



Índice del Tema 5

Parte 3

4) ASPECTOS ESTEREOQUÍMICOS DE LOS FÁRMACOS





4.- ASPECTOS ESTEREOQUÍMICOS DE LOS FÁRMACOS

Base de la Interacción: La naturaleza proteica de los receptores permite la unión **complementaria** con ligandos (fármacos).

Tipo de Actividad (Agonismo/Antagonismo): Depende de los **enlaces específicos** que el fármaco pueda formar con el receptor.

Importancia de la Estructura Tridimensional del Fármaco:

- **Conformación (Moléculas Flexibles):** La forma espacial específica (conformación) que adopta el fármaco al unirse al receptor es **crucial** para la interacción y la actividad.
 - *Herramienta de Estudio:* Uso de **análogos rígidos** para "fijar" conformaciones y estudiar su actividad.
- **Configuración (Moléculas Quirales):** La **disposición espacial absoluta** de los átomos (configuración de centros estereogénicos) es **determinante**.
 - Pueden existir **grandes diferencias de actividad** entre:
 - **Enantiómeros** (imágenes especulares no superponibles).
 - **Diastereoisómeros** (estereoisómeros que no son enantiómeros).

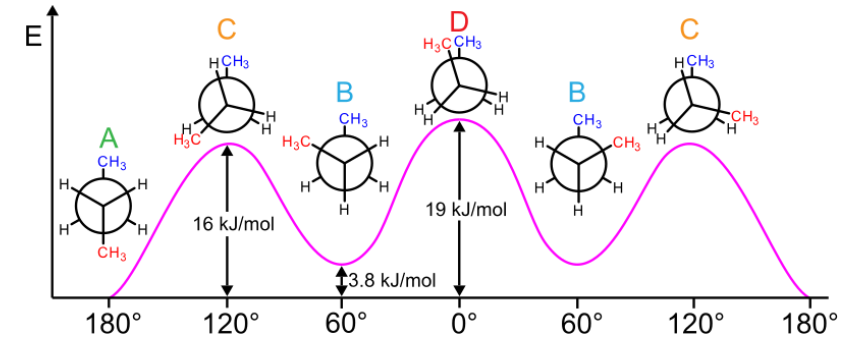
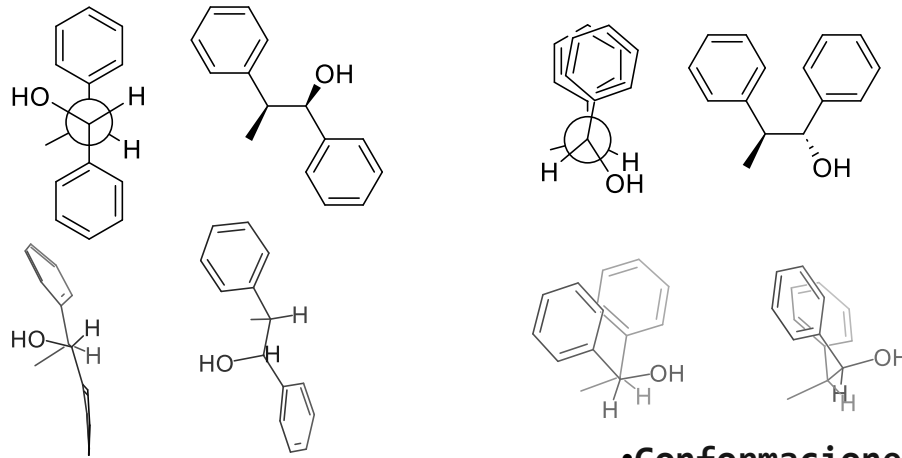




4.- ASPECTOS ESTEREOQUÍMICOS DE LOS FÁRMACOS

CONFORMACIÓN

Conformación (Moléculas Flexibles): no todas las conformaciones tienen la misma energía

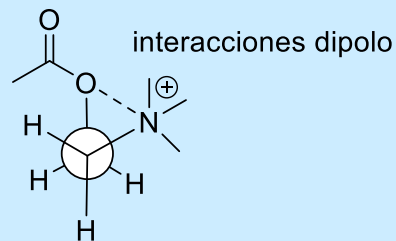
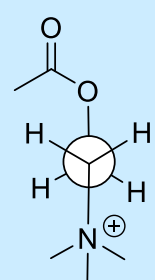
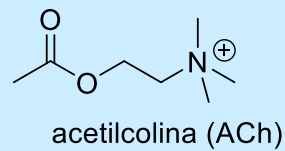


• **Conformaciones Bioactivas de ACh (Diferentes para cada Receptor):**

- **Receptor Nicotínico:** ACh interactúa en conformación **Synclinal (Gauche)**.
 - *Respuesta Asociada:* Aumento del tono muscular.
- **Receptor Muscarínico:** ACh interactúa en conformación **Antiperiplanar (Transoid)**.
 - *Respuesta Asociada:* Inhibición cardíaca, vasodilatación, secreciones, etc.

• **Estabilidad Intrínseca vs. Conformación de Unión:**

- Aunque la antiperiplanar podría parecer la de menor energía, para la ACh en estado sólido/disolución, la conformación **Synclinal (Gauche)** es la más estable.
- **Razón:** Se ve favorecida por una **interacción atractiva ión-dipolo** intramolecular (entre el N⁺ cuaternario y el oxígeno del éster).





4.- ASPECTOS ESTEREOQUÍMICOS DE LOS FÁRMACOS

CONFORMACIÓN – análogos rígidos

• **Estrategia:** Sintetizar y estudiar **análogos rígidos**, donde la flexibilidad está restringida (ej. por dobles/triples enlaces, anillos), "fijando" ciertas conformaciones.

• **Ejemplo: Busulfano**

- *Tipo:* Fármaco antineoplásico (agente alquilante flexible).
- *Estructura Clave:* Dos grupos alquilantes (metansulfonato) unidos por una cadena flexible de 4 carbonos.

• **Análogos Rígidos Estudiados:**

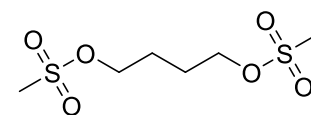
- Se reemplazó la cadena C4 por:
 - Butino (I) - Triple enlace.
 - Trans-Buteno (II) - Doble enlace *trans*.
 - Cis-Buteno (III) - Doble enlace *cis*.
- *Efecto:* Fijan la **distancia y disposición relativa** de los grupos alquilantes.

• **Resultados de Actividad:**

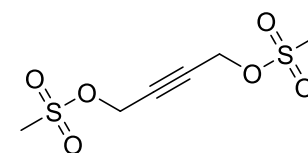
- Todos los análogos (I, II, III) son químicamente reactivos (alquilantes).
- **Solo el cis-Buteno (III)** muestra una **potencia antineoplásica** similar a la del Busulfano original.

• **Conclusión / Inferencia:**

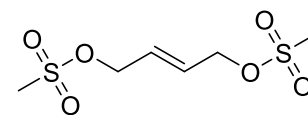
- La **conformación activa** del Busulfano flexible probablemente se **asemeja** a la impuesta por el doble enlace *cis*.



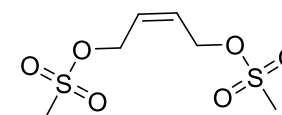
BUSULFANO



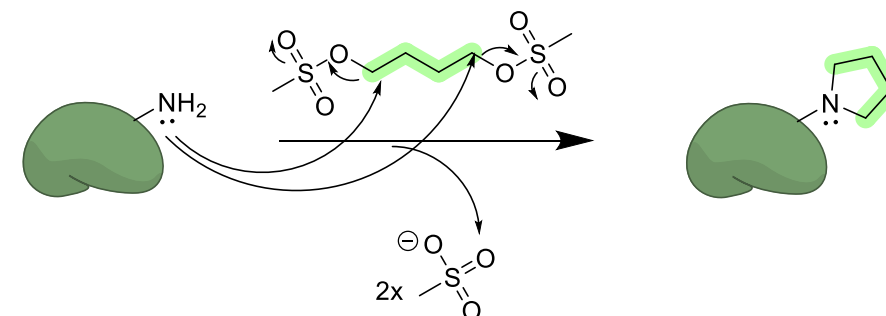
I



II



III



Esta conformación específica es óptima para la **bis-alquilación 1,4** de grupos nucleófilos (ej. aminos) en la diana biológica, posiblemente formando un derivado cíclico (tipo pirrolidina) y causando el efecto antitumoral.



4.- ASPECTOS ESTEREOQUÍMICOS DE LOS FÁRMACOS

CONFIGURACIÓN: ENANTIÓMEROS, DIASTEREISÓMEROS Y FORMAS MESO (PLANO DE SIMETRÍA)

Los enantiómeros (isómeros especulares no superponibles) de un fármaco quiral suelen presentar **diferente actividad biológica**.

•Explicación Clásica (Hipótesis de Easson-Stedman):

- Asume que se requiere una **interacción de al menos 3 puntos** entre el centro estereogénico del fármaco y el sitio de unión (quiral) del receptor para una unión/actividad óptima.
- Debido a la diferente disposición espacial, **solo uno de los enantiómeros** puede establecer simultáneamente estas tres interacciones de forma correcta con el receptor. El otro encajará peor o no encajará.

•Factores Adicionales (Más allá del Receptor):

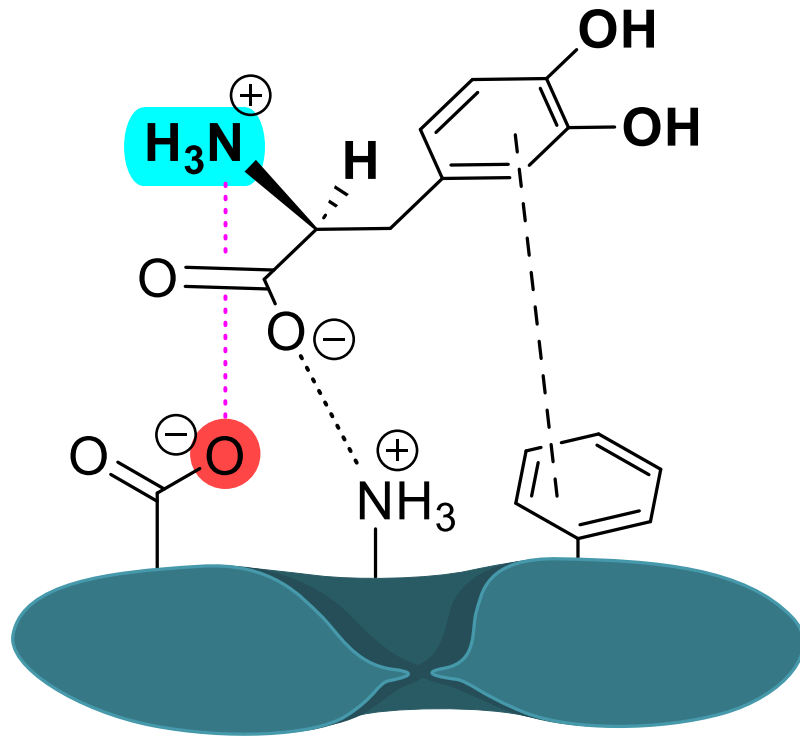
- Las diferencias de actividad no se deben *solo* al acoplamiento con el receptor (Farmacodinamia).
- Los procesos **ADME** (Absorción, Distribución, Metabolismo, Excreción - Farmacocinética) también son **estereoselectivos**.
 - *Ejemplo:* L-DOPA (enantiómero S) se absorbe por **transporte activo** (bomba específica), mientras que R-DOPA se absorbe por **difusión pasiva**.



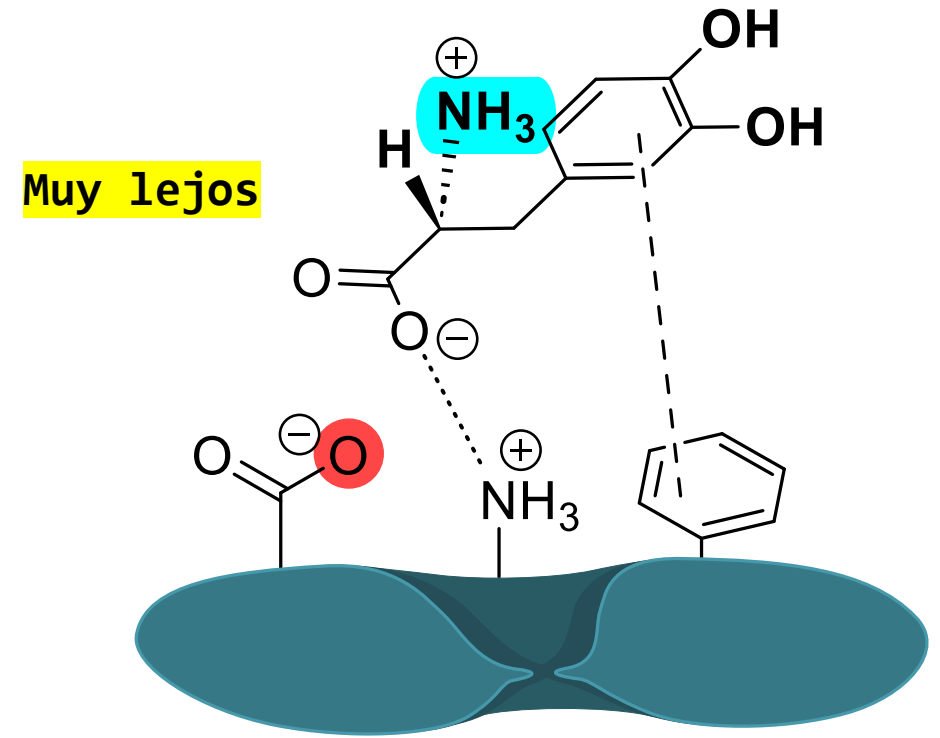


4.- ASPECTOS ESTEREOQUÍMICOS DE LOS FÁRMACOS

CONFIGURACIÓN: ENANTIÓMEROS, DIASTEREISÓMEROS Y FORMAS MESO (PLANO DE SIMETRÍA)



S-DOPA
Bomba de transporte
Transporte activo



R-DOPA
Bomba de transporte
No se activa - transporte pasivo

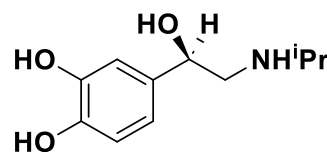


4.- ASPECTOS ESTEREOQUÍMICOS DE LOS FÁRMACOS

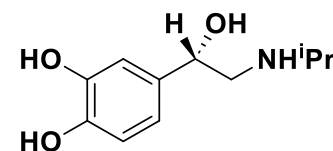
CONFIGURACIÓN: Naturaleza Quiral de los Receptores

Al ser proteínas (constituidas por L-aminoácidos), los receptores son intrínsecamente **quirales**.

- **Capacidad de Discriminación:** Esta quiralidad les permite **distinguir** entre diferentes estereoisómeros de un fármaco (tanto diastereoisómeros como enantiómeros).
- **Consecuencia:** La interacción Fármaco-Receptor es **estereoselectiva**, lo que generalmente conduce a **diferencias significativas en la actividad biológica** entre los estereoisómeros.
- **Ejemplo: Isoprenalina (Broncodilatador)**
 - La actividad broncodilatadora del enantiómero **R-Isoprenalina** es aproximadamente **800 veces mayor** que la de su enantiómero **S-Isoprenalina**.



R-isoprenalina



S-isoprenalina

- **Terminología Común para Enantiómeros:**
 - **Eutómero:** El enantiómero más activo.
 - **Distómero:** El enantiómero menos activo.
 - **Índice Eudísmico (ER):** Relación de las actividades (Actividad del Eutómero / Actividad del Distómero). Cuantifica la diferencia de potencia entre los enantiómeros.



4.- ASPECTOS ESTEREOQUÍMICOS DE LOS FÁRMACOS

Efectos Diferenciales de Enantiómeros: Toxicidad y el Caso de la Talidomida

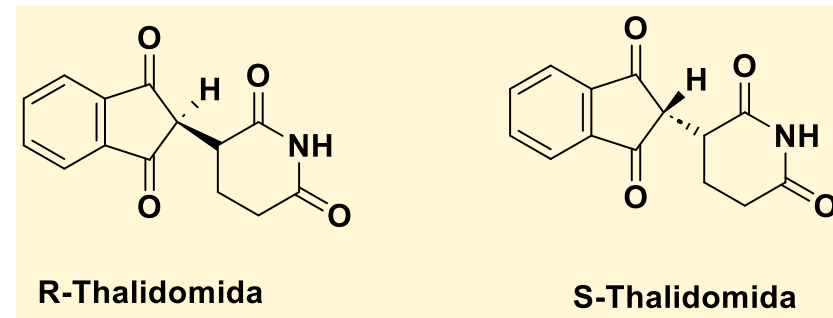
• **Problema Potencial:** No solo la actividad farmacológica difiere entre enantiómeros, sino también los **efectos tóxicos o secundarios indeseables**. Un enantiómero puede ser responsable de la toxicidad mientras el otro es terapéutico.

• **Ejemplo Trágico Histórico: La Talidomida (Años 60)**

- **Uso:** Se comercializó como **mezcla racémica**.
- **Indicaciones:** Antiemético, tranquilizante, hipnótico.
- **Administración Crítica:** Especialmente durante las **primeras semanas del embarazo**.
- **Consecuencia Devastadora:** Nacimiento de miles de niños con **terribles malformaciones** (efecto teratogénico).

• **Descubrimiento Posterior:**

• Se demostró que el enantiómero **S-Talidomida** es un **agente teratogénico muy potente**. El enantiómero **R-Talidomida** (probablemente responsable del efecto terapéutico) **no causa malformaciones**, incluso a dosis altas.





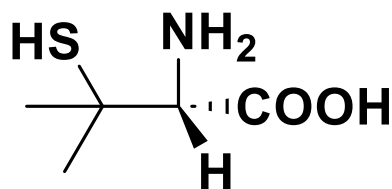
4.- ASPECTOS ESTEREOQUÍMICOS DE LOS FÁRMACOS

Efectos Diferenciales de Enantiómeros: Toxicidad y el Caso de la Talidomida

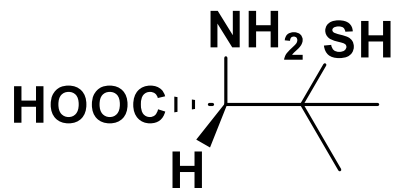
Otro ejemplo sería la **penicilamina**

la **S-penicilamina** es eficaz en el tratamiento de la artritis reumatoide y en la intoxicación por metales, mientras que

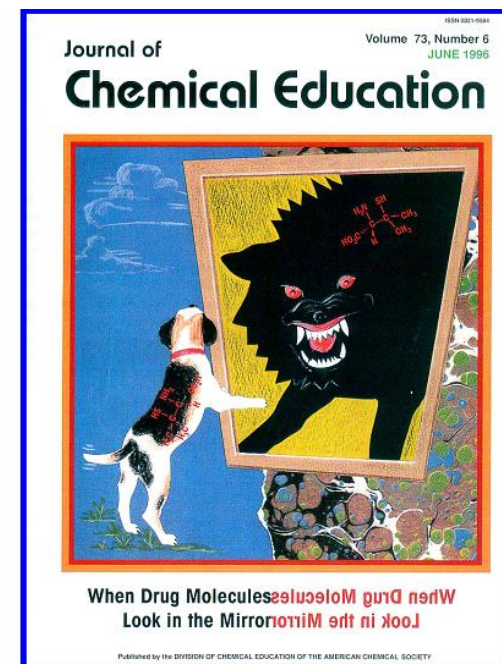
la **R-penicilamina**, presenta una elevada toxicidad y causa neuritis óptica.



S-penicilamina



R-penicilamina



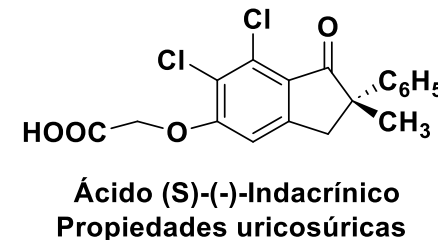
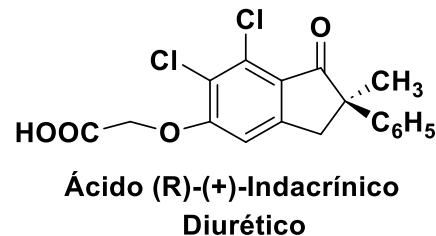


4.- ASPECTOS ESTEREOQUÍMICOS DE LOS FÁRMACOS

Acción Dual de Racematos: Ventajas Terapéuticas Ocasionales

- **Concepto:** En algunos casos, la combinación de los diferentes efectos de los enantiómeros en una mezcla racémica puede ser **terapéuticamente ventajosa**.
- **Problema Común con Diuréticos Potentes:** Pueden causar **hiperuricemia** (acumulación de ácido úrico) como efecto secundario, riesgo de gota.
- **Ejemplo: Ácido Indacrínico (Racemato)**
 - **Enantiómero R:** Es el responsable del efecto **diurético** (deseado).
 - **Enantiómero S:** Tiene un potente efecto **uricosúrico** (aumenta la eliminación de ácido úrico, contrarrestando el efecto secundario del R).
- **Conclusión Terapéutica:**

En este caso, la **asociación de ambos enantiómeros** (la mezcla racémica) es **más útil** que administrar cada enantiómero por separado, ya que combina el efecto diurético con la prevención de la hiperuricemia.





4.- ASPECTOS ESTEREOQUÍMICOS DE LOS FÁRMACOS

Actividades Cualitativamente Diferentes en Enantiómeros

- **Fenómeno:** A veces, los enantiómeros no solo difieren en *potencia* sino que tienen **actividades farmacológicas cualitativamente distintas** (actúan sobre diferentes sistemas o producen efectos diferentes).
- **Ejemplo Clásico: Propoxifeno**
 - Los dos enantiómeros se comercializan por separado con indicaciones distintas:
 - **(+)-Propoxifeno (Dextrorrotatorio): Analgésico** (Nombre comercial: *Darvon*).
 - **(-)-Propoxifeno (Levorrotatorio): Antitusígeno** (Nombre comercial: *Novrad*).

Curiosidad: Los nombres comerciales reflejan la relación enantiomérica: **DARVON / NOVRAD**.