

Libros de **Cátedra**

Introducción a la Química Medicinal

Luciana Gavernet (coordinadora)

FACULTAD DE
CIENCIAS EXACTAS

e
exactas


EDITORIAL DE LA UNLP



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE LA PLATA

INTRODUCCIÓN A LA QUÍMICA MEDICINAL

Luciana Gavernet

(coordinadora)

Facultad de Ciencias Exactas



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE LA PLATA


EduLP
EDITORIAL DE LA UNLP

Al Prof. Dr. Luis Bruno Blanch.

Agradecimientos

Los autores de este libro queremos agradecer al Profesor Extraordinario Dr. Luis Bruno-Blanch por su contribución a la formación en Química Medicinal de los alumnos de la carrera de Farmacia de la Facultad de Ciencias Exactas (UNLP) durante ininterrumpidos 40 años dedicados a la docencia universitaria. Los continuos esfuerzos del Dr. Bruno-Blanch constituyen un aporte fundamental para el desarrollo de las Ciencias Químicas y Farmacéuticas tanto a nivel científico, como a nivel de formación de docentes-investigadores. Su devoción a la formación de recursos humanos se ha traducido, recientemente, en la creación del Laboratorio de Investigación y Desarrollo de Bioactivos (LIDeB) de la UNLP.

Índice

Prólogo _____	7
<i>Luis E. Bruno Blanch</i>	
Introducción _____	8
<i>Carolina L. Bellera, Mauricio E. Di Ianni y Luciana Gavernet</i>	
Capítulo 1	
Descubrimiento y desarrollo de fármacos _____	11
<i>Carolina L. Bellera y Mauricio E. Di Ianni</i>	
Capítulo 2	
Origen de los fármacos _____	22
<i>Mauricio E. Di Ianni y Carolina L. Bellera</i>	
Capítulo 3	
Síntesis de fármacos _____	34
<i>Laureano L. Sabatier, María L. Villalba y Luciana Gavernet</i>	
Capítulo 4	
Descriptores moleculares _____	57
<i>Melisa E. Gantner</i>	
Capítulo 5	
Métodos indirectos. Búsqueda racional de fármacos _____	72
<i>Lucas N. Alberca y Alan Talevi</i>	
Capítulo 6	
Métodos directos. Búsqueda y diseño racional de fármacos _____	91
<i>Melisa E. Gantner, Pablo H. Palestro y Luciana Gavernet</i>	

Capítulo 7

Profármacos _____ 112

María L. Villalba y Melisa E. Gantner

Capítulo 8

Evaluaciones preclínicas en el descubrimiento de fármacos _____ 123

Andrea V. Enrique

Los autores _____ 136

CAPÍTULO 2

Origen de los Fármacos

Mauricio E. Di Ianni y Carolina L. Bellera

Históricamente, el uso de sustancias químicas capaces de interferir positiva o negativamente ya sea sobre la salud humana o el medio ambiente se remonta al menos al año 1500 a.C según los registros del antiguo Egipto. Sin embargo, más allá de la prueba y error, el proceso mediante el cual el ser humano generó el conocimiento sobre los fármacos fue un misterio hasta la edad media, cuando los alquimistas eran los principales proveedores de salud. A partir del siglo XV d.C, con el renacimiento, la observación empezó a transformar la medicina y a clarificar el arte de curar. Hoy en día, la medicina moderna gira en torno al fármaco: somos capaces de comprender una patología a nivel molecular y a partir de allí razonar de qué manera intervenir para revertirla, como por ejemplo con la simple administración de una sustancia química. En este capítulo se abordarán las distintas metodologías clásicas capaces de encontrar nuevos prototipos activos, los cuales luego podrán transformarse en principios activos en caso de ser útil en salud humana, o de manera más general, en fármacos.

Para comenzar, retomemos la definición de **compuesto líder** citada en la introducción de este libro: “Compuesto químico que manifiesta una actividad determinada, NO superada por otros compuestos y cuyos cambios estructurales realizados hasta el momento no han mejorado su actividad ni disminuido su toxicidad”, en otras palabras, el líder es la estructura más favorable en cuanto a la relación existente entre efecto farmacológico deseado y efectos farmacológicos adversos. Tal líder, surge de un subconjunto de estructuras que presentan un perfil farmacológico similar y que comparten un esqueleto estructural común al cual nos referiremos como **prototipo activo**¹ o molécula prototipo. Sin embargo, el compuesto líder no siempre es la alternativa superadora, por el contrario, puede ser mejorado durante la última etapa del proceso de descubrimiento de fármacos: la optimización racional del líder, o simplemente **optimización**.

En resumen, la generación de un nuevo candidato a fármaco conlleva dos etapas fundamentales:

- 1 - Descubrimiento del compuesto líder.
- 2 - Optimización racional del compuesto líder.

Cada una de estas etapas, involucra distintas metodologías las cuales se presentarán en detalle a continuación.

¹ No debe confundirse con el concepto de farmacóforo desarrollado más adelante en este libro.

1. Descubrimiento del compuesto líder

Como se mencionó anteriormente, el punto de partida consiste en encontrar un conjunto de moléculas que presenten una actividad farmacológica determinada. Por lo general, en esta etapa se observan moléculas con baja actividad y presencia de efectos adversos indeseados. Los mecanismos de generación del compuesto líder consisten fundamentalmente en la introducción de modificaciones químicas en la estructura de un prototipo activo y en el posterior testeo del impacto de estas modificaciones en la actividad biológica del producto final. Estas modificaciones pueden aumentar, disminuir o no influir en el perfil farmacológico del compuesto; lo que se busca idealmente es una gran potencia farmacológica (mucho efecto a dosis pequeñas) con la menor incidencia de efectos colaterales indeseados. A continuación, se detallan las distintas estrategias empleadas tanto para llegar a moléculas prototipo como a líderes.

1.1. Descubrimiento por casualidad (Azar, Serendipia)

Los hechos fortuitos o accidentales están presentes en todo el campo científico y la investigación farmacéutica no es la excepción. En relación a este hecho, el científico francés Louis Pasteur (1822-1895) enunció la famosa frase *“Dans les champs de l'observation le hasard ne favorise que les esprits préparés”* (En el campo de la investigación el azar no favorece más que a los espíritus preparados). A continuación, una serie de ejemplos ilustran la afirmación de Pasteur (Figura 2.1):

Durante la segunda guerra mundial, un barco estadounidense que transportaba gas mostaza (mostaza sulfurada, una poderosa arma química) explotó en un puerto italiano. Se observó que muchos de los sobrevivientes que inhalaban el gas perdieron sus defensas naturales a cualquier tipo de microorganismo. Estudios posteriores mostraron que los afectados habían sufrido una destrucción masiva de sus glóbulos blancos. Es difícil visualizar como una droga que destruye células podría ser útil para la salud, sin embargo, este gas fue de gran importancia para el descubrimiento de agentes alquilantes (como las mostazas nitrogenadas) útiles en el tratamiento de diversos cánceres entre ellos la leucemia.

Los trabajadores de una fábrica de caucho manifestaban un rechazo inexplicable a cualquier tipo de bebidas alcohólicas. Esto se debía a la exposición prolongada de los obreros a un antioxidante utilizado en el proceso de elaboración del caucho, el cual evitaba la oxidación hepática normal del etanol conduciendo a la acumulación de acetaldheido en el organismo. Esto producía un estado desagradable al beber pequeñas cantidades de alcohol similar a una intoxicación aguda con alcohol, de manera que las personas evitaban beber. El antioxidante en cuestión, el disulfiram, se convirtió rápidamente en un medicamento utilizado para tratar el alcoholismo crónico.

Sildenafil: el caso ya es parte de la cultura popular. La droga fue inicialmente diseñada para tratar la hipertensión arterial y angina de pecho por su efecto vasodilatador. Durante los ensayos clínicos se observó una muy baja eficacia para estas patologías, y la aparición de

efectos colaterales llamativos. Actualmente la droga se comercializa exclusivamente para tratar la disfunción eréctil.

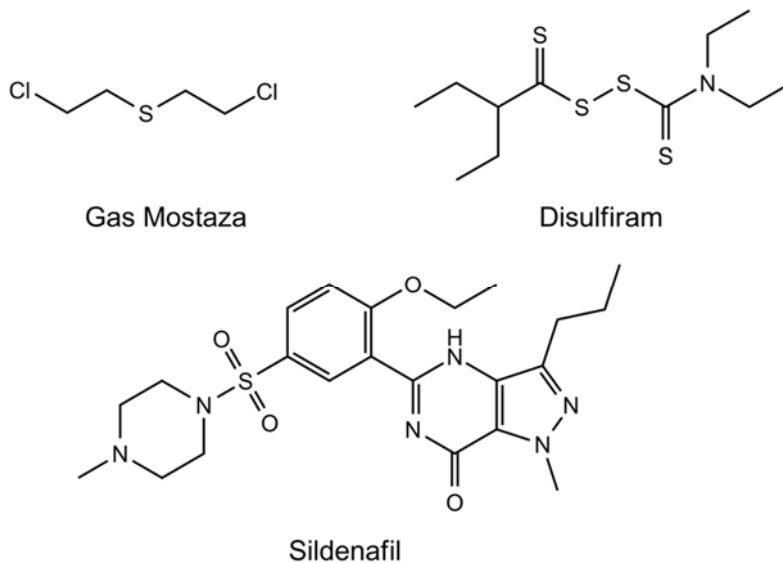


Figura 2.1: Algunos casos de serendipia.

1.2. Medicina tradicional

Las civilizaciones antiguas dependían casi exclusivamente de su flora y fauna para poder sobrevivir. Como resultado de esto se fueron revelando los efectos de muchos frutos, hojas, raíces, flores, etc., con lo que surgieron muchos preparados con distintos usos terapéuticos a partir de distintos vegetales. Al mismo tiempo, el pase de generación en generación de este conocimiento fue incentivando la experimentación más profunda de muchas especies. Se citan a continuación, algunos ejemplos.

Dantrona: fármaco laxante diseñado a partir de las propiedades purgantes de las raíces de ruibarbo, efecto conocido hace varios siglos. Este fármaco está actualmente prohibido por la FDA por su alto potencial carcinogénico.

Artemisinina: fármaco antimalárico descubierto gracias a la investigación de la planta *Artemisia annua*, utilizada por los médicos chinos por más de dos mil años para el tratamiento de diversas dolencias, entre ellas la malaria.

Morfina: El uso del opio extraído de las capsulas de *papaver somniferum* se conoce hace más de 7000 años. Además de guerras, narcotráfico y adicción, el opio ha dado origen a una gran cantidad de medicamentos destinados principalmente a suprimir el dolor. A pesar de los numerosos efectos adversos que posee, ningún opioide moderno obtenido por síntesis total o semisíntesis ha logrado superar el poderoso efecto analgésico del componente natural y mayoritario del opio: la morfina.

1.3. Aislamiento de productos naturales

La naturaleza es la fuente de compuestos biológicamente activos con mayor potencial de explotación y diversidad. La ciencia que estudia las drogas y principios activos de origen vegetal, animal y microbiano, es la **farmacognosia** y en ella se contemplan tanto extractos crudos como sustancias puras aisladas. La mayoría de los productos naturales biológicamente activos son metabolitos secundarios que presentan gran diversidad química y van desde moléculas pequeñas sencillas a moléculas muy grandes y complejas con gran cantidad de centros quirales. Estas características estructurales pueden observarse en los ejemplos de la figura 2.2.

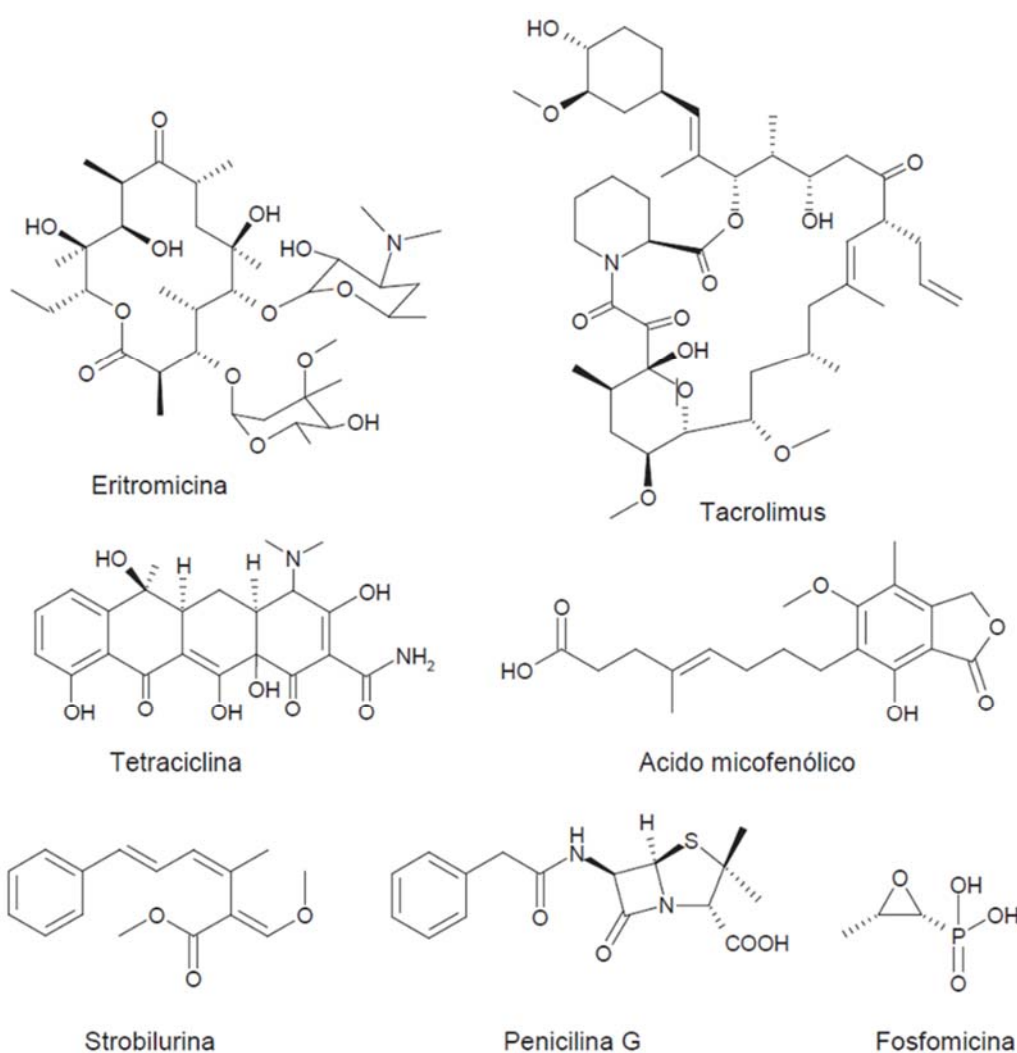


Figura 2.2: Ejemplos de productos naturales de utilidad terapéutica o en agroquímica, con diversos grados de complejidad estructural.

En la siguiente tabla se presentan diversos ejemplos de fármacos extraídos de distintas fuentes naturales.

Tabla 2.1: Ejemplos de fármacos obtenidos por diferentes fuentes naturales.

Fuente	Fármaco	Actividad Biológica
Vegetal	Morfina	Analgésico
	Cocaína	Anestésico local
	Quinina	Antimalarico
	Taxol	Anti cancerígeno
	Dogoxina	Glucósido Cardiotónico
Microorganismos (Hongos y Bacterias)	Penicilinas	Antibióticos
	Cefalosporinas	
	Tetraciclinas	
	Aminoglucósidos	
Animal	Tetrodotoxina	Veneno/ Toxina
	Batracotoxina	

1.4. Screening de alta performance (*High throughput screening*, HTS)

HTS es una metodología capaz de ejecutar una gran cantidad de ensayos de manera simultánea valiéndose de la robótica y tecnologías de avanzada. Para el caso de descubrimiento de fármacos, el HTS permite evaluar una gran cantidad de nuevos prototipos activos provenientes por ejemplo de síntesis orgánica, frente a una gran cantidad de ensayos biológicos distintos a fin de determinar qué actividad biológica poseen. Esto lo convierte en una metodología no racional de prueba y error que conlleva un costo económico considerable. La gran ventaja que posee es la velocidad y automatización del proceso. Se aplica especialmente en aquellos casos en los que no se conocen los mecanismos farmacológicos responsables de la actividad de determinada droga.

1.5. Búsqueda de fármacos asistido por computadora (Cribado virtual)

Nuevos prototipos activos pueden encontrarse llevando a cabo análisis exhaustivos tanto de repositorios digitales de bibliografía científica o de bases de datos de estructuras químicas. Como se verá más adelante, estos estudios pueden conducirse en base al conocimiento del receptor molecular de interés (método directo) o en base al conocimiento de las características estructurales de las moléculas, responsables de determinada actividad biológica (métodos indirectos). En los Capítulos 5 y 6 nos dedicaremos exclusivamente a esta metodología.

1.6. Análisis de fármacos existentes (drogas “me too” y “me better”)

Muchas compañías farmacéuticas diseñan drogas basadas en moléculas ya existentes con el objetivo de competir en el mercado y eludir derechos de propiedad intelectual (patentes). Estos son los llamados fármacos “me too” (“yo también”). Son ejemplos de estos compuestos los anti-ácidos Ranitidina de Laboratorios Glaxo y su me too Famotidina de Laboratorios Merck. Otros ejemplos pueden observarse en la Figura 2.3 en relación con el Captopril y drogas “mee too” asociadas. Por otro lado, esta práctica en ocasiones conduce a una mejora en el perfil farmacológico de la droga, con lo que se habla de “me better drugs” (yo mejor).

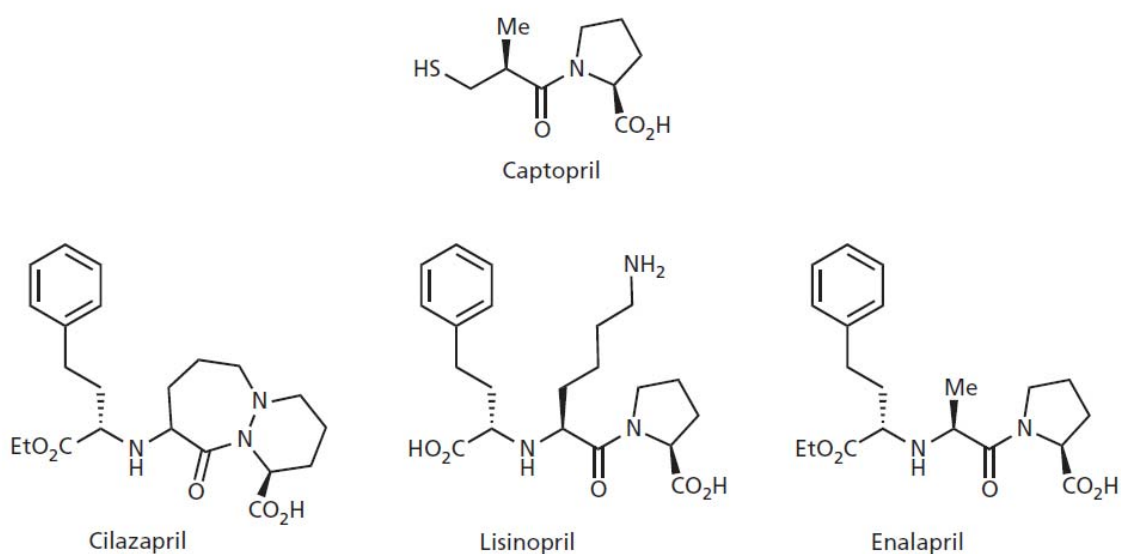


Figura 2.3: Captopril y drogas me too.

1.7 Aprovechamiento de efectos colaterales

Los efectos adversos de muchas sustancias pueden ser explotados como indicación terapéutica. Por ejemplo, dado que muchas sulfonamidas presentan efecto diurético a dosis altas, esta familia de compuestos que fue inicialmente desarrollada como antibacterianos, se comercializa también como fármacos diuréticos. Muchas veces, pequeños cambios en la estructura química, conlleva cambios significativos en la actividad farmacológica. De esta manera, una sulfonamida antibacteriana puede convertirse fácilmente en un diurético, un hipoglucemiante o un anticonvulsivo (Figura 2.4).

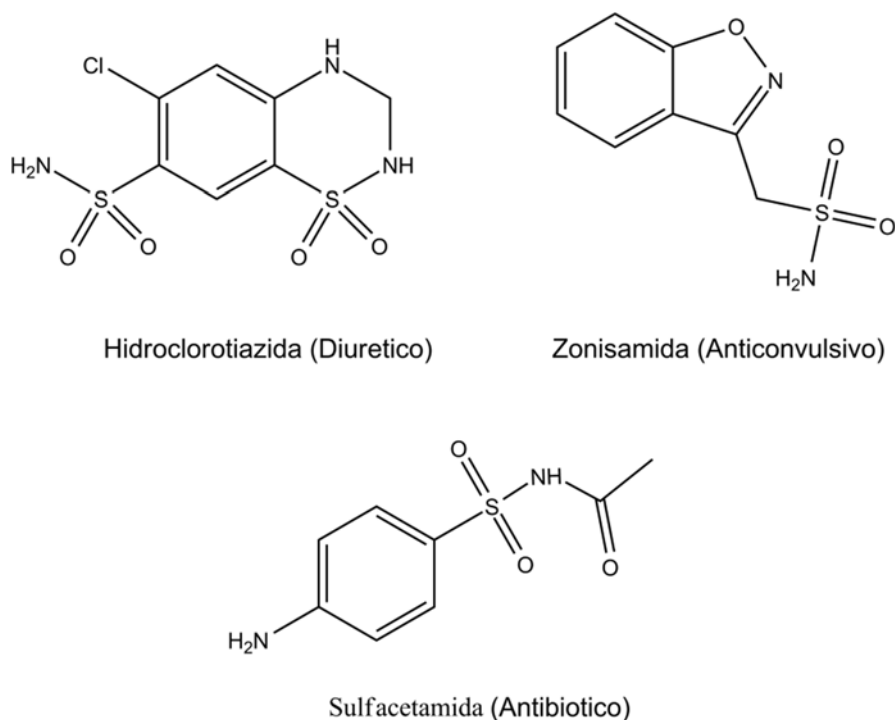


Figura 2.4: Sulfamidas con distintas indicaciones.

2. Optimización del compuesto líder

La etapa final del diseño de fármacos es la optimización y es sin duda la más importante y ambiciosa. Entre los objetivos de esta etapa podemos mencionar los siguientes:

Selectividad: se espera que el fármaco interactúe únicamente con el blanco (o los blancos) para el cual fue diseñado.

Gran potencia: el fármaco debe tener un gran efecto a bajas dosis.

Ausencia de efectos adversos o efectos colaterales mínimos.

Propiedades farmacocinéticas aceptables: el fármaco debe ingresar satisfactoriamente al organismo, llegar al sitio de acción, surtir su efecto y ser eliminado dejando la menor cantidad de residuos o productos del metabolismo en circulación.

Toxicidad escasa o nula.

Estabilidad química

A continuación, se enumerarán las estrategias clásicas que apuntan a optimizar la interacción entre el fármaco y el blanco de interés responsable del efecto farmacológico.

2.1. Variación de sustituyentes

La variación química de sustituyentes (-R's) fácilmente accesibles es uno de los métodos más comunes para ajustar la actividad de las moléculas.

Sustituyentes Alquílicos. Los más fáciles de alterar son los $-R$'s alquilo unidos a grupos amino, ésteres y amidas. La técnica más extendida es la reacción de la molécula con un grupo dador del $-R$ que mediante un ataque electrofílico o nucleofílico intercambia el $-R$ original por el $-R$ que se desea incorporar. La selectividad por un determinado sitio de acción puede conseguirse incorporando grupos alquílicos ramificados como los grupos isopropilo, isobutilo, etc. Un ejemplo conocido es del análogo de la Adrenalina, Isoprenalina, en el cual se consigue una selectividad por el receptor β -adrenérgico por sobre el α -adrenérgico, mediante el intercambio de un metilo por un isopropilo (Figura 2.5).

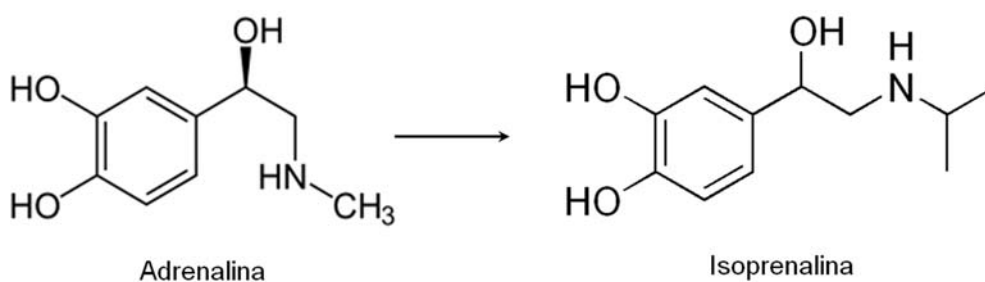


Figura 2.5: Aumento de la selectividad de la Adrenalina.

Sustituyentes Aromáticos. Si una droga posee un anillo aromático, la posición de los sustituyentes que este posea puede variarse y el resultado puede ser un aumento de la actividad biológica. De la misma manera, el cambio de posición de un sustituyente impacta directamente sobre las características electrónicas y estéricas de sus vecinos. Por ejemplo, el efecto atractor de electrones de un grupo nitro afectará en mayor medida a la basicidad de un sustituyente amino, si este se encuentra en la posición $-para$ por sobre la posición $-meta$.

2.2. Extensión de la Estructura

Esta estrategia implica la adición de grupos funcionales que aporten una vía de interacción extra o accesoria con el blanco a la molécula original. Esto es muy útil cuando, por ejemplo, el blanco molecular posee regiones en su sitio activo con distintas características estructurales, siendo una región hidrofílica, otra hidrofóbica, etc. De esta manera, pueden adicionarse sustituyentes con grupos polares para obtener un mayor número de puentes de hidrógenos o interacciones iónicas con el blanco molecular. Adicionalmente, con esta metodología es posible transformar un agonista en un antagonista en el caso de que la interacción conduzca a un estado inactivo del receptor o blanco molecular.

2.3. Extensión o contracción de cadenas laterales o anillos (homólogos, vinólogos)

Algunas drogas presentan dos importantes grupos de unión al blanco molecular separados por una cadena hidrocarbonada. En tal caso, es posible que la longitud de dicha cadena no sea la ideal para la mejor interacción. Por lo tanto, una táctica muy útil para modificar la actividad es acortando o alargando dicha separación. Si la cadena que separa los grupos activos está formada solo por sistemas de enlaces conjugados hablamos de vinólogos; en el caso de sistemas que involucran grupos metileno, se trata de series de homólogos.

2.4. Variación y Fusión de anillos

Esta estrategia es el caso emblemático de la controversia en torno a las drogas “me too”. Con el objetivo de evitar restricciones de propiedad intelectual, muchas compañías farmacéuticas reemplazan el anillo central (aromático o hetero-aromático) de un determinado fármaco, por otro similar (anillos fusionados, distinto heteroátomo o mayor número de carbonos en el anillo) consiguiendo estructuras activas similares, pero sin aportar mejoras significativas en el perfil farmacológico (misma potencia, mismos efectos adversos). Pese a ello, esta estrategia ha logrado dar con algunas estructuras que presentan ventajas significativas con respecto a las originales (drogas “me better”).

2.5. Isósteros

Desde el punto de vista clásico, los Isósteros son átomos o grupos de átomos que presentan la misma valencia y por ende poseen similitudes fisicoquímicas (Figura 2.6). Por ejemplo, -SH, -NH₂ y -CH₃ son isósteros de -OH. Mientras que -S, -NH y CH₂, son isósteros de -O. En un sentido más amplio, la generación de isósteros de una determinada molécula es una manera racional de modificación estructural, mediante la cual se pueden conocer los efectos del tamaño, polaridad, distribución electrónica y naturaleza de enlace sobre la actividad biológica. Por ejemplo, el Fluor puede considerarse un isótero del Hidrógeno ya que poseen virtualmente el mismo tamaño. Sin embargo, este átomo es mucho más electronegativo que el hidrógeno, de manera que podemos conocer el efecto de la variación de las propiedades electrónicas en la actividad, sin una intervención significativa de los efectos estéricos.

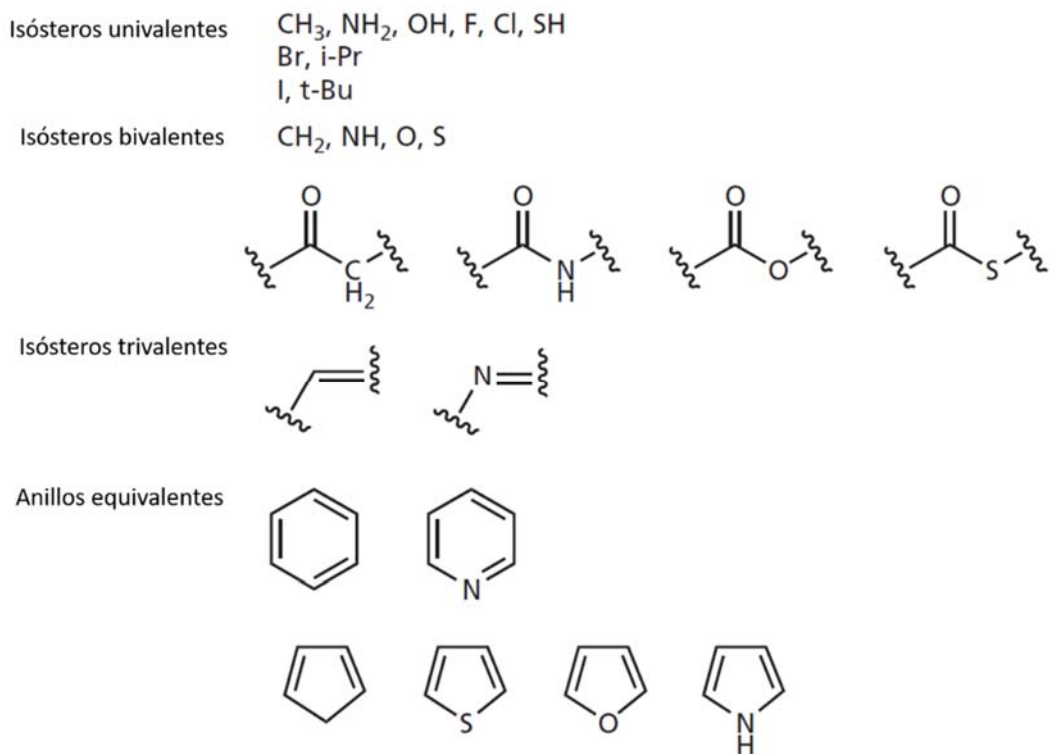


Figura 2.6: Ejemplos de isósteros clásicos.

2.6. Bioisósteros

Los bioisósteros son grupos que pueden utilizarse para reemplazar a otros, reteniendo la actividad biológica deseada. Son habitualmente utilizados para intercambiar grupos que son relevantes para la actividad biológica pero que por alguna razón generan problemas. Por ejemplo, los primeros antihistamínicos presentaban el grupo tiourea como el principal contribuyente al efecto farmacológico de esta familia de compuestos, pero que al mismo tiempo era el responsable de sus marcados efectos adversos. El remplazo de este grupo permitió conservar el efecto antihistamínico y eliminar los problemas de toxicidad (Figura 2.7).

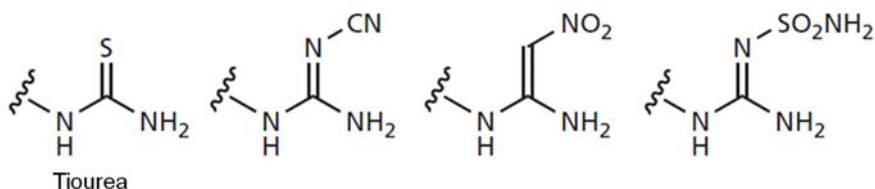


Figura 2.7: Bioisósteros de la tiourea.

2.7. Simplificación de la estructura

La simplificación molecular presenta grandes ventajas cuando se desean optimizar compuestos líderes provenientes de fuentes naturales, las cuales suelen ser de gran complejidad estructural. Una vez que la porción molecular activa es identificada, es posible reemplazar las partes no esenciales sin una pérdida en la actividad biológica. Un ejemplo representativo de esta estrategia es la simplificación molecular de la cocaína, para dar con anestésicos locales más fáciles de obtener en el laboratorio mediante síntesis total (Figura 2.8).

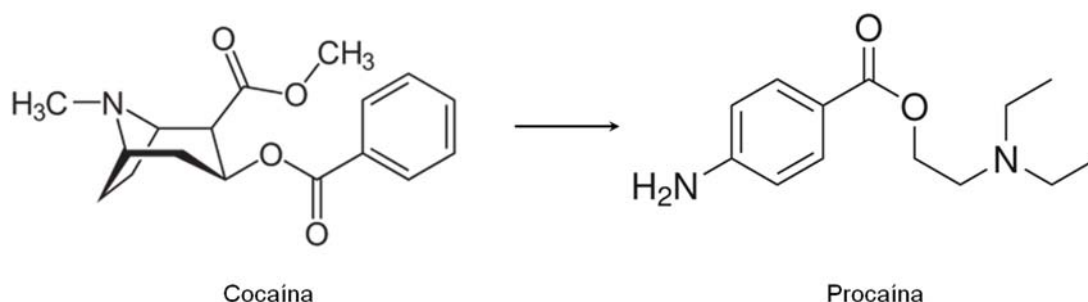


Figura 2.8: Simplificación molecular de la cocaína.

La gran ventaja de la simplificación molecular es el hecho de poder aprovechar las estructuras líderes provenientes de la naturaleza sintetizando derivados más sencillos pero que conservan la misma actividad farmacológica. Al mismo tiempo, una disminución moderada de la complejidad puede llevar a un aumento de la selectividad del fármaco. Sin embargo, una simplificación excesiva resulta en estructuras altamente inespecíficas (promiscuas) con diversos efectos terapéuticos, pero también marcados efectos adversos.

2.8. Rigidización de la estructura

Las moléculas flexibles, con varios enlaces capaces de rotar, pueden adquirir un gran número de poses o formas en el espacio, las cuales se conocen como **conformeros** o **conformaciones**. Sin embargo, solo una de estas posiciones es la que satisface más eficientemente los requerimientos estructurales del blanco molecular para desencadenar la respuesta farmacológica. Esta pose se conoce como **conformación activa**. El acceso a un gran número de conformaciones en un compuesto flexible puede ser una desventaja, dado que es posible que este pueda adaptarse a otros sitios activos, dando origen a efectos indeseados. En el hipotético caso de que se conozcan los requerimientos estructurales para la interacción con el blanco molecular, la estrategia de rigidización molecular permitirá obtener una molécula capaz de activar dicho blanco de interés sin la aparición de efectos adversos.

En el ejemplo de la figura 2.8 se puede observar a la Diazepina (I), un inhibidor de la agregación plaquetaria. Este fármaco se une a su blanco molecular mediante el grupo guanidina y el sistema de anillos, los cuales se encuentran unidos entre sí por una cadena altamente flexible. Las estructuras (II) y (III) son ejemplos de compuestos activos en los cuales la cadena que conecta la guanidina y el bicyclo ha sido modificada por la introducción de grupos funcionales rígidos.

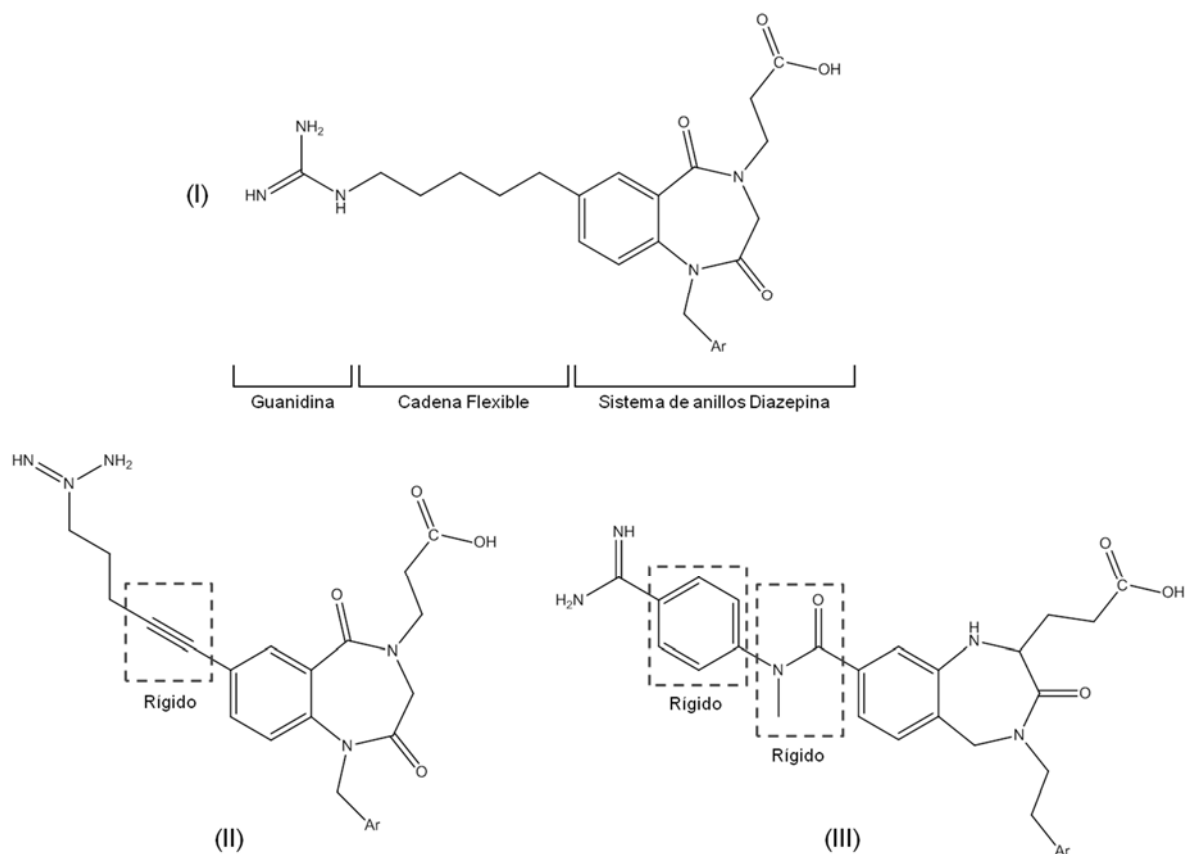


Figura 2.9: Rigidización de cadenas flexibles.

Referencias

- Alagarsamy, V. (2010) Introduction to Medicinal Chemistry. En: Textbook of Medicinal Chemistry, p1. Elsevier.
- Graham L. P. (1995) An Introduction to Medicinal Chemistry. 5th ed. Oxford University Press, New York. ISBN 0-19-855872-4.
- Wermuth C. et al (1998) Glossary of terms used in medicinal chemistry (IUPAC Recommendations 1997). *Annual Reports in Medicinal Chemistry*, 33, 385–395.