



Facultad de Farmacia

CURSO 2425

TEMA 10

INHIBICIÓN ENZIMÁTICA: FÁRMACOS ANTITUMORALES Y ANTIVIRALES

QFUNKO



UNIVERSIDAD
DE GRANADA



ÍNDICE – TEMA 10 – Parte 1

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

BLOQUE 1: Introducción al Cáncer y Antimetabolitos

1.Introducción al Cáncer y la Quimioterapia Antineoplásica

2.Clasificación General de Fármacos Antineoplásicos

3.ANTIMETABOLITOS: Interfiriendo con los Bloques de Construcción Celular

- Antagonistas del Ácido Fólico: Inhibidores de DHFR
 - Importancia del Ácido Fólico
 - Aminopterina y Metotrexato: Diseño y Mecanismo
 - Síntesis y Usos del Metotrexato
- Antagonistas de Pirimidinas
 - 5-Fluorouracilo (5-FU): Diseño, Mecanismo y Usos
 - Síntesis de 5-FU
 - Profármacos: Ftorafur y Capecitabina
- Antagonistas de Purinas
 - Tiopurinas: 6-Mercaptopurina y 6-Tioguanina (Mecanismo y Usos)
 - Síntesis de 6-Mercaptopurina
 - Profármacos (Azatioprina) y Análogos de Nucleósidos (Fludarabina)



ÍNDICE – TEMA 10 – Parte 2

BLOQUE 2: Agentes Alquilantes y Productos Naturales

1. AGENTES ALQUILANTES: Daño Directo al ADN

- Mostazas Nitrogenadas
 - Mecloretamina: Mecanismo (Ion Aziridinio) y Síntesis
 - Modificaciones Estructurales: Melfalán, Clorambucilo (Grupos Transportadores)
 - Profármacos: Ciclofosfamida (Activación Metabólica)
- Aziridinas
 - Trietilenmelamina (TEM) y Tiotepa: Usos y Síntesis
- Ésteres Sulfónicos
 - Busulfano: Estructura, Síntesis y Usos
- N-Cloroetil-N-Nitrosoureas
 - Mecanismo (Isocianato y Cation 2-Cloroetilo)
 - Carmustina y Lomustina

2. PRODUCTOS NATURALES: El Arsenal de la Naturaleza contra el Cáncer

- Bleomicinas
- Podofilotoxinas (Etopósido, Tenipósido)
- Alcaloides del Tejo: Taxanos (Paclitaxel, Docetaxel)
 - Historia y Obtención (Limitaciones)
 - Semisíntesis a partir de 10-Desacetilbacatina
 - Estructura y Usos



ÍNDICE – TEMA 10 – Parte 3

BLOQUE 3: Terapias Dirigidas y Fármacos Antivirales

1. INHIBIDORES DE QUINASAS: Bloqueando las Señales de Crecimiento Celular

- Rol de las Quinasas en la Señalización Celular y Cáncer
- Estrategia: Pequeñas Moléculas Inhibidoras del Sitio de Unión de ATP
- Ejemplos: Imatinib (Diseño y Conformación), Gefitinib y Erlotinib (Usos)
- Síntesis de Gefitinib

2. FÁRMACOS ANTIVIRALES: Luchando contra Invasores Intracelulares

- Retos en el Desarrollo de Antivirales (Ciclo Viral Intracelular)
- Estrategia Principal: Antimetabolitos Análogos de Nucleósidos/Nucleótidos (Inhibidores de ADN/ARN Polimerasas o Transcriptasa Inversa)

3. Antivirales: Modificaciones en la Base Nitrogenada

- Idoxiuridina
- Brivudina (BVDU)

4. Antivirales: Modificaciones en el Azúcar

- Azidotimidina (AZT)
- Aciclovir y Ganciclovir
- Vidarabina (Ara-A)
- Citarabina (Ara-C)
- Zalcitabina (ddC - Isómero L)

5. Conclusiones y Futuro: Hacia Terapias Más Específicas y Menos Tóxicas



Agentes Alquilantes

Mecanismo General: Forman **enlaces covalentes** entre sus grupos alquilo y diversas moléculas **nucleofílicas** en las células.

Diana Principal: El **ADN**. Alquilan las bases nitrogenadas del ADN (especialmente el N7 de la Guanina).

Consecuencias de la Alquilación del ADN:

- Entrecruzamientos (intra o intercatenarios).
- Formación de aductos.
- Roturas de hebra.
- Lectura errónea durante la replicación/transcripción.

Resultado: Inhibición de la replicación y transcripción, apoptosis.

Clasificación:

- a) Mostazas Nitrogenadas
- b) Aziridinas
- c) Ésteres Sulfónicos
- d) N-Cloroetil-N-Nitrosoureas





Agentes Alquilantes – Mostazas Nitrogenadas

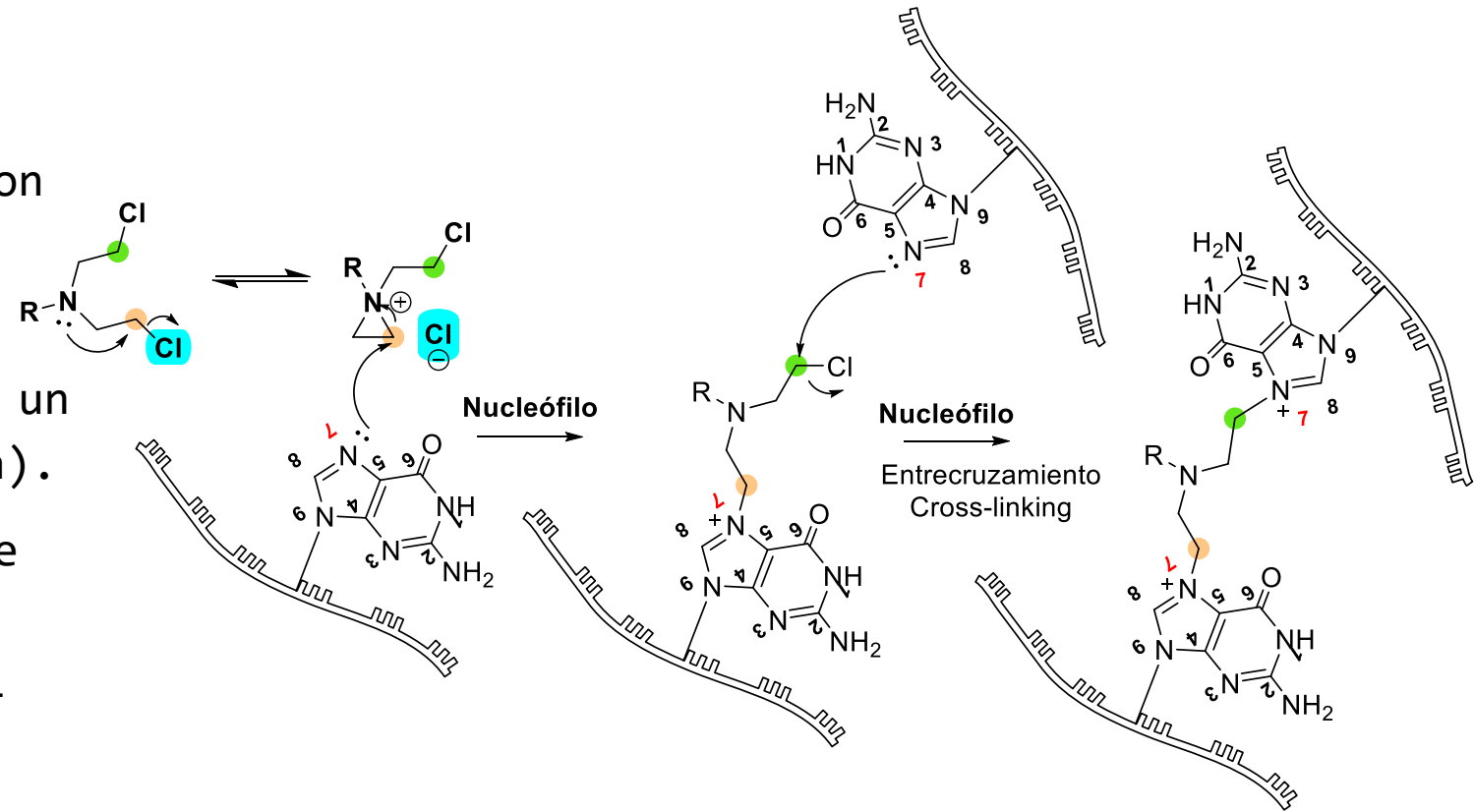
Mecloretamina (Mustina, N-metil-bis-(2-cloroetil)amina): Primer ejemplo y prototipo.

Derivada del gas mostaza (agente de guerra química).

Actividad: Reside en el grupo bis-(2-cloroetil)amina unido a un N trivalente.

Mecanismo de Alquilación (Bifuncional):

- Formación intramolecular de un ion aziridinio (cíclico, cargado +, muy reactivo) por pérdida de un Cl^- .
- El ion aziridinio es atacado por un nucleófilo del ADN (ej. N7 de Guanina).
- El segundo brazo cloroetilo puede repetir el proceso, llevando a entrecruzamientos (cross-linking) del ADN.

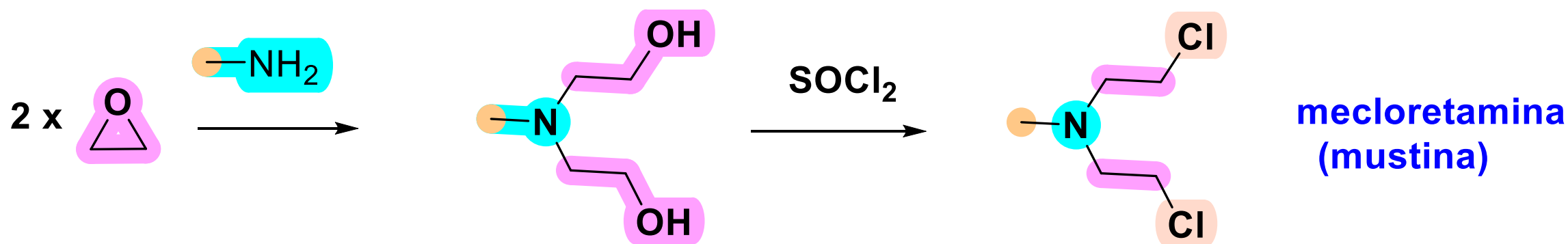




Agentes Alquilantes – Mostazas Nitrogenadas

Síntesis Mecloretamina

A partir de oxirano y metilamina, seguido de cloración.





Agentes Alquilantes – Mostazas Nitrogenadas

Grupos Transportadores: Melfalán

Problema Mecloretamina: Muy reactiva y tóxica, poca selectividad.

Estrategia: Modificar el grupo N-sustituyente (R) para:

1. Reducir nucleofilia del N de la mostaza -> Menor reactividad, menor toxicidad.
2. Mejorar selectividad, índice terapéutico.

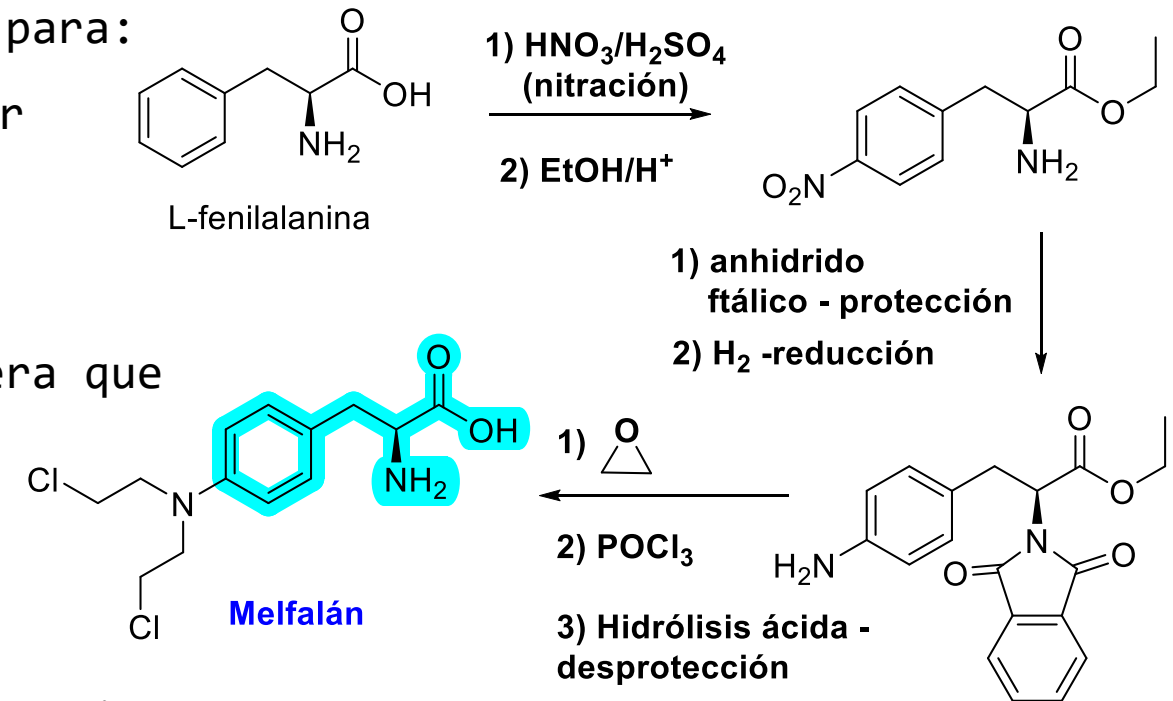
Introducir "**grupos transportadores fijos**": Se espera que dirijan la mostaza a células específicas.

Melfalán:

Grupo R: L-Fenilalanina.

Idea: La L-Fenilalanina es precursora de melanina, podría dirigirse a melanomas.

Menos reactivo que mecloretamina. Administración oral.





Agentes Alquilantes – Mostazas Nitrogenadas

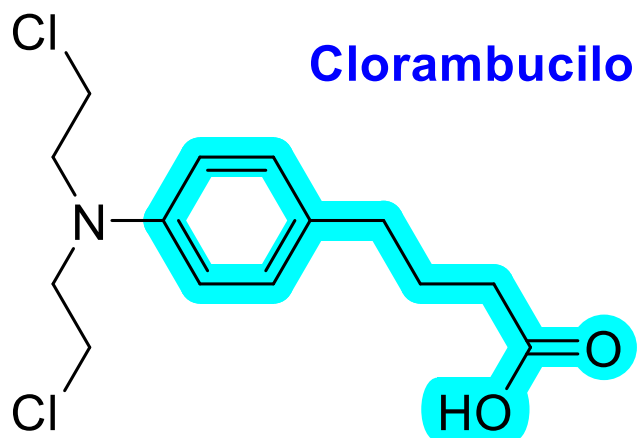
Grupos Transportadores: Clorambucilo y Ciclofosfamida

Clorambucilo:

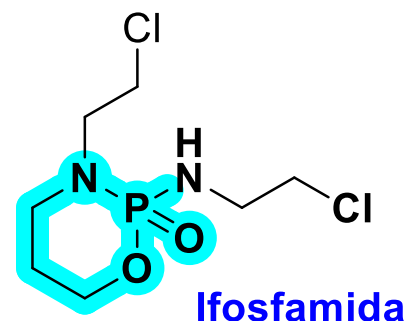
- Grupo transportador: Ácido aminofenilbutírico.
- Menos tóxico y más lento que mecloretamina. Uso en leucemia linfocítica crónica.

Ciclofosfamida (y Ifosfamida): ¡Profármacos muy importantes!

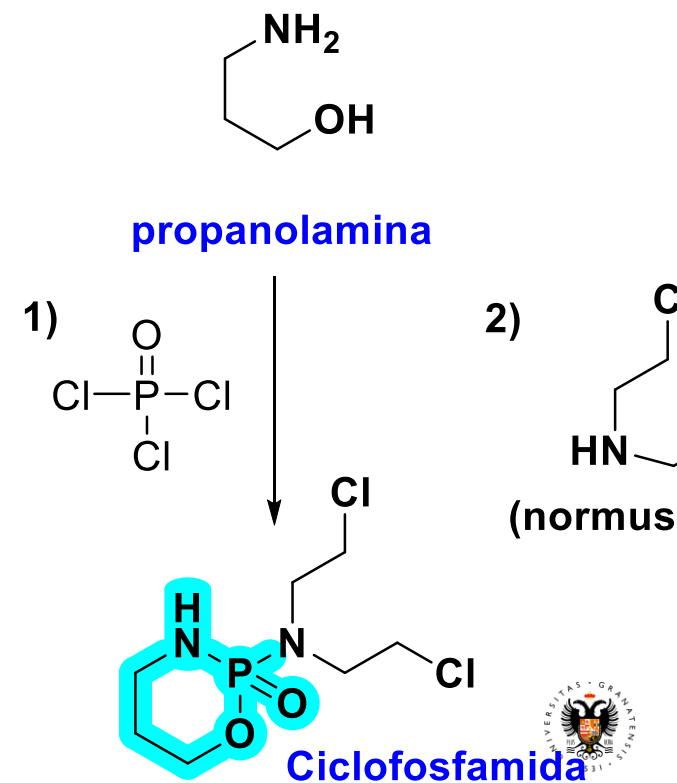
- Idea: Activación por enzimas (fosforamidases) supuestamente más abundantes en células cancerosas (selectividad).
- **Estructura:** Mostaza nitrogenada en un anillo de oxazafosforina.



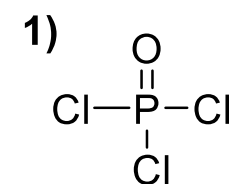
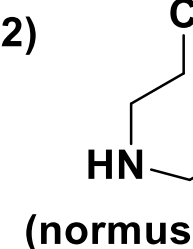
Clorambucilo



Ifosfamida



Ciclofosfamida



1)

2)

(normus)

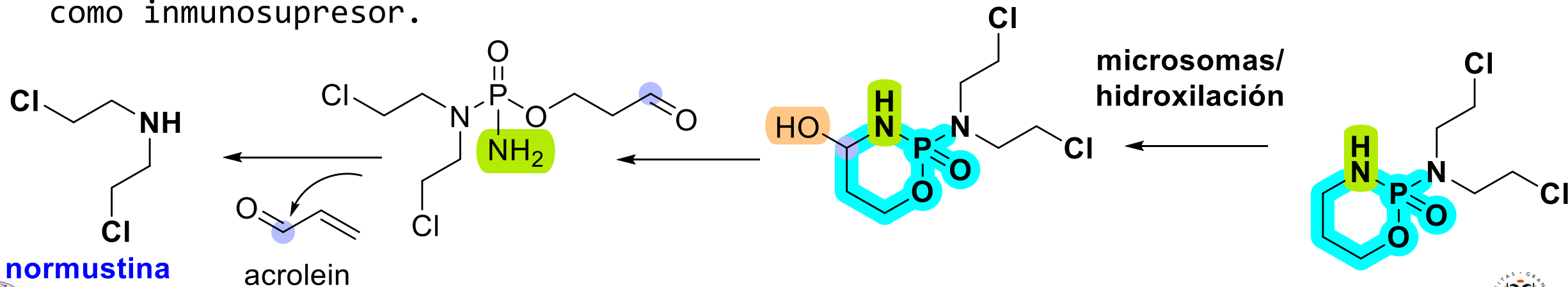


Agentes Alquilantes – Mostazas Nitrogenadas

Grupos Transportadores: Metabolismo de Ciclofosfamida

Ciclofosfamida (y Ifosfamida): ¡Profármacos muy importantes!

- Inactiva *in vitro*. Se activa **metabólicamente en el HÍGADO** (oxidación por CYP450) a varios metabolitos, incluyendo la **mostaza fosforamida (activa)** y **acroleína (tóxica, causa cistitis hemorrágica)**.
- Uso muy amplio: Linfomas, leucemias, cáncer de mama, ovario, etc. También como inmunosupresor.





Agentes Alquilantes – Aziridinas

Contienen uno o más anillos de **aziridina** (amina cíclica de 3 miembros).

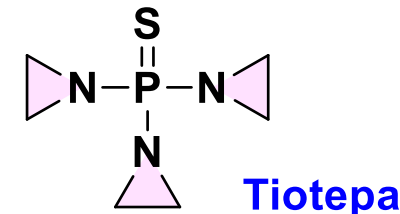
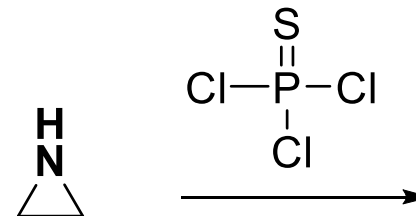
El anillo de **aziridina** es análogo al ion aziridinio de las mostazas: muy tensionado y susceptible al ataque nucleofílico, abriéndose y alquilando la diana.

Suelen ser polifuncionales (varios anillos de aziridina) para permitir entrecruzamientos.

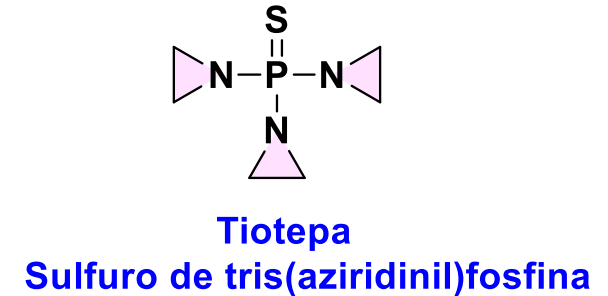
Ejemplos:

1. **Trietilenmelamina (TEM):** Primer alquilante oral.
2. **Tiotepa (Trietilentiofosforamida):** Se usa en cáncer de vejiga (instilación intravesical), ovario, mama. Lipofílica, penetra SNC.

Síntesis Tiotepa: $P(S)Cl_3$ + Aziridina.

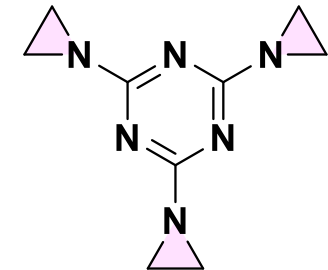


Tiotepa



Tiotepa

Sulfuro de tris(aziridinil)fosfina



**Trietilenmelamina
(TEM, tretamina)**



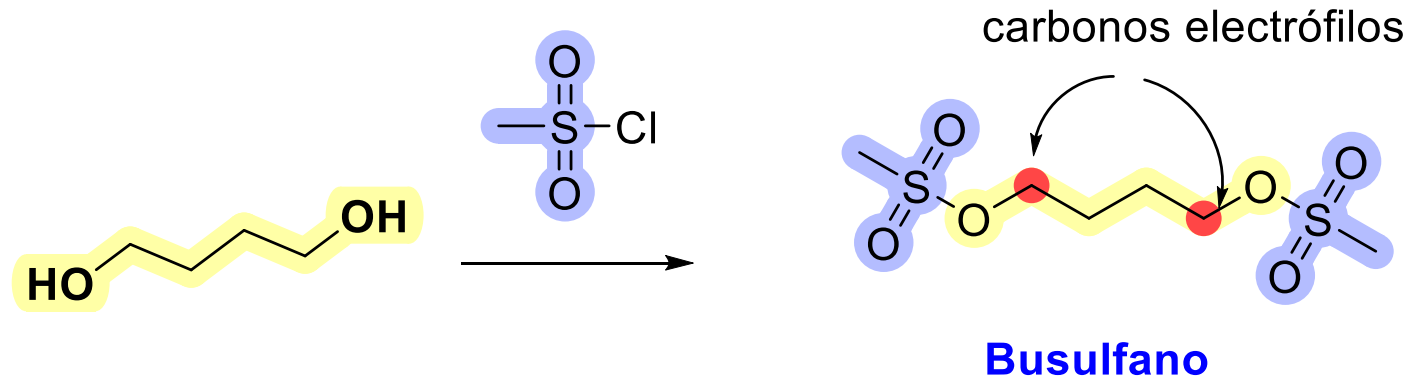
Agentes Alquilantes – Ésteres Sulfónicos

Estructura: Generalmente diésteres de ácidos sulfónicos (ej. ácido metanosulfónico).

Busulfano (1,4-bis(metanosulfonilo)butano):

- Agente alquilante bifuncional. Los grupos metanosulfonato ($-\text{OSO}_2\text{CH}_3$) son buenos grupos salientes.
- Alquila ADN, preferentemente produciendo entrecruzamientos.
- Acción selectiva sobre la médula ósea (mielosupresor).
- **Usos:** Leucemia mielocítica crónica, acondicionamiento para trasplante de médula ósea.

Síntesis: 1,4-Butanodiol + Cloruro de Metanosulfonilo..





Agentes Alquilantes – N-Nitrosoureas:

Alquilación y Carbamoilación

Familia de agentes alquilantes con un grupo N-nitroso (-N-N=O).

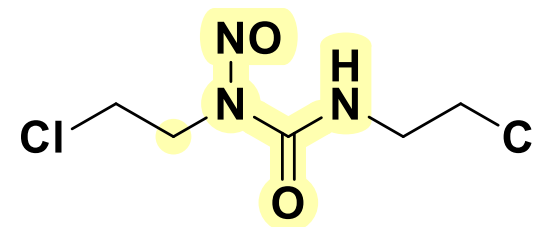
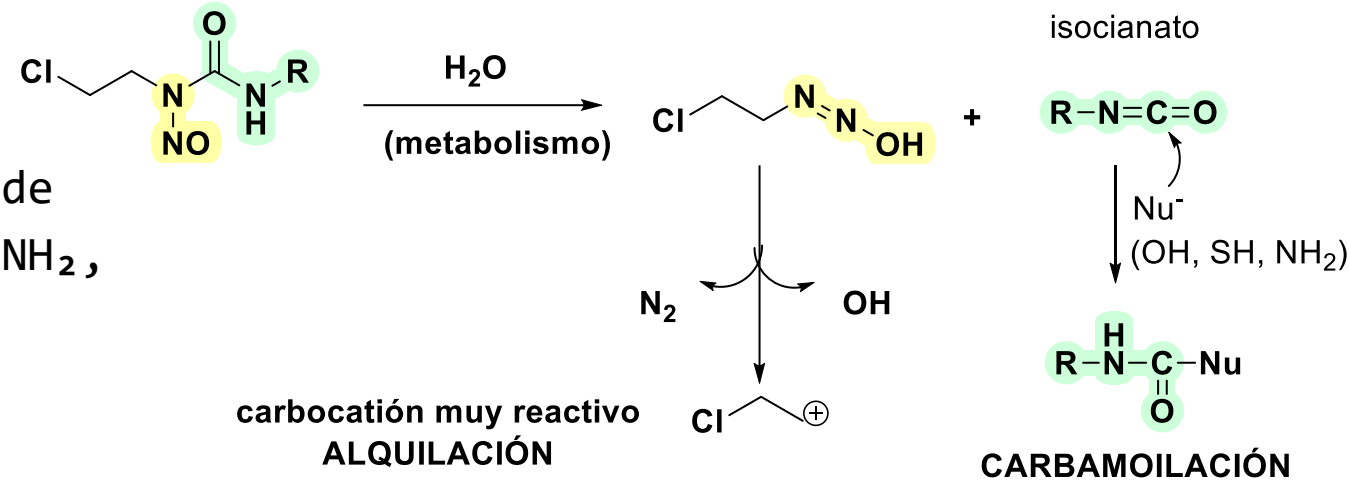
Mecanismo Dual (tras descomposición *in vivo*):

Liberan un **isocianato** (R-N=C=O): Responsable de **carbamoilación** de proteínas (unión a grupos -NH₂, -OH, -SH), lo que puede inhibir enzimas de reparación del ADN.

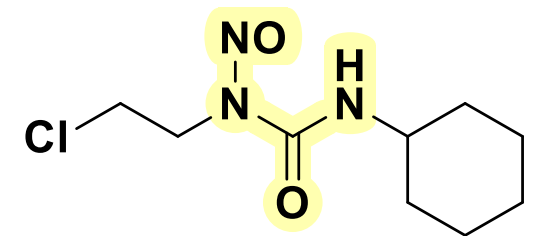
Liberan un **catión 2-cloroetilo (o similar)**:

Responsable de la **alquilación** del ADN (similar a mostazas), pudiendo causar entrecruzamientos. Son muy lipofílicas -> Cruzan bien la Barrera Hematoencefálica (BHE) -> Útiles en tumores cerebrales.

Ejemplos: Carmustina (BCNU), Lomustina (CCNU), Semustina (MeCCNU). Estreptozotocina (natural, selectiva para células β del páncreas).



Carmustina



Lomustina



PRODUCTOS NATURALES

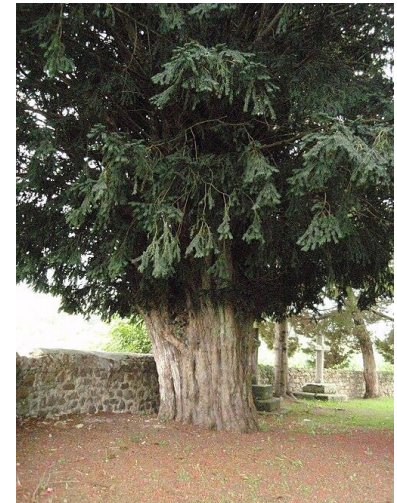
Grupo heterogéneo de compuestos aislados de plantas, microorganismos, etc.

Mecanismos complejos y variados. Muchos actúan sobre el ADN o el proceso de mitosis.

A menudo, formación de radicales libres que dañan ADN.

Subgrupos a destacar:

- a) **Bleomicinas**
- b) **Podofilotoxinas**
- c) **Alcaloides del Tejo: Taxol y derivados**



Tejo



PRODUCTOS NATURALES: Bleomicinas

Aisladas de *Streptomyces verticillus*. Son glicopéptidos complejos.

El fármaco es una mezcla (principalmente Bleomicina A₂ y B₂).

Mecanismo: Quelan iones metálicos (especialmente Fe²⁺).

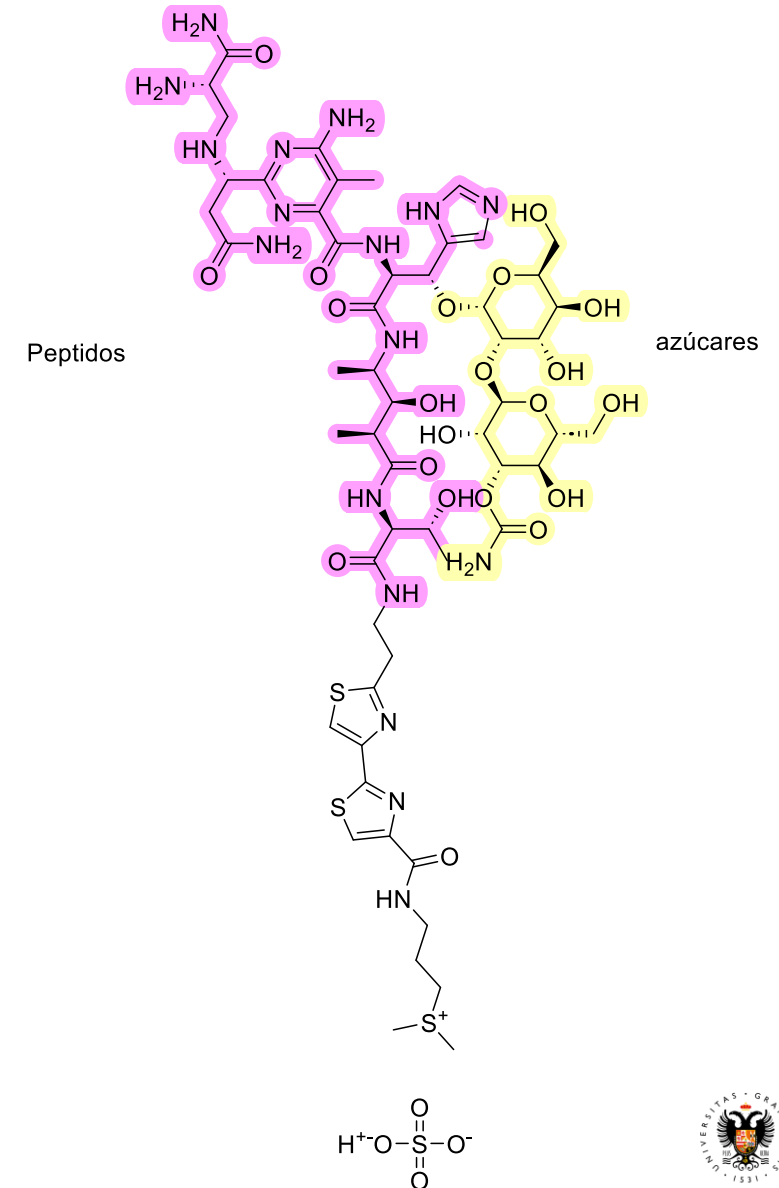
El complejo Bleomicina-Fe²⁺ reacciona con O₂ para generar radicales libres de oxígeno (superóxido, hidroxilo).

Estos radicales atacan el ADN, causando roturas de una o ambas hebras.

Interfieren con la acción de las ADN ligasas (reparación).

Usos: Tumores escamosos (cabeza, cuello, pulmón), linfomas, tumores testiculares.

Toxicidad característica: Toxicidad pulmonar (fibrosis). Poca mielosupresión.





PRODUCTOS NATURALES: Podofilotoxina

Podofilotoxina: Lignina extraída de *Podophyllum peltatum* (mandrágora americana). Usos tradicionales (emético, catártico). Muy tóxica para uso sistémico directo.

Derivados Semisintéticos (Menos Tóxicos, Más Activos):

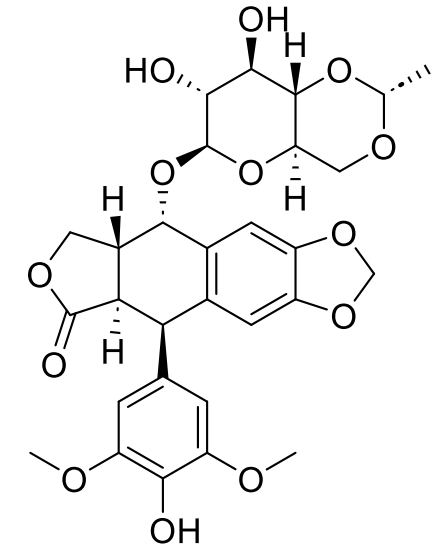
1. Etopósido (VP-16) (se usa como inductor de apoptosis en cell biology)
2. Tenipósido (VM-26)

Mecanismo: Inhiben la enzima Topoisomerasa II. Forman un complejo ternario (Fármaco-Enzima-ADN).

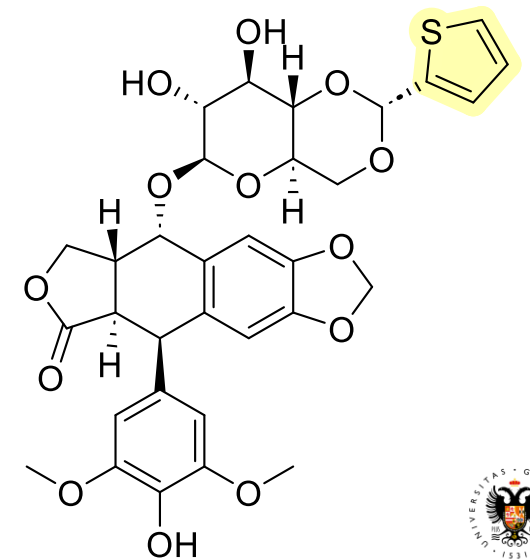
Estabilizan el complejo en el que la Topo II ha cortado ambas hebras del ADN, impidiendo que las vuelva a unir (re-ligación).

Resultado: Acumulación de roturas de doble hebra en el ADN -> Muerte celular.

Usos: Leucemias infantiles, cáncer de pulmón (células pequeñas), tumores testiculares, linfomas



Etopósido



Tenipósido



PRODUCTOS NATURALES:

Alcaloides del Tejo: Paclitaxel (Taxol®)

- **Paclitaxel** (Taxol®): Aislado de la corteza del tejo del Pacífico (*Taxus brevifolia*) en 1971 (programa NCI).
- **Docetaxel** (Taxotere®): Derivado semisintético.

Estructura: Diterpeno cíclico (núcleo taxano), anillo de oxetano, cadena lateral amídica.

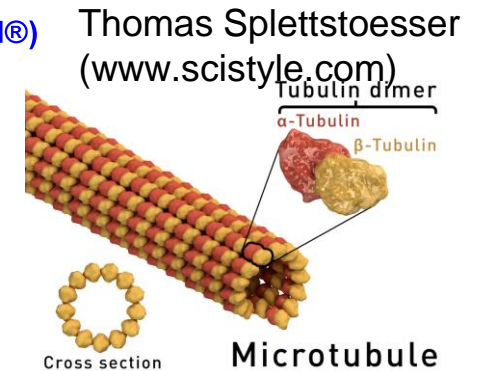
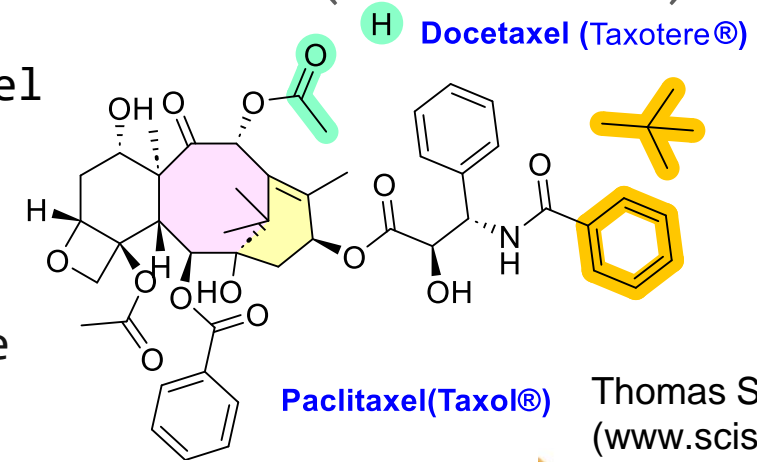
Mecanismo ÚNICO: Se unen a la β -tubulina (componente de los microtúbulos).

Promueven el ensamblaje de microtúbulos a partir de dímeros de tubulina.

Estabilizan los microtúbulos existentes, impidiendo su despolimerización.

Resultado: Se forman microtúbulos anormales, no funcionales. Se altera la dinámica del huso mitótico -> Bloqueo de la mitosis en metafase -> **Apoptosis**.

Limitaciones Iniciales Paclitaxel: Muy escaso (requiere muchos árboles), difícil extracción, baja solubilidad acuosa (requiere formulaciones especiales, ej. Cremophor EL, que causa reacciones de hipersensibilidad).





PRODUCTOS NATURALES:

Alcaloides del Tejo: Paclitaxel (Taxol®)

Problema: La síntesis total de Paclitaxel es extremadamente compleja y no viable a escala industrial.

Solución Semisintética:

10-Desacetilbacatina III (10-DAB III): Precursor no citotóxico, estructuralmente similar al esqueleto del Taxol. Se aísla en cantidades mucho mayores de las agujas (hojas) del tejo europeo (*Taxus baccata*), que son renovables.

La 10-DAB III se convierte químicamente en Paclitaxel (o Docetaxel) mediante la adición de la cadena lateral característica.



Search text, DOI, authors, etc.

Journal of the American Chemical Society > Vol 116/Issue 4 >

Article

Subscribed

ARTICLE | February 1, 1994

First total synthesis of taxol. 1. Functionalization of the B ring

Robert A. Holton, Carmen Somoza, Hyeong Baik Kim, Feng Liang, Ronald J. Biediger, P. Douglas Boatman, Mitsuru Shindo, Chase C. Smith, Soekchan Kim, and

Cite Share Jump to Expand

https://pubs.acs.org/doi/epdf/10.1021/ja00083a066?ref=article_openPDF



PRODUCTOS NATURALES:

Alcaloides del Tejo: Paclitaxel (Taxol®)

Paclitaxel y Docetaxel: Fármacos muy importantes en oncología.

Usos clínicos:

1. Cáncer de ovario.
2. Cáncer de mama (localmente avanzado o metastásico).
3. Cáncer de pulmón (no microcítico).
4. Cáncer de cabeza y cuello.
5. Cáncer gástrico.
6. Cáncer de próstata (resistente a hormonas).
7. Sarcoma de Kaposi asociado a SIDA.



PRODUCTOS NATURALES:

Alcaloides del Tejo: Paclitaxel (Taxol®)

Paclitaxel y Docetaxel: Fármacos muy importantes en oncología.

Usos clínicos:

1. Cáncer de ovario.
2. Cáncer de mama (localmente avanzado o metastásico).
3. Cáncer de pulmón (no microcítico).
4. Cáncer de cabeza y cuello.
5. Cáncer gástrico.
6. Cáncer de próstata (resistente a hormonas).
7. Sarcoma de Kaposi asociado a SIDA.