

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: Modelización 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 detoxificación 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 Pisoléptico
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

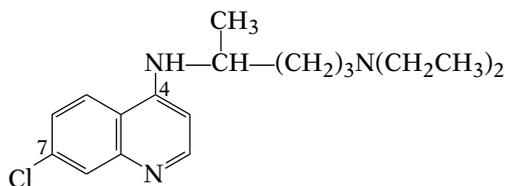
TABLA 1.2. Sistema ATC. Clasificación de fármacos por grupos anatómicos (relación incompleta)

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:



7-Cloro-4[4-(dietilamino)-1-metil-butil]aminoquinolina

FIGURA 1.1. Estructura de la cloroquina

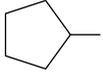
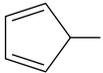
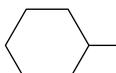
En el apartado siguiente se verán algunas de las reglas de la IUPAC para la nomenclatura de fármacos.

1.3. NOMBRE QUÍMICO SISTEMÁTICO

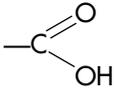
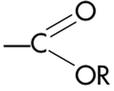
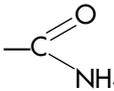
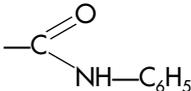
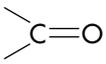
Toda molécula orgánica se puede identificar por su nombre químico sin ambigüedad, y para ello existen unas reglas de la IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry).

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	$\text{CH}_2 = \text{C} \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$	Isopropenilo
$-\text{CH}_2^-$	Metileno	$\text{CH}_3 - \text{C} \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$	Isopropilideno
$\text{CH}_2 =$	Metileno	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2^-$	Butilo
$\text{HC}\equiv$	Metilidino (metino)	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CHCH}_2$ CH_3	sec-Butilo
CH_3CH_2^-	Etilo	$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2^-$	Isobutilo
$-\text{CH}_2\text{CH}_2^-$	Etileno	$(\text{CH}_3)_3\text{C}^-$	terc-Butilo
$\text{CH}_2 = \text{CH}-$	Vinilo	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH} = \text{CH}-$	1-Butenilo
$-\text{CH} = \text{CH}-$	Vinileno	$\text{CH}_3\text{CH} = \text{CHCH}_2^-$	2-Butenilo
$\text{HC}\equiv\text{C}-$	Etinilo	$\text{CH}_2 = \text{C} - \text{CH}_2^-$ CH_3	Metilalilo
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2^-$	Propilo	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2^-$	Pentilo
$(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$	Isopropilo	$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2^-$	Isopentilo
$\text{CH}_2 = \text{CH} - \text{CH}_2^-$	Alilo	$(\text{CH}_3)_3\text{CCH}_2^-$	Neopentilo
$\text{CH}_3 - \text{CH} = \text{CH}-$	Propenilo		Ciclopentilo
$\text{HC}\equiv\text{C} - \text{CH}_2^-$	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