  $\rho$ ) del sistema nervioso central de los mamíferos. La unión del GABA a su receptor postsináptico provoca la apertura del canal iónico y la entrada en la célula de iones cloruro, produciéndose una hiperpolarización de la membrana celular, con una reducción del potencial de acción.

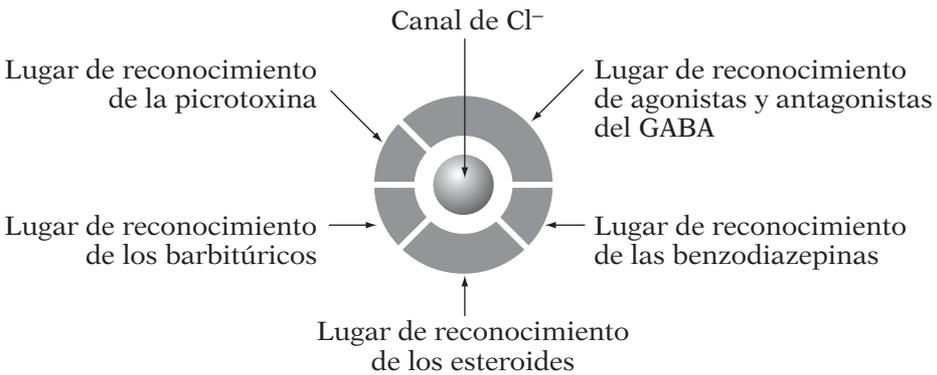


FIGURA 12.6. Receptor GABA<sub>A</sub>.

El receptor GABA<sub>B</sub>, de naturaleza presináptica fue clonado en 1997. Este receptor actúa sobre canales de Ca<sup>2+</sup> y K<sup>+</sup> a través de su acoplamiento a proteínas G y de sistemas de segundos mensajeros, siendo activado por compuestos como el *R-baclofeno*.

El receptor para GABA<sub>C</sub> ha sido el último en ser identificado en neuronas retinianas, no siendo activado por la *bicuculina* como ocurre con los receptores GABA<sub>A</sub> y a diferencia de los GABA<sub>B</sub> no es modulado por el baclofeno.

### 12.3.1. Agonistas del GABA

Algunos de los agonistas del receptor GABA<sub>A</sub> presentan propiedades como antidepresivos, analgésicos y anticonvulsivos. Como ejemplos de agonistas están el *muscimol* (alucinógeno, aislado del hongo *Amanita muscaria*), el *tiomuscimol*, *dihidromuscimol* y otros como la *isoguvacina* y tetrahidroisoxazolo-3-piridinol (THIP) (Figura 12.7).

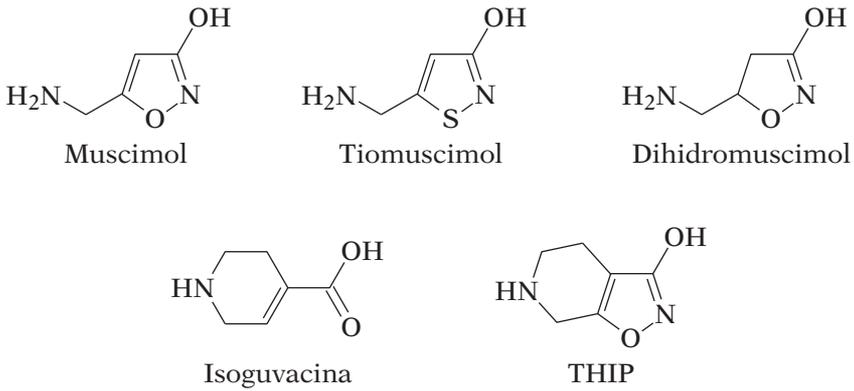


FIGURA 12.7. Agonistas de los receptores GABA<sub>A</sub>.

También se han obtenido otros análogos del GABA latenzados como la *progabida*, que debido a su lipofilia presenta buena absorción intestinal y puede atravesar la barrera hematoencefálica (Figura 12.8). Mediante hidrólisis metabólica se transforma en distintos metabolitos capaces de activar al receptor GABA<sub>A</sub>.

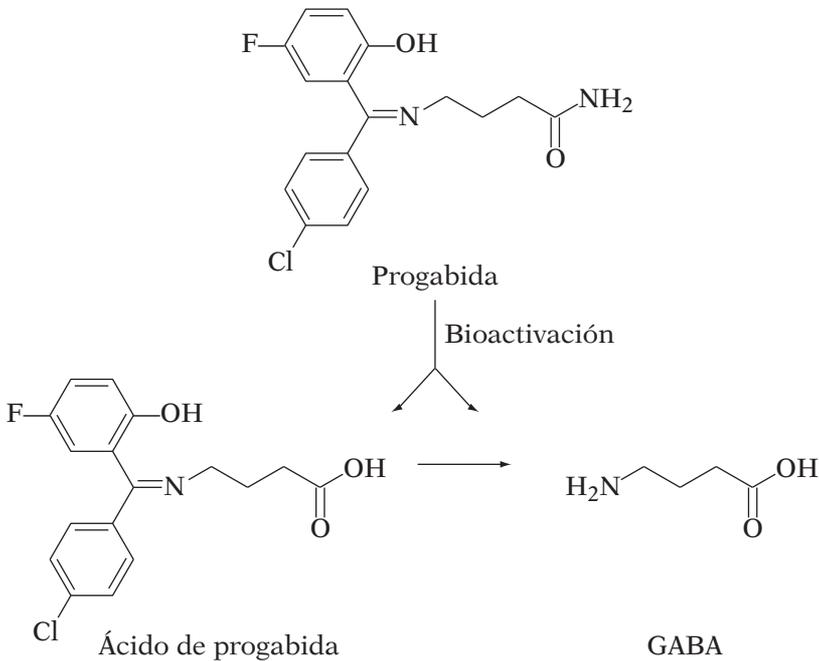


FIGURA 12.8. Profármaco de agonistas del receptor GABA<sub>A</sub>.

### 12.3.2. Benzodiazepinas

El uso farmacológico de las benzodiazepinas (BDZ) comenzó en los años sesenta con la utilización del *clordiazepóxido* (Librium®) como ansiolítico. A partir de entonces se han sintetizado gran número de BZD y actualmente debido a sus propiedades farmacológicas se utilizan como ansiolíticos, antidepresivos, sedantes, hipnóticos, relajantes musculares y anticonvulsivos. El estudio de estas benzodiazepinas ha permitido establecer las relaciones estructura-actividad (Figura 12.9) siguientes:

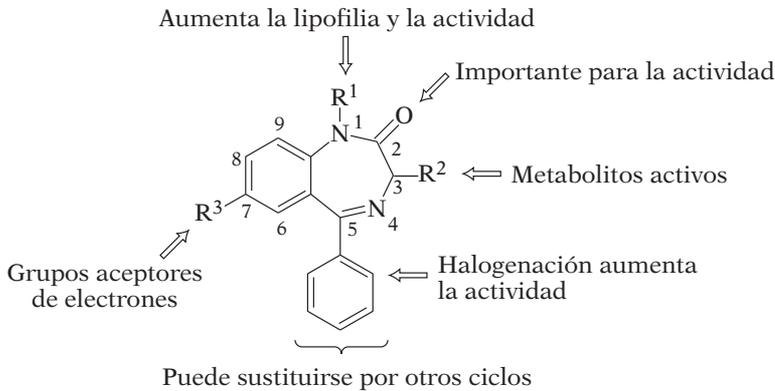


FIGURA 12.9. Relación estructura-actividad de benzodiazepinas.

Los sustituyentes en posición 7 del anillo benzénico deben ser aceptores de electrones, los más utilizados son:  $-\text{Br}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{NO}_2$ . Las actividades hipnóticas y anticonvulsivas se potencian cuando dichos sustituyentes son grupos nitro como en el *nitrazepam* y *clonazepam* (Figura 12.10). El cambio de posición de los sustituyentes en el anillo, así como la introducción de otros grupos adicionales, disminuye la actividad.

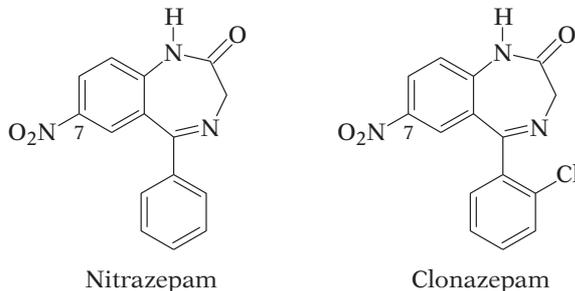


FIGURA 12.10. Benzodiazepinas con sustituyentes en posición 7.

En posición 2 la presencia del grupo carbonilo es decisiva para la actividad de estos fármacos. Los sustituyentes en posición 1 sobre el átomo de nitrógeno deben ser grupos que aumentan la lipofilia, para facilitar el paso de los compuestos al SNC. Por ejemplo el *diazepam* (Valium®) lleva en esta posición, un grupo metilo y el *flurazepam* presenta como sustituyente el grupo dietilaminoetilo (Figura 12.11).

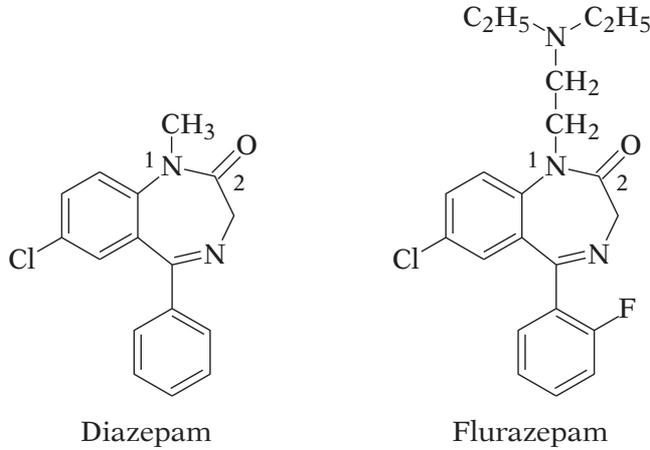


FIGURA 12.11. Benzodiazepinas sustituidas en posición 1.

Las posiciones 1 y 2 pueden quedar incluidas en anillos heterocíclicos como imidazol o triazol, dando lugar a estructuras como el *midazolam*, *alprazolam* y el *triazolam* (Figura 12.12).

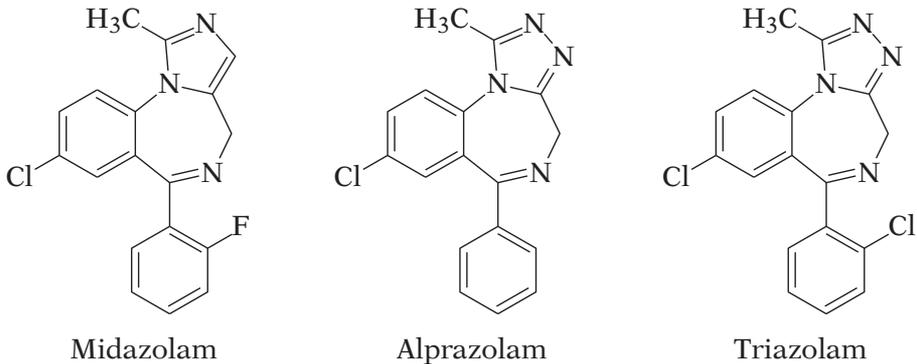


FIGURA 12.12. Benzodiazepinas con anillos heterocíclicos.

La introducción de grupos  $-OH$  en la posición 3 da lugar a compuestos menos activos pero que presentan algunas ventajas como son una eliminación más rápida y menos efectos secundarios. Entre estas estructuras se encuentran el *oxazepam*, *lorazepam* y *lormetazepam* (Figura 12.13). También la presencia de grupos  $-OH$  y  $-COOH$  permite la obtención de profármacos (ésteres o sales), que al ser hidrosolubles pueden ser administrados vía oral y además son eliminados más rápidamente. Como ejemplo se encuentran el *camazepam* y el *clorazepato potásico* (Figura 12.13).

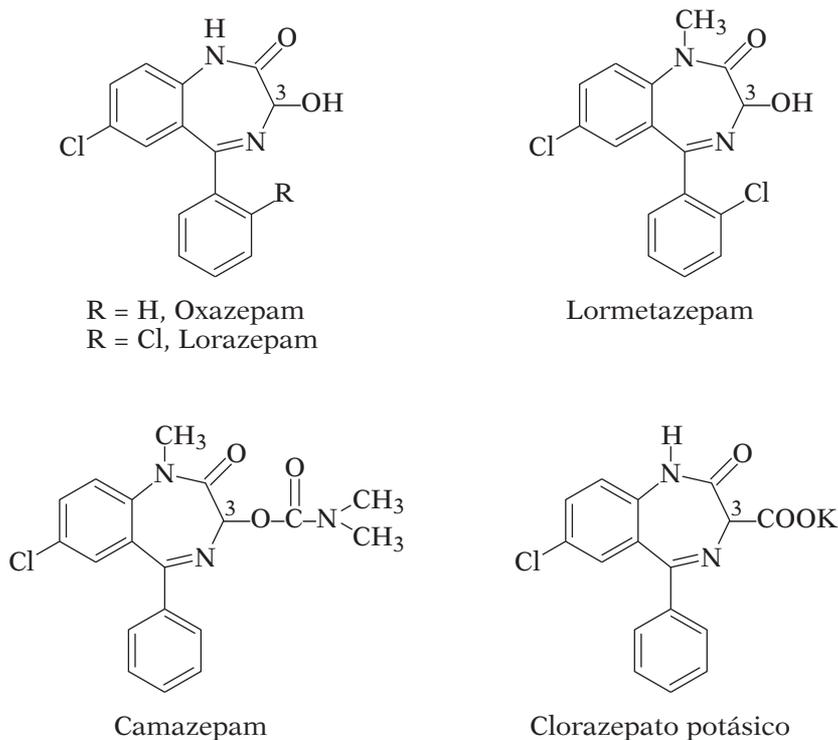


FIGURA 12.13. Benzodiazepinas con sustituyentes en posición 3.

En posición 5 normalmente hay un anillo bencénico, que en algunos casos se ha sustituido por otro anillo como el de piridina en el *bromazepam* o el 1-ciclohexenilo en el *tetrazepam* (Figura 12.14). La introducción de átomos de halógeno en posición 2' del anillo de fenilo es frecuente en muchas benzodiazepinas.

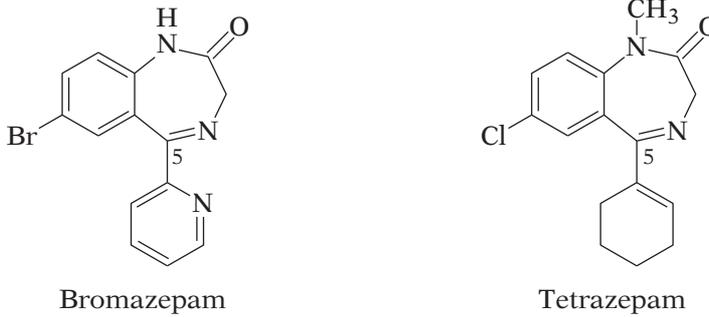


FIGURA 12.14. Benzodiazepinas con distintos anillos en posición 5.

Actualmente se conocen diversos compuestos no benzodiazepínicos capaces de actuar en el lugar de unión de las benzodiazepinas en el receptor  $GABA_A$ , para ello deben poseer una estructura plana con dos o tres anillos heterocíclicos. Como ejemplo tenemos derivados de la familia de la imidazoquinoxalinas como la *panadiplona* que se comporta como anti-epiléptico y de las familias imidazopiridinas y pirrolopirazina, el *zolpidem* y la *zopiclona*, respectivamente, con propiedades terapéuticas como ansiolíticos aunque con mayores efectos sedantes e hipnóticos que las benzodiazepinas (Figura 12.15)

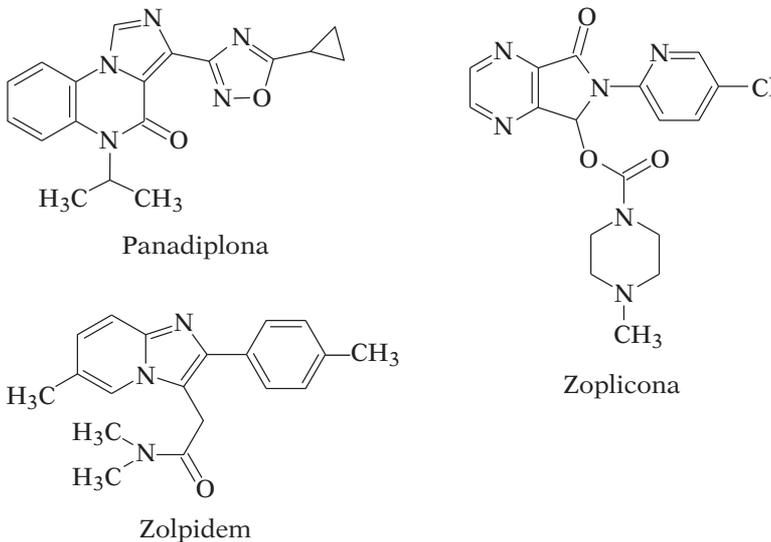


FIGURA 12.15. Fármacos no benzodiazepínicos agonistas del receptor de las benzodiazepinas.

### 12.3.3. Barbitúricos

La utilización de los barbitúricos como sedantes-hipnóticos ha disminuido considerablemente debido a los problemas de toxicidad y dependencia que plantean, siendo remplazados normalmente por las benzodiazepinas.

Los barbitúricos son compuestos derivados del ácido barbitúrico (2,4,6-trihidroxipirimidina) que no posee actividad sedante e hipnótica. Sin embargo, la disustitución en posición 5 da lugar a derivados con una menor acidez ( $pK_a$  entre 7-8) y una mayor lipofilia que les permite el paso a través de la barrera hematoencefálica. Actúan uniéndose a los receptor  $GABA_A$  produciendo la apertura del canal de  $Cl^-$ .

La naturaleza de los sustituyentes en posición 5 determina el tiempo de semivida de los barbitúricos. Si el sustituyente es un grupo fenilo se obtienen barbitúricos como el *fenobarbital*, con una acción prolongada y que en forma de sal sódica pueden utilizarse en el tratamiento de las convulsiones. Cadenas alquílicas poco o nada ramificadas en posición 5 da lugar a barbitúricos con una acción intermedia como el *amobarbital* que se ha empleado principalmente con fines diagnósticos y terapéuticos en psiquiatría y narcoanálisis (Figura 12.16).

Los barbitúricos en los cuales se sustituye el grupo carbonilo en posición 2 por un grupo tiocarbonilo se denominan tiobarbitúricos. En estos compuestos al aumentar su lipofilia se produce una disminución de su acción debido a su rápida fijación a los tejidos lipídicos. Un ejemplo de estos fármacos es el *tiopental* que presenta una acción ultracorta y se utiliza como anestésico intravenoso (Figura 12.16).

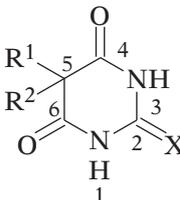
|                                                                                     | R <sup>1</sup>                   | R <sup>2</sup>                                                                | X |              |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|---|--------------|
|  | —CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | —C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                                                | O | Fenobarbital |
|                                                                                     | —CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | —(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —CH—<br> <br>CH <sub>3</sub>                 | O | Amobarbital  |
|                                                                                     | —CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | —CH—CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>3</sub><br> <br>CH <sub>3</sub> | S | Tiopental    |

FIGURA 12.16. Ejemplos de barbitúricos.

### 12.3.4. Esteroides

Los receptores  $\text{GABA}_A$  presentan también lugares de enlace con esteroides como la *progesterona* y algunos glucocorticoides, produciendo acciones en el SNC.

Las modificaciones moleculares de la estructura de progesterona han permitido obtener fármacos con aplicaciones terapéuticas como sedantes, hipnóticos, ansiolíticos, anticonvulsivos y anestésicos. Para que estos compuestos sean activos parece imprescindible la presencia de un grupo  $3\alpha\text{-OH}$  y un grupo carbonilo en posición 20. Como ejemplo se encuentran la *alfaxalona* y la *minaxolona* que se utilizan como anestésicos generales intravenosos (Figura 12.17).

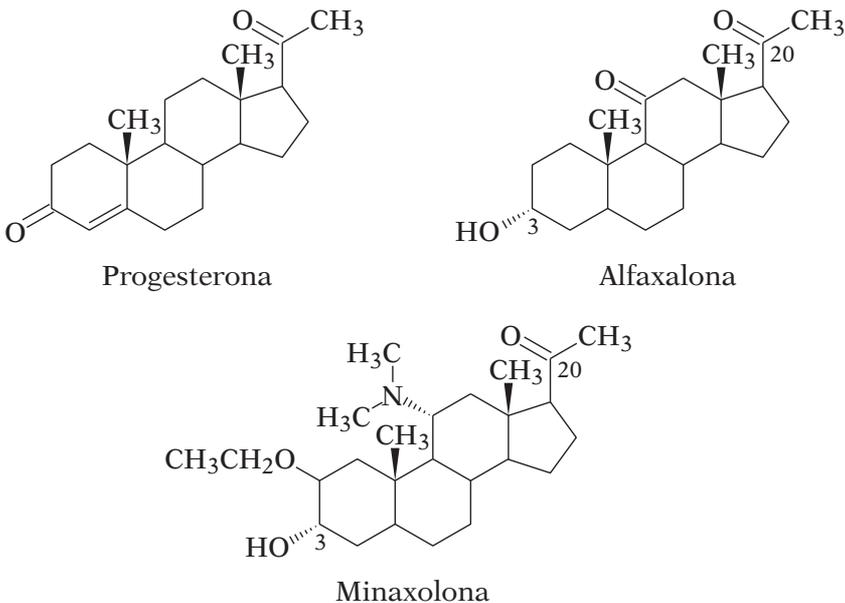


FIGURA 12.17. Esteroides que se unen al receptor  $\text{GABA}_A$ .

## 12.4. PÉPTIDOS OPIOIDES ENDÓGENOS

El término opioide se ha utilizado para nombrar una serie de fármacos con propiedades similares a las del opio o *morfina*. El opio se obtiene del látex de las cápsulas de las amapolas (*Papaver somniferum*) y es una mezcla que contiene más de veinte alcaloides diferentes. El primer alcaloide lo aisló Sertüner en 1806, y lo denominó morfina en referencia a Morfeo,



Las endorfinas y encefalinas presentan efectos analgésicos cuando son liberadas e interactúan con los receptores específicos del SNC. Sin embargo, su vida media es muy corta porque son metabolizadas por las enzimas metaloproteasas. Por ello se han diseñado inhibidores de estas enzimas como el *ketalorfano*, el *acetorfano* y la *bestatina* que poseen grupos funcionales que pueden unirse al  $Zn^{2+}$  que se encuentra en el centro activo de las proteasas (Figura 12.19). Estos compuestos actúan, por tanto, como agonistas indirectos y podrían tener utilidad terapéutica como analgésicos. La síntesis de análogos de encefalinas con una mayor estabilidad, sin efectos secundarios y que puedan administrarse por vía oral se ha convertido en uno de los objetivos primordiales en el diseño de fármacos analgésicos, aunque desgraciadamente aún no se ha conseguido.

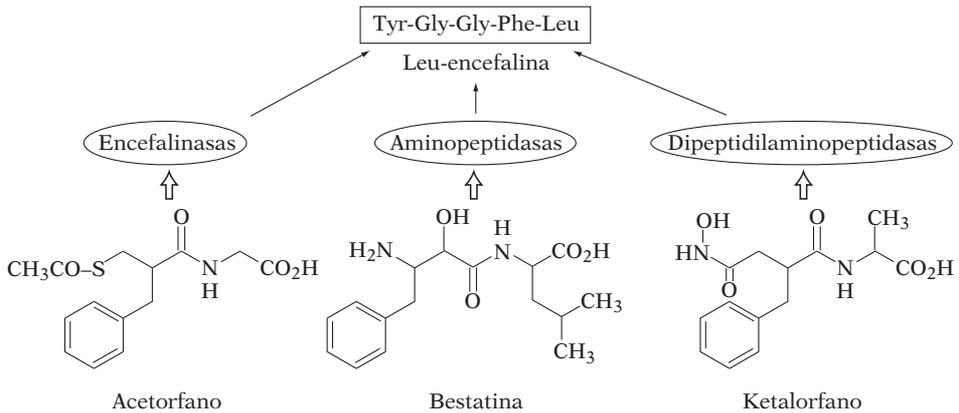


FIGURA 12.19. Inhibidores de las enzimas proteolíticas de las encefalinas, útiles como agonistas indirectos opioides.

### 12.4.1. Receptores opioides

Actualmente se conocen cuatro tipos de receptores opioides que se denominan  $\mu$  (mu),  $\kappa$  (kappa),  $\delta$  (delta) y  $\sigma$  (sigma), aunque también se han identificados subtipos de algunos de ellos. A estos receptores se fija con una afinidad elevada pero variable, el antagonista *naloxona*. Sin embargo, el receptor  $\sigma$  ha dejado de considerarse opioide por no antagonizarse por la naloxona mientras que muestra una alta afinidad por algunas de las denominadas drogas de diseño como la *fenciclidina* (polvo de ángel).

Los receptores  $\mu$  se dividen a su vez en los subtipos  $\mu_1$  que están relacionados con la analgesia y  $\mu_2$  asociados con la depresión respiratoria. Presentan afinidad por la morfina y como antagonista tienen a la naloxona. Son receptores acoplados a proteínas G y cuando interactúa sobre ellos un agonista se produce la apertura de los canales de  $K^+$  lo que conlleva a la hiperpolarización de la membrana postsináptica que se hace menos excitable.

Los receptores  $\kappa$  se han dividido en tres subtipos  $\kappa_1$ ,  $\kappa_2$  y  $\kappa_3$ . Son también receptores ligados a proteínas G y la interacción con agonistas provoca el cierre de los canales del  $Ca^{2+}$ , produciendo una menor excitabilidad de la membrana postsináptica y como consecuencia un efecto analgésico.

Los receptores  $\delta$  también se dividen en dos tipos que presentan gran afinidad por las encefalinas y en menor medida por la morfina. La acción de los agonistas sobre estos receptores provoca una reducción del AMPc (segundo mensajero) debido a la inhibición de la adenilciclase. La aparición de efectos secundarios como adicción y dependencia se asocia a estos niveles bajos del mensajero secundario, debido a que las células producen una mayor cantidad para compensar la deficiencia y cuando se dejan de administrar los opioides, los niveles altos de AMPc provocan el denominado síndrome de abstinencia.

## 12.5. OPIOIDES ANÁLOGOS DE MORFINA

Inicialmente las variaciones de la estructura de la morfina (Figura 12.20) se centraron en modificaciones sencillas de sus grupos funcionales.

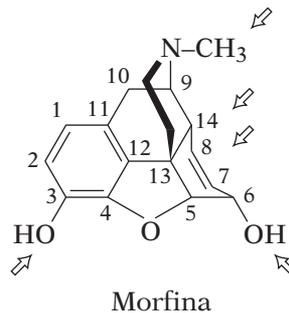


FIGURA 12.20. Grupos funcionales de la morfina susceptibles de modificaciones.

El grupo hidroxilo en posición 3 es imprescindible para la actividad analgésica de la morfina. La formación de éteres en dicho grupo permite obtener derivados con una menor actividad analgésica pero con propiedades antitusivas, como ejemplo está la *codeína* y *folcodina* (Figura 12.21). A pesar de estas propiedades antitusivas, se tiende a sustituir la codeína por otros compuestos como el dextrometorfano (morfinano) o el dimemorfanano (benzomorfanano), ya que aunque la codeína no presenta problemas de dependencia, puede transformarse en morfina mediante un proceso metabólico de O-desalquilación en el hígado.

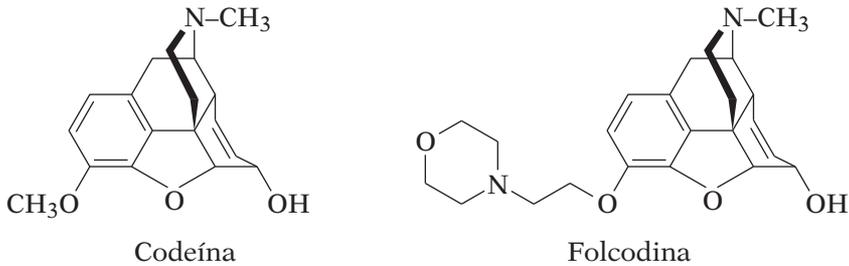


FIGURA 12.21. Análogos de la morfina con propiedades antitusivas.

En posición 6 hay un grupo hidroxilo que no es esencial para la actividad, en cambio la esterificación o eterificación de este grupo produce un aumento en la actividad analgésica. La *heroína* es un derivado que se prepara mediante acetilación de las posiciones 3 y 6 de la morfina (Figura 12.22). Como consecuencia tiene una mayor lipofilia que le permite atravesar en mayor medida la barrera hematoencefálica y presentar un efecto analgésico más potente, sin embargo sus efectos secundarios entre los que destacan la adicción y dependencia, también aumentan y, por tanto, no se usa a nivel terapéutico.

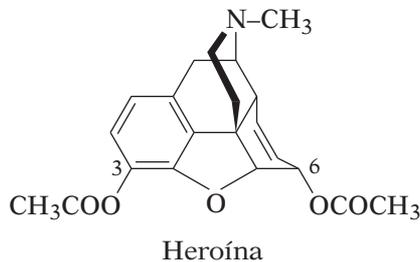


FIGURA 12.22. Derivado de morfina.

El doble enlace en las posiciones 7 y 8 tampoco resulta imprescindible, obteniéndose mediante reducción derivados más activos pero con un mayor número de efectos secundarios y un tiempo de semivida más corto.

La presencia del grupo N-metilo parece que no es indispensable en la acción analgésica pero si afecta a la lipofilia de estos compuestos. El aumento del tamaño de la cadena alquílica (hasta butilo) provoca una disminución progresiva de la actividad analgésica de los derivados. Sin embargo al aumentar la longitud de la cadena (más de 5 átomos de carbono) se vuelve a producir un aumento de dicha actividad.

La sustitución del grupo N-metilo, típico de los agonistas opioides sobre los receptores  $\mu$ , por otros grupos como el alilo o ciclopropilmetilo puede dar lugar a derivados con un comportamiento antagonista, como por ejemplo la *naloxona* y la *nalorfina* (Figura 12.23). Esto es consecuencia de la disposición del sustituyente en el nitrógeno con respecto al anillo de piperidina. En el caso del metilo se dispone axialmente respecto al anillo dando lugar a una conformación activa en el receptor y por tanto a compuestos agonistas. Cuando el sustituyente del nitrógeno adopta una conformación ecuatorial como ocurre con el alilo la interacción con otro lugar del receptor produce una conformación inactiva, originando derivados antagonistas. Estos antagonistas únicamente tienen utilidad terapéutica en tratamiento de las intoxicaciones o sobredosis con morfina y otros opioides.

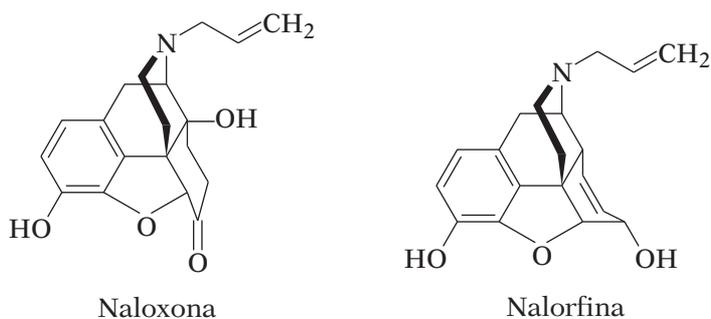


FIGURA 12.23. Antagonistas opioides análogos de la morfina.

Otra de las modificaciones realizadas ha sido la formación de un ciclo de seis átomos de carbono entre las posiciones 6 y 14. El objetivo es disminuir la flexibilidad conformacional de forma que se produzca una menor afinidad de estos compuestos por determinados receptores que pueden ser los responsables de los efectos secundarios.

Además de estas modificaciones estructurales sencillas sobre los grupos funcionales de la morfina, se han ido realizado a lo largo de la historia otras variaciones basadas en la simplificación de la estructura de la morfina. Estos procesos de variación estructural disyuntiva han dado lugar a una serie de familias de análogos simplificados de la morfina (Figura 12.24).

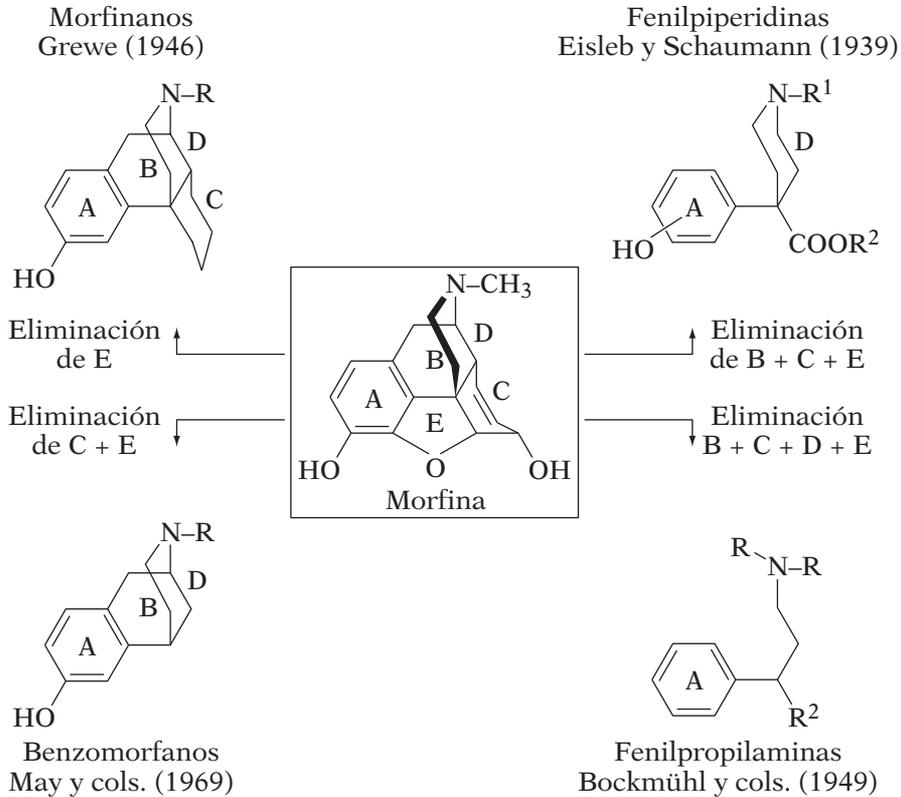


FIGURA 12.24. Distintas estructuras de analgésicos opioides obtenidas por variaciones disyuntivas de la morfina.

### 12.5.1. Derivados de morfinano

Como ejemplo citaremos el *levorfanol* que es un derivado con una mayor actividad analgésica que la morfina mientras que su enantiómero llamado *dextrofanol* no es activo. Algunos de estos enantiómeros presentan aplicaciones como antitusivos como el *dextrometorfanol*, derivado O-metilado del *dextrofanol* (Figura 12.25).

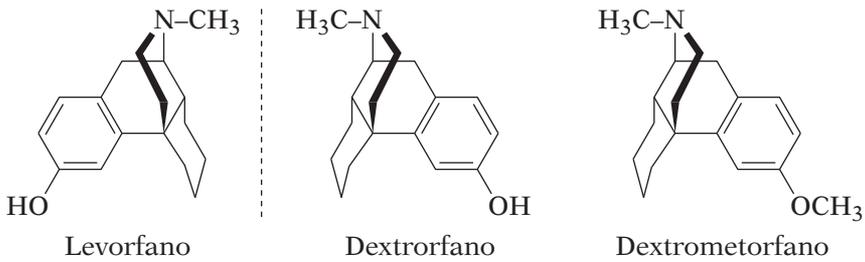


FIGURA 12.25. Ejemplos de derivados de morfano.

### 12.5.2. Derivados de benzomorfanol

Estos compuestos derivan del morfano o 2,6-metanoazocina. Entre ellos destacan compuestos como la *metazocina* con una potencia analgésica equiparable a la de la morfina y de la que deriva otro fármaco, la *fenazocina* que es un analgésico cuatro veces más potente que la morfina. Algunos benzomorfanos más recientes como la *bremazocina* parecen ser más activos y con menos efectos secundarios (Figura 12.26).

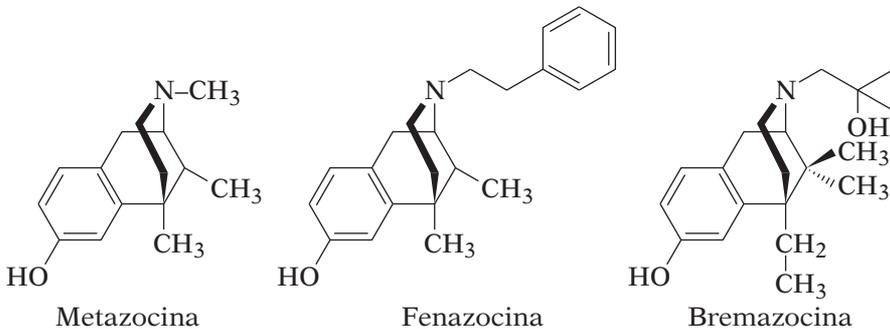


FIGURA 12.26. Derivados de benzomorfanol.

### 12.5.3. Derivados de fenilpiperidina

El prototipo de estos fármacos es la *petidina* o *meperidina*, analgésico con una potencia similar a la morfina y con problemas de adicción. Mediante modificaciones de su estructura se han obtenido otros análogos como las *prodinas* y los derivados del *fentanilo* (Figura 12.27).

Las prodinas llevan en posición 3 un grupo metilo que permite la existencia de dos diastereoisómeros ( $\alpha$  y  $\beta$ ). Este sustituyente también

confiere una mayor rigidez a la estructura aumentando así su actividad, aunque actualmente son analgésicos poco utilizados por sus efectos secundarios.

El fentanilo y su análogo el *sulfentanilo* son analgésicos aproximadamente 80 veces más potentes que la morfina y se emplean normalmente como anestésicos y a veces como analgésicos en los postoperatorios.

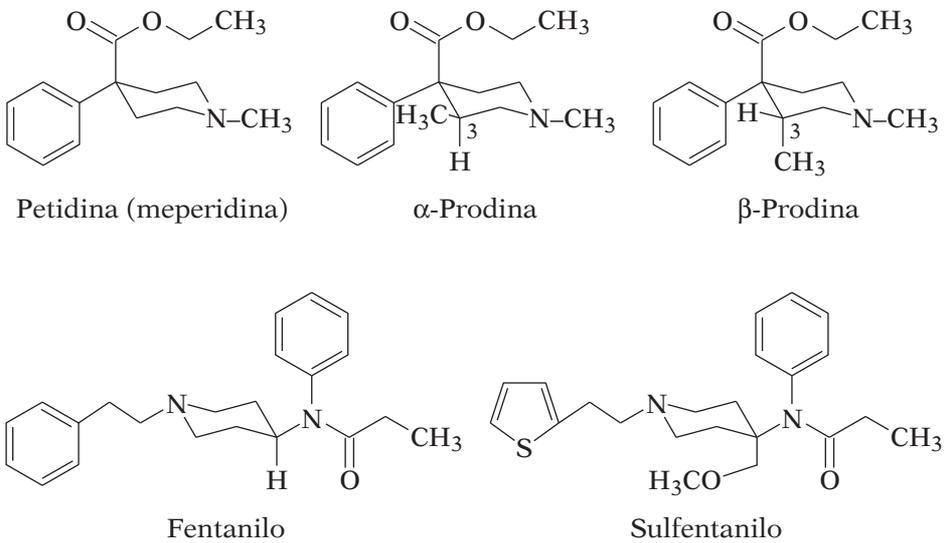


FIGURA 12.27. Análogos de la petidina (meperidina).

#### 12.5.4. Derivados de fenilpropilaminas

El prototipo de estos derivados es la *metadona* que presenta una actividad similar a la de la morfina pero con una mejor absorción oral y menor adicción, por lo que se utiliza en el tratamiento de desintoxicación de los adictos a la heroína y otros opiáceos. La metadona se metaboliza en el hígado mediante reacción de N-desalquilación seguida de ciclación y reducción dando lugar a metabolitos inactivos. Existen otros compuestos análogos como la *normetadona* que procede de eliminación del grupo metilo de la metadona y puede utilizarse como antitusivo y el *dextropropoxifeno* utilizado por sus propiedades analgésicas (Figura 12.28).

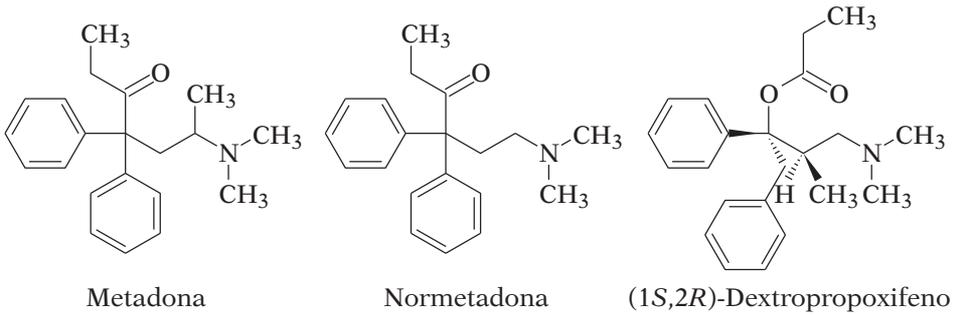
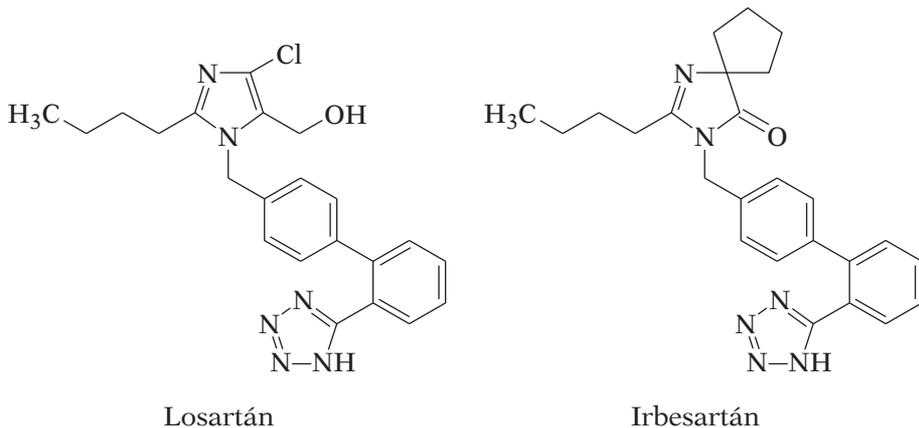


FIGURA 12.28. Metadona y derivados análogos.

## 12.6. OTROS PÉPTIDOS NEUROTRANSMISORES

La angiotensina II es un octapéptido (Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe) que se encuentra en regiones del cerebro y médula espinal y ejerce diferentes funciones entre las que destaca el aumento de la presión sanguínea. Esto es consecuencia de la unión con el receptor  $AT_1$  de angiotensina que provoca vasoconstricción y por tanto un aumento de la presión arterial. Por lo tanto, los antagonistas  $AT_1$  pueden emplearse principalmente como antihipertensores. Entre ellos se encuentran los denominados de forma general «sartanes» entre los que destacan el *irbesartán* y el *losartán* que debe su actividad a su transformación en un metabolito más activo, por la oxidación de su alcohol primario (Figura 12.29).

FIGURA 12.29. Antagonistas  $AT_1$  utilizados como antihipertensores.

La colecistocinina (CCK) es una hormona que puede estar formada por un número variable de aminoácidos dando lugar a la CCK-58, CCK-33, CCK-8 y CCK-4. La CCK-8 (Figura 12.30) se encuentra en el SNC donde actúa como neurotransmisor y a nivel periférico se encarga de regular la digestión en el estómago y la función intestinal.

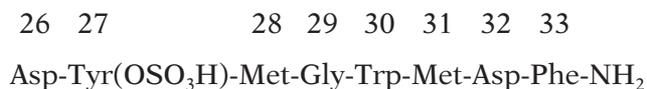


FIGURA 12.30. CCK-8.

Actualmente se conocen dos tipos de receptores, el CCK-A y el CCK-B. Se ha comprobado que los agonistas del receptor CCK-B producen cambios en comportamientos asociados con el miedo y la ansiedad, mientras que los antagonistas disminuyen los estados de ansiedad. Por ello, se trabaja en el diseño y síntesis de nuevos antagonistas CCK-B que puedan utilizarse como ansiolíticos, como por ejemplo el compuesto CI-988 con una alta selectividad por este receptor y con actividad por vía oral (Figura 12.31.).

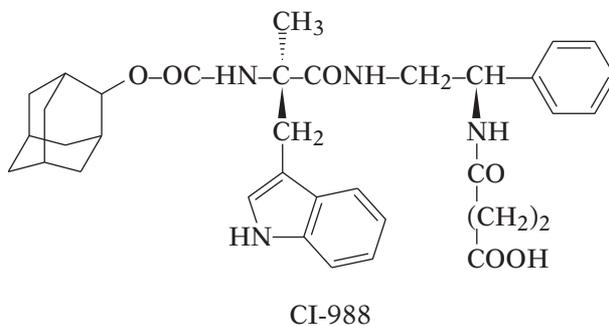


FIGURA 12.31. Antagonista CCK-B.

## Tema 13

# HISTAMINA Y SUS RECEPTORES

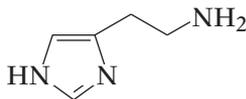
### ESQUEMA DE CONTENIDOS

- 13.1. Introducción
- 13.2. Biosíntesis y metabolismo de la histamina. Protonación y tautomería
- 13.3. Antagonistas H<sub>1</sub>
  - 13.3.1. Antihistamínicos H<sub>1</sub> clásicos
  - 13.3.2. Antihistamínicos H<sub>1</sub> de segunda generación
- 13.4. Antagonistas H<sub>2</sub>
  - 13.4.1. Antagonistas H<sub>2</sub> de primera generación. Desarrollo de la cimetidina
  - 13.4.2. Antagonistas H<sub>2</sub> de segunda generación: derivados no imidazólicos
- 13.5. Comparación entre los antagonistas H<sub>1</sub> y H<sub>2</sub>



## 13.1. INTRODUCCIÓN

La *histamina* es la amina biógena más difundida en el organismo y desempeña, como mensajero químico, un papel importante en ciertos procesos de comunicación intercelular. En 1910 Dale y Lardlaw postularon su importancia en las reacciones alérgicas considerándola como una *hormona local*, ya que, como éstas, alcanza los tejidos diana tras su liberación en la sangre, aunque carece de glándula endocrina para su producción. En años más recientes también se ha reconocido su papel como neurotransmisor en el sistema nervioso central. En el ser humano, se encuentra en una gran variedad de tejidos, almacenada en células especializadas denominadas mastocitos y se libera por diferentes estímulos y mecanismos.



Histamina  
 $\beta$ -4(5)-Imidazolil-etilamina

Los receptores de la histamina se encuentran en las membranas celulares y hasta la actualidad se han descrito tres tipos:  $H_1$ ,  $H_2$  y  $H_3$ . Aunque no se han podido identificar ni caracterizar, su presencia se ha puesto de manifiesto mediante el empleo de agonistas y antagonistas selectivos. Sobre los receptores  $H_1$ , localizados principalmente en la piel y las membranas de los aparatos respiratorio y digestivo, la histamina actúa defendiendo al organismo frente a agentes extraños, daños mecánicos, quemaduras, infecciones, ya que su liberación se produce cuando aparecen anticuerpos. La estimulación de los receptores  $H_1$  origina la contracción de la musculatura lisa del intestino, útero y bronquios (puede producir asma), la dilatación de la musculatura lisa de los vasos san-

guíneos (hipotensión) y el incremento de la permeabilidad de las paredes de los capilares sanguíneos favoreciendo la salida de plasma y la formación de edemas. El cuadro patológico que describe estas actuaciones se denomina *alergia* y, por tanto, el desarrollo de antagonistas de la histamina selectivos de estos receptores (antihistamínicos), ha dado lugar a fármacos antialérgicos.

Los receptores  $H_2$  se encuentran en las paredes del estómago y su estimulación produce un aumento de la secreción de ácido clorhídrico (una situación patológica da lugar a la formación de úlceras gástricas y duodenales), por lo que el diseño de antagonistas selectivos de estos receptores ha conducido a su aplicación terapéutica como fármacos antiulcerosos.

Por último, los receptores  $H_3$  se localizan fundamentalmente a nivel central y regulan la síntesis y liberación de la histamina y otros neurotransmisores. Estos receptores están menos estudiados aunque se han desarrollado algunos agonistas y antagonistas selectivos. No obstante, hasta el momento no se conocen fármacos que deban su utilidad terapéutica a la interacción con este tipo de receptores.

### 13.2. BIOSÍNTESIS Y METABOLISMO DE LA HISTAMINA. PROTONACIÓN Y TAUTOMERÍA

La histamina se biosintetiza a partir del aminoácido histidina por un proceso de descarboxilación catalizado por la enzima L-histidina descarboxilasa (Figura 13.1).

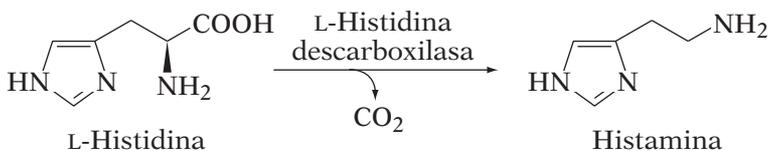


FIGURA 13.1. Biosíntesis de la histamina.

En cuanto a la degradación de la histamina, cuando ésta se libera tiene una semivida muy corta, en parte se reabsorbe, pero fundamentalmente se metaboliza por dos rutas diferentes (Figura 13.2) que conducen, en todos los casos, a metabolitos inactivos o menos potentes que la histamina.

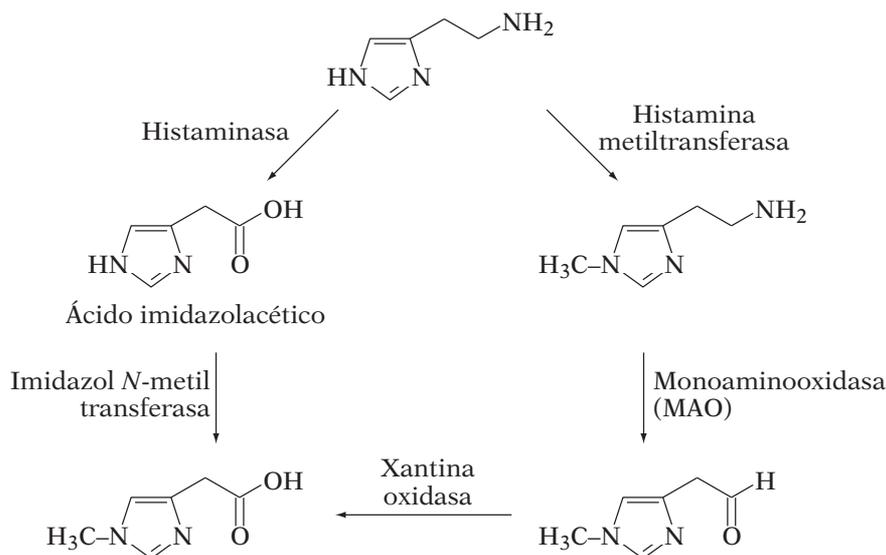


FIGURA 13.2. Metabolismo de la histamina.

La histamina presenta dos centros básicos que corresponden al grupo amino de la cadena lateral ( $pK_a = 9,4$ ) y al nitrógeno tipo piridínico del anillo de imidazol ( $pK_a = 5,8$ ). A pH fisiológico, un 96,6% de las moléculas de histamina se encuentran en forma de monocatión (Figura 13.3) con el grupo amino de la cadena casi totalmente ionizado. Tanto para las especies neutras como monocatónicas existen dos tautómeros en equilibrio, denominados tautómero  $\tau$  ( $N^{\tau}\text{-H}$ ) y tautómero  $\pi$  ( $N^{\pi}\text{-H}$ ), siendo este último aquel que sitúa al hidrógeno sobre el nitrógeno del anillo próximo a la cadena lateral. El control de estos equilibrios resultó ser fundamental para el diseño de los primeros antihistamínicos de los receptores  $H_2$ .

### 13.3. ANTAGONISTAS $H_1$

Las estructuras con actividad antihistamínica sobre los receptores  $H_1$  presentan diversos efectos secundarios sobre el sistema nervioso central como la somnolencia o la sedación debido a su capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica. Por este motivo, durante los últimos años la investigación de antagonistas  $H_1$  ha estado dirigida a la búsqueda de antialérgicos carentes de efectos sedantes (antihistamínicos de segunda generación). La clave se encuentra en limitar su acceso al sistema nervioso central y/o que tengan menor afinidad por los receptores  $H_1$  centrales que por los periféricos.

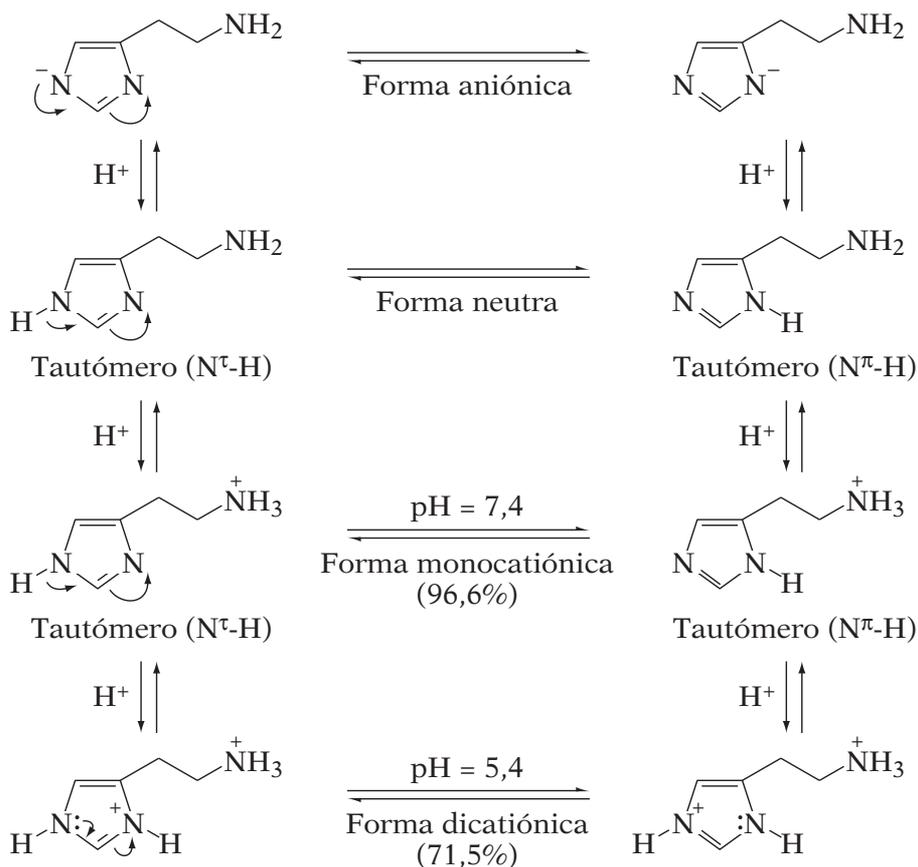


FIGURA 13.3. Equilibrios prototrópicos y tautoméricos de la histamina.

### 13.3.1. Antihistamínicos $H_1$ clásicos

La primera molécula que mostró actividad antihistamínica  $H_1$  y además utilidad terapéutica fue un derivado de la etilendiamina, la *fenbenzamina*, descubierta en 1942. Su estructura fue utilizada como modelo para el diseño de una amplia serie de análogos.

Así, los primeros compuestos surgieron de realizar algunas modificaciones moleculares en la fenbenzamina, dando lugar a la familia de antihistamínicos derivados de la etilendiamina (Figura 13.4). Por ejemplo, en la *tripelenamina* se ha sustituido un fenilo de la fenbenzamina por un grupo 2-piridilo y en el *metapirileno* se ha reemplazado, además, el otro fenilo por un sistema de 2-tienilo.

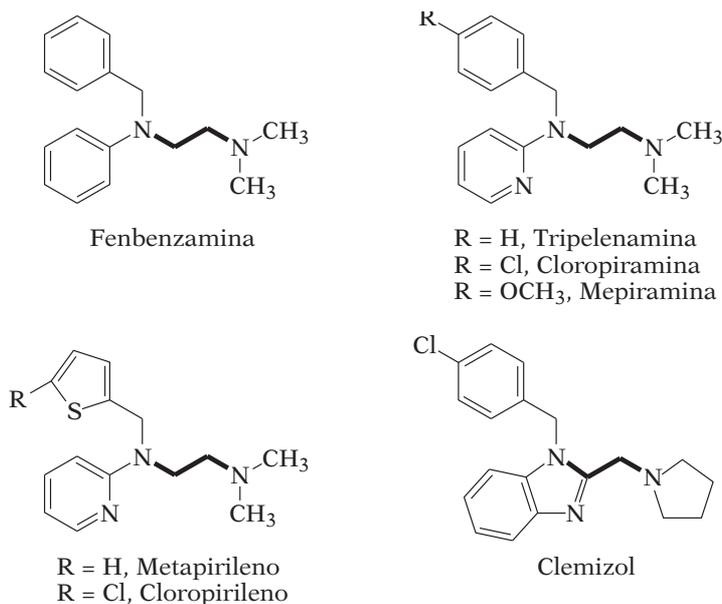


FIGURA 13.4. Antihistamínicos H<sub>1</sub> derivados de la etilendiamina.

Una segunda familia de antihistamínicos H<sub>1</sub>, estructuralmente relacionados con los anteriores, son los éteres de aminoalquilo (Figura 13.5). El representante de este grupo de compuestos es la *difenhidramina*.

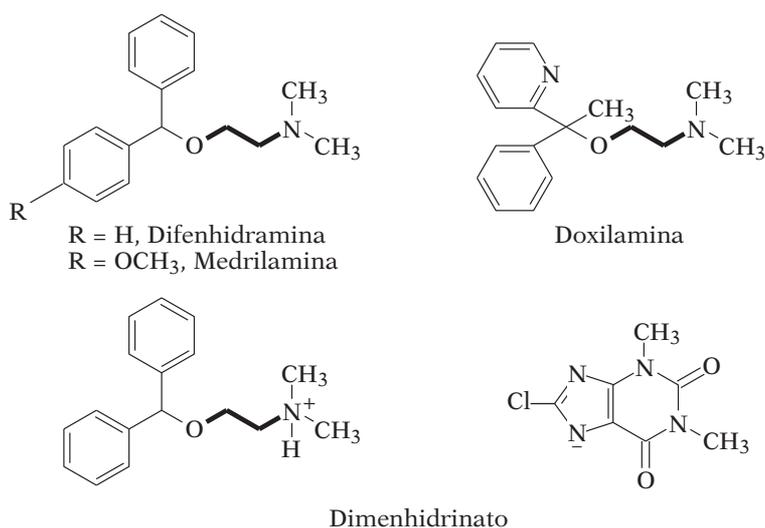


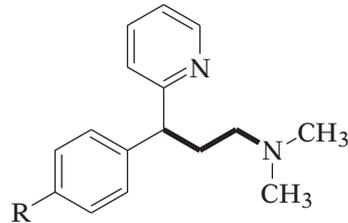
FIGURA 13.5. Antihistamínicos H<sub>1</sub> derivados de éteres de aminoalquilo.

Para paliar los efectos sedantes, la difenhidramina se salificó con derivados de purina que son excitantes centrales: la *dimenhidrinato* es la sal formada con la 8-cloroteofilina (Figura 13.5) y curiosamente también se utiliza contra los mareos provocados por el movimiento, trastorno que no guarda relación con la actividad antihistamínica.

Si en las estructuras vistas hasta el momento se sustituye el heteroátomo (nitrógeno u oxígeno) de la cadena lateral por un grupo metileno se obtiene otra de las familias clásicas de antihistamínicos, la de las propilaminas (Figura 13.6).



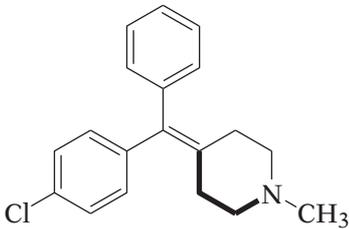
Tolpropamina



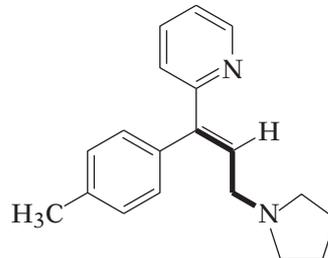
R = H, Feniramina

R = Cl, Clorfeniramina

R = Br, Bromfeniramina



Cicliramina

Triprolidina  
(isómero *E*)FIGURA 13.6. Antihistamínicos  $H_1$  derivados de propilaminas.

De las estructuras de los fármacos que constituyen las tres familias de antihistamínicos  $H_1$ , anteriormente mencionadas, se puede deducir una estructura general (Figura 13.7): X puede ser nitrógeno (etilendiaminas), oxígeno (éteres de amino alquilo) o carbono (propilaminas); n el valor de 0 ó 1;  $Ar_1$  un arilo, bencilo o heterociclo;  $Ar_2$  arilo o heterociclo; C-C es una cadena de dos carbonos que puede estar saturada, insaturada, ramificada o formar parte de un ciclo; y  $R_1$  y  $R_2$  suelen ser grupos metilo o restos alquílicos pequeños que pueden estar unidos constituyendo un ciclo.

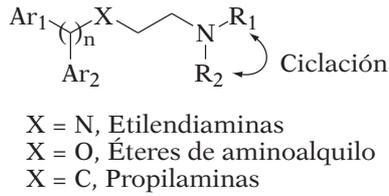


FIGURA 13.7. Estructura general de los antihistamínicos  $H_1$  clásicos.

Otra familia importante de antihistamínicos  $H_1$  clásicos son los derivados tricíclicos (Figura 13.8) en los que el sistema de etilendiamina o propilamina está presente en la estructura pero, además, los dos anillos aromáticos se encuentran unidos por un puente para formar el sistema tricíclico, ya sea por medio de un átomo de azufre (fenotiazinas) o a través de dos átomos de carbono (benzocicloheptenos).

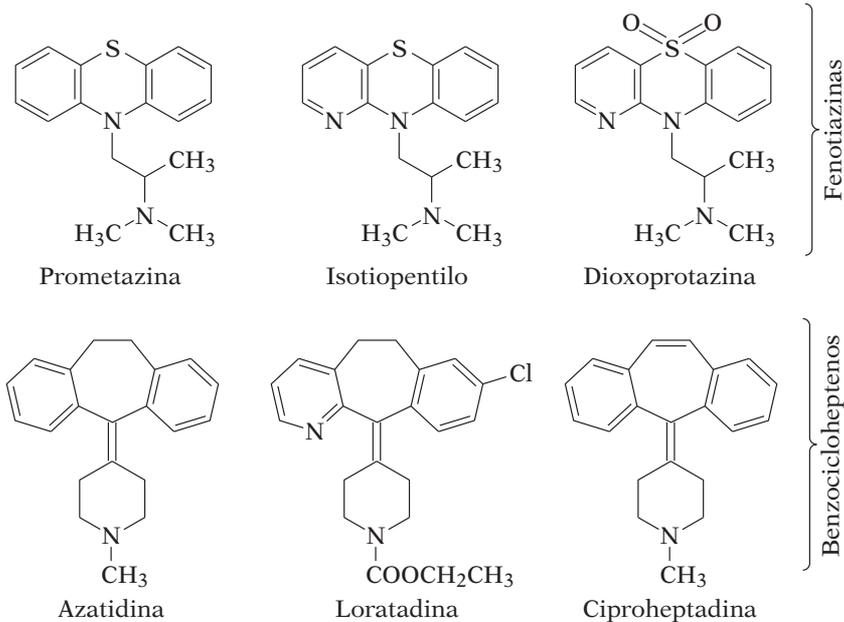


FIGURA 13.8. Antihistamínicos  $H_1$  tricíclicos.

Aunque los derivados fenotiazínicos, cuyo prototipo es la *prometazina*, se diseñaron, en principio, como antialérgicos, muestran efectos sedantes sobre el sistema nervioso central ya que poseen una gran afinidad antagonista sobre los receptores de la dopamina (Tema 10). Por ello, la farmacomodulación de las fenotiazinas antihistamínicas permitió el desarrollo de compuestos con actividad neuroléptica.

Mientras que la *azatidina* tiene acción periférica y central, la *loratadina* carece de efectos centrales. Por ello, éste es uno de los antialérgicos más prescritos, pues no produce los efectos sedantes de los antihistamínicos clásicos. Aunque estructuralmente estos dos fármacos son muy semejantes, la única diferencia se encuentra en el sustituyente unido al nitrógeno (Figura 13.8); la razón es que la loratadina tiene menor afinidad que la azatidina por los receptores  $H_1$  centrales, o dicho de otra forma, la loratadina es un antihistamínico selectivo de los receptores  $H_1$  periféricos.

### 13.3.2. Antihistamínicos $H_1$ de segunda generación

Como ya se ha comentado, la mayoría de los efectos sedantes de los antihistamínicos se atribuyen a su capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica. Los antihistamínicos  $H_1$  de segunda generación son aquellos fármacos antialérgicos que, durante los últimos años, se han diseñado de forma que su acceso al sistema nervioso central se encuentre limitado. En la figura 13.9 se muestran las estructuras del *astemizol*, la *terfenadina* y la *mequitazina*.

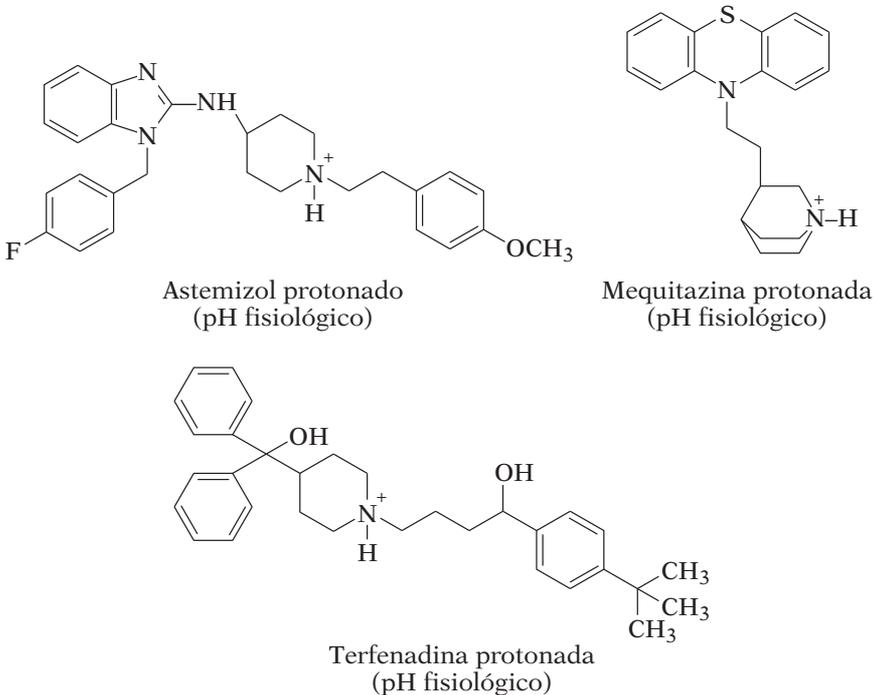


FIGURA 13.9. Algunos antihistamínicos  $H_1$  de segunda generación.

En el astemizol, la terfenadina y la mequitazina, el átomo de nitrógeno se encuentra protonado a pH fisiológico, evitando, por tratarse de una molécula polar, que atraviesen la barrera hematoencefálica. Así pues, el diseño de estos fármacos consiste en colocar sustituyentes que aumenten la basicidad del nitrógeno para que a pH fisiológico se encuentre protonado o alternativamente conseguir moléculas muy polares.

Otra forma de limitar el acceso al sistema nervioso central consiste en que la molécula se encuentre en forma de *zwitterion* o sal interna. Este es el caso de la *acrivastina*, un derivado de la triprolidina (ver figura 13.6) que, debido a la presencia de una función carboxílica, se encuentra en forma de *zwitterion*. La *cetirizina* y la *carebastina*, ambas metabolitos activos de la *hidroxicina* y *ebastina*, respectivamente, también son ejemplos representativos (Figura 13.10).

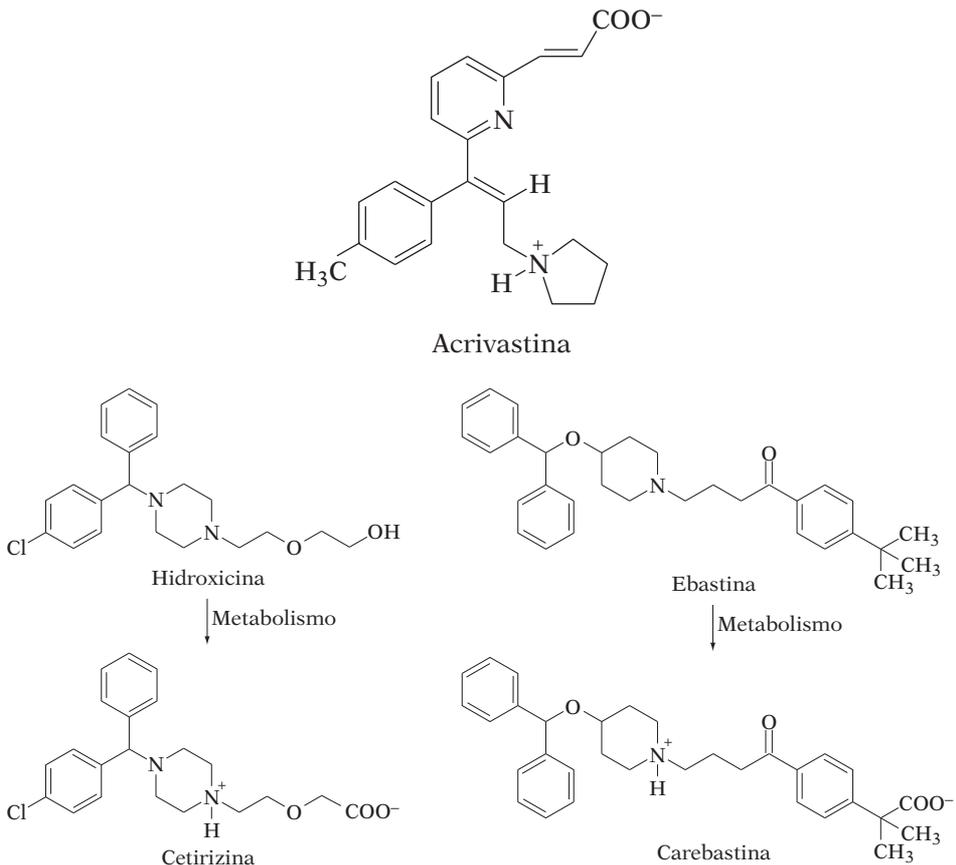


FIGURA 13.10. Algunos antihistamínicos H<sub>1</sub> de segunda generación.

### 13.4. ANTAGONISTAS H<sub>2</sub>

El descubrimiento de los receptores H<sub>2</sub> se llevó a cabo de una manera indirecta cuando, sabiendo que la histamina estimulaba la liberación de ácido en el estómago, ninguno de los antihistamínicos ensayados producía los efectos esperados. La explicación era que mientras que los antihistamínicos eran antagonistas de un tipo de receptor responsable de la inflamación (receptor H<sub>1</sub>), no lo eran del receptor responsable de la secreción gástrica, al que denominaron H<sub>2</sub>. Así se inició una carrera orientada hacia la búsqueda de antagonistas selectivos como estrategia en el diseño de nuevos fármacos antiulcerosos.

El diseño de antagonistas H<sub>2</sub> se inició partiendo de la premisa de que uno de los mejores caminos era la investigación de compuestos que tuvieran algunos elementos estructurales de los agonistas naturales. De esta forma, se modificó la naturaleza del grupo amino terminal de la histamina y se obtuvo la *guanilhistamina* (Figura 13.11), un agonista parcial H<sub>2</sub>, pues activa en menor medida el receptor y, por tanto, disminuye la liberación de ácido.

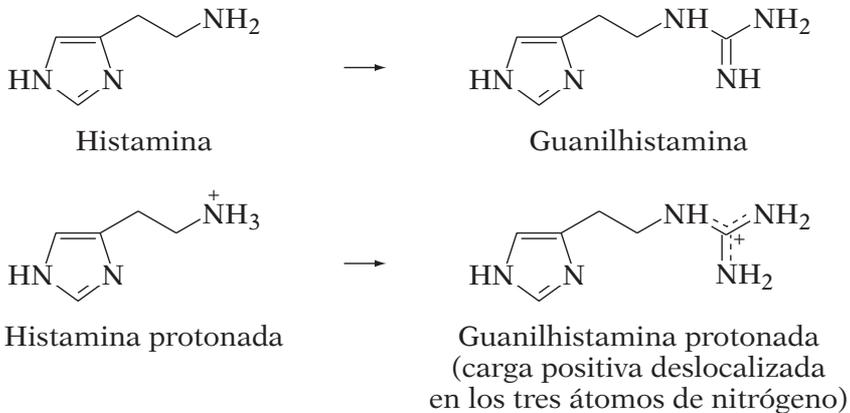


FIGURA 13.11. Diferencias entre la histamina y la guanilhistamina.

La actividad antagonista parcial de la guanilhistamina se racionalizó basándose en la existencia de una zona aniónica en el receptor al que no llega el grupo amonio de la histamina y que correspondería al lugar de unión de los antagonistas (Figura 13.12). Su acción como agonista parcial se explicaría por su capacidad para interactuar también con la zona de enlace de los agonistas.

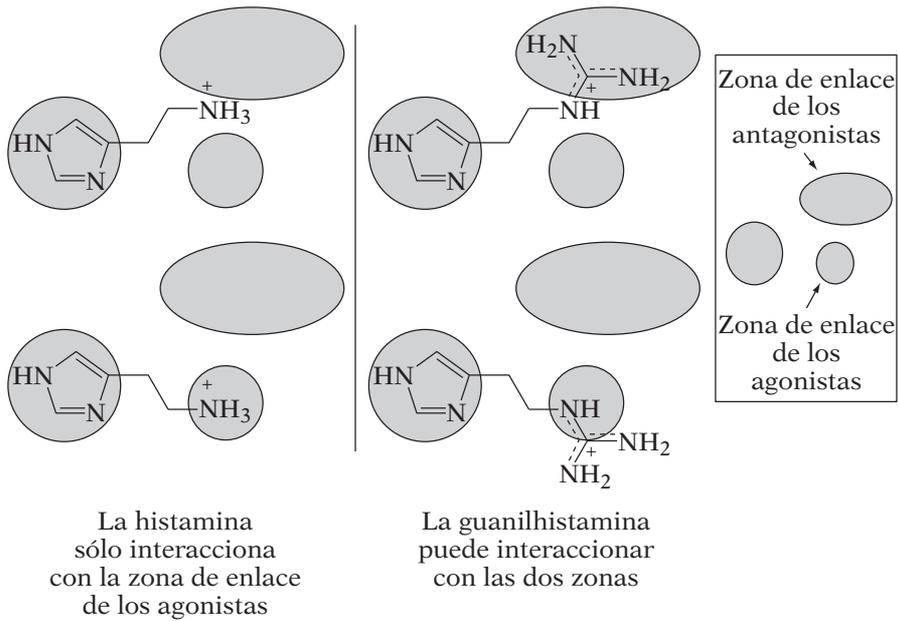


FIGURA 13.12. Interacciones de la histamina y la guanilhistamina (protonadas a pH fisiológico) con el receptor H<sub>2</sub>.

Como la guanilhistamina estaba todavía lejos de los objetivos planteados, se prepararon diversos análogos de ésta por sustitución de la función guanidina terminal (Figura 13.13): en A se ha modificado el grupo NH, próximo al imidazol, por azufre (derivado de isotiourea), y en B y C, el NH<sub>2</sub> por un grupo metilo o metilito, respectivamente.

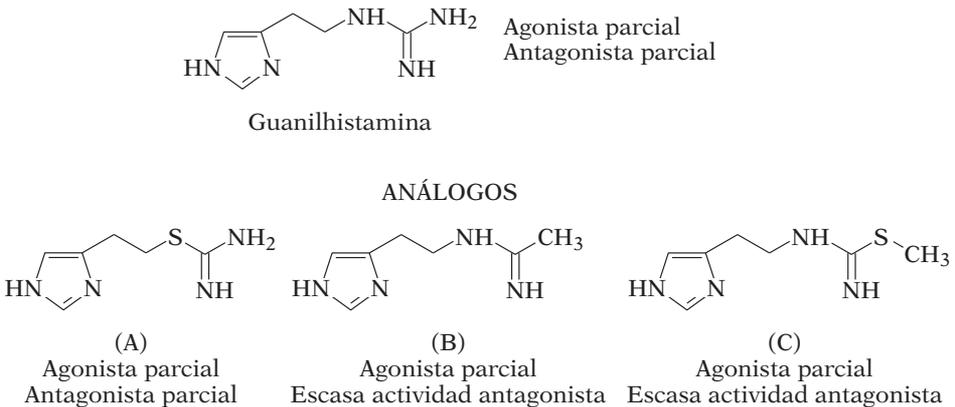


FIGURA 13.13. Actividad de algunos análogos de la guanilhistamina.

De los resultados de actividad de los derivados A, B y C (Figura 13.13) se dedujo que los dos grupos amino terminales eran necesarios para que hubiera antagonismo y se propuso que el grupo guanidina protonado interacciona con un grupo carboxilato del receptor mediante dos enlaces de hidrógeno (Figura 13.14). Si sólo puede formarse uno, como en los análogos B y C, la interacción es más débil y, por tanto, también es menor la actividad antagonista.

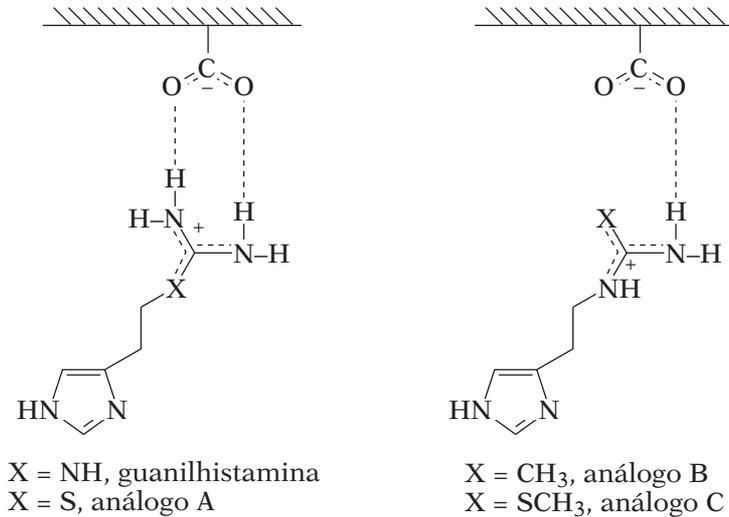


FIGURA 13.14. Interacción de la guanilhistamina y sus análogos con la zona antagonista del receptor  $\text{H}_2$ .

Para reforzar la hipótesis arriba indicada se alargó la cadena lateral de dos a tres átomos de carbono: tanto para la guanilhistamina como para los derivados B y C la actividad antagonista aumentaba, mientras que para el derivado de isotiourea disminuía. Estos resultados indicaban que en los derivados con dos átomos de carbono los enlaces de hidrógeno con el grupo carboxilato se producían mediante los grupos  $\text{NH}_2$ , mientras que si la cadena lateral era de tres átomos de carbono la interacción se hacía con uno de ellos y el grupo  $\text{NH}$  (Figura 13.15).

Con la investigación que se había desarrollado se había conseguido, de una u otra manera, aumentar la actividad antagonista, pero todos los compuestos ensayados también resultaban ser agonistas parciales. Por ello, si se quería conseguir fármacos que fueran antagonistas puros del receptor  $\text{H}_2$  había que diseñar una nueva estrategia.

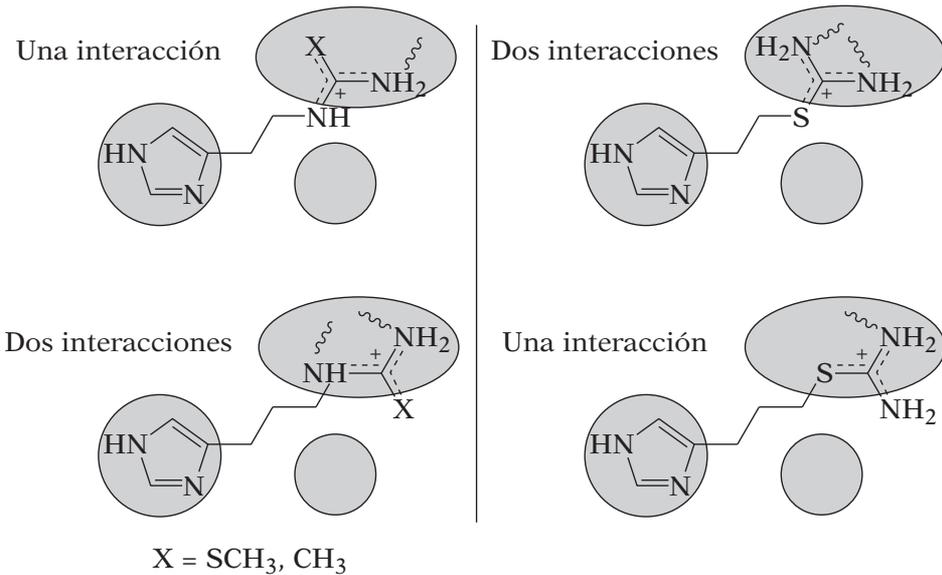


FIGURA 13.15. Interacción de los derivados A, B y C (di- y trimetilénicos) con la zona antagonista.

### 13.4.1. Antagonistas H<sub>2</sub> de primera generación. Desarrollo de la cimetidina

Un avance importante en el diseño de antagonistas H<sub>2</sub> puros se basó en la premisa de que la unión agonista era de tipo iónico mientras que la antagonista era mediante puentes de hidrógeno. Así pues, si se sustituye el grupo guanidino, fuertemente básico y, por ello, protonado a pH fisiológico, por otro grupo semejante en cuanto a tamaño, forma e hidrofobia, pero que a dicho pH sea neutro y capaz de formar puentes de hidrógeno, se conseguirá eliminar la actividad agonista. De todos los grupos ensayados el derivado de tiourea SK&F91581 (Figura 13.16) resultó ser el primer compuesto sin actividad agonista, pero su capacidad antagonista era muy débil. Cuando se alargó la cadena lateral con un átomo de carbono más y se metiló el grupo NH<sub>2</sub> terminal se obtuvo la *burimamida*, un antagonista H<sub>2</sub> 100 veces más potente que la guanilhistamina (Figura 13.16).

Sin embargo, la burimamida es muy poco activa por vía oral, por lo que la farmacomodulación de ésta se centró en el estudio de la protonación del anillo de imidazol (Figuras 13.3 y 13.17).

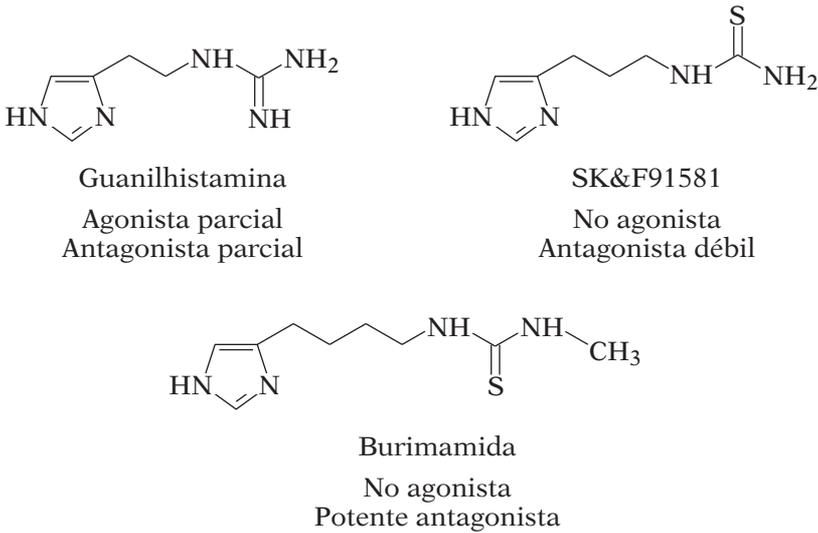


FIGURA 13.16. Diferencias del SK&F91581 y burimamida con la guanilhistamina.

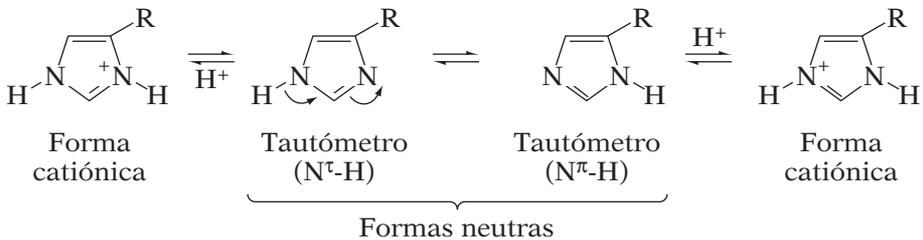


FIGURA 13.17. Equilibrios en el anillo de imidazol.

Dependiendo de los efectos electrónicos de la cadena lateral, que influyen en la basicidad del anillo de imidazol ( $pK_a$ ), la proporción de la forma protonada (catiónica) será diferente. Así, a pH fisiológico (7,4) el anillo de imidazol de la histamina ( $pK_a = 5,8$ ) se encuentra prácticamente en forma neutra (sólo un 3% de forma protonada). Sin embargo, el porcentaje de forma protonada en el núcleo de imidazol de la burimamida ( $pK_a = 7,25$ ) es del 40%. Por tanto, si el tipo de enlace entre el anillo de imidazol y el receptor  $H_2$  es el mismo para agonistas y antagonistas, la estrategia consistirá en introducir en la burimamida grupos que disminuyan la basicidad del anillo de imidazol (menor  $pK_a$ ), y de este modo acercarse a una proporción mínima de forma protonada próxima

a la de la histamina. Al mismo tiempo hay que conseguir que el equilibrio tautomérico se encuentre muy desplazado, de forma que la mayor parte de las moléculas se encuentren como tautómero  $\tau$  (como en la histamina). De los análogos estudiados, la *metiamida* ( $pK_a = 6,8$ ) resultó ser diez veces más potente que la burimamida y un antiulceroso eficaz (Figura 13.18).

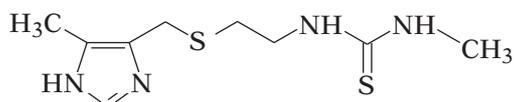
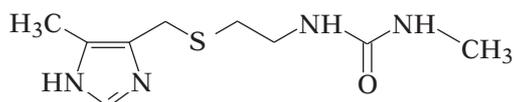
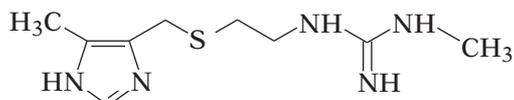


FIGURA 13.18. Estructura de la metiamida.

Sin embargo, los efectos secundarios de la metiamida (agranulocitopenia y daño renal agudo) impidieron su empleo terapéutico. Como su toxicidad se atribuyó a la función tiourea los estudios posteriores se dirigieron hacia los análogos derivados de la urea y de la guanidina (Figura 13.19) que aunque, al igual que la metiamida, mostraban el carácter de antagonistas puros, éste era débil.



Análogo de la urea



Análogo de la guanidina

FIGURA 13.19. Análogos de la metiamida.

Para aumentar la actividad antagonista se disminuyó la basicidad de la porción de guanidina introduciendo un grupo fuertemente atrayente de electrones, como el nitro o el ciano: el cianoderivado fue el más activo y originó la *cimetidina* (Figura 13.20), el primer antihistamínico  $H_2$  con utilidad terapéutica, que se comercializó en 1976.

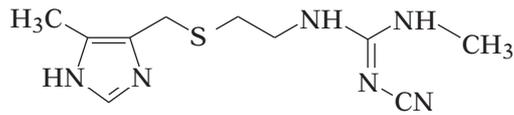
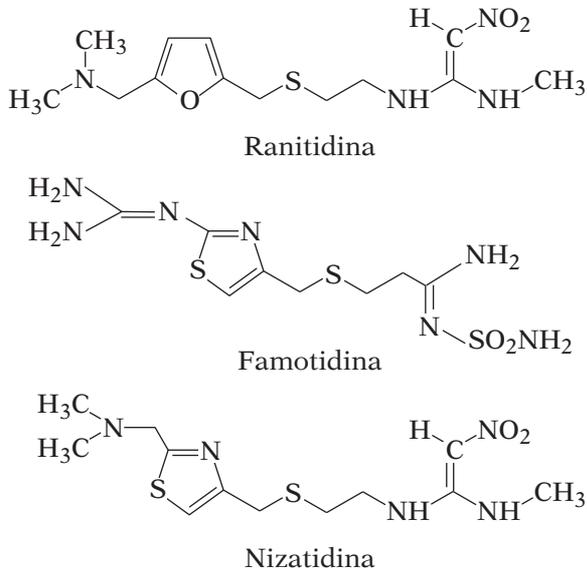


FIGURA 13.20. Estructura de la cimetidina.

### 13.4.2. Antagonistas $H_2$ de segunda generación: derivados no imidazólicos

A partir de la cimetidina se realizaron diversos estudios que demostraron que el anillo de imidazol no era imprescindible para el bloqueo del receptor  $H_2$ . De este modo, surgieron los primeros antihistamínicos  $H_2$  de segunda generación en los que el anillo de imidazol ha sido sustituido por: furano (*ranitidina*) o tiazol (*famotidina* y *nizatidina*), con grupos básicos como el dimetilaminometil o el propio guanidino (Figura 13.21). Como se observa en la figura 13.21, la cadena lateral de la cimetidina se mantiene en estos compuestos, pero el grupo polar terminal de cianoguanidina, presente en la cimetidina, ha sido reemplazado por otros igualmente polares.

FIGURA 13.21. Antihistamínicos  $H_2$  no imidazólicos.

La famotidina es más potente que la cimetidina y presenta menos efectos secundarios. Las relaciones estructura-actividad parecen indicar que el modo de interacción de estos antihistamínicos con el receptor es diferente al de la cimetidina.

En la búsqueda de antihistamínicos  $H_2$  con mayor duración de acción para reducir la pauta de dosificación, se han diseñado, pensando en la estructura de la ranitidina, otros derivados como la *roxatidina*, la *lamtidina* y la *zolantidina* (Figura 13.22). En estos compuestos un anillo de benceno sustituye al furano, el oxígeno se encuentra fuera del anillo, el grupo dimetilaminometilo se ha reemplazado por piperidinometilo y el agrupamiento polar terminal, con capacidad para formar enlaces de hidrógeno, es diferente al de la ranitidina. Se ha comprobado que el agrupamiento 3-(piperidinometil)fenoxipropilo es el responsable de que estos compuestos sean más activos que la ranitidina.

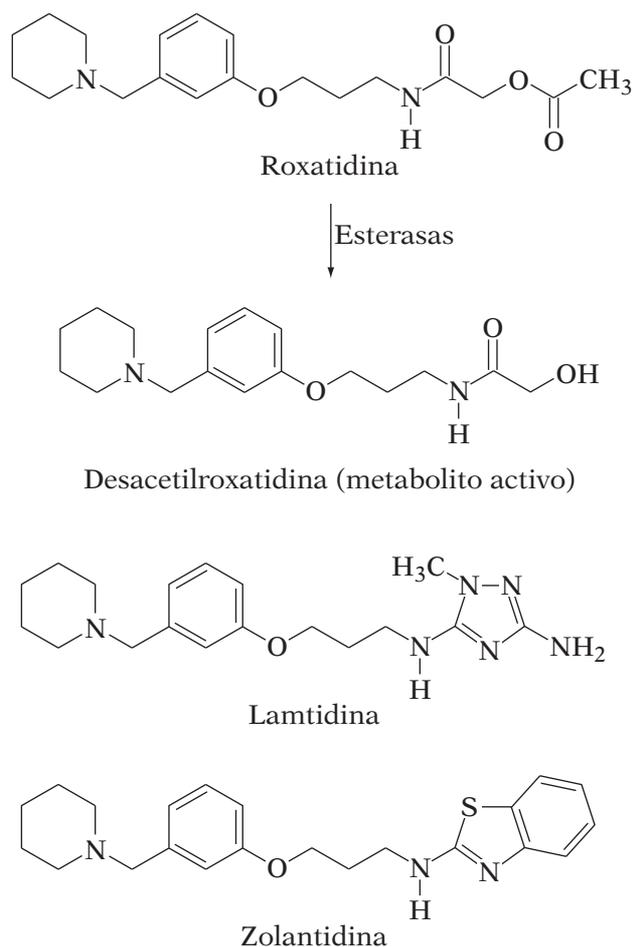


FIGURA 13.22. Antihistamínicos  $H_2$ , de reciente introducción, diseñados a partir de la ranitidina.

### 13.5. COMPARACIÓN ENTRE LOS ANTAGONISTAS $H_1$ Y $H_2$

En la figura 13.23 se muestran las grandes diferencias estructurales existentes entre los antagonistas de los receptores  $H_1$  y  $H_2$ .

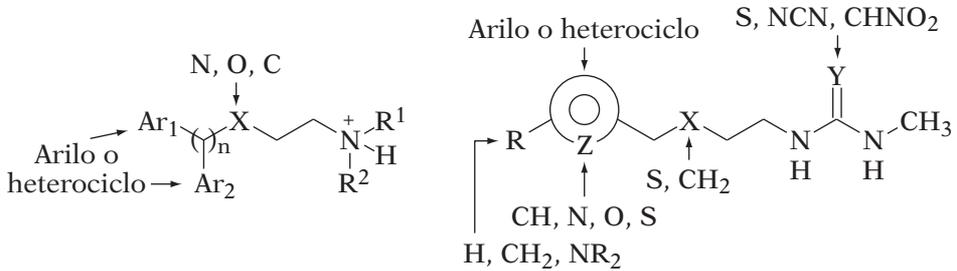


FIGURA 13.23. Diferencias estructurales entre los antagonistas  $H_1$  y  $H_2$ .

En general, los antagonistas  $H_1$  tienen el grupo amino terminal protonado a pH fisiológico aunque la presencia de los dos anillos de arilo o heterociclo les confiere una elevada lipofilia. Por el contrario, los antagonistas  $H_2$  son moléculas polares e hidrófilas debido a la presencia al final de la cadena de un agrupamiento polar que se encuentra, a pH fisiológico, escasamente protonado.

## Tema 14

# HORMONAS ESTEROIDEAS Y TIROIDEAS

### ESQUEMA DE CONTENIDOS

- 14.1. Introducción
- 14.2. Estrógenos
  - 14.2.1. Antiestrógenos
- 14.3. Progestágenos
  - 14.3.1. Antiprogestágenos
- 14.4. Andrógenos
  - 14.4.1. Antiandrógenos
- 14.5. Hormonas corticosuprarrenales
  - 14.5.1. Glucocorticoides
  - 14.5.2. Antigluocorticoides
  - 14.5.3. Mineralocorticoides
  - 14.5.4. Antagonistas de los mineralocorticoides
- 14.6. Hormonas tiroideas



## 14.1. INTRODUCCIÓN

Los esteroides son un grupo de productos naturales que tienen en común la estructura tetracíclica del perhidrociclopenta[*a*]fenantreno y donde cada uno de sus centros estereogénicos presenta una determinada configuración (Figura 14.1).

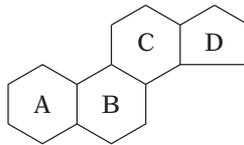


FIGURA 14.1. Esqueleto de los esteroides.

Las hormonas esteroideas derivan de estos esteroides y presentan estructuras muy similares debido a que proceden de la biosíntesis del *co-lessterol* ingerido en la dieta o biosintetizado a partir del acetilcoenzima A (Figura 14.2).

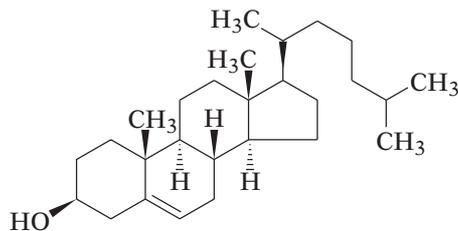


FIGURA 14.2. Estructura del colesterol.

El colesterol tiene un papel muy importante no solo por su función estructural como componente de la membrana plasmática y por su transformación en ácidos biliares y hormonas sino también por estar implicado en algunas patologías cardiovasculares.

La biosíntesis de las hormonas esteroideas a partir de colesterol, se realiza mediante la degradación enzimática de la cadena lateral, que conduce a la *pregnenolona*, cuya oxidación en C<sub>3</sub> da lugar a la progesterona. La progesterona es una de las hormonas sexuales femeninas que además sirve de precursor biosintético de otras hormonas sexuales y de los adrenocorticoides (Figura 14.3).

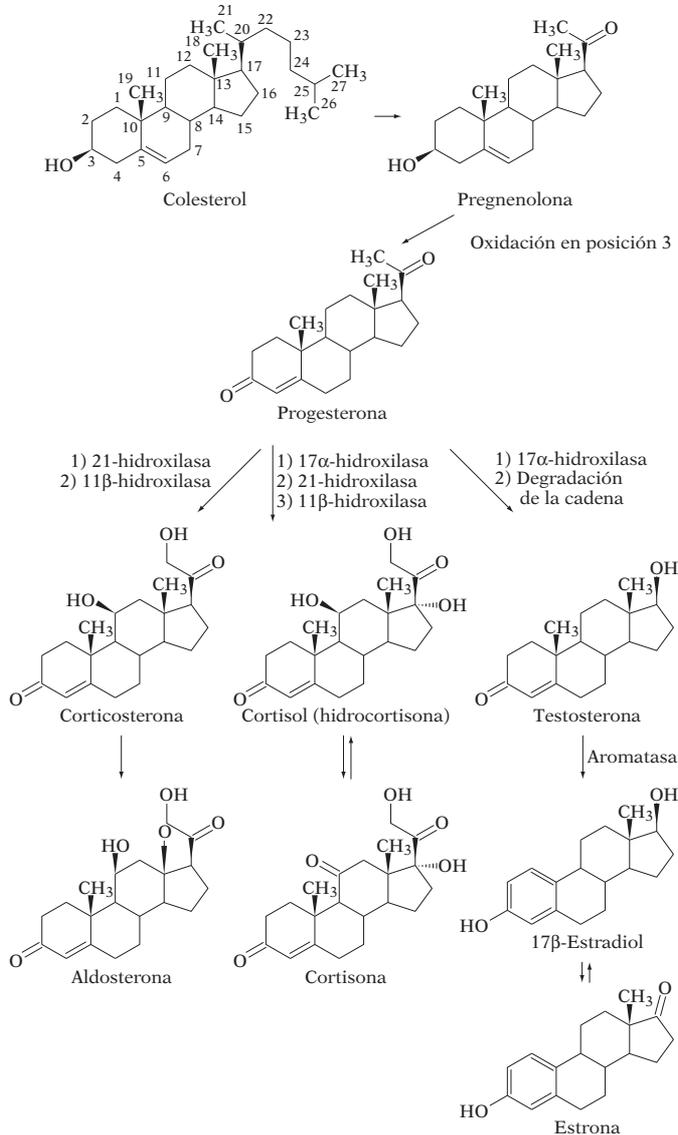


FIGURA 14.3. Biosíntesis de hormonas esteroideas a partir del colesterol.

Los receptores de las hormonas esteroideas son proteínas específicas que se encuentran en el núcleo de las células diana. Las hormonas sexuales (estrógenos, andrógenos y progestágenos) atraviesan la membrana nuclear y se unen a los receptores localizados en el núcleo. Por otro lado, los receptores de las hormonas glucocorticoides y mineralocorticoides se encuentran en el citoplasma donde se unen formando un complejo activado que atraviesa la membrana celular. Los complejos ligando-receptor interactúan con determinadas regiones del ADN y mediante los factores de transcripción y de la ARN polimerasa se inicia la biosíntesis del ARN mensajero encargado de la regulación de la síntesis de proteínas (Figura 14.4).

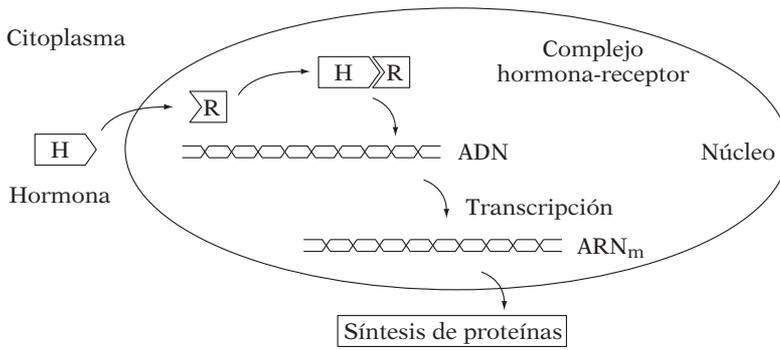


FIGURA 14.4. Mecanismo de acción de hormonas esteroideas sexuales sobre sus receptores.

## 14.2. ESTRÓGENOS

Los estrógenos son las hormonas sexuales principales responsables del desarrollo de los caracteres sexuales secundarios propios del sexo femenino. Mediante una acción directa provocan el crecimiento y el desarrollo de la vagina, el útero y las trompas de Falopio. Son los inductores del aumento de las mamas, y contribuyen a moldear el contorno corporal. También actúan regulando el ciclo sexual y niveles bajos pueden conducir a trastornos psíquicos. A nivel terapéutico se utilizan principalmente como anticonceptivos orales combinados con progestágenos y en la prevención de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas.

Los estrógenos naturales más potentes que se encuentran en el ser humano son el *estradiol*, seguido por la *estrona* y el *estriol* (Figura 14.5). El primero de ellos que se consiguió aislar fue la estrona, a partir de la orina de yeguas embarazadas. De estos tres estrógenos naturales, el estradiol es el que se une al receptor de estrógenos, mientras que la estrona y el estriol son dos de los metabolitos urinarios mayoritarios. Sus estructuras químicas

micas se caracterizan por la presencia de un anillo A aromático y un grupo hidroxilo fenólico en posición 3.

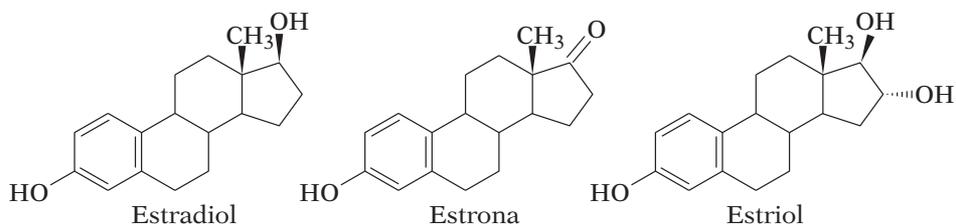
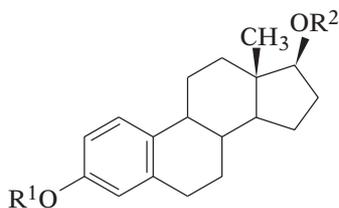


FIGURA 14.5. Estrógenos naturales que se encuentran en el ser humano.

La utilización del estradiol en las terapias que requieren la administración de estrógenos presenta algunos problemas, entre lo que hay que resaltar su poca actividad por vía oral al ser metabolizados a compuestos inactivos y su relativamente corta vida media plasmática cuando son administrados por vía parenteral.

Ciertas modificaciones químicas de estos estrógenos naturales los pueden hacer efectivos por vía oral, en gran medida protegiéndolos de la inactivación que sufren en el hígado. Una de las formas de aumentar la acción estrogénica del estradiol consiste en la formación de ésteres sobre las posiciones 3 y 17 $\beta$  (Figura 14.6) de manera que cuando se administran



|                                                | R <sup>1</sup>                     | R <sup>2</sup>                                     |
|------------------------------------------------|------------------------------------|----------------------------------------------------|
| 3-Benzoato de estradiol                        | —CO—                               | H                                                  |
| 3,17 $\beta$ -Dipropionato de estradiol        | —COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | —COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                 |
| 17 $\beta$ -Valerato de estradiol              | H                                  | —CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> |
| 17 $\beta$ -Ciclopentilpropionato de estradiol | H                                  | —CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —               |

FIGURA 14.6. Agonistas de estrógenos usados como profármacos.

por vía parenteral, la hormona se acumula en el tejido adiposo produciéndose una liberación lenta y sostenida de la misma al plasma. En el plasma, la hidrólisis metabólica del éster por las esterasas plasmáticas conducen al estradiol que es la forma activa.

El *etinilestradiol* y alguno de sus derivados como el *mestranol* son muy usados debido a que son fármacos activos por vía oral (Figura 14.7), metabolizándose de forma muy lenta en el hígado y otros tejidos. Se utilizan junto con compuestos del tipo de la progesterona para la regulación del ciclo menstrual y el control de la esterilidad.

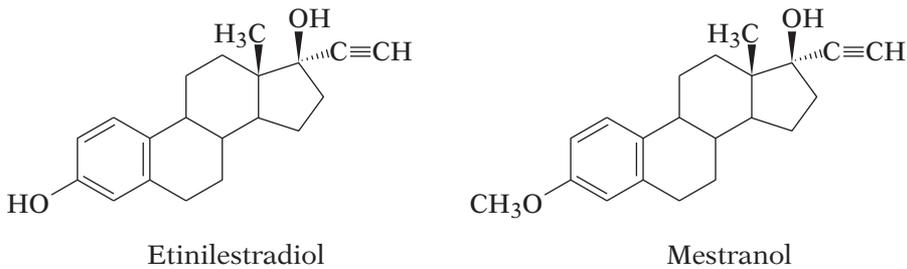


FIGURA 14.7. Agonistas estrogénicos activos por vía oral.

También existen compuestos no esteroides con actividad estrogénica, entre los que se encuentra el *dietilestilbestrol*. Este fármaco presenta una gran potencia y fue uno de los primeros que se sintetizó (Figura 14.8).

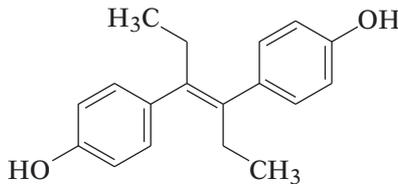


FIGURA 14.8. Dietilestilbestrol.

Otros compuestos no esteroides, que se pueden considerar análogos al estradiol, debido tanto a su geometría como a la distancia de separación entre los grupos hidroxilo, son el *dienestrol*, el *hexestrol* y el *clorotrianiseno* (Figura 14.9).

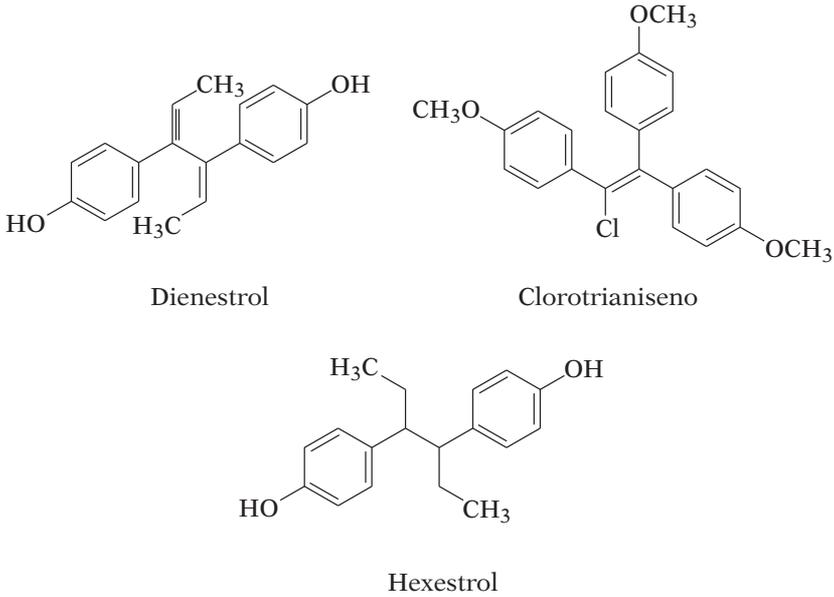


FIGURA 14.9. Compuestos no esteroides análogos al estradiol.

### 14.2.1. Antiestrógenos

Los antiestrógenos o antagonistas de los estrógenos son compuestos que inhiben o modifican la acción de los estrógenos. En este grupo están los antagonistas competitivos que actúan sobre el receptor estrogénico, y los compuestos que ejercen acciones fisiológicas opuestas como los progestágenos y andrógenos. Entre los antiestrógenos competitivos están el *tamoxifeno* y la *nafoxidina* (Figura 14.10) que actúan formando complejos

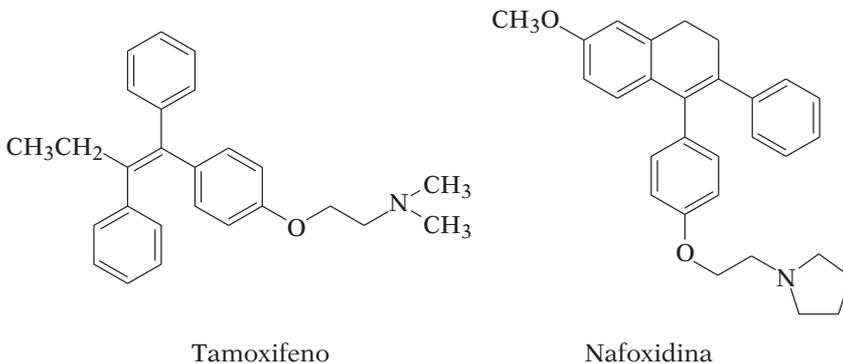


FIGURA 14.10. Antiestrógenos.

no funcionales con los receptores de los estrógenos, y se emplean en el tratamiento de la esterilidad y el cáncer de mama. También parecen tener utilidad terapéutica junto con otros fármacos, en el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas donde existe una deficiencia de estrógenos.

### 14.3. PROGESTÁGENOS

La *progesterona* (Figura 14.11), aislada por Corner y Allen a partir de cerdas, es el progestágeno natural, entre cuyas funciones destacan el mantenimiento del embarazo y la inhibición de la ovulación. El número de progestágenos ha proliferado, encontrándose que las estructuras asociadas con esta actividad son muy diversas. Algunos son usados como anticonceptivos, en la prevención de abortos espontáneos y en el tratamiento de trastornos menstruales.

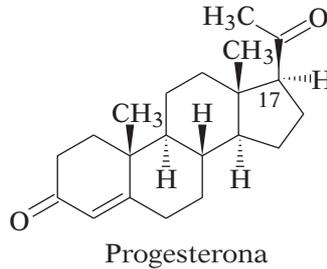


FIGURA 14.11. Progestágeno natural.

Como ocurría con el estradiol, la progesterona no puede administrarse por vía oral. La principal causa de ello es la degradación metabólica que sufre por oxidación de la cadena lateral en C-17. En la figura 14.12 se muestran las posibles modificaciones moleculares que se han realizado sobre la progesterona para obtener progestágenos activos por vía oral.

El primer progestágeno con cierta actividad por vía oral fue la *etisterona* (17 $\alpha$ -etinilttestosterona), obteniéndose posteriormente mediante una serie de modificaciones la *dimetisterona* (Figura 14.13), que tiene una mayor potencia. En estos compuestos no es posible la oxidación metabólica debido a la presencia de un alcohol terciario en la posición 17. Sin embargo, al poseer estructuras muy similares a la de la testosterona pueden

tener efectos secundarios androgénicos (desarrollo de los caracteres físicos masculinos).

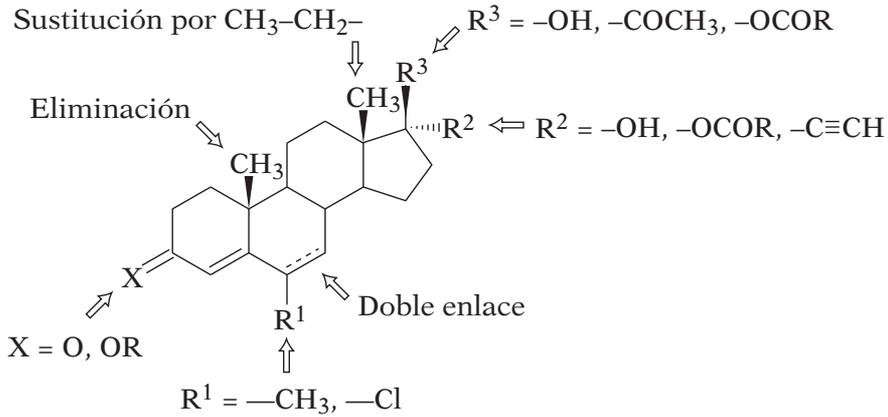


FIGURA 14.12. Modificaciones moleculares sobre la progesterona.

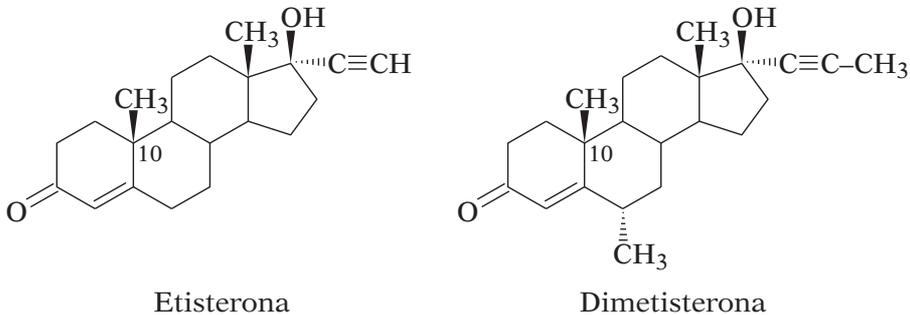


FIGURA 14.13. Progestágenos activos por vía oral.

Mediante diversos estudios se comprobó que los derivados de la testosterona que carecían del grupo metilo angular C-19 unido al C-10, denominados 19-nortestosteronas, eran más activos por vía oral. Por lo que se obtuvieron derivados mediante la introducción de grupos alquilo (normalmente etinilo) en la posición  $17\alpha$  como la *noretindrona* o *noretisterona* ( $17\alpha$ -etinil-19-nortestosterona) que es un potente progestágeno oral y sólo presenta una leve acción androgénica. El desplazamiento del doble enlace en la noretindrona forma el isómero *noretinodrel*, que es uno de los primeros compuestos utilizado ampliamente como anticonceptivo (Figura 14.14).

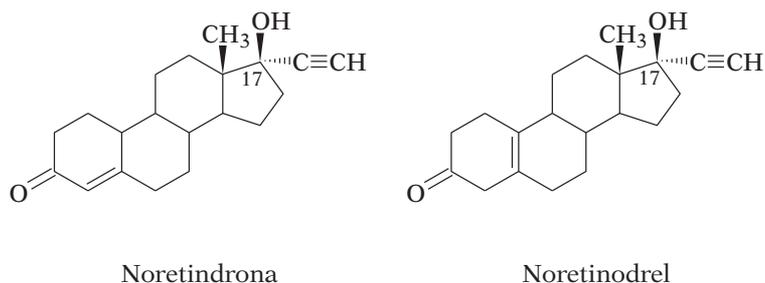


FIGURA 14.14. Progestágenos derivados de la 19-nortestosterona.

### 14.3.1. Antiprogestágenos

Los antagonistas de los progestágenos tienen interés terapéutico principalmente como anticonceptivos. Aunque también pueden tener utilidad en el tratamiento de tumores de mama. Los esfuerzos van encaminados principalmente al desarrollo de inhibidores competitivos que actúen sobre los receptores de progesterona y entre los fármacos obtenidos destacan la *mifepristona* y la *onapristona* (Figura 14.15). La mifepristona actúa sobre los receptores de progesterona y de los glucocorticoides y se utiliza principalmente para inducir abortos.

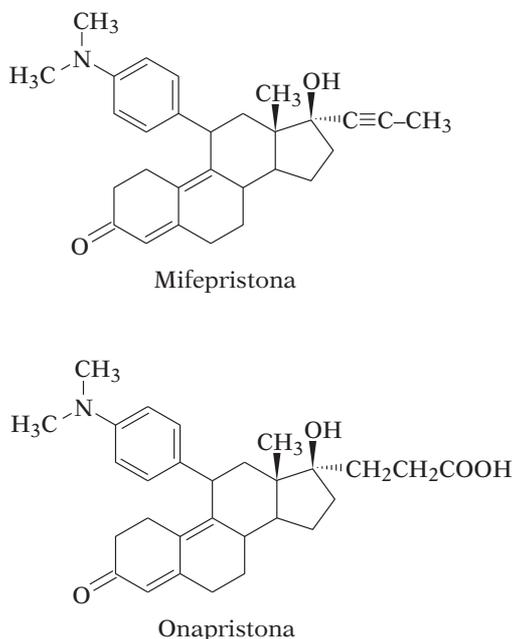


FIGURA 14.15. Antagonistas de progestágenos.

## 14.4. ANDRÓGENOS

La *testosterona* es la hormona sexual con acción androgénica más importante que es secretada por los testículos. En las mujeres se sintetizan pequeñas cantidades de esta hormona en los ovarios y las glándulas suprarrenales. La testosterona sufre un proceso de reducción en muchos tejidos dando lugar a un metabolito *4,5 $\alpha$ -dihidrotestosterona* que se une a los receptores androgénicos con mayor afinidad que la testosterona y forma un complejo más estable que el de la testosterona, de ahí su mayor potencia androgénica (figura 14.16).

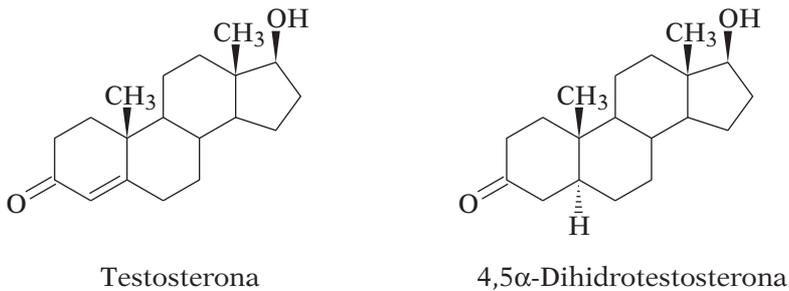


FIGURA 14.16. Andrógenos.

Los andrógenos son responsables de los cambios producidos en la pubertad y en cierta medida del comportamiento agresivo y sexual masculino. Se conocen tres tipos de efectos adversos: efectos secundarios virilizantes, en este caso son indeseables si el paciente no es un hombre adulto con hipogonadismo, efectos feminizantes producidos por metabolitos estrogénicos del esteroide administrado, y efectos secundarios tóxicos inducidos por mecanismos desconocidos.

Los andrógenos se emplean en el tratamiento de hombres con deficiencia de andrógenos, para desarrollar o mantener las características sexuales secundarias, por ejemplo para favorecer el desarrollo de la pubertad, y en individuos a los que se quiere potenciar su capacidad anabolizante (aumento de la masa muscular).

En terapias de sustitución, la testosterona y la 5,4 $\alpha$ -dihidrotestosterona no se puede suministrar por vía oral debido a su rápida metabolización hepática por la oxidación del grupo hidroxilo en C-17. Por tanto, las modificaciones químicas de la estructura de testosterona se han realizado con el objeto de retardar su metabolismo o bien, aumentar la potencia andro-

génica. Así, se consiguen andrógenos activos por vía oral mediante la introducción de sustituyentes (metilo o etilo) en C-17 $\alpha$ , por ejemplo la *metilttestosterona* y su derivado la *fluoximesterona* (Figura 14.17), aunque se ha observado que al aumentar la longitud de la cadena los compuestos conseguidos son menos activos. La introducción del átomo de flúor en posición 9 $\alpha$  y el grupo hidroxilo en C-11 $\beta$  en la fluoximesterona, aumenta ligeramente la acción anabolizante sobre la androgénica, por lo que se utiliza principalmente como anabolizante por vía oral.

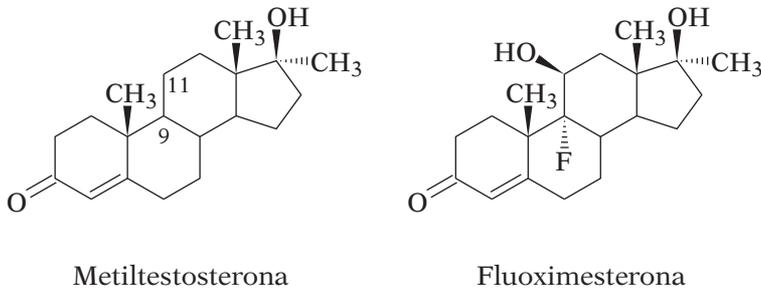


FIGURA 14.17. Andrógenos activos vía oral.

Otra de las modificaciones clínicamente útil es la esterificación del grupo 17 $\beta$ -hidroxilo con diversos ácidos carboxílicos, con ello se consiguen derivados más solubles en los lípidos que se usan para administración intramuscular y además se retarda la liberación del esteroide en la circulación. En la figura 14.18 se muestran algunos ejemplos de estos compuestos derivados de la testosterona que se emplean como virilizante.

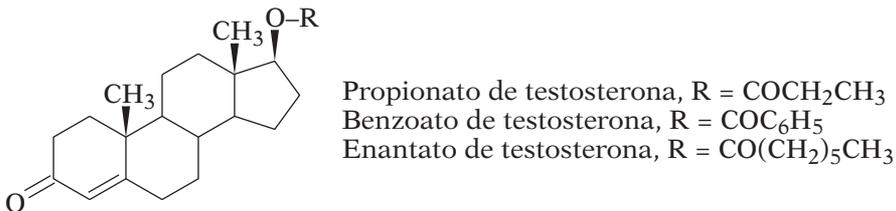


FIGURA 14.18. Andrógenos administrados por vía parenteral utilizados como virilizantes.

Mediante la eliminación del grupo metilo angular C-19 se obtienen compuestos como la *nandrolona* y sus derivados alquilados en C-17 $\alpha$ , *noretandrolona* y *normetandrolona* (Figura 14.19) cuya principal caracte-

rística es su selectividad, presentando una mayor acción anabolizante que androgénica. Debido a su similitud estructural con los 19-noresteroides pueden unirse también a los receptores de progesterona y tener efectos secundarios estrogénicos.

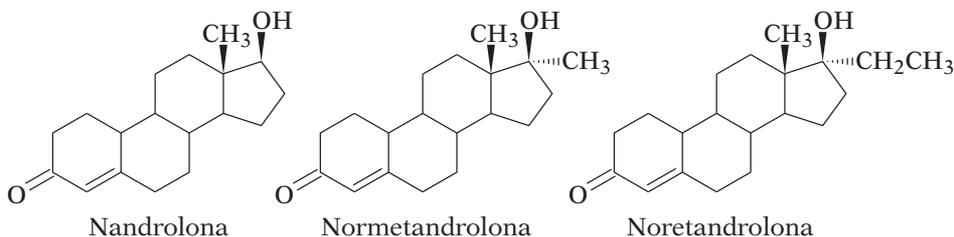


FIGURA 14.19. Andrógenos con acción anabolizante.

### 14.4.1. Antiandrógenos

El desarrollo de compuestos antiandrógenos o antagonistas competitivos de los receptores androgénicos tienen importancia por su utilidad terapéutica en la hiperplasia benigna y el cáncer de próstata que están relacionados con los niveles de andrógenos.

Se han desarrollado dos formas para bloquear la acción de los andrógenos, con compuestos que compiten con la testosterona y dihidrotestosterona por la fijación al receptor de andrógenos (antagonistas) y con compuestos inhibidores de la 5 $\alpha$ -reductasa, enzima que convierte la testosterona en dihidrotestosterona.

Entre los antagonistas de receptores de andrógenos están el *acetato de ciproterona* con estructura esteroidea y también otros compuestos no esteroideos como la *flutamida*, (Figura 17.20).

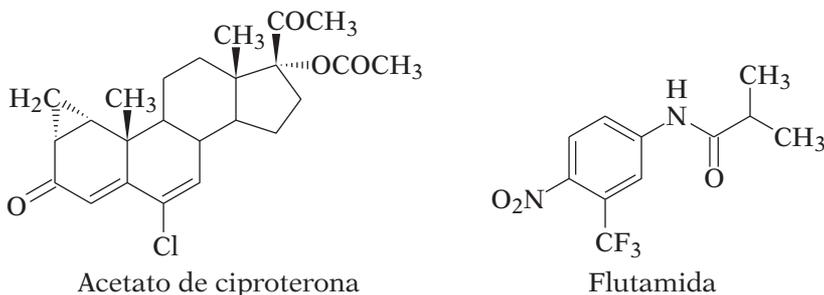
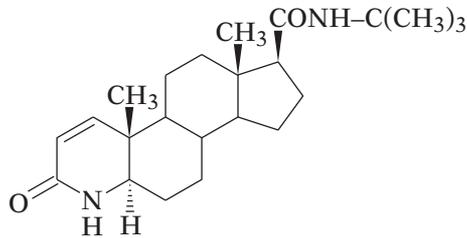


FIGURA 14.20. Antagonistas competitivos del receptor androgénico.

El acetato de ciproterona es un fuerte antiandrógeno que también posee actividad como progestágeno. Este compuesto compite con la dihidrotestosterona por la unión al receptor de andrógenos y se ha usado principalmente en el tratamiento del acné, el hirsutismo, etc. La flutamida, por su parte, es un antiandrógeno no esteroideo que carece de otra actividad hormonal y, aunque es un antiandrógeno puro, provoca la elevación de la testosterona plasmática lo que limita sus efectos. Actualmente, su principal aplicación terapéutica es el tratamiento del cáncer de próstata.

La segunda clase de antiandrógenos comentada son los inhibidores de la enzima  $5\alpha$ -reductasa, los cuales bloquean de forma selectiva la acción de los andrógenos en algunos tejidos como la próstata. En este grupo se encuentra la *finasterida* (Figura 14.21) que es un inhibidor competitivo activo por vía oral de la  $5\alpha$ -reductasa, enzima encargada de catalizar la reducción de la testosterona a  $5\alpha$ -dihidrotestosterona, provocando por tanto una disminución de las concentraciones plasmáticas de  $5\alpha$ -dihidrotestosterona.



Finasterida

FIGURA 14.21. Antiandrógeno inhibidor de la enzima  $5\alpha$ -reductasa.

## 14.5. HORMONAS CORTICOSUPRARRENALES

En la corteza suprarrenal se sintetizan dos clases de esteroides: los andrógenos y los corticosteroides, en esta última clase se encuentran los glucocorticoides y los mineralocorticoides. En la figura 14.3 se muestran las vías principales de biosíntesis de corticosteroides suprarrenales y andrógenos suprarrenales. A partir del colesterol se obtiene la pregnenolona que mediante posteriores hidroxilaciones se transforma en hidrocortisona, corticosterona, aldosterona, testosterona y  $17\beta$ -estradiol.

### 14.5.1. Glucocorticoides

Los glucocorticoides intervienen en un gran número de procesos metabólicos, aunque la utilidad terapéutica de los mismos queda restringida a sus efectos como antiinflamatorios, antialérgicos e inmunodepresores. Estas acciones son consecuencia de la inhibición de la biosíntesis de ácido araquidónico. Los glucocorticoides actúan inhibiendo la enzima fosfolipasa  $A_2$ , que está implicada en el proceso de hidrólisis de los fosfolípidos de la membrana para obtener ácido araquidónico. Al no liberarse el ácido araquidónico, que es un precursor metabólico, se produce una disminución de los mediadores de la inflamación (prostaglandinas) y de los mediadores de procesos anafilácticos (leucotrienos) (Figura 14.22).

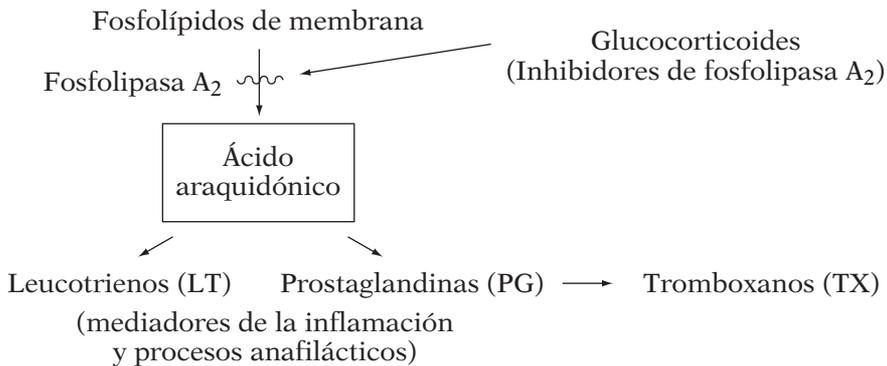


FIGURA 14.22. Inhibición de la biosíntesis del ácido araquidónico por los glucocorticoides.

Los tratamientos con glucocorticoides llevan asociados múltiples efectos secundarios, entre los que hay que resaltar los de tipo mineralocorticoide (retención de  $\text{Na}^+$ ), por lo que no son utilizados en el tratamiento de enfermedades crónicas.

Entre los glucocorticoides más potentes se encuentra la *hidrocortisona* o *cortisol*, y su metabolito de oxidación, la *cortisona* (Figura 14.23) que se transforma en cortisol.

Las modificaciones moleculares que se han realizado sobre la hidrocortisona han tenido como objetivo obtener glucocorticoides sin los efectos mineralocorticoides y con una actividad antiinflamatoria mayor.

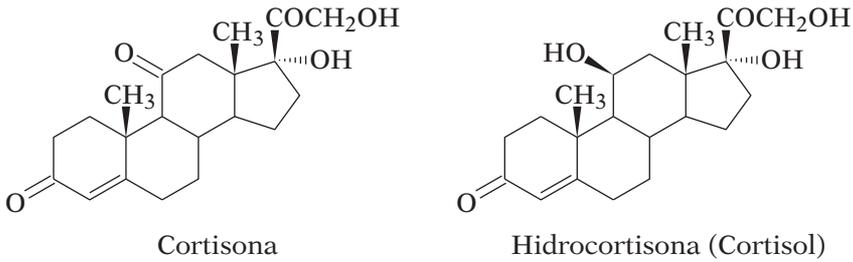
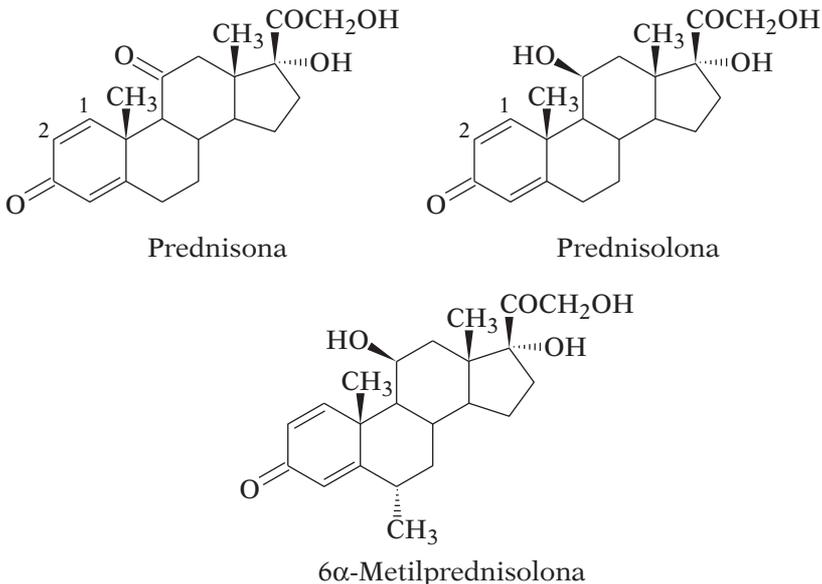


FIGURA 14.23. Hormonas glucocorticoides.

Los denominados  $\Delta$ -corticoides surgen como consecuencia de la introducción de un doble enlace entre las posiciones 1 y 2 lo que supone un cambio en la geometría del anillo A, que provoca en estos compuestos un aumento de la potencia antiinflamatoria reduciendo a su vez el carácter mineralocorticoide. En la Figura 14.24 se muestran algunos ejemplos de  $\Delta$ -corticoides como la *prednisona* y la *prednisolona*, que al ser más potentes permiten el tratamiento de enfermedades como la artritis reumatoide utilizando dosis menores. Mediante la introducción de un grupo metilo en C-6 se obtiene la *6 $\alpha$ -metilprednisolona* (Urbason®), con una potencia antiinflamatoria ligeramente mayor que la prednisolona.

FIGURA 14.24. Diversos  $\Delta$ -corticoides.

Otra de las modificaciones posibles es la introducción de sustituyentes (F, Cl, Br, I, OH, etc) en la posición C-9 $\alpha$ . De ellos, el átomo de flúor es el más activo, aumentando la actividad antiinflamatoria debido a que retira carga y provoca un incremento de la acidez del grupo 11 $\beta$ -hidroxi que permite la formación de enlaces de hidrógeno más fuertes entre el compuesto y el receptor. Entre los derivados 9 $\alpha$ -fluorados que además llevan un sustituyente (metilo) en posición 16- $\alpha$  o 16- $\beta$  están la *dexametasona* y la *betametasona*, respectivamente (Figura 14.25). Estos grupos en posición C-16 pueden disminuir los efectos mineralocorticoide así como la velocidad de metabolización por degradación de la cadena lateral en C-17. La *triamcinolona* (Figura 14.25) es otro derivado que lleva como sustituyente en C-16 un grupo hidroxilo y se utiliza fundamentalmente en trastornos dermatológicos.

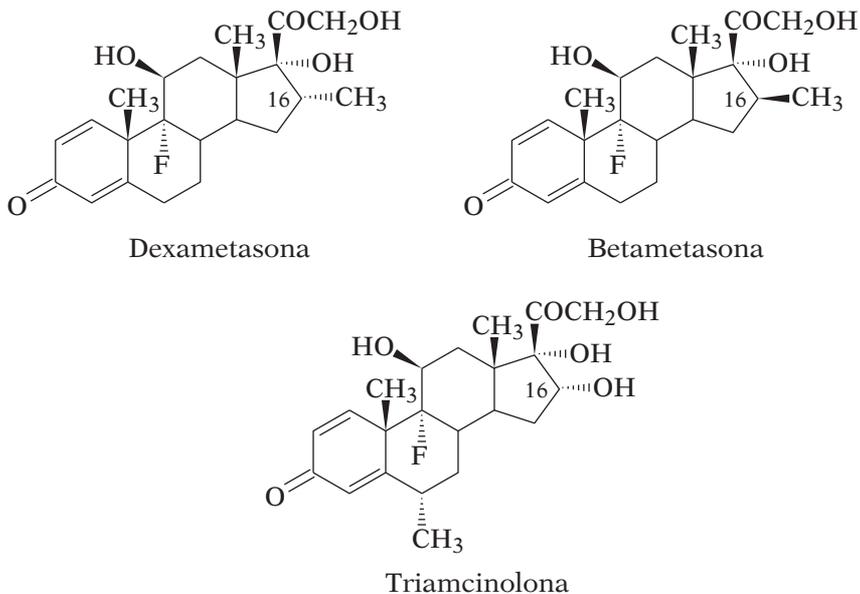
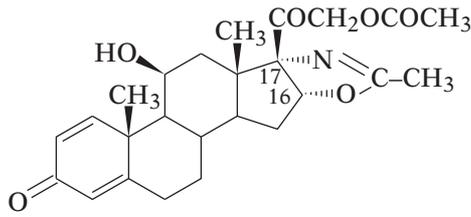


FIGURA 14.25.  $\Delta$ -corticoides con diversos sustituyentes en C-16.

Por último, existen glucocorticoides como el *deflazacort* (Figura 14.26), análogo de la prednisolona, con un anillo de oxazolina condensado en las posiciones 16 y 17 que actúan como profármacos. Son transformados por las esterasas al metabolito activo (21-hidroxiderivado) y únicamente presentan efectos antiinflamatorios, sin otras complicaciones como la hiperglucemia, osteoporosis, etc., asociadas al uso prolongado de los glucocorticoides.



Deflazacort

FIGURA 14.26. Profámaco de glucocorticoides.

### 14.5.2. Antigluco corticoides

Los efectos del cortisol son antagonizados por diferentes esteroides. La mifepristona (Figura 14.15) fue inicialmente sintetizada como un antagonista de la progesterona, pero también es un antagonista muy eficaz de los glucocorticoides, con interés en el tratamiento del síndrome de Cushing, enfermedad producida por la excesiva secreción de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) por la glándula pituitaria. La ACTH estimula el crecimiento de las glándulas y la secreción de otros corticoesteroides (cortisol o hidrocortisona).

### 14.5.3. Mineralocorticoides

La hormona con acción mineralocorticoide más representativa es la *aldosterona* que presenta una estructura donde el grupo hidroxilo en la posición C-11 $\beta$  forma un hemiacetal con el grupo formilo de la posición C-18 (Figura 14.27).

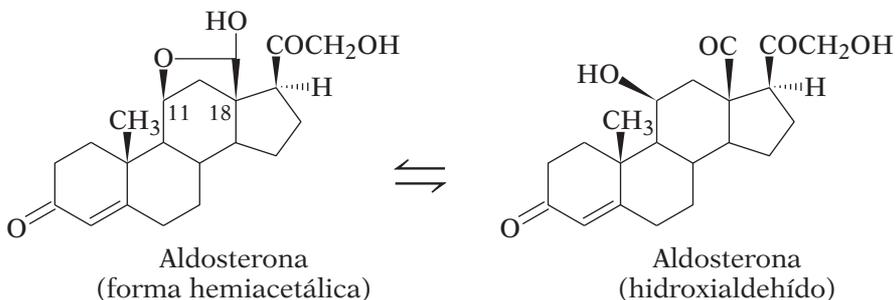


FIGURA 14.27. Formas en equilibrio de la aldosterona.

La aldosterona interviene de forma activa en el ciclo que regula la presión sanguínea por el sistema renina-angiotensina. La renina se almacena en las células del riñón y se segrega según la cantidad de sangre que pasa por las arterias que irrigan los glomérulos del riñón. También la renina se encarga de la transformación, en el hígado, de angiotensinógeno en angiotensina, que a su vez provoca la secreción de aldosterona y con ello la retención de sodio y agua para aumentar el volumen de sangre y regular así la presión arterial. Cuando los niveles de aldosterona en la sangre son suficientes para conseguir el volumen sanguíneo y la presión arterial necesarias, la formación de renina disminuye y, por tanto, la de angiotensina y aldosterona, regulándose de esta forma el ciclo renina-angiotensina.

Los esteroides con acción mineralocorticoide se utilizan en tratamientos de insuficiencia suprarrenal o cuando la corteza suprarrenal se ha destruido, por ejemplo en la enfermedad de Addison.

La aldosterona no se puede administrar por vía oral, por lo que se han desarrollado análogos más estables, muchos procedentes de las modificaciones estructurales de glucocorticoides, en los que predominan los efectos mineralocorticoides, como es el caso de la *fludrocortisona*. Otro compuesto como la *desoxicorticosterona* se puede utilizar en forma de acetato para mantener la tensión arterial (Figura 14.28).

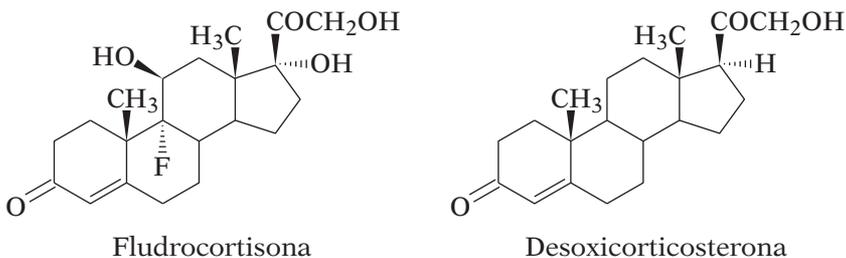
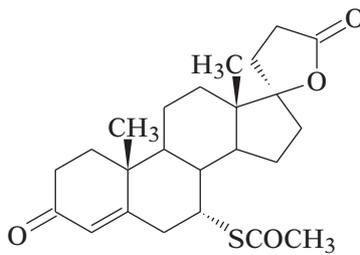


FIGURA 14.28. Agonistas mineralocorticoides.

#### 14.5.4. Antagonistas de los mineralocorticoides

En un principio se estudió la posibilidad de utilizar antagonistas de la aldosterona como diuréticos en el tratamiento de edemas, causados por una retención excesiva de Na<sup>+</sup>. Pero la estructura de la aldosterona resulta demasiado compleja para obtener antagonistas a partir de ella.

Sin embargo, se observó accidentalmente que en animales, la lactona de un hidroxiácido en el C-17 producía efectos antagonistas de la aldosterona. Este compuesto se consiguió administrar por vía oral añadiéndole el grupo  $7\alpha$ -tioacetato, obteniéndose de esta forma la *espironolactona* (Figura 14.29), que es uno de los antagonistas de los mineralocorticoides de uso más frecuente. La espironolactona actúa bloqueando los receptores de la aldosterona en el riñón, lo que provoca un efecto diurético asociado al aumento de la excreción de  $\text{Na}^+$  y a una retención de  $\text{K}^+$ .



Espironolactona

FIGURA 14.29. Antagonista mineralocorticoide.

## 14.6. HORMONAS TIROIDEAS

El tiroides es una glándula formada por dos lóbulos unidos mediante un istmo y situados a ambos lados de la parte superior de la tráquea. Su función principal es la secreción de las llamadas hormonas tiroideas 3,5,3',5'-tetrayodo-L-tironina ( $\text{T}_4$ ) o L-tiroxina y la 3,5,3'-triyodo-L-tironina ( $\text{T}_3$ ) (Figura 14.30), que influyen en los procesos metabólicos. Estas hormonas ejercen acciones sobre diversos órganos por interacciones sobre sus receptores o bien, provocando variaciones en los niveles de otras hormonas. Son fundamentales para el desarrollo de los tejidos y el crecimiento del organismo, y especialmente en el desarrollo del sistema nervioso. También actúan regulando la velocidad del metabolismo basal y mantienen la temperatura corporal (efecto calorígeno), aumentan el metabolismo de lípidos e hidratos de carbono, producen un aumento de la velocidad y fuerza cardíaca (efectos cardiovasculares), e inhiben la secreción de la hormona estimulante del tiroides, etc.

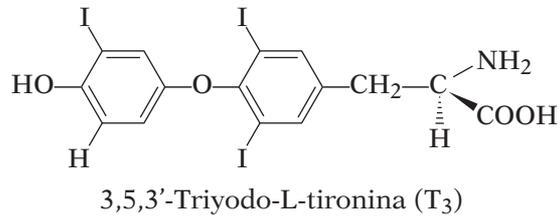
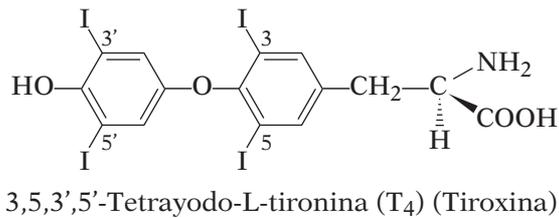


FIGURA 14.30. Hormonas tiroideas.

La síntesis de las hormonas tiroideas se realiza en varias etapas:

- Captación de yodo por la glándula, el cual es ingerido en la dieta y llega a la circulación en forma de ion yoduro. La glándula tiroidea capta el yoduro circulante por un mecanismo de transporte activo que es activado por la hormona estimulante del tiroides o tirotrópica (TSH).
- Oxidación del yoduro y yodación de grupos tirosilo de la tiroglobulina formándose la monoyodotirosina (MIT) y diyodotirosina (DIT).
- Formación de tiroxina y triyodotironina. La unión de dos residuos de DIT forma la tiroxina ( $T_4$ ) y la unión de MIT con un residuo de DIT da lugar a la triyodotironina ( $T_3$ ). Estas reacciones están catalizadas por enzimas peroxidadas.
- Proteólisis de la tiroglobulina y liberación de las hormonas tiroideas  $T_3$  y  $T_4$  a la sangre. Las hormonas  $T_3$  y  $T_4$  se sintetizan y almacenan dentro de la tiroglobulina por lo que debe producirse su degradación para que las hormonas puedan liberarse. En este proceso de hidrólisis también se libera MIT y DIT, pero estos compuestos permanecen en la glándula tiroidea.
- Conversión de  $T_4$  a  $T_3$  en los tejidos periféricos. La  $T_4$  es deshalogenada por la enzima 5'-deyodinasas para formar  $T_3$ , que tiene una actividad biológica superior, por lo que se ha llegado a considerar a la  $T_4$  sólo como una prohormona de la  $T_3$ .

La síntesis y secreción de la hormona tiroidea está regulada por la tirotropina (TSH) secretada por la glándula hipófisis. A su vez, la síntesis de esta hormona está controlada por la hormona liberadora de tirotropina (TRH) secretada por el hipotálamo y transportada a la adenohipofisis y que actúa estimulando la producción de TSH, mientras que la somatostatina (hormona hipotalámica) y la dopamina la inhiben. El aumento o disminución de los niveles de  $T_3$  y  $T_4$  en sangre, ejercen un control mediante un mecanismo de retroacción negativo o positivo sobre la hipófisis (Figura 14.31).

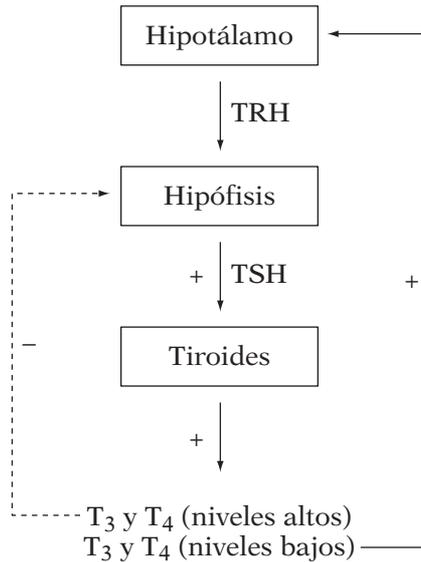


FIGURA 14.31. Regulación de hormonas tiroideas.

Las enfermedades tiroideas se manifiestan bien por las alteraciones de la secreción hormonal o por el aumento del tamaño de la glándula. Cuando la secreción de hormonas tiroideas está disminuida se origina el hipotiroidismo, enfermedad que conlleva una disminución del gasto calórico y que se denomina también mixedema cuando se produce en adultos y presenta cierta gravedad. La deficiencia de hormona en el caso de los niños provoca la enfermedad conocida como cretinismo. Por el contrario, una secreción excesiva da lugar al hipertiroidismo, del que se conocen dos formas, el bocio tóxico difuso (enfermedad de Graves) y el bocio nodular tóxico (enfermedad de Plummer). El aumento del tamaño de la glándula da lugar a la enfermedad conocida como bocio simple, donde la secreción deficiente de hormonas tiroideas provoca una mayor secre-

ción de TSH que junto con la inflamación se traduce en el agrandamiento de la glándula.

Las principales aplicaciones terapéuticas de las hormonas tiroideas son por tanto, el tratamiento del hipotiroidismo, cretinismo y bocio simple, enfermedades asociadas a una hipofunción del tiroides.

Para el tratamiento del hipertiroidismo se utilizan fármacos antitiroideos como el *carbimazol*, *metimazol* y *propiltiouracilo* (Figura 14.32) que actúan inhibiendo la síntesis de la tiroxina por inactivación de las enzimas peroxidasas. También se usan radiaciones con radioisótopos ( $^{131}\text{I}$ ) y la tiroidectomía, técnica quirúrgica que consiste en la extirpación total o parcial del tiroides.

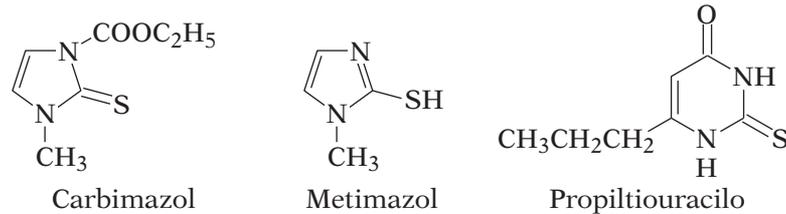


FIGURA 14.32. Fármacos antitiroideos.

## Tema 15

# FÁRMACOS QUE INTERACCIONAN CON ÁCIDOS NUCLEICOS

### **ESQUEMA DE CONTENIDOS**

- 15.1. Introducción
- 15.2. Fármacos que se unen al ADN mediante enlaces covalentes
- 15.3. Fármacos que se intercalan en el ADN
- 15.4. Fármacos no intercalantes que se unen al ADN mediante uniones no covalentes
- 15.5. Inhibidores de la mitosis que actúan en los microtúbulos
- 15.6. Inhibidores de la biosíntesis de proteínas



## 15.1. INTRODUCCIÓN

En este tema se presentan estructuras representativas de fármacos que interaccionan con el ADN, ácido nucleico que constituye la fuente de información más importante de los organismos vivos: codifica la síntesis de enzimas y otras proteínas y la síntesis del ARN. Debido a las pequeñas diferencias entre el ADN de células sanas y células alteradas, estos fármacos suelen mostrar una elevada toxicidad derivada de su escasa selectividad, limitándose su uso básicamente al tratamiento del cáncer.

Su uso como antineoplásicos se basa en la mayor velocidad de división de las células cancerosas, lo que las hace más sensibles a estas sustancias. Sin embargo, existen células sanas (médula ósea, epitelio, mucosa bucal) que se multiplican más rápidamente que muchos tumores, por lo que también se ven afectadas produciendo una serie de efectos secundarios que limitan la utilización de la quimioterapia antineoplásica. No obstante, en muchos casos estos efectos secundarios revierten en unos días, minimizándose además las náuseas y vómitos derivados del tratamiento con el uso de antieméticos.

Además de la limitación anterior, los antineoplásicos se enfrentan también al problema de la quimiorresistencia de ciertos tumores tras varios ciclos de tratamiento. En muchos casos, estas resistencias pueden evitarse mediante la combinación de diferentes fármacos.

Su toxicidad hace difícil encontrar moléculas lo más selectivas posible frente a las células sanas. A pesar de ello, el descubrimiento de nuevos antineoplásicos ha evolucionado de manera espectacular desde descubrimientos casuales como el del *cisplatino* hasta el objetivo final del diseño racional basado en el creciente conocimiento de las diferencias bioquímicas entre células normales y cancerosas. Hasta ese momento, los fármacos antineoplásicos más destacados, como la *vinblastina* o el *paclitaxel*,

se han descubierto a partir de programas de extracción y purificación de sustancias de origen natural.

En este tema se han clasificado los fármacos que interaccionan con el ADN en función de su modo de acción, incluyéndose además sustancias que actúan en los microtúbulos, así como inhibidores de la biosíntesis de proteínas.

## 15.2. FÁRMACOS QUE SE UNEN AL ADN MEDIANTE ENLACES COVALENTES

Son básicamente compuestos electrófilos alquilantes que suelen unirse a una base púrica mediante un enlace de tipo covalente. Algunas de sus estructuras más representativas se indican a continuación:

### Mostazas nitrogenadas

Estos compuestos, pertenecientes al grupo de las  $\beta$ -haloalquilaminas, fueron de las primeras sustancias descritas como activas frente a tumores animales. La *mecloretamina* y el *clorambucilo* son ejemplos representativos que siguen utilizándose en la actualidad (Figura 15.1).

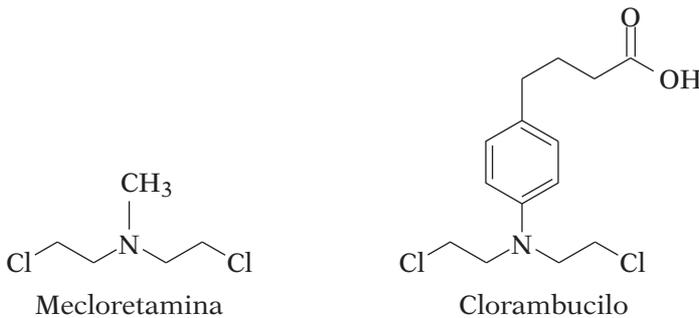


FIGURA 15.1. Mostazas nitrogenadas.

El mecanismo de acción de la mecloretamina se basa en la unión de sus dos extremos electrófilos a los átomos N(7) de dos guaninas. En la figura 15.2 se representa la bisalquilación de dos hebras, formando un enlace cruzado.

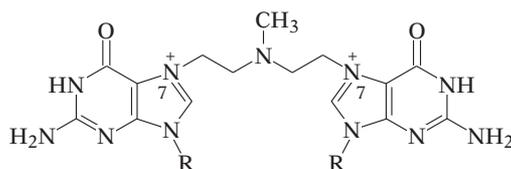


FIGURA 15.2. Alquilación de residuos de guanina por acción de mecloretamina.

Los derivados arilsustituídos, como el clorambucilo, son menos reactivos que la mecloretamina ya que la sustitución del metilo por un anillo aromático hace que el compuesto sea menos electrófilo.

### 2-cloroetil-nitrosoureas

A este grupo pertenecen análogos de la *N*-metil-*N*-nitrosourea con agrupamientos de 2-cloroetilo, como la *carmustina* y la *lomustina* (Figura 15.3). La lipofilia de estos compuestos les permite atravesar la barrera hematoencefálica, por lo que se utilizan en el tratamiento de tumores cerebrales.

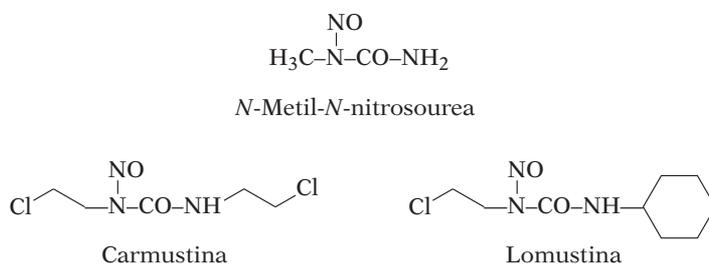


FIGURA 15.3. 2-Cloroetil-nitrosoureas.

En su modo de acción destaca el enlace cruzado entre dos hebras que une el N-1 de un resto de guanina con el N-3 de su base complementaria, citosina (Figura 15.4).

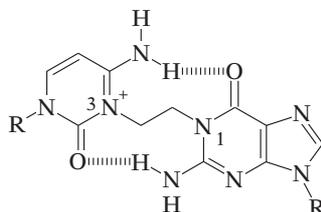


FIGURA 15.4. Enlace cruzado con el ADN formado por las 2-cloroetil-nitrosoureas.

### Aziridinas y epóxidos

Las aziridinas se utilizan como antitumorales alquilantes cuando poseen sustituyentes atractores de electrones, que descienden el  $pK_a$  del nitrógeno, disminuyendo su reactividad. Generalmente, contienen dos grupos reactivos por molécula (Figura 15.5).

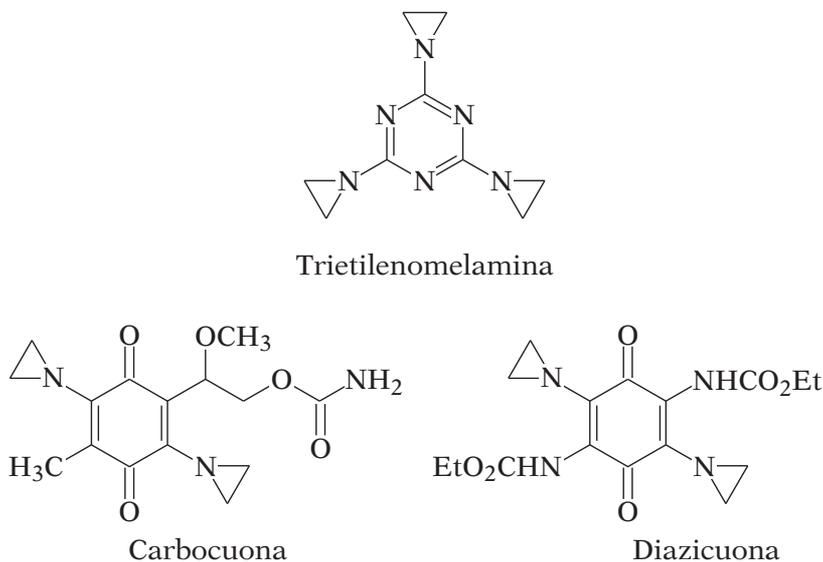


FIGURA 15.5. Aziridinas representativas.

Los epóxidos son también capaces de formar enlaces cruzados con el ADN, generalmente en el N-7 de dos residuos de guanina, como puede verse en la figura 15.6 para el caso del *diepoxibutano*.

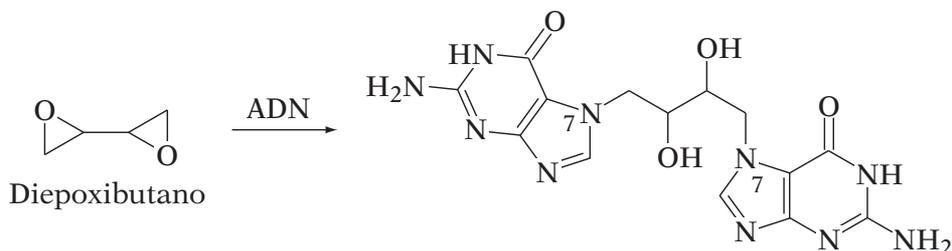


FIGURA 15.6. Alquilación de ADN por diepoxibutano.

## Complejos de platino (II)

El *cisplatino* es un fármaco con una gran potencia antitumoral, aunque es muy tóxico. Posee además una gran actividad emética, por lo que debe administrarse por vía intravenosa. Estos problemas, junto a la resistencia de muchos tumores llevaron al desarrollo de otros complejos menos tóxicos, como el *carboplatino*, o el profármaco *satraplatino* (JM216), que se metaboliza *in vivo* para dar la especie activa JM118 (Figura 15.7).

La toxicidad del *cisplatino* se debe a su capacidad para intercambiar los dos iones cloruro por dos nitrógenos de bases púricas o pirimidínicas, formando un quelato que interfiere en la replicación.

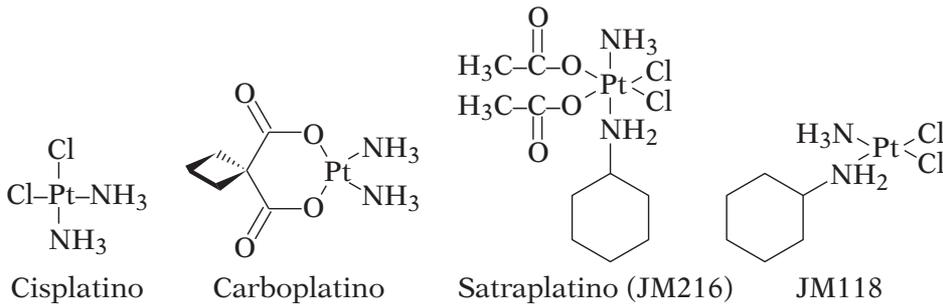


FIGURA 15.7. Complejos de Pt(II).

## Dímeros que forman enlaces cruzados con el ADN

La utilización de dímeros permite superar algunos de los inconvenientes de las moléculas anteriores: baja selectividad (su reconocimiento se limita a 2 ó 3 bases de la secuencia de ADN), baja afinidad (debido a su pequeño tamaño) y baja velocidad en la segunda alquilación.

Algunos productos naturales, como la *isocrisohermidina*, son dímeros que tienen gran afinidad y especificidad. En la figura 15.8 se representa el mecanismo propuesto para la formación de enlaces cruzados entre el ADN y este compuesto.

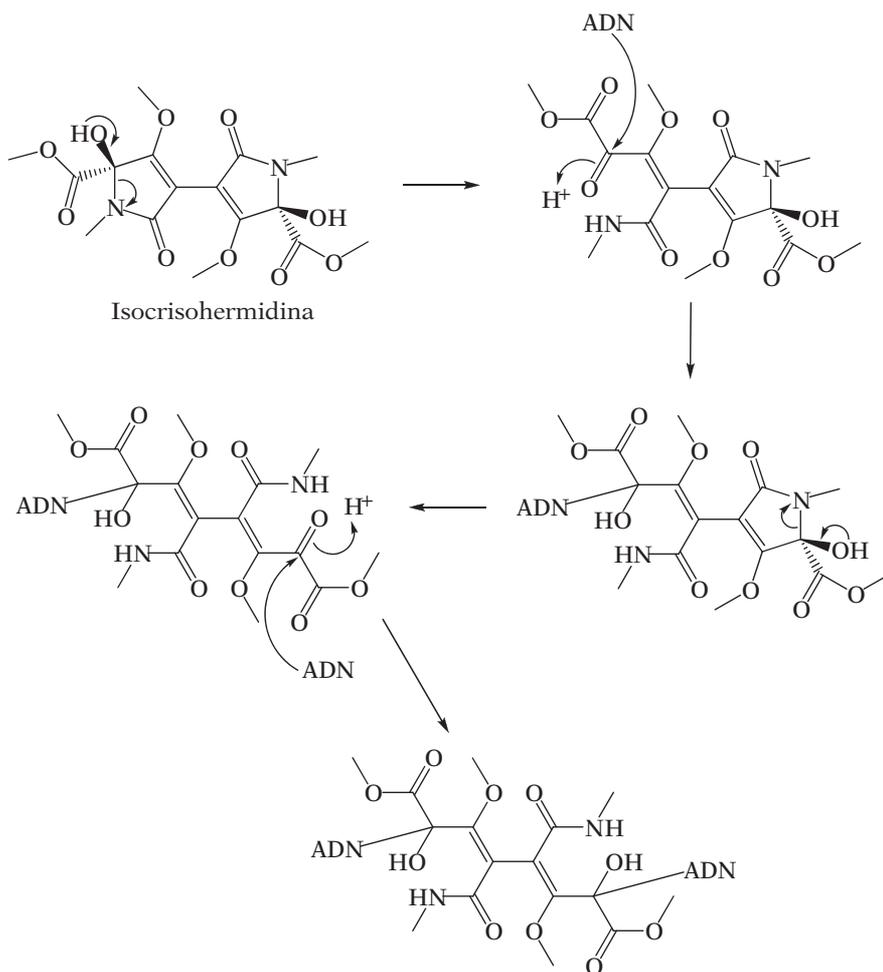


FIGURA 15.8. Formación de enlaces cruzados entre el ADN y la isocrisohermidina.

Otras estructuras representativas son los ciclopropilpirroloindoles (*bizalesina*), ciertos antibióticos antitumorales con estructura de pirrolo[2,1-*c*][1,4]benzodiazepina y complejos con dos centros de Pt(II) que poseen un solo cloro y, por tanto, sólo una posibilidad para coordinarse (Figura 15.9).

### Psoralenos

Los psoralenos son compuestos naturales, aislados de plantas y de microorganismos, que poseen un anillo de furano fusionado a otro de cumarina. Se activan por fotólisis y son capaces de originar enlaces cruza-

dos con dos restos de timina entre dos cadenas de ADN. En la figura 15.10, se representan las estructuras del *8-metoxipsoraleno* y del *trioxsaleno*.

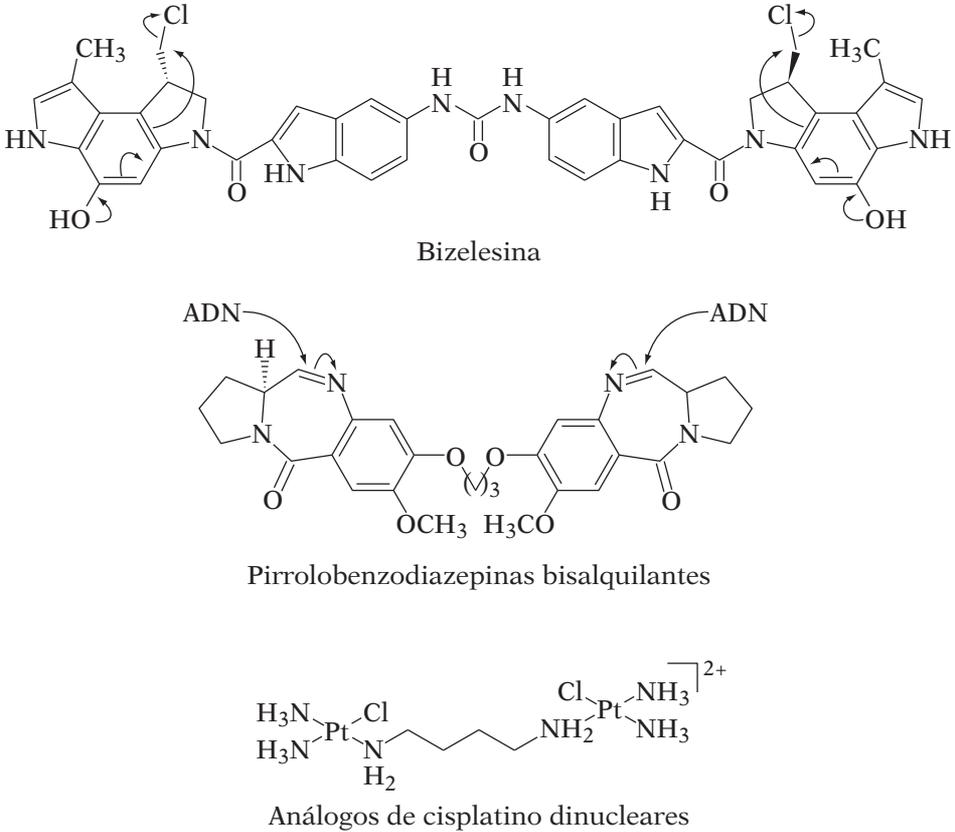


FIGURA 15.9. Dímeros representativos que forman enlaces cruzados con el ADN.

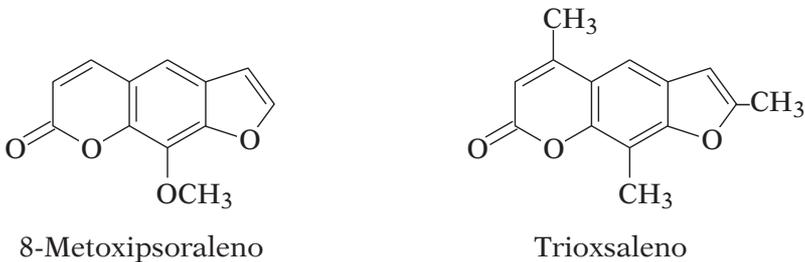


FIGURA 15.10. Estructuras de psoralenos.

### Metilhidrazinas: procarbazina

Las dialquilhidrazinas con sustituyentes *N*-metilo son citotóxicos, entre los cuales la más importante es la *procarbazina*, que se utiliza para el tratamiento del linfoma de Hodgkin. El grupo hidrazina se bioactiva por oxidación, transformándose primero en un azoderivado, después en los dos posibles azoxiderivados y, finalmente, en la especie metildiazonio, que es el agente alquilante (Figura 15.11).

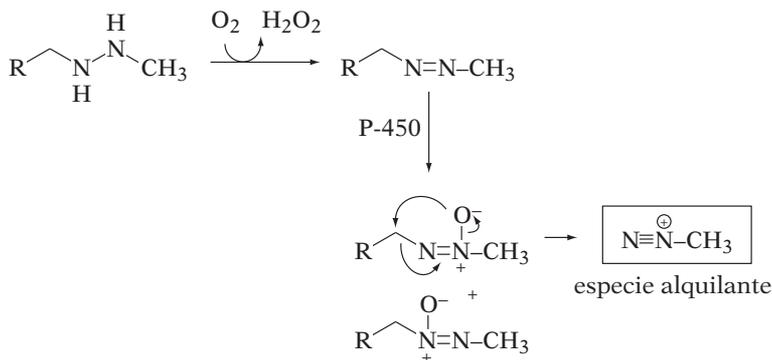
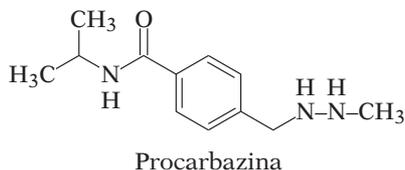


FIGURA 15.11. Mecanismo de bioactivación de la procarbazina.

### Ciclofosfamida

Esta molécula pertenece al grupo de profármacos de mostazas nitrogenadas con estructura de fosforamida, cuyo modo de acción se basa en la mayor concentración de fosforamidasa en las células neoplásicas. Su bioactivación oxidativa genera acroleína, que parece ser responsable de ciertos efectos secundarios como la cistitis hemorrágica (Figura 15.12).

### Hexametilmelamina

La *hexametilmelamina* es un profármaco que se bioactiva por hidroxilación catalizada por citocromo P-450 seguida de deshidratación para dar cationes iminio electrófilos que se unen al ADN (Figura 15.13).

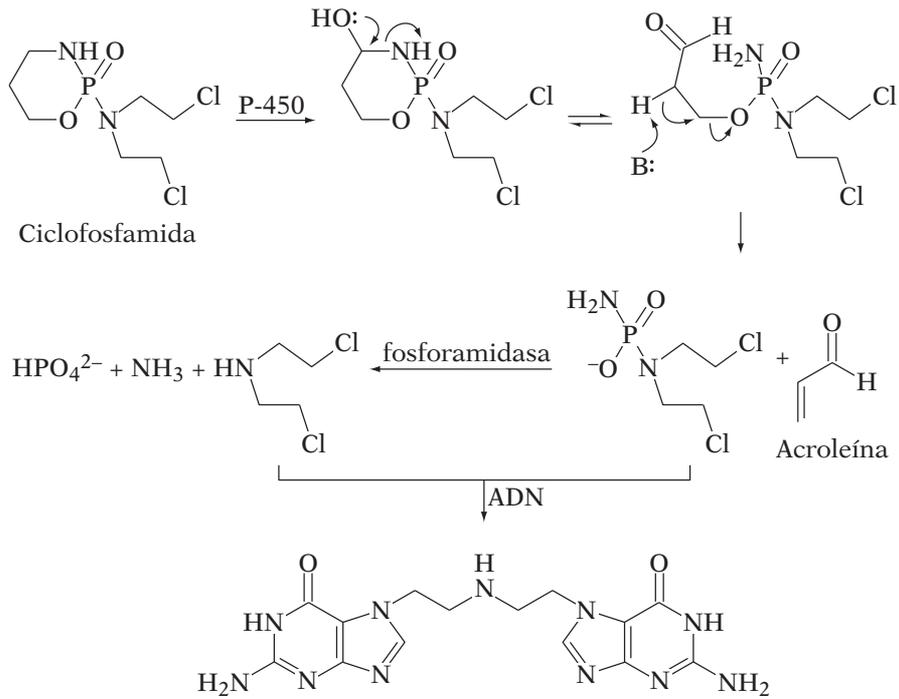


FIGURA 15.12. Bioactivación de la ciclofosfamida.

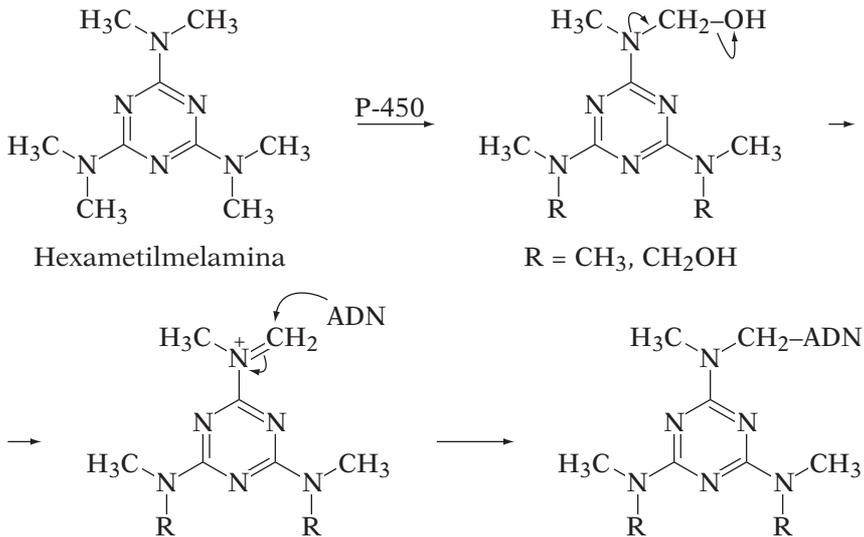


FIGURA 15.13. Bioactivación de hexametilmelamina.

## Triazenoimidazoles

La bioactivación de estos profármacos parte de *N*-dialquilderivados inactivos como la *dacarbazina* que sufren en primer lugar una desalquilación oxidativa para dar *N*-monoalquilderivados y a continuación la ruptura del enlace N-N produciendo 5-aminoimidazoles y cationes de alquildiazonio. Estos últimos son los electrófilos responsables de la alquilación del ADN (Figura 15.14).

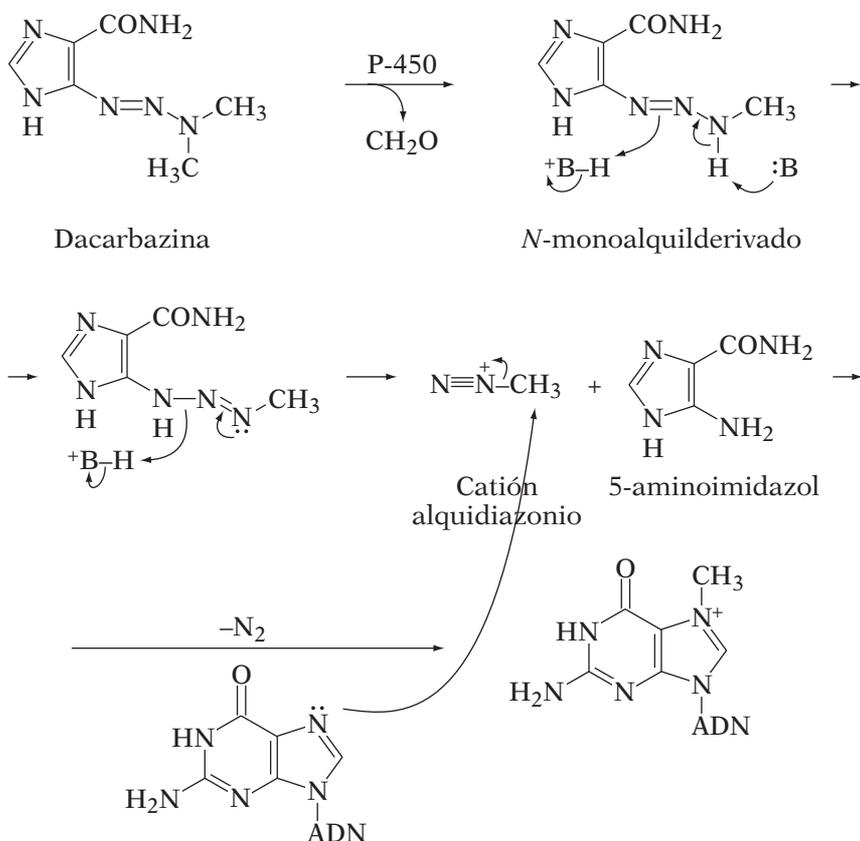


FIGURA 15.14. Alquilación de ADN por dacarbazina.

## Antraciclinas

Son compuestos que contienen cuatro ciclos, con una función quino- na, fenoles y un fragmento de hidrato de carbono. Los más representati- vos son la *daunorrubicina* y la *doxorrubicina* (Figura 15.15). En su meca-

nismo de acción las antraciclinas entran en la doble hélice de ADN intercalándose entre ambas cadenas y formando un complejo con la topoisomerasa II, provocando la inhibición de la replicación y la transcripción.

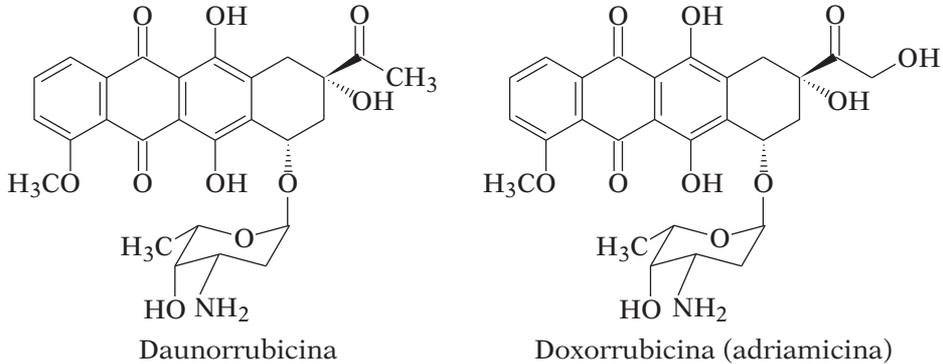


FIGURA 15.15. Estructuras de antraciclinas.

### Mitomicina C

Es el prototipo de los antibióticos antitumorales que actúan como agentes alquilantes del ADN por bioactivación reductora. Posee un esqueleto de pirrolo[1,2-*a*]indol, con una estructura de quinona y un anillo de aziridina (Figura 15.16).

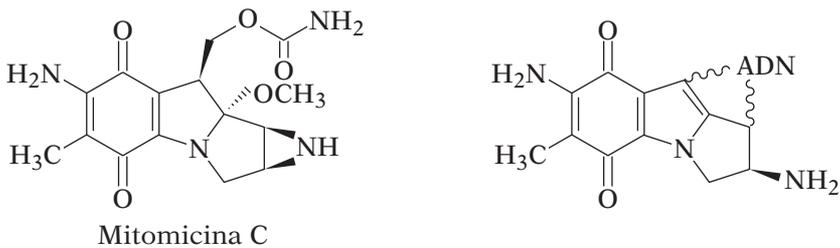


FIGURA 15.16. Mitomicina C: enlace cruzado con el ADN.

## 15.3. FÁRMACOS QUE SE INTERCALAN EN EL ADN

Son compuestos aromáticos planos capaces de incorporarse entre las bases apareadas desorganizando la forma de doble hélice e impidiendo la replicación y la transcripción. Esta interacción provoca cambios de

conformación del ADN que interfieren la acción de las enzimas a las que se une, sobre todo topoisomerasas y polimerasas.

Entre los antitumorales intercalantes destacan por su número, potencia y actividad quimioterápica las *antraciclinas*, mencionadas en el punto anterior.

La acción antitumoral de las *9-aminoacridinas* se produce por intercalación en el ADN y posterior inhibición de la enzima topoisomerasa II por interacción con el complejo formado. Como consecuencia se produce la ruptura de las hebras de ADN. La *amsacrina* (Figura 15.17) es la más conocida de los cientos de 9-aminoacridinas investigadas como antitumorales, y es un fármaco utilizado en el tratamiento de leucemias agudas y linfomas malignos.

Los alcaloides *elipticina* y *camptotecina* (Figura 15.17) son también agentes intercalantes de ADN que deben su acción a la inhibición de las enzimas topoisomerasa II ó I, respectivamente.

Finalmente, otros agentes intercalantes de ADN e inhibidores de la topoisomerasa II que han sido muy estudiados son las *naftalimidias*, entre las que destaca la *mitonafida* (Figura 15.17).

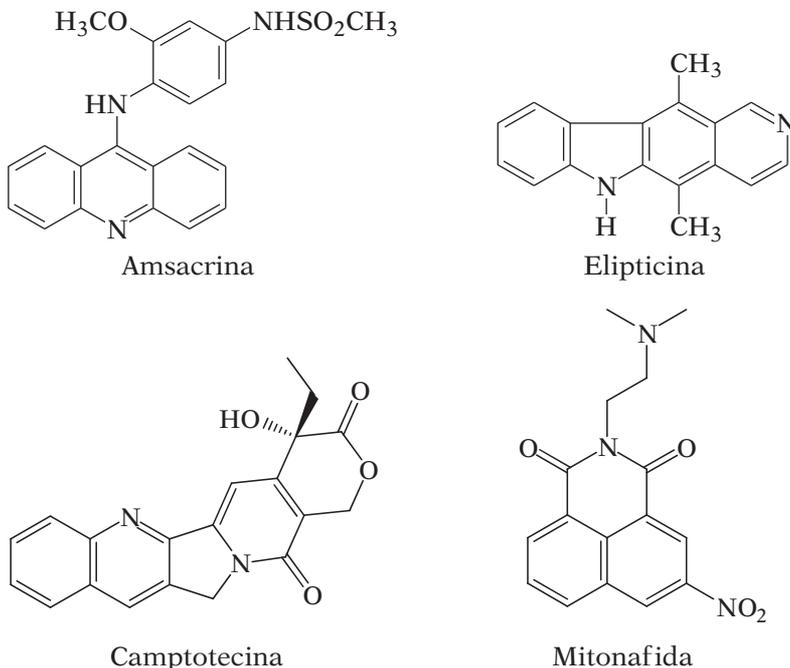


FIGURA 15.17. Fármacos intercalantes de ADN.

## 15.4. FÁRMACOS NO INTERCALANTES QUE SE UNEN AL ADN MEDIANTE UNIONES NO COVALENTES

Ciertos antitumorales se unen de forma no intercalante al ADN, estabilizando un complejo ternario ADN-topoisomerasa II-fármaco.

Entre ellos, se encuentran las epipodofilotoxinas *tenipósido* y *etopósido* (Figura 15.18), derivados semisintéticos del alcaloide natural podofilotoxina, útiles en ciertos tipos de tumores.

Otros fármacos antitumorales de este tipo se unen al ADN a través del surco menor, seleccionando secuencias de nucleótidos ricas en la secuencia adenina-timina. Son moléculas relativamente largas y flexibles, con grupos cargados positivamente en sus extremos, capaces de interactuar con los grupos fosfato del ADN (como el agrupamiento guanidinio), y varios grupos dadores y aceptores de protones (como los grupos amida), que pueden formar enlaces de hidrógeno con el carbonilo en posición 2 de la timina o el nitrógeno en posición 3 de la adenina. Representantes de este tipo de compuestos son la *pentamidina* o los *bis-amidinobenzimidazoles* (Figura 15.18).

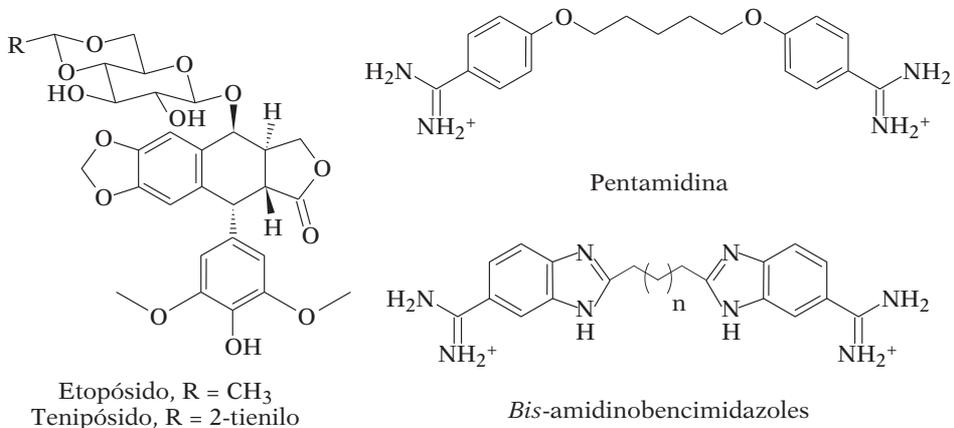


FIGURA 15.18. Fármacos que se unen de forma no covalente al ADN sin intercalarse.

## 15.5. INHIBIDORES DE LA MITOSIS QUE ACTÚAN EN LOS MICROTÚBULOS

Los microtúbulos, formados principalmente por la proteína tubulina, son muy importantes en las células eucariotas como componentes del uso

mitótico, responsable del movimiento de los cromosomas durante la división celular. Los fármacos que alteran su función son selectivamente tóxicos, al inhibir la mitosis y, por tanto, son posibles antitumorales. Entre ellos, los alcaloides naturales *colchicina* y *podofilotoxina* (Figura 15.19) se enlazan a la tubulina, inhibiendo la asociación de microtúbulos. Ambos comparten una estructura de trimetoxifenilo, que debe ser importante para dicha unión. Aunque la podofilotoxina no ha encontrado aplicación en terapéutica, algunos de sus derivados epimerizados en C-4 (epipodofilotoxinas) son muy utilizados en el tratamiento del cáncer.

Los alcaloides de la Vinca, *vincristina* y *vinblastina* (Figura 15.19), también se unen a la tubulina. La primera se utiliza en el tratamiento de la leucemia linfocítica aguda y otras neoplasias, y la segunda en el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin.

El *paclitaxel* (*taxol*) es un diterpenoide que, tras enlazarse a la tubulina, promueve la formación de haces de microtúbulos resistentes a la despolimerización con la consiguiente paralización de la mitosis.

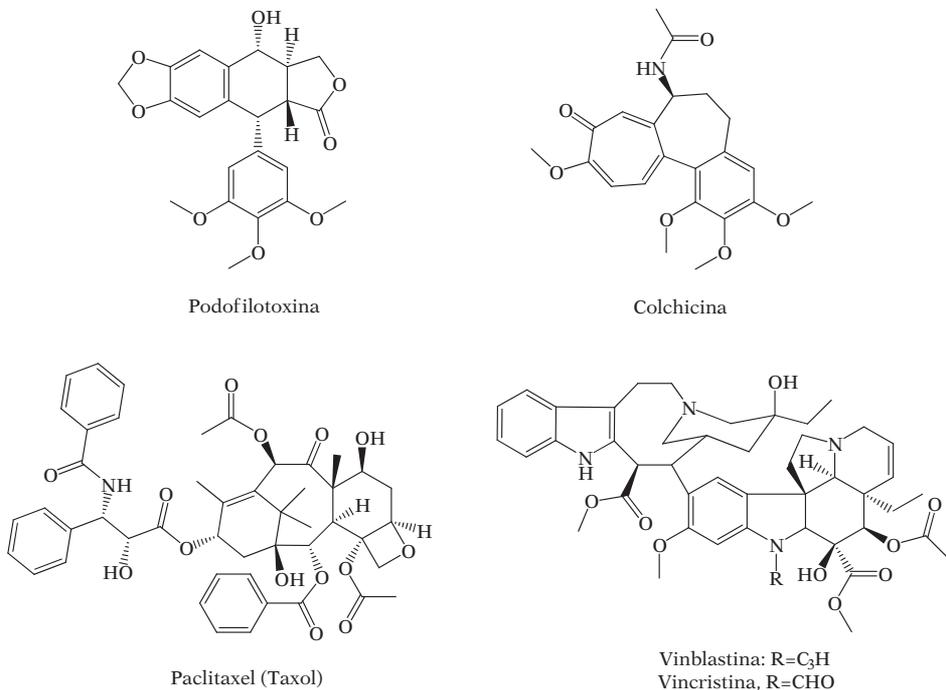


FIGURA 15.19. Antitumorales inhibidores de la mitosis por su interacción con los microtúbulos.

## 15.6. INHIBIDORES DE LA BIOSÍNTESIS DE PROTEÍNAS

Entre los antibacterianos que inhiben la síntesis de proteínas por interacción con el ARN destacan la *estreptomicina* (que inhibe la iniciación), las *tetraciclinas* (que inhiben la unión del aminoacil-ARNt a la subunidad 30S), el *cloranfenicol* (que inhibe la peptidiltransferasa) y la eritromicina (que inhibe la translocación).

La *estreptomicina* es un antibiótico aminoglucósido (Figura 15.20) cuyos efectos sobre las bacterias están relacionados con la descodificación y la inhibición del paso de iniciación de la biosíntesis de proteínas.

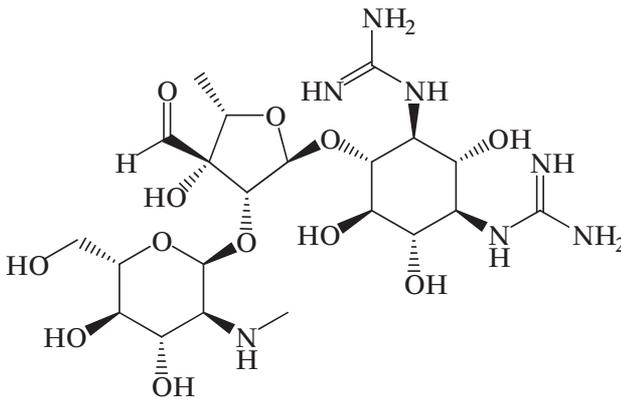


FIGURA 15.20. Estructura de la estreptomicina.

La inhibición de la biosíntesis proteica por *tetraciclinas* (Figura 15.21) se produce a través de su unión con la subunidad ribosómica 30S impidiendo la unión del aminoacil-ARNt al ARNm.

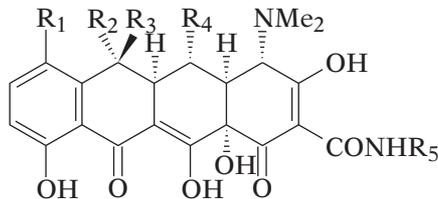


FIGURA 15.21. Estructura general de las tetraciclinas.

El *cloranfenicol* (Figura 15.22) actúa inhibiendo la enzima que cataliza la incorporación de un nuevo aminoácido a la cadena peptídica que se está formando, la peptidiltransferasa.

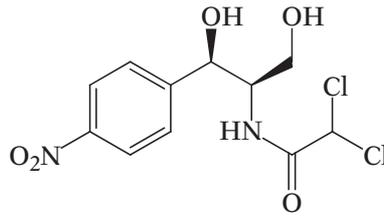


FIGURA 15.22. Estructura del cloranfenicol.

La hipótesis generalmente aceptada para el mecanismo de acción de la *eritromicina A* (Figura 15.23) propone que su actividad se debe a la inhibición de la traslocación, proceso en el que el peptidil-ARNt se transfiere del lugar *A* al lugar *P* del ribosoma, para posteriormente continuar la formación de enlaces peptídicos.

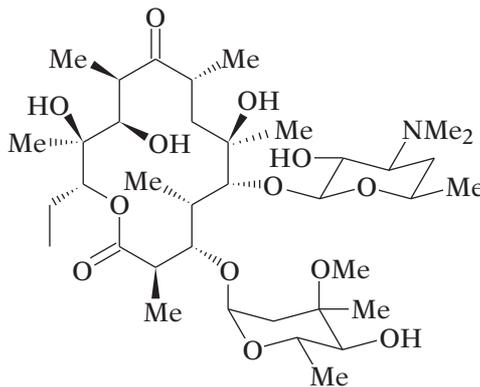


FIGURA 15.23. Estructura de la eritromicina A.

# BIBLIOGRAFÍA

## BIBLIOGRAFÍA BÁSICA

AVENDAÑO, M. C. (Coordinadora); CLARAMUNT, R.; ESPADA, M.; ESPINOSA, A.; GALLO, M. A.; LLAMA, E.; MENÉNDEZ, J. C.; MONGE, A.; PEDREGAL, C.; RAVIÑA, E.; SANZ, F.; SÖLLHUBER, M.: *Introducción a la Química Farmacéutica*. 2ª edición. Ed. McGraw Hill-Interamericana de España, 2001.

DELGADO, A.; MINGUILLÓN, C.; JOGLAR, J.: *Introducción a la Química Terapéutica*. 2ª edición. Ed. PPU, S. A. Barcelona, 2003.

GALBIS PÉREZ, J. A.: *Panorama Actual de la Química Farmacéutica*. 2ª edición. Ed. Universidad de Sevilla. Sevilla, 2004.

## BIBLIOGRAFÍA COMPLEMENTARIA

BROWN, N. (Editor): *Bioisosteres in Medicinal Chemistry*. Ed. Wiley-VCH, Weinheim, 2012.

FOYE, W. O.: *Principios de Química Farmacéutica*. 2ª edición. Ed. Reverté, S. A. Barcelona, 1991. 2 volúmenes. (Existe una 6ª edición en inglés del año 2008, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia).

GOODMAN, L. S.; GILMAN, A.: *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*, 12ª edición. Ed. McGraw Hill, 2011.

KROGSGAARD-LARSEN, P.; STRØMGAARD, K.; MADSEN, U. (Editores). (2009). *Textbook of Drug Design and Discovery*, 4ª edición. CRC Press, Taylor & Francis Group, Boca Raton, Florida.

MAULEÓN, D.; DELGADO, A.: *Manual de Nomenclatura Química Sistemática de los Fármacos*. Ed. Promociones y Publicaciones Universitarias Barcelona, 1987.

- O'NEIL, M. J.; SMITH, A.; HECKELMAN, P. E.; OBERCHAIN J. R. Jr. (Editores): *The Merck Index: An encyclopedia of chemicals, drugs and biologicals*, 15ª edición. Ed. Royal Society of Chemistry, London, 2013.
- RAVIÑA RUBIRA, E.: *Medicamentos*. Ed. Universidade de Santiago de Compostela. Servizo de Publicacións e Intercambio Científico, 2008. 2 volúmenes.
- STONE, T.; DARLINGSTONE, G.: *Cómo Funcionan los Fármacos*. 1ª edición. Ed. Ariel. Barcelona, 2001.
- TAYLOR, J. B.; TRIGGLE, D. J. (Editores): *Comprehensive Medicinal Chemistry II*, Ed. Pergamon Press, 2007. 8 volúmenes.
- WOLFF, M. E. (Editor): *Burger's Medicinal Chemistry and Development Drug Discovery*, 7ª edición. Ed. Wiley, New York, 2010. 8 volúmenes.
- DOE, *Denominación Oficial Española de las Sustancias Medicinales*. 1ª edición. Ed. Ministerio de Sanidad y Consumo. España, 2000.

# ÍNDICE ALFABÉTICO DE TÉRMINOS

- Acedapsona (DDS), 140  
Acetato de ciproterona, 300  
Acetil coenzima A o acetil-CoA, 149, 226  
Acetilcolina (AcCo), 129, 224, 225, 236  
    análogos cíclicos, 107, 108, 228  
    biosíntesis, 226  
    conformaciones, 107, 108, 228  
    interacciones con sus receptores, 227  
Acetilcolinesterasa, 226, 227  
Acetorfano, 258  
(1S, 2S)(+)trans-Acetoxiciclopropiltrimetilamonio, 231  
Ácido, *p*-aminobenzoico (PABA), 138  
     $\gamma$ -aminobutírico (GABA), 191, 224, 245, 248  
    aminocefalosporánico o 7-ACA, 169  
    6-aminopenicilánico o APA, 164  
    acromélico, 248  
    araquidónico, 144, 302  
    aspártico, 224, 245  
    cefalosporánico, 169  
    clavulánico, 166  
    domoico, 248  
    etacrínico, 44  
    fólico, 138, 141  
    glutámico, 224, 246  
    imidazolacético, 271  
    indacrínico, 112  
    indolilacético, 45  
    láctico, 108, 109  
    mevalónico, 149  
    nipecótico, 191  
    nucleico, 95  
    penáldico, 163  
    penicilánico, 158  
    peniciloico, 164  
    penílico, 163  
    pteroico, 141  
    quiscuálico, 247  
    úrico, 142  
Acrivastina, 277  
Actividad, intrínseca o eficacia ( $\alpha$ ), 13, 100  
    óptica, 109  
Adenina, 26  
Adenosina, 224  
Adifenina, 237  
ADMET, 115  
ADN, 311  
Adrenalina, 110, 198, 199  
Adrenocorticoides, 290  
Adriamicina, 323  
Afinidad, 13, 100  
Agentes, farmacodinámicos, 13  
    intercalantes de ADN, 323

- β-lactámicos, 170
- no β-lactámicos, 171
- quimioterápicos, 13
- Agonista, parcial, 100
- puro, 100
- Agonistas, 13
  - adrenérgicos, 202
  - dopaminérgicos, 209
  - muscarínicos, 231
  - nicotínicos, 233
  - receptores 5-HT<sub>1</sub>, 217
- AINE, 144
- Aldehído deshidrogenasa, 43
- Aldosterona, 301, 305
- Alfaxalona, 256
- Allen, W. M., 295
- Alopurinol, 142
- Aloxantina, 143
- Alprazolam, 252
- Alquist, R. P., 198
- Amantadina, 210
- Aminoácidos, 29, 245
- 9-Aminoacridinas, 324
- Aminoamidas, 237, 238
- Aminopentamida, 238
- 4-Aminopiridina, 185
- Aminopropanoles, 238
- Aminopterina, 141
- Amitriptilina, 190
- Amobarbital, 255
- Amoxicilina, 166
- AMPA, 246
- Ampicilina, 127, 166
- Amsacrina, 324
- Andrógenos, 291, 298
- Anestésicos locales, 179
- Anfetamina, 201
- Anfotericina B, 94, 194
- Angiotensina, 147, 306
  - II, 148, 265
- Anhidrasa carbónica (AC), 145
- Aniracetam, 247
- Anisotropina, metilbromuro de, 236
- Antagonista, alostérico o no competitivo, 101
- competitivo, 101
- puro, 100
- Antagonistas, adrenérgicos, 202
  - de los receptores 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 218
  - dopaminérgicos, 211
  - H<sub>1</sub>, 47, 271
  - H<sub>2</sub>, 278
  - mineralocorticoides, 306
  - muscarínicos (antimuscarínicos), 234
  - nicotínicos, 239
- Antialérgicos, 183
- Antiandrógenos, 300
- Antiarrítmicos, 180
- Antibacterianos, 327
- Antibióticos β-lactámicos *ver penicilinas*
- Anticonvulsivos, 180
- Antidiabéticos, 184
- Antiestrógenos, 294
- Antiglucocorticoides, 305
- Antihistamínicos H<sub>1</sub>, clásicos, 272
  - de segunda generación, 276
  - derivados de éteres de aminoalquilo, 273
  - derivados de la etilendiamina, 273
  - derivados de propilaminas, 274
  - tricíclicos, 275
- Antimuscarínicos *ver antagonistas muscarínicos*
- Antineoplásicos, 313
- Antiprogestágenos, 297
- Antraciclinas, 322
- Apormorfina, 209
- Arecolina, 232

- Arecolona, metilyoduro, 234  
L-Arginina, 87  
Aspirina, 143  
Astemizol, 276  
ATPasas, 177, 185  
    ATPasa H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>, 186  
    ATPasa Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>, 186  
Atracurio, 241  
Atropina, 235  
Atroscina, 235  
Azatidina, 275  
Azetazolamida, 145  
Aziridinas, 316  
AZT, 153  
Aztreonam, 171
- Bacitracina, 171  
Baclofeno, 249  
Barbitúricos, 255  
Benserazida, 210  
Benzatina-penicilina G, 166  
Benziodarona, 42  
Benzocicloheptenos, 275  
Benzodiazepinas, 251  
Benzolamida, 145  
Benzotiazepinas, 182  
Bestatina, 258  
Betametasona, 304  
Betanecol (carbamato de β-metilcolina), 231  
Betanidina, 188  
Bicuculina, 249  
Bioisostero, 44  
Bis-amidinobencimidazoles, 325  
Bizelesina, 319  
Bloqueantes neuromusculares, 239  
    competitivos o estabilizantes, 241  
    despolarizantes, 241  
Bombas iónicas, 177, 185  
Bremazocina, 263  
Bretilio, 200
- Brimonidina, 204  
Bromazepam, 253  
Bromfeniramina, 274  
Burimamida, 47, 281  
Buscapina (butilbromuro de escopolamina), 236  
Buspirona, 217  
Butirofenonas, 213
- Camazepam, 253  
Cambio de actividad, 124  
Campos de fuerza, 76  
Camptotecina, 324  
Canales,  
    de Ca<sup>2+</sup>, 182  
    de K<sup>+</sup>, 184  
    de Na<sup>+</sup>, 179  
    iónicos, 102, 177  
Captopril, 38, 46, 148  
Carbacol (carbamato de colina), 231  
Carbamazepina, 180  
Carbapenemos, 170  
Carbidopa, 210  
Carbimazol, 310  
Carbocuaona, 316  
Carbono asimétrico, 108  
Carbopeptidasa A, 46  
Carboplatino, 317  
Carebastina, 277  
Carmustina, 315  
Catecol O-metiltransferasa (COMT), 200, 208  
Catecolaminas, 110, 199  
    actividad broncodilatadora, 110  
Cefaclor, 170  
Cefalexina, 170  
Cefaloglicina, 169  
Cefaloridina, 168  
Cefalosporinas, 131, 167  
    estructura, 167

- modificación estructural, 169
- nomenclatura, 167
- síntesis, 169
- Cefalotina, 168
- Cefamicina, 170
- Cefamo, 168
- Cefemo, 168
- Celebrex, 145
- Celecobix, 145
- Centro activo, 12
- Cetirizina, 277
- Chain, E. B., 161
- Cicliramina, 274
- Ciclofosfamida, 320
- Ciclooxigenasa (COX), 143
- Cilazapril, 38
- Cimetidina, 47, 119, 281, 283
- Ciproheptadina, 275
- Cisplatino, 317
- Citosina, 26
- Clemizol, 273
- Clidinio, bromuro de, 237
- Clofibrato, 45
- Clonazepam, 251
- Clonidina, 204
- Clorambucilo, 314
- Cloranfenicol, 126, 327
- Cloraquina, 17
- Clorazepato potásico, 253
- Clordiazepóxido, 251
- Clorfeniramina, 274
- Clorhexidina, 94
- 2-Cloroetil-nitrosoureas, 315
- Cloropiramina, 273
- Cloropirileno, 273
- Clorotrianiseno, 293
- Cloroxona, 44
- Clorpromazina, 38, 118, 211
- Clorpropamida, 184
- Clorprotixeno, 212
- Cloruro, de benzalconio, 94
  - de cetiltrimetilamonio, 94
- Clotiapina, 212
- Clozapina, 212
- Cocaína, 179
- Cociente eudísmico (CE), 111
- Codeína, 257, 260
- Coefficiente, de reparto (*P*), 61
  - RMS o RMSD, 88
- Colchicina, 326
- Colecistocinina (CCK), 266
- Colesterol, 149, 289
- Colina, 226
  - ésteres alquílicos, 233
  - ésteres bencílicos, 233
- Colina acetiltransferasa, 226
- Compactina, 149
- Complejos metálicos, 192
- Configuración, 106, 108
  - absoluta, 110
- Conformación, 106
  - activa de un fármaco, 106
- Conjugación, 121
  - con ácido glucurónico, 121
  - con aminoácidos, 122
  - con glutatión, 123
  - con sulfato, 122
- Constante, de Hammett de una reacción ( $\rho$ ), 54
  - de Hammett de un sustituyente ( $\sigma$ ), 54
  - de Hanch y Fujita ( $\pi$ ), 61
  - de Verloop y Tipker, 59
- Copia *me-too*, 37
- Corner, G. W., 295
- Corticosterona, 301
- Cortisona, 302
- Cotrimazol, 142
- Cribado, al azar, 39
  - combinado, 40,41
  - extensivo, 39
  - farmacológico o screening, 37, 39
- Cromakalim, 43, 185

- Cromoglicato, 183  
CSD (Cambridge Structural Data Base), 87
- Dacarbazina, 322  
Dapsona, 140  
Darifenacina, 239  
Daunorrubicina, 323  
DE<sub>50</sub> o dosis eficaz 53  
Decametonio, 129, 241  
Deflazacort, 304  
Desacetilroxatidina, 285  
Desactivación, 123  
Descarga, adrenérgica, 225  
    colinérgica, 225  
Descriptor, electrónicos, 56  
    estéricos, 56  
    hidrófobos, 56  
Desipramina, 119, 190  
Desoxicorticosterona, 306  
Dexametasona, 304  
Dextrometorfano, 260, 262  
Dextropropoxifeno, 264  
Dextrorfano, 262  
DFT o teoría del funcional de la densidad, 82  
Diagramas de Craig, 66  
Diazepam, 252  
Diazicuona, 316  
Dibenzodiazepinas, 212  
Dibenzotiazepinas, 212  
Dibenzoxazepinas, 212  
Dicloroisoproterenol, 207  
Dienestrol, 293  
Diepoxibutano, 316  
Dietilestilbestrol, 293  
Difenhidramina, 273  
Difenilmetilalquilaminas, 182  
Difusión facilitada, 116  
Difusión pasiva, 116  
Digitoxina, 186  
Dihidrofolato reductasa, 141  
Dihidromuscimol, 249  
1,4-Dihidropiridinas, 182  
Dihidropteroato sintetasa, 137  
4,5 $\alpha$ -Dihidrotestosterona, 298  
Diltiazem, 182  
Dimemorfano, 260  
Dimenhidrato, 274  
Dimercaprol, 193  
Dimetisterona, 295  
Dinorfinas, 257  
Dioxoprotazina, 275  
Dipiridamol, 191  
Diseño, asistido por ordenador  
    (métodos directos), 47, 87  
    asistido por ordenador (métodos indirectos), 47, 88  
    racional de fármacos, 46  
Disopiramida, 180  
Distómero, 111  
Disulfiram, 43  
DL<sub>50</sub> o dosis letal 50, 53  
Docking, 47  
Domagk, 138  
DOPA-descarboxilasa, 46  
Dopamina (DA), 39, 46, 127, 198, 199, 224  
Doxazosina, 205  
Doxilamina, 273  
Doxorrubicina, 323  
DRF (Dosis necesaria para obtener una Respuesta biológica Fija), 53  
Droga, 11  
Drogas de diseño, 202  
Droperidol, 213  
DTPA, 193
- E o energía potencial de una molécula, 74  
Ebastina, 277  
ECA, 46  
EDTA, 193

- Efectos, muscarínicos, 227  
 nicotínicos, 227
- Efedrina, 201
- EHT o método de Hükkel extendido, 82
- Elipticina, 324
- Enalapril, 38
- Enantiomería, 108
- Enantiómero(s), 108, 109  
 (+) o dextrógiro, 109  
 (-) o levógiro, 109  
 (R), 110  
 (S), 110
- Encefalinas, 257
- Endoperóxidos de prostaglandina, 144
- $\beta$ -Endorfina, 257
- Enlace, covalente, 97  
 de hidrógeno, 99  
 de van der Waals, 99  
 dipolo-dipolo, 99  
 hidrófobo, 99  
 ion-dipolo, 97, 99  
 iónico, 98
- Ensayos biológicos sistemáticos, 39
- Enzima(s), 95  
 convertora de angiotensina (ECA), 38, 46, 147
- Epipodofilotoxinas, 325
- Epóxidos, 316
- Ergocornina, 206
- Ergocriptina, 206
- Ergocristina, 206
- Ergotamina, 206
- Eritromicina A, 328
- $E_s$  o descriptor químico del efecto estérico primario, 59
- Escala de Swain y Lupton, 55
- Escopolamina, 235
- Espironolactona, 307
- Espiroperidol, 213
- Estatinas, 149
- Éster *p*-dimetilaminobenzoato de etilo, 60
- Ésteres de aminoalquilo, 237
- Esteroides, 28, 256, 289
- Estradiol, 291
- Estrategia de Topliss, 67
- Estreptomina, 327
- Estriol, 291
- Estrógenos, 291
- Estrona, 291
- Etambutol, 192
- Etapa, clínica, 49  
 preclínica, 48
- Etiladrianol, 203
- Etinilestradiol, 293
- Etisterona, 295
- Etmozina, 38
- Etnofarmacología, 42
- Etopósido, 325
- Eutómero, 111
- Famotidina, 284
- Fármaco(s), 11  
 blando, 129  
 búsqueda, 35  
 clasificación, 13  
 con efectos duales, 112  
 descubrimiento, 35  
 diseño asistido por ordenador, 47  
 diseño, 46  
 duro, 128  
 estructuralmente específicos, 13  
 estructuralmente inespecíficos, 13  
 índice terapéutico, 14  
 latente, 125  
 metabolismo, 14  
 no intercalante, 325  
 nomenclatura, 14  
 propiedades farmacocinéticas, 14, 127

- síntesis combinatoria, 41
- toxicidad, 14
- Farmacocinética, 115
- Farmacóforo, 48
- Felbamato, 181
- Fenacetina, 123
- Fenazocina, 263
- Fenbenzamina, 272
- Fenciclidina, 247, 258
- Fenilalquilaminas, 182
- Fenilbutazona, 130
- Fenilefrina, 203
- Feniramina, 274
- Fenitoína, 181
- Fenmetrazina, 201
- Fenobarbital, 123, 181, 255
- Fenotiazinas, 211, 275
- Fenoxibenzamina, 205
- Fentanilo, 264
- Fentermina, 201
- Fentolamina, 205
- Filtración, 116
- Finasterida, 301
- Fleming, A., 161
- Florey, H. W., 161
- Fluanisona, 213
- Fludrocortisona, 306
- Flufenazina, 211
- Fluoxetina, 190, 216
- Fluoximesterona, 299
- Flupentixol, 212
- Flurazepam, 252
- Flutamida, 300
- Folcodina, 260
- Fujita, 61
- Galénicas, características, 126
- Glicina, 224, 245
- Glivec, 152
- Gram (ensayo), 157
- Granisetron, 219
- Grupo farmacóforo, 13
- GTO (orbital tipo Gaussian), 81
- Guanetidina, 188, 200
- Guanilhistamina, 47, 278-280
  - análogos, 279
- Guanina, 26
- $\beta$ -Haloalquilaminas, 314
- Haloperidol, 213
- Hammett, 54, 58
- Hansch, C., 55, 61, 64, 69
- Heroína, 260
- Hexametilmelamina, 320
- Hexestrol, 293
- Hidrocortisona, 302
- Hidroxicina, 277
- Hiosciamina, 235
- Hipertiroidismo, 309
- Hipótesis de Easson-Stedman, 111
- Hipotiroidismo, 309
- Hipoxantina, 143
- Histamina, 186, 270, 278
  - biosíntesis y metabolismo, 270
  - protonación y tautomería, 270, 271
- Histamina metiltransferasa, 271
- Histaminasa, 271
- L-Histidina, 270
- L-Histidina descarboxilasa, 270
- HMG-CoA reductasa, 149
- HOMO (orbital molecular ocupado de mayor energía), 63
- Hormonas, 188
  - corticosuprarrenales, 301
  - glucocorticoides, 291, 302
  - mineralocorticoides, 291, 305
  - sexuales, 290
  - tiroideas, 307
- Ibuprofeno, 128
- Imagen especular, 108
- Imatinib, 152
- Imidazol *N*-metiltransferasa, 271

- Imipenem, 171  
 Imipramina, 38, 119, 190  
 Indometacina, 45  
 Inhibición, alostérica, 137  
   isostérica, 137  
 Inhibidor, competitivo, 136  
   no competitivo, 136  
 Inhibidores enzimáticos, 133  
   de dihidrofolato reductasa, 141  
   de dihidropteroato sintetasa, 137  
   de la anhidrasa carbónica (AC), 145  
   de la biosíntesis de la pared celular, 155  
   de la ciclooxigenasa (COX), 143  
   de la enzima convertora de angiotensina (ECA), 147  
   de la HMG-CoA reductasa, 149  
   de la tirosina quinasa, 152  
   de la transcriptasa reversa vírica, 153  
   de la xantina oxidasa, 142  
   de las monoaminooxidasas (iMAO), 151  
 Interacción fármaco-receptor, aspectos estereoquímicos, 106  
   teorías, 100  
   tipos de enlace, 97  
 Ipratropio, bromuro de, 236  
 Iproniazida, 121, 124  
 Ipsapirona, 217  
 Irbesartán, 265  
 Isoarecolona, metilyoduro, 234  
 Isocrisohermidina, 318  
 Isoguvacina, 249  
 Isomería conformacional, 106  
 Isoniazida, 42, 124, 192  
 Isoprenalina, 110, 204  
 Isopropamida, yoduro de, 238  
 Isotiopentilo, 275  
 IUPAC, 17  
 JM118, 317  
 JM216, ver satraplatino  
 Kain, 246  
 Kaliuresis, 146  
 Ketalorfan, 258  
 Ketamina, 246  
 Ketanserina, 218  
 KRP-197, 239  
 $\beta$ -Lactamas *ver penicilinas*, 158  
 $\beta$ -Lactamasas, 163  
 Lamtidina, 285  
 Lansoprazol, 187  
 LCAO (combinación lineal de orbitales atómicos), 81  
 Leo, A., 55  
 Leu-enkefalina, 257  
 Levodopa, L-DOPA o L-3,4-dihidroxi-fenilalanina, 46, 209  
 Levorfan, 262  
 Lidocaína, 178  
 LMC (leucemia mieloide crónica), 152  
 Lomustina, 315  
 Loratadina, 275  
 Lorazepam, 253  
 Lormetazepam, 253  
 Losartán, 265  
 Loxapina, 212  
 Lubeluzol, 182  
 LUMO (orbital molecular no-ocupado de menor energía), 63  
 MDA (3,4-metilendioxi-anfetamina), 202  
 MDMA (3,4-metilendioxi-N-metil-anfetamina), 202  
 Mecánica, cuántica, 80  
   molecular, 73  
 Meclobemida, 151  
 Meclofenoxato, 44, 45

- Mecloretamina, 314  
Medicamento, 11  
Medrilamina, 273  
Melfalán, 117  
Membrana, 115, 177  
Mepiramina, 273  
Mequitazina, 276  
Merck, G., 257  
Mestranol, 293  
Metabolismo, 117  
Metabolitos tóxicos, formación de, 125  
Metacolina, 231  
Metacualona, 119  
Metadona, 264  
Metanfetamina, 201  
Metapirileno, 273  
Metaraminol, 203  
Metazocina, 263  
Met-encefalina, 257  
Metiamida, 47, 283  
Meticilina, 165  
(2*S*,4*R*)-2-Metil-4-(1,3-dioxolanyl)metiltrimetilamonio, 231  
Metilhidrazinas, 320  
N-Metil-N-nitrosourea, 315  
6 $\alpha$ -Metilprednisolona, 303  
Metiltestosterona, 299  
Metimazol, 310  
Metoclopramida, 214  
Método, *ab initio* Hartree-Fock, 81  
  de Fibonacci, 68  
  de Hückel extendido, 82  
  estadístico de Free Wilson, 66  
  matemático *simplex* de Darvas, 66  
Métodos, *ab initio*, 80  
  mixtos QM/MM, 82  
  semiempíricos AM1, 82  
  semiempíricos PM3, 82  
  semiempíricos, 82  
Metotrexato, 141  
*o*-Metoxiprocainamida, 214  
Metoxona, 44  
Mezcla racémica, 109  
Microtúbulos, 325  
Midazolam, 252  
Mifepristona, 297, 305  
Minaxolona, 256  
Mitomicina C, 323  
Mitonafida, 324  
Modelización molecular, 73  
Modulación, 128  
Monoaminooxidasas (MAO), 151, 200, 208, 271  
Monobactamos, 170  
Morfina, 54, 256, 259  
Mostazas nitrogenadas, 314  
Muscarina, 227, 231  
Muscarona, 234  
Muscimol, 249  
  
Nadolol, 207  
Nafoxidina, 294  
Naftalimidias, 324  
Nalorfina, 261  
Naloxona, 261  
Nandrolona, 299  
Nedocromilo, 183  
Neoendorfinas, 257  
Neurona, 197  
Neuroprotectores, 182  
Neurotransmisores, 188, 197, 223  
NIBR o 3-bromo-7-nitroindazol, 87  
Nicotina, 227  
Nifedipina, 182  
Nifuroxima o microfu, 173  
Nitrazepam, 251  
Nitrofuranos, 171  
Nitrofurantoina o furadantín, 173  
Nitroglicerina, 43  
Nizatidina, 284  
NMDA, 246

- Nomifensina, 190  
 Noradrenalina (NA), 110, 188, 198, 224  
 Noretandrolona, 299  
 Noretindrona, 296  
 Noretinodrel, 296  
 Normetadona, 264  
 Normetandrolona, 299  
 Nortriptilina, 190  
 Nucleósido, 26  
 Nucleótido, 26  
  
 Octopamina, 189  
 Omeprazol, 187  
 Onapristona, 297  
 Ondansetron, 219  
 Ortopramidas, 214  
 Oxacilina, 165  
 Oxazepam, 253  
 Oxcarbazepina, 180  
 Óxido nítrico, 224  
 Óxido nítrico sintetasa, 87  
 Oxifenbutazona, 130  
 Oxina, 192  
 Oxprenolol, 207  
  
 Paclitaxel, 326  
 Panadiploña, 254  
 Pancuronio, bromuro de, 241  
 Pantoprazol, 187  
 Papaverina, 191, 257  
 Paracetamol, 123  
 Parámetros, electrónicos, 54  
     estéricos, 58  
     estéricos STERIMOL *ver constante de Verloop y Tipker*  
     hidrófobos, 61  
     R y F, 55  
 Pared celular, 157  
 Paroxetina, 216  
 PDB (Brookhaven Data Bank), 87  
  
 PEM o potencial electrostático molecular, 84  
 Penamo, 158  
 Penicilin amidasas, 163  
 Penicilinas, 157  
     descubrimiento, 161  
     estructura y nomenclatura, 158  
     inhibición, 163  
     mecanismo de acción, 162  
     péptidoglicano, 157  
     síntesis y modificación estructural, 164  
 Pentamidina, 325  
 Peptidos opioides endógenos, 256  
 Petidina o meperidina, 264  
 Pilocarpina, 232  
 PIM o potencial de interacción molecular, 86  
 Pindolol, 207  
 Pinocitosis, 116  
 Pirimidina, 26  
 Pivampicilina, 127  
 PLS, 89  
 Podofilotoxina, 326  
 Polimixina B, 193  
 Pravastatina, 149  
 Prazosina, 205  
 Prednisolona, 126, 303  
 Prednisona, 303  
 Pregnenolona, 290  
 Prenilamina, 182  
 Pridinol, 238  
 Principio activo, 37  
 Procaína, 121, 123, 179  
 Procaína-penicilina G, 166  
 Procarbazona, 320  
 Prociclidina, 238  
 Prodinas, 264  
 Profármaco, 14, 125  
 Progabida, 250  
 Progestágenos, 291, 295  
 Progesterona, 256, 290, 295

- Prometazina, 42, 211, 275  
 Prontosil, 137  
 Propantelina, bromuro de, 237  
 Propiedades moleculares, 83  
 Propiltiouracilo, 310  
 Propranolol, 43, 180, 207  
 Prostaglandina sintetasas, 144  
 Prostaglandinas, 144  
 Prozac®, 190  
 Psoralenos, 318  
 Purina, 26
- QSAR o relaciones cuantitativas estructura-actividad, 53  
 Química combinatoria o de la diversidad, 41  
 Quimiorresistencia, 313  
 Quimioterapia, 313  
 Quiralidad o disimetría molecular, 108, 110  
 QX 222, 178
- Ramipril, 38  
 Ranitidina, 284  
 Rauwolscina, 206  
 RB o respuesta biológica, 53  
 RDF (Respuesta biológica para una Dosis Fija), 53  
 Reacciones  
     de fase I, 118  
     de fase II, 121  
     de hidrólisis, 120  
     de oxidación, 118  
     de reducción, 120  
 Reboxetina, 190  
 Receptores, 12, 93, 197  
     adrenérgicos, 197, 198  
     asociados a proteínas G, 104  
     colinérgicos, 227  
     con actividad enzimática intrínseca, 104  
     concepto y naturaleza química, 93  
     de membrana, 95  
     dopaminérgicos, 198, 208  
     histamínicos H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub>, 47, 269, 278  
     ionotrópicos (iGluRS), 246  
     metabotrópicos (mGluRS), 246  
     muscarínicos M<sub>1</sub>, M<sub>2</sub> y M<sub>3</sub>, 227, 230  
     nicotínicos, 227, 229  
     opioides, 257, 258  
     serotoninérgicos, 198, 214  
 Refractividad molar *RM*, 59  
 Renina, 147, 306  
 Reserpina, 188, 200  
 Retrovir, 153  
 Riluzol, 182  
 Robiquet, P. J., 257  
 Roxatidina, 285  
 Rufinamida, 181
- Salbutamol, 122, 204  
 SAR o relación estructura-actividad, 53  
 Satraplatino, 317  
 SCF o campo autocohérente, 81  
 SCH 28080, 187  
 Screening *ver cribado*  
 Sematilida, 180  
 Serendipia, 161  
 Serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT), 188, 198, 214, 224  
 Sertüner, F. W., 256  
 SIDA, 153  
 Simpaticomiméticos, 198  
 Sinapsis, 223  
     colinérgica, 224  
 Síntesis combinatoria, 41  
 Sistema, nervioso autónomo (SNA), 197, 225

- nervioso central (SNC), 197  
nervioso periférico (SNP), 197  
nervioso somático (SNS), 197  
parasimpático o colinérgico, 197, 225  
simpático o adrenérgico, 197, 225  
SK&F91581, 281  
SKF-89976-A, 191  
Soterenol, 204  
STO (orbital tipo Slater), 81  
*N*-Succinilprolina, 46  
Sulbactán, 167  
Sulfacitina, 140  
Sulfaclomida, 140  
Sulfametoxazol, 142  
Sulfametoxipiridazina, 139  
Sulfamidas o sulfonamidas, 137  
Sulfanilamida, 138  
Sulfatiazol, 41, 43  
Sulfentanilo, 264  
Sulfonas, 140  
Sumatriptán, 217  
Superficie de potencial, 77  
Suxametonio, 129, 241
- Taft, 55, 58  
Talidomida, 112  
Tamoxifeno, 294  
Tartrazina, 120  
Taurina, 224, 245  
Taxol, 40, 326  
Tazobactán, 167  
Técnicas CoMFA, 89  
Técnicas GRID/GOLPE, 89  
Tenipósido, 325  
Teorema de Koopman, 83  
Teoría, de Ariëns, 100  
de Clarck, 101  
de Koshland de la adaptación inducida, 101  
Terazosina, 205  
Terfenadina, 276  
Testosterona, 298, 301  
Tetraciclina, 192, 327  
Tetrahidrobiopterina, 87  
Tetrazepam, 253  
THPO, 233  
Tiacetazona, 192  
Tiemonio, yoduro de, 238  
Timina, 26  
Tiobarbitúricos, 255  
Tiomuscimol, 249  
Tiopental, 255  
Tioridazina, 211  
Tioxantenos, 212  
Tiramina, 189  
Tiroides, 307  
Tirosina quinasa, 152  
Tiroxina, 307  
Tolbutamida, 118, 184  
Tolpropamina, 274  
Tolterodina, 239  
Topliss, 67  
Topoisomerasa, 323, 324  
Transcriptasa reversa vírica, 153  
Transporte activo, 117  
Triamcinolona, 304  
Triazenoimidazoles, 322  
Triazolam, 252  
Trietilenomelamina, 316  
Triflupromazina, 211  
Trimetoprim, 141  
Tripelenamina, 273  
Triprolidina, 274  
Triptófano, 45  
Tromboxano, 145  
Tropano (*N*-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octano), 235  
Tropisetron, 219  
Tubocurarina, cloruro de, 239
- Uracilo, 26
- Valores fragmento de Nys y Rekker, 63

- Vancomicina, 171  
Vecuronio, bromuro de, 241  
Verapamilo, 180, 182  
VHI, 153  
Viloxazina, 216  
Vinblastina, 44, 326  
Vincristina, 44, 326  
Vinleurosina, 44  
Vinrosidina, 44  
  
Warfarina, 111, 120  
  
Xantina, 143  
Xantina oxidasa, 142, 271  
  
YM-905, 239  
Yohimbina, 206  
Zidovudina, 153  
Zolantidina, 285  
Zolmitriptán, 217  
Zolpidem, 254  
Zonisamida, 181  
Zopiclona, 40, 254

La era de los fármacos predecibles y seguros a los que accedemos en la actualidad no empezó realmente hasta finales del siglo XIX. Fármacos contra el dolor, para curar enfermedades, contra las alergias, para la salud mental o, incluso, para conseguir placer, han sido diseñados racionalmente y posteriormente sintetizados, aislados de productos naturales, obtenidos por fermentación o con ayuda de la biotecnología. Un fármaco es el principio activo de un medicamento, siendo éste la asociación del primero con los componentes o aditivos necesarios para lograr una forma de dosificación adecuada. El presente texto trata de dar una visión general de las bases que rigen el comportamiento de los fármacos, estudiando su estructura, sus propiedades físico-químicas y biológicas, estableciendo en cada momento las relaciones estructura-actividad con el objetivo último de diseñar y crear otros nuevos.

**Rosa M.ª Claramunt Vallespi**, licenciada y doctora en Ciencias Químicas por la Universidad de Barcelona, posee el grado de Docteur d'Etat por la Universidad de Montpellier. Catedrática de Química Orgánica en la UNED, su labor docente e investigadora se ha desarrollado en los campos de la química orgánica heterocíclica, diseño y síntesis de nuevos agentes terapéuticos, química supramolecular, nuevas sustancias fotoestabilizantes y química de coordinación. Miembro de diferentes sociedades científicas, sus investigaciones han sido objeto de varias tesis doctorales y ampliamente difundidas en alrededor de trescientos artículos científicos.

**M.ª del Pilar Cabildo Miranda** es licenciada y doctora en Ciencias Químicas por la UCM. Actualmente es catedrática de Química Orgánica de la UNED. Su actividad investigadora se ha centrado en el área de la química orgánica heterocíclica con el diseño y síntesis de agentes terapéuticos, realizando parte de su investigación en el Instituto de Química Médica del CSIC y en la Universidad de Florida (USA). Tiene numerosos artículos en revistas y comunicaciones en congresos de prestigio internacional.

**Consuelo Escolástico León** es licenciada en Farmacia por la UCM y doctora en Ciencias por la UNED. En la actualidad es profesora titular de la UNED y profesora tutora en el Centro Asociado de Madrid. Ha sido profesora asociada en la Universidad Carlos III de Madrid. Ha trabajado en distintos proyectos de investigación en la UNED, con los laboratorios Lilly, S.A., en la Facultad de Farmacia de la UCM y en la UPM. Tiene numerosas publicaciones y comunicaciones en congresos y revistas de reconocido prestigio.

**José Antonio Jiménez Guerrero** es licenciado en Ciencias Químicas por la UCM y doctor europeo en la misma disciplina por la UNED. Sus trabajos de investigación sobre propiedades fisicoquímicas y reactividad de compuestos heterocíclicos han sido publicados en revistas internacionales de reconocido prestigio. Ha trabajado, además, en los laboratorios de la empresa Pharmamar, S.A. y en el Instituto de Salud Carlos III. Actualmente desarrolla su labor profesional en el Laboratorio Arbitral Agroalimentario de Madrid. Es profesor tutor de apoyo al máster de Ciencia y Tecnología Química de la UNED.

**Dolores Santa María Gutiérrez**, licenciada con grado en Ciencias Químicas por la UCM, es doctora en Ciencias Químicas por la UNED. En la actualidad es profesora titular de la UNED en el área de química orgánica y responsable de los espectrómetros de RMN del departamento. Su actividad investigadora se ha desarrollado en el campo de la química orgánica heterocíclica y ha dado lugar a publicaciones en revistas y comunicaciones en congresos de prestigio internacional.











