

Imanol Tellitu
University of the Basque Country
(UPV/EHU)

Química Orgánica en Biociencias

Material de apoyo

Tema 1: Estructura y propiedades moleculares

- | | |
|---|------|
| 1.1. Identificación de farmacóforos | (7) |
| 1.2 Longitud de cadena y potencia de un fármaco | (10) |
| 1.3. Series homólogas y elaboración de análogos | (13) |
| 1.4. Equilibrio ácido/base y distribución de fármacos | (15) |

Tema 1: Estructura y propiedades moleculares

1.1. Identificación de farmacóforos.



Podemos definir **grupo funcional** como aquel conjunto de átomos que, enlazados de una modo particular, dotan al compuesto orgánico que lo contiene de unas determinadas propiedades físico-químicas.

Paralelamente, la IUPAC define un **farmacóforo** como "*un conjunto de rasgos estéricos y electrónicos que han de estar presentes en una estructura dada para asegurar las óptimas interacciones supramoleculares entre ésta y un blanco biológico específico y para iniciar (o bloquear) su respuesta biológica*".

El texto que se presenta a continuación intenta mostrar la relación entre ambos términos para que la idea de que "*todas las moléculas que presentan el mismo grupo funcional (farmacóforo) se nombran de modo similar y reaccionan de modo similar*" podamos extenderlo a que, también, "*pueden tener una actividad biológica similar*".

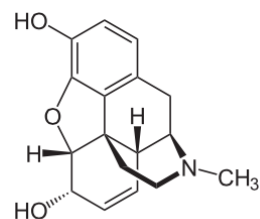
Ésta es la idea que subyace en la técnica de **modificación dirigida** como herramienta en el diseño de nuevos medicamentos. Lo que se pretende a través de esta alternativa es modificar la estructura de una sustancia que posee unas propiedades medicinales dadas. En esta molécula, a la que llamamos **sustancia líder**, que puede ser un producto natural o sintético, se introducirán modificaciones estructurales para buscar propiedades mejoradas sin alterar su farmacóforo.

Un ejemplo de esta estrategia lo constituye las sucesivas modificaciones estructurales que se fueron incorporando en la morfina para disponer de un análogo que mantuviera o mejorara sus propiedades analgésicas pero eliminando, a la vez, su carácter adictivo. La morfina se aisló del opio por primera vez en 1803, y a mediados de ese siglo se empelaba asiduamente durante y después de los procedimientos quirúrgicos para controlar el dolor.

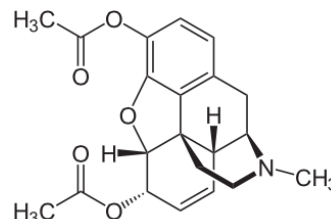
"The most fruitful basis for the discovery of a new drug is to start with an old drug"
Sir James Whyte Black, Premio Nobel en Medicina, 1988

Tema 1: Estructura y propiedades moleculares

1.1. Identificación de farmacóforos.

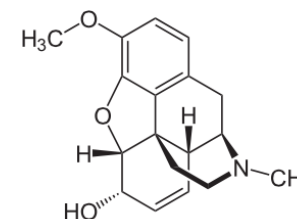


morfina



heroína

Figura 1



codeína

La estructura exacta de la morfina se determinó en 1925 y, tomada como sustancia líder, fue sometida a diversas modificaciones químicas estructurales. Las primeras de ellas se dirigieron a modificar su grupo fenólico. Así, mientras su acetilación condujo a la síntesis de la heroína, un derivado que resultó ser extremadamente adictivo, su metilación llevó a la síntesis de la codeína, un compuesto que hoy en día se utiliza como analgésico y antitusivo (Figura 1).

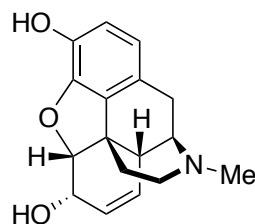
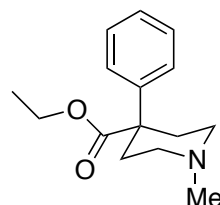


Figura 2

morfina

(grupos funcionales)

- anillo piperidina N-metilada
- anillo aromático fenol
- relación 1,4 entre NMe y anillo aromático
- alcohol alílico
- anillo de furano



meperidina

(grupos funcionales)

- anillo piperidina N-metilada
- anillo aromático
- relación 1,4 entre NMe y anillo aromático
- éster etílico

En 1938 fueron descubiertas de modo inesperado las propiedades analgésicas de la meperidina. Ésta y la morfina contienen agrupaciones estructurales características comunes (Figura 2).

Por lo tanto, es de esperar que otras moléculas que contengan estas mismas agrupaciones sean buenas candidatas para evaluar su poder analgésico buscando, a la vez, eliminar cualquier característica adictiva en ellas.

Tema 1: Estructura y propiedades moleculares
1.1. Identificación de farmacóforos.

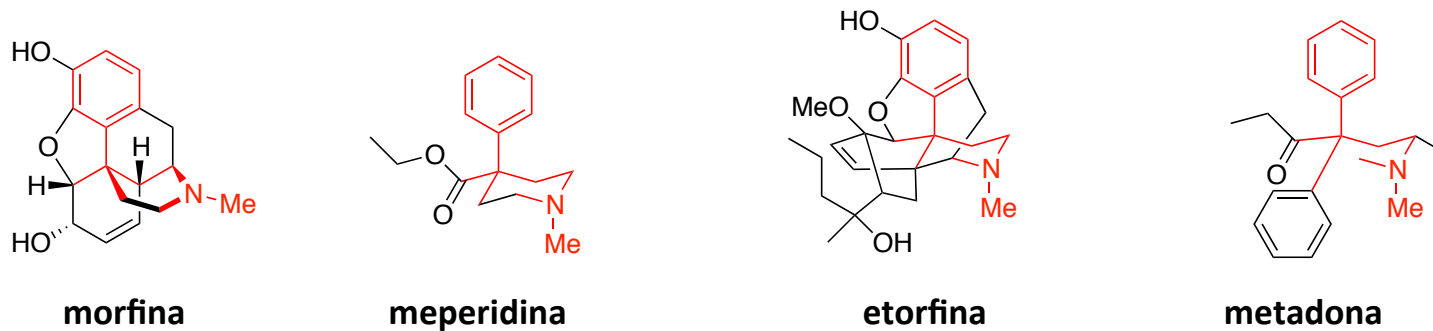


Figura 3. Moléculas que comparten el mismo farmacóforo

En la Figura 3 se ha destacado en rojo aquellos enlaces y átomos que, enlazados de ese modo particular, han de mantenerse inmutables para que la actividad biológica se manifieste tanto en la morfina como en la meperidina. Constituye, por lo tanto, el **farmacóforo**, esto es, la agrupación estructural necesaria para establecer su unión al receptor. Al resto de la molécula se le denomina **auxóforo**, es decir, aquellas partes de la molécula que se diferencian con respecto a la molécula líder. Es el caso de la etorfina y de la metadona.

La etorfina ha resultado ser un analgésico 3000 veces más potente que la morfina y es de uso exclusivo en veterinaria para inmovilizar mamíferos de gran tamaño.

La metadona se desarrolló en Alemania durante la segunda guerra mundial para tratar de aliviar la adicción en heroinómanos. Al compartir el mismo farmacóforo que la morfina, se une a los mismos receptores, pero lo hace con un tiempo de retención mayor que el de la heroína. Así, se posibilita la administración de dosis disminuidas de la droga.

Tema 1: Estructura y propiedades moleculares
1.2. Longitud de cadena y potencia de un fármaco.

Llamamos **serie homóloga** al conjunto de compuestos que comparten el mismo grupo funcional y se diferencian en el número de grupos metileno que presentan. En la Figura 4 se muestran tres series homólogas, de alcoholes primarios, aminas primarias y ácidos carboxílicos.

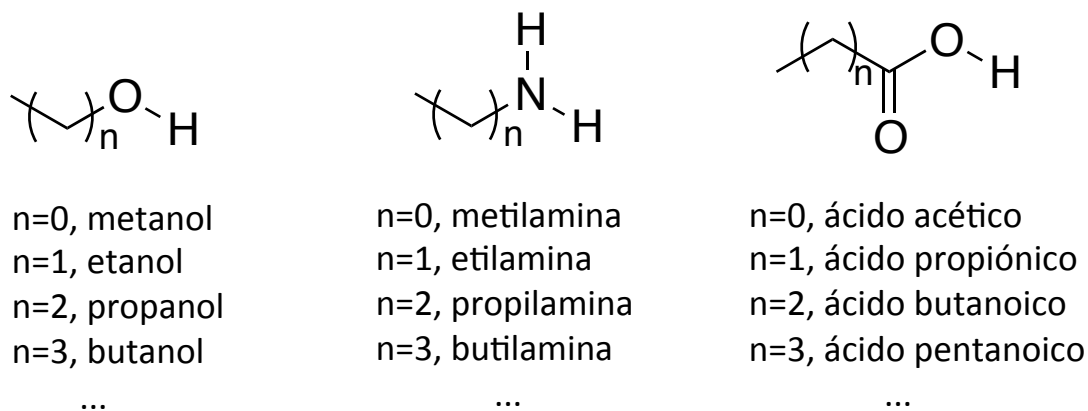


Figura 4. Series homólogas en alcoholes, aminas y ácidos carboxílicos

Todos los miembros de una serie homóloga se nombran del mismo modo respecto a la naturaleza del grupo funcional que portan pero introduciendo los términos adecuados que diferencien el resto alifático de su estructura. Es de esperar que reaccionen del mismo modo, aunque mostrarán diferencias respecto a la cinética de reacción, pKa o posición de equilibrio, por ejemplo, lo cual viene determinado por los efectos estéricos y electrónicos que los sustituyentes ejercen sobre el grupo funcional.

Es de esperar, por otra parte, que sus propiedades físicas, aun siendo similares dentro de una misma serie, vayan alterándose cuantitativamente a medida que alargamos o acortamos esa cadena. Idéntica previsión puede hacerse, en su caso, respecto a sus posibles propiedades biológicas.

Tema 1: Estructura y propiedades moleculares
1.2. Longitud de cadena y potencia de un fármaco.

Es conocido que los alcoholes primarios muestran en mayor o menor medida propiedades antimicrobianas. El empleo de disoluciones acuosas de etanol para limpiar heridas constituye una práctica muy habitual. Existen estudios que muestran que esta actividad se identifica al aumentar la cadena alquílica hasta un máximo (octanol) a partir del cual tiende a decrecer rápidamente hasta casi desaparecer con el dodecanol (Figura 5).

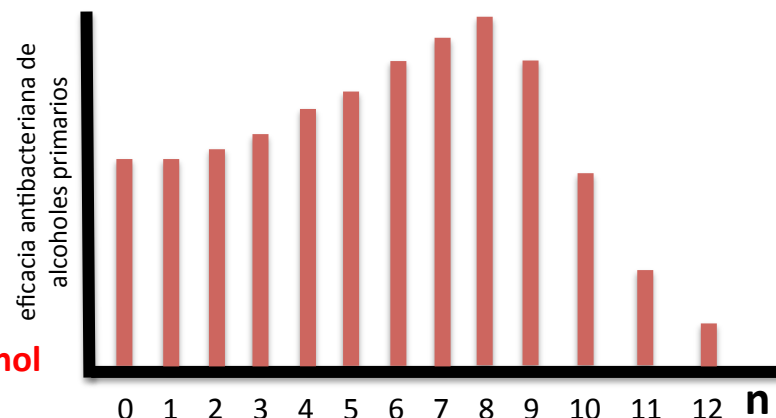
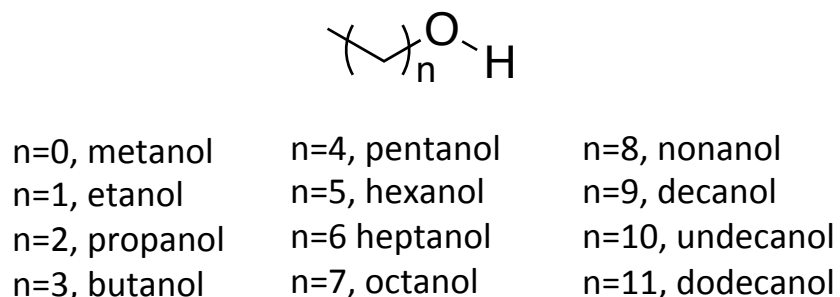


Figura 5. Actividad antimicrobiana de la serie homóloga del metanol

Este comportamiento es resultado de la combinación de dos factores que actúan de modo opuesto y se maximizan para el caso del octanol.

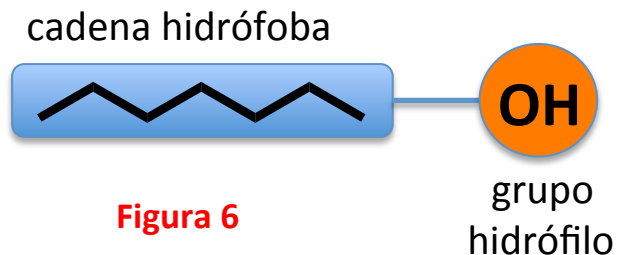


Figura 6

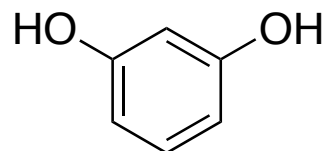
1. Un alcohol que porte una cadena de mayor longitud se hará más hidrófobo y podrá penetrar en las membranas microbianas con más eficacia al estar éstas integradas por moléculas también hidrófobas (Figura 6).
2. Un alcohol que porte una cadena de mayor longitud se hará más insoluble en agua con lo que aumentará la dificultad en su transporte a través de medios acuosos (Figura 6).

El parámetro que determina la afinidad de un compuesto por un medio (polar o apolar) es el coeficiente de reparto entre lípidos y agua (Log P). A mayor valor, mayor será su afinidad por un medio graso apolar.

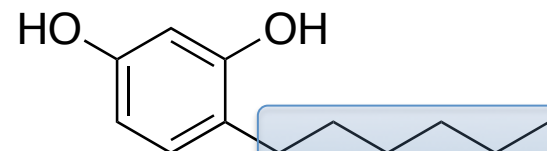
Tema 1: Estructura y propiedades moleculares
1.2. Longitud de cadena y potencia de un fármaco.

El resorcinol (Figura 7) es el principio activo de varios medicamentos con propiedades antisépticas que es empleado en el tratamiento de afecciones cutáneas y para combatir infecciones en boca o garganta. Se trata de un compuesto muy hidrófilo y, por lo tanto, tiene muy alta capacidad para ser transportado a través de medios acuosos.

Pero por esa razón –su alta hidrofilia–, la capacidad del resorcinol para penetrar en membranas celulares se encuentra muy disminuida y, por lo tanto, su potencial antiséptico no se revela por completo.



resorcinol



hexilresorcinol (*)

Figura 7

El problema se resuelve con la administración de un derivado suyo, el hexilresorcinol. Este principio activo, con propiedades bactericidas y fungicidas y presente en muchas pastillas para la garganta, incluye un grupo hexilo en su estructura. Con él se optimiza las características hidrófilas e hidrófobas que se hacen necesarias para su administración, transporte y acción.

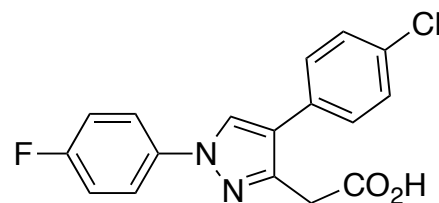
(*) Nombres sistemáticos:

1,3-dihidroxibenceno

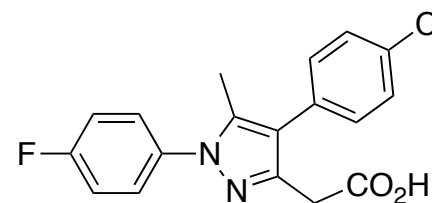
4-hexil-1,3-dihidroxibenceno

Al igual que nos referimos a una **serie homóloga** como el conjunto de compuestos que comparten el mismo grupo funcional y se diferencian en el número de grupos metileno que presentan, podemos establecer relaciones similares aludiendo a fragmentos característicos.

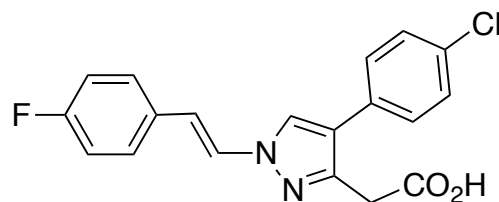
Una de las más habituales (**la serie viníloga**) es aquella en la que dos o más compuestos se diferencian únicamente por el número de fragmentos $-\text{CH}=\text{CH}-$ que contienen (fragmento vinílico). En la Figura 8 se muestra dos homólogos y un vinílogo del pirazolac.



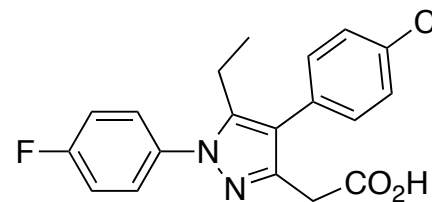
pirazolac



homólogo



vinílogo



homólogo

Figura 8. Homólogos y vinílogos del pirazolac

Tema 1: Estructura y propiedades moleculares
1.3. Series homólogas y elaboración de análogos.

En la Figura 9 se muestra, a modo de ejemplos adicionales, dos conjuntos de análogos. I constituye una serie homóloga de inhibidores de neuramidasa para la que puede encontrarse una graduación muy notable de actividad. En otros casos, como en II, las características electrónicas de los sustituyentes son modificadas porque ellas marcan la actividad del fármaco.

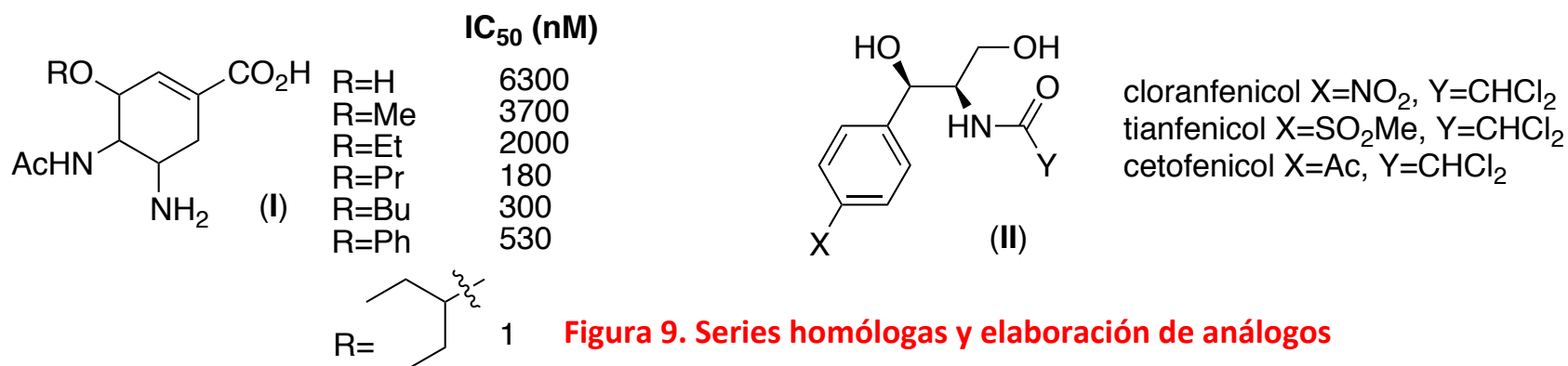


Figura 9. Series homólogas y elaboración de análogos

Las modificaciones de los sustituyentes pueden venir acompañadas de modificaciones estructurales más profundas en la persecución de análogos con propiedades mejoradas. El listado siguiente resume varias de ellas:

- Sustituyentes alquilo
- Sustituyentes aromáticos
- Tamaño de anillo (en sistemas con ciclos)
- Relación viníloga
- Cambios en la posición de heteroátomos
- Sustituyentes de naturaleza electrónica muy diferenciada
- Modificaciones dirigidas a modificar la lipofilia
- Estructuras lineales y cíclicas
- Modificaciones estereoquímicas

Aunque no son las únicas, los ácidos carboxílicos y las aminas constituyen dos familias de compuestos orgánicos cuyos grupos funcionales han de estar permanentemente valorados por su comportamiento ácido/base si deseamos comprender bien sus propiedades físicas y químicas, y también las biológicas (véase Figura 10).



Figura 10. Equilibrio ácido/base en ácidos carboxílicos y aminas

Muchos medicamentos, desde que son administrados hasta que llegan a su lugar de acción, deben recorrer diferentes medios que, a su vez, presentan diferentes características respecto a su polaridad. Así, mientras un medio polar facilita el tránsito a través de él de especies iónicas, un medio apolar permitirá que sean las especies neutras las que con mayor facilidad lo atraviesen.

Los dos medios más importantes en los que se facilita la solubilidad de especies cargadas son el digestivo (pH≈2.0) y el sanguíneo (pH≈7.4), y como tales discurrirán por ellos. Sin embargo, cuando han de atravesar medios apolares, como pueden ser las mucosas gástricas e intestinales, las membranas celulares o la membrana hematoencefálica, el equilibrio ha de restablecerse y las especies cargadas habrán de retornar a la forma neutra.

En el diseño de un fármaco ha de contemplarse, por lo tanto, que el principio activo, en sus diferentes formas ácido/base, sea capaz de alcanzar el receptor al que ha de unirse de modo eficaz.

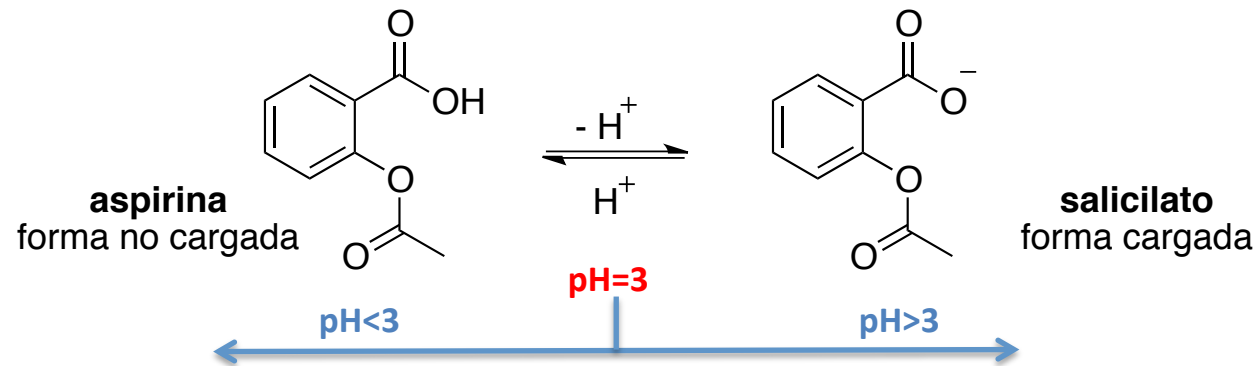
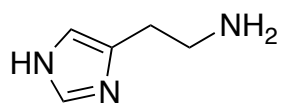


Figura 11. Equilibrio ácido/base para el ácido acetilsalicílico

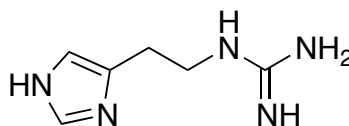
El valor del pKa de la **aspirina**, de nombre sistemático ácido 2-acetoxibenzoico, es de aproximadamente 3. Ello significa que la forma neutra y la forma iónica estarán presentes en la misma cantidad en un medio que proporcione un pH de ese valor. O dicho de otro modo, a menores valores de pH predominará la forma neutra y a valores mayores predominará la forma iónica (Figura 11).

Por su valor de pH, la aspirina estará completamente en su forma no cargada cuando llega al estómago, lo que facilita su absorción a través del medio no polar de la mucosa gástrica y de la mucosa intestinal. Al pasar a la sangre, un medio acuoso de pH 7.4 aproximadamente, la aspirina se encuentra mayoritariamente en forma desprotonada, y así se distribuye por todo el sistema circulatorio.

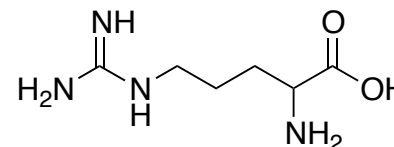
La siguiente etapa implica atravesar la barrera hematoencefálica, o la membrana de una célula. Para ello, al constituir éstos medios no polares, el equilibrio se debe reajustar hacia la forma no cargada nuevamente y acceder, de ese modo, a su centro de acción.



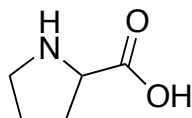
histamina



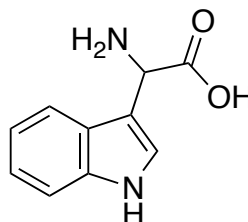
N-guanilhistamina



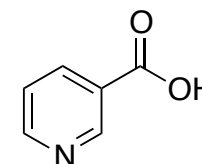
arginina



prolina



triptófano



ácido nicotínico

Figura 12. Ejemplos de moléculas nitrogenadas con actividad biológica

Los grupos funcionales nitrogenados tienen una presencia muy importante desde el punto de vista cualitativo y cuantitativo, tanto en biomoléculas como en productos naturales. Así, el equilibrio ácido-base que establezcan en los diferentes medios afectará a su actividad biológica. Para comprender ésta es esencial comprender la basicidad de los diferentes compuestos nitrogenados.

En general, un grupo nitrogenado será tanto más básico cuanto mayor sea su afinidad por enlazar con un protón. ¿Y cómo determinamos cualitativamente esa afinidad? Para ello, tendremos que valorar la estabilidad de la carga positiva que se genera sobre el átomo de nitrógeno protonado. Así, todos aquellos efectos (electrónicos, principalmente) que permitan una mayor deslocalización de la carga positiva la estabilizarán, y el compuesto nitrogenado inicial será más básico.

La Figura 12 muestra seis moléculas biológicamente activas en las que coexisten una o varias funciones nitrogenadas. Conocer su comportamiento ácido/base, y en particular determinar en qué posición de la molécula van a ser protonadas, resulta esencial para comprender su modo de acción.

Tema 1: Estructura y propiedades moleculares
1.4. Equilibrio ácido/base y distribución de fármacos.

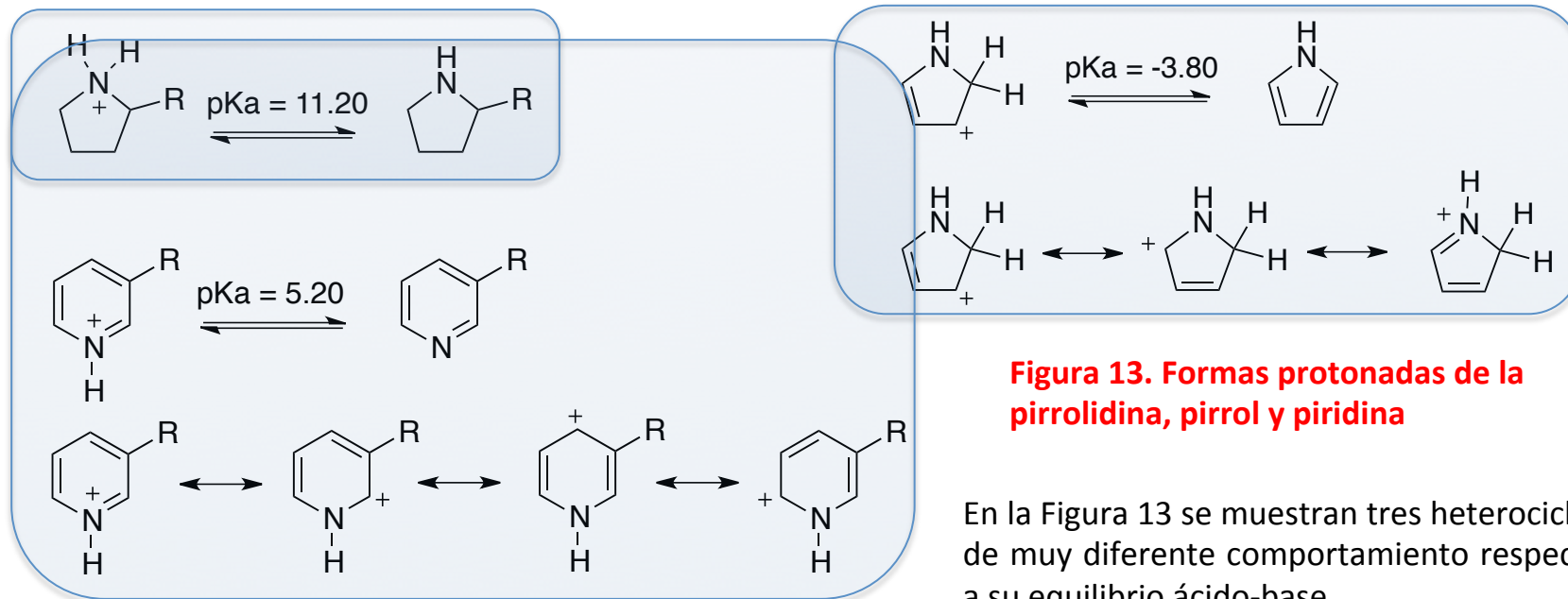


Figura 13. Formas protonadas de la pirrolidina, pirrol y piridina

En la Figura 13 se muestran tres heterociclos de muy diferente comportamiento respecto a su equilibrio ácido-base.

De entre los tres, la pirrolidina (arriba, izquierda) es el heterociclo más básico. El par de electrones sobre su átomo de nitrógeno, de configuración sp^3 , está muy disponible para enlazar con un protón. La hibridación del átomo de nitrógeno en la piridina (abajo, izquierda) justifica su menor fortaleza como base. Al no estar comprometido su par de electrones libre en el sistema aromático, podrá actuar como tal.

Por esta última razón, el pirrol (arriba, derecha) no se protona sobre su átomo de nitrógeno ya que la especie que resultara vería su condición aromática anulada. En su lugar, es la posición 2 del anillo sobre la que va a unirse el protón. Es de ese modo como la carga positiva muestra mayor capacidad de deslocalización.

Nota: se recomienda revisar qué compuestos presentan formas resonantes, el modo correcto de representarlas y el modo de valorar su estabilidad cualitativamente.

Tema 1: Estructura y propiedades moleculares
1.4. Equilibrio ácido/base y distribución de fármacos.

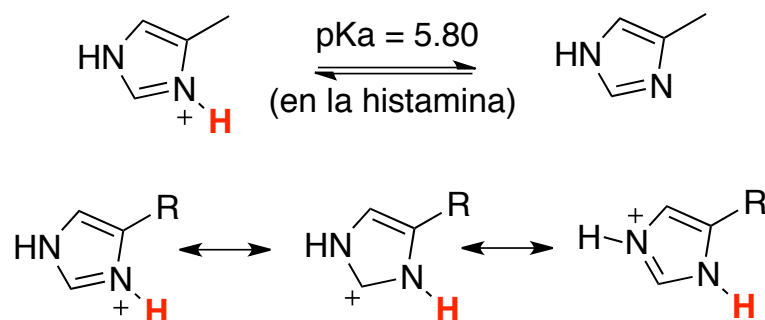


Figura 14. Imidazol protonado. Formas resonantes.

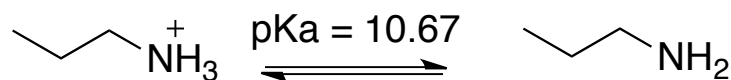


Figura 15. Propilamina. Equilibrio ácido-base

El anillo de imidazol (Figura 14) se protonará en la posición marcada dado que, respecto a las otras cuatro alternativas, genera la especie más estable posible, bien por el número de formas resonantes que se establecen y también porque, excepto en una, todas muestran octetos completos para sus átomos.

Las alquilaminas son especies básicas (Figura 15). El grupo alquilo, electrónicamente dador de carga, provoca un aumento de la densidad de carga sobre el nitrógeno.

En la histamina (Figura 16) coexisten una amina primaria y un anillo de imidazol, tres átomos diferentes de nitrógeno en total. Los valores de pK_a mostrados arriba indican que la forma protonada de la histamina será la que se indica a la derecha. En otras palabras, a pH fisiológico (7.4) su anillo de imidazol se presentará mayoritariamente en su forma neutra y el grupo amino protonado.

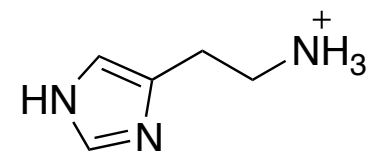
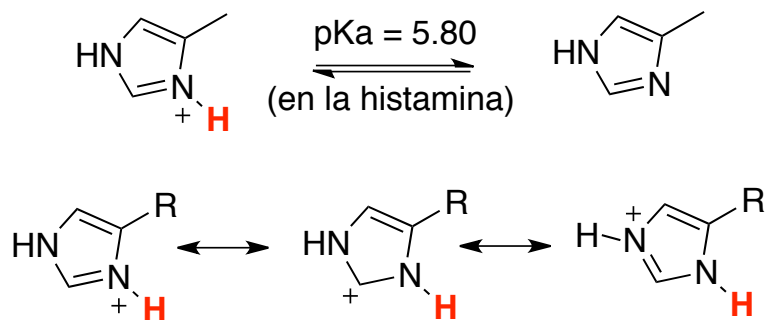


Figura 16

Tema 1: Estructura y propiedades moleculares
1.4. Equilibrio ácido/base y distribución de fármacos.



El anillo de imidazol (Figura 14) se protonará en la posición marcada dado que, respecto a las otras cuatro alternativas, genera la especie más estable posible, bien por el número de formas resonantes que se establecen y también porque, excepto en una, todas muestran octetos completos para sus átomos.

Figura 17. Imidazol protonado. Formas resonantes.

Las guanidinas (Figura 18) son protonadas en su nitrógeno imínico. Es el modo en el que se consigue una especie catiónica con la mayor deslocalización de la carga positiva posible.

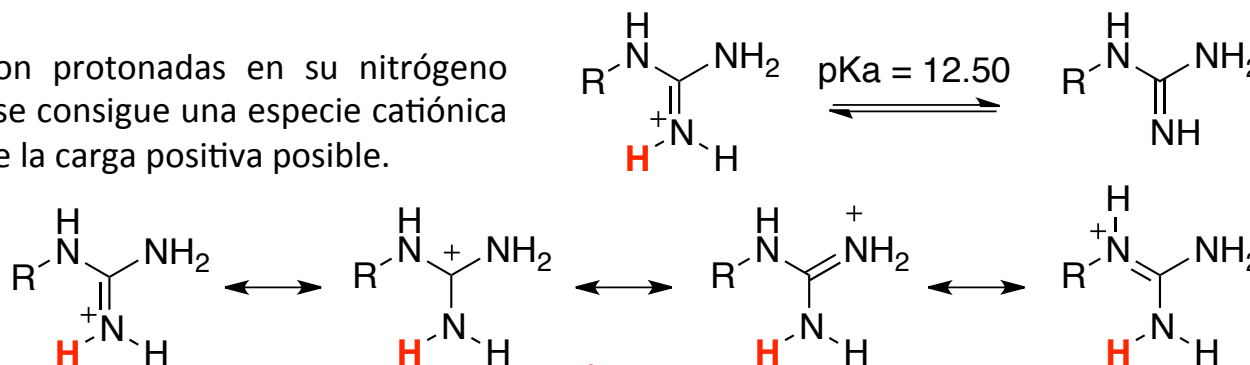


Figura 18

En la N-guanilhistamina (Figura 19) coexisten un grupo funcional guanidina y un anillo de imidazol. Los valores de pKa mostrados arriba indican que, a pH fisiológico (7.4) su anillo de imidazol se presentará mayoritariamente en su forma neutra y el grupo guanidino protonado.

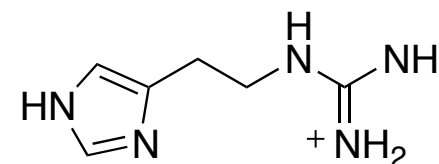
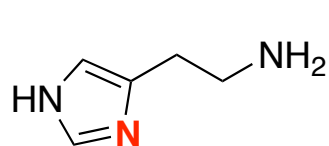
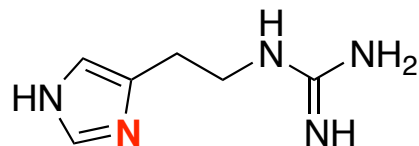


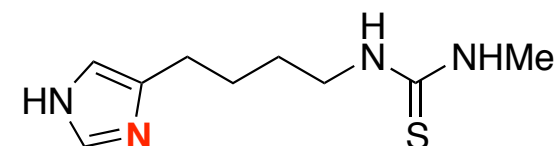
Figura 19



histamina



guanidilhistamina



buriramida (*)

Figura 20

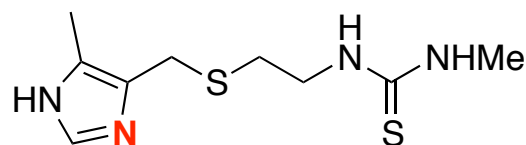
La unión de la histamina (Figura 20, izquierda) a los receptores H1 es la causante de las reacciones alérgicas en el organismo, mientras que su unión a los receptores H2 provoca las secreciones gástricas asociadas al reflujo y a las úlceras. Por lo tanto, desarrollar un fármaco antagonista de la histamina podría aliviar ambos efectos, y para ello deberá presentar una estructura similar a la histamina, para poder enlazar a los mismos receptores, pero incluyendo componentes diferenciados para evitar convertirse en agonista.

Ése fue el caso del primer candidato sintetizado, la guanidilhistamina (Figura 20, centro). La razón de su nula actividad como antagonista se explicó porque, a pH fisiológico, el nitrógeno imínico del resto guanidina se encontraba protonado, cuando lo adecuado es que sea el nitrógeno del anillo de imidazol (marcado en rojo) el que se protone para unirse al receptor.

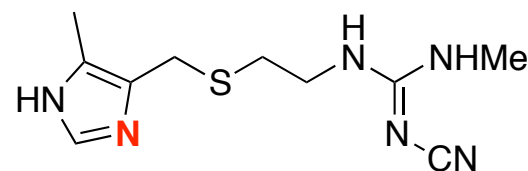
La solución, al menos parcial, vino del diseño y síntesis de la buriramida (Figura 20, derecha). En ésta se ha suprimido el nitrógeno imínico que en su congénere anterior se protonaba de modo indeseado. Su transformación en un resto tiourea permite que, a pH fisiológico, sea el nitrógeno del anillo de imidazol el que se protone. Pero mientras que la buriramida se mostró eficaz para la inhibición de la secreción de ácido gástrico en ratas, su capacidad antagonista en humanos resultó ser muy moderada. Los estudios químicos establecieron que el pKa de la buriramida es 7.3, bastante lejos del valor 5.9 de la histamina. Por ello se estableció que su moderada actividad como antagonista era resultado de la moderada proporción que presenta su forma cargada a pH fisiológico.

(*) Nombres sistemáticos, respectivamente:

2-(1*H*-imidazol-4-il)etanamina 1-(2-(1*H*-imidazol-4-il)etil)guanidina 1-(4-(1*H*-imidazol-4-il)butil)-3-metiltiourea



metiamida



cimetidina (*)

Figura 21

Para lograr un antagonista análogo de la histamina que presente un valor semejante de su pK_a se ensayó el comportamiento de la metiamida y de la cimetidina (Figura 21).

En la primera se ha incorporado un grupo metilo en el anillo de imidazol y un átomo de azufre en la cadena lateral, manteniendo la agrupación de tiourea que también presentaba la buriramida. Es decir, sus propiedades electrónicas se han modificado sustancialmente y el resultado neto es que la forma protonada de la metiamida tiene un pK_a casi idéntico al de la histamina. Consecuentemente se apreció para este derivado un comportamiento antagonista que facilitaba el alivio de los síntomas de la úlcera gástrica. Sin embargo, se observó también que producía granulocitopenia en algunos pacientes.

La cimetidina se preparó para solventar este último problema. Sustituir el grupo tiourea por la cianoguanidina condujo a la desaparición de los efectos indeseados sin aminorar su carácter antagonista. La cimetidina se comercializó con el nombre de Tagamet[®], el primer fármaco que constituyó un éxito de ventas a nivel mundial.

(*) Nombres sistemáticos, respectivamente:

1-metil-3-{2-[[[(5-metil-1*H*-imidazol-4-il)metil]tio]etil]tiourea

(*E*)-2-ciano-1-metil-3-{2-[[[(5-metil-1*H*-imidazol-4-il)metil]tio]etil]guanidina



RECOMENDACIONES

Antes de concluir este tema te recomiendo

- repasar formulación y nomenclatura en química orgánica
- repasar los conceptos básicos de equilibrio ácido base
- realizar los ejercicios de autoevaluación propuestos