



Facultad de Farmacia

CURSO 2425

## TEMA 10

# INHIBICIÓN ENZIMÁTICA: FÁRMACOS ANTITUMORALES Y ANTIVIRALES

QFUNKO



UNIVERSIDAD  
DE GRANADA



# ÍNDICE – TEMA 10 – Parte 1

---



## 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**



# Inhibidores de Quinasas

**Quinasas:** Enzimas cruciales que transmiten señales dentro de las células mediante fosforilación.

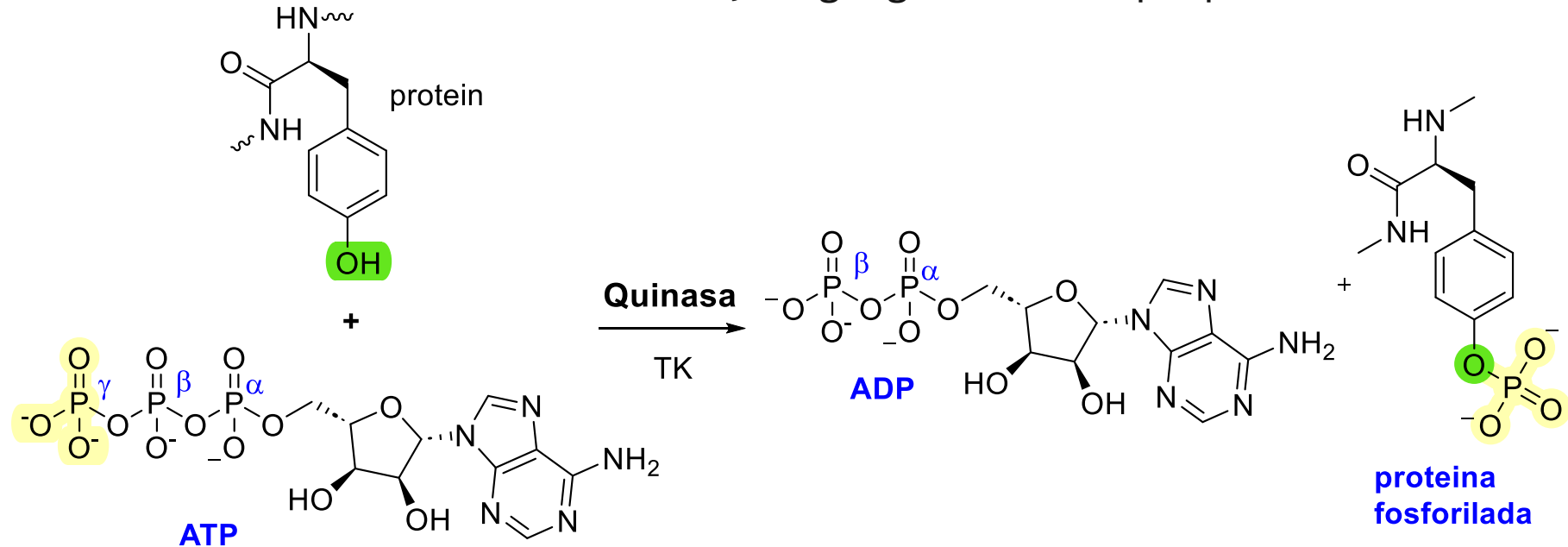
Transfieren un grupo fosfato desde un donador (ATP) a una proteína o lípido aceptor.

- **Ejemplo: Tirosina Quinasas (TKs)** fosforilan residuos de Tirosina en proteínas sustrato.

Cascadas de Señalización: Las quinasas operan en cascadas, afectando crecimiento, proliferación y supervivencia celular.

**Problema en Cáncer:** Estas vías de señalización a menudo están desreguladas o hiperactivadas (mutaciones, sobreexpresión de quinasas o sus receptores).

Señal incorrecta/constante -> Crecimiento tumoral, angiogénesis inapropiada.





# Inhibidores de Quinasas

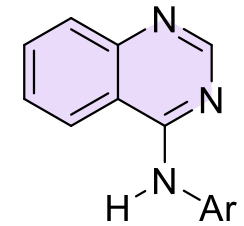
**Objetivo:** Desarrollar pequeñas moléculas que inhiban selectivamente quinasas oncogénicas.

**Estrategia Común:** Diseñar inhibidores que compitan con el ATP por su sitio de unión en la quinasa.

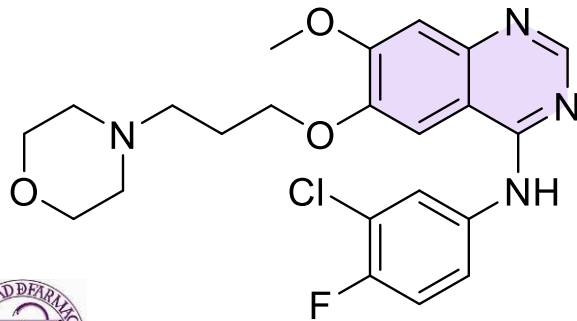
Muchas quinasas comparten un bolsillo de unión a ATP estructuralmente similar, lo que puede ser un reto para la selectividad entre diferentes quinasas.

**Estructuras Típicas:** A menudo basadas en heterociclos como **pirimidinas**, **quinazolin**as, **piridopirimidinas**, que pueden mimetizar partes de la adenina del ATP.

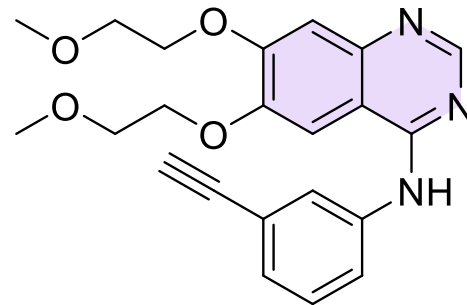
**Ejemplos a estudiar:** Imatinib, Gefitinib, Erlotinib.



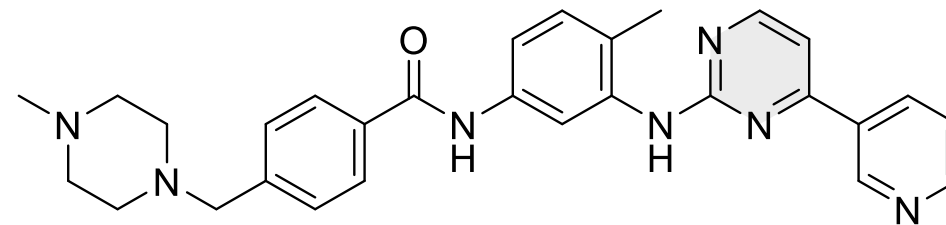
4-amilaminoquinazolin



Gefitinib



Erlotinib



Imatinib



# Inhibidores de Quinasas - IMATINIB

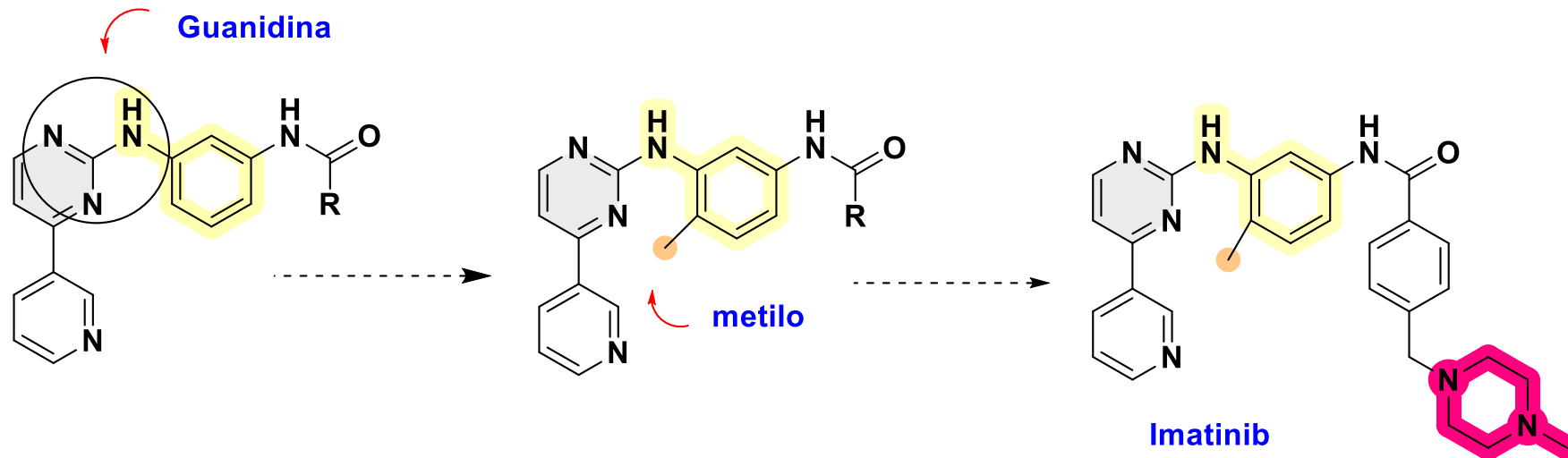
Comercializado en 2001 ((Glivec®/Gleevec®). ¡Un cambio de paradigma!

**Diana principal:** BCR-ABL tirosina quinasa, una quinasa anormalmente activada característica de la **Leucemia Mieloide Crónica (LMC)** (debido al cromosoma Filadelfia). También inhibe c-Kit y PDGFR.

Diseño (Relaciones Estructura-Actividad - REA):

1. Basado en una estructura **2-fenilaminopirimidina**.
2. **Metilo** en posición 6 del anillo de anilina: Impide rotación, favorece conformación activa para unirse a la forma inactiva de BCR-ABL.
3. Cadena lateral polar (**N-metilpiperazinilmetilo**): Aumenta solubilidad y biodisponibilidad oral

**Usos:** LMC, Tumores del Estroma Gastrointestinal (GIST) con mutaciones en c-Kit.





# Inhibidores de Quinasas – Erlotinib & Gefitinib

**Estructura:** Anilino-quinazolininas.

**Diana:** Inhibidores de la Tirosina Quinasa del Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR-TK). EGFR a menudo sobreexpresado o mutado en varios cánceres.

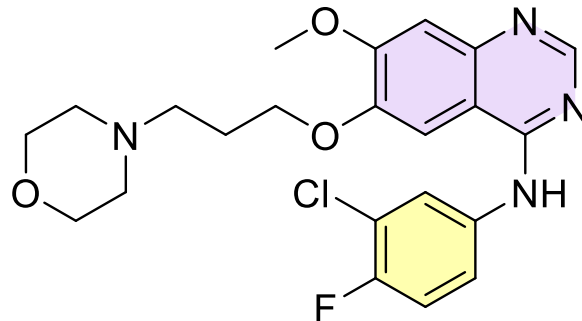
**Erlotinib** (Tarceva®):

**Usos:** Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado/metastásico (especialmente con mutaciones activadoras de EGFR), cáncer de páncreas.

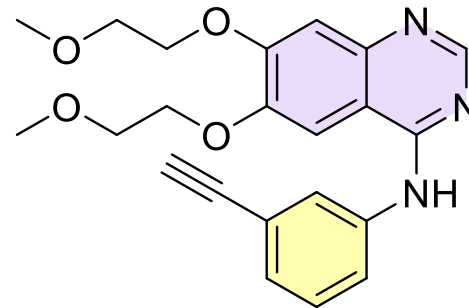
**Gefitinib** (Iressa®):

**Usos:** CPNM localmente avanzado/metastásico con mutaciones activadoras de EGFR.

Son más eficaces en pacientes cuyos tumores tienen mutaciones específicas en el EGFR que los hacen "adictos" a esta vía de señalización.



**Gefitinib**



**Erlotinib**

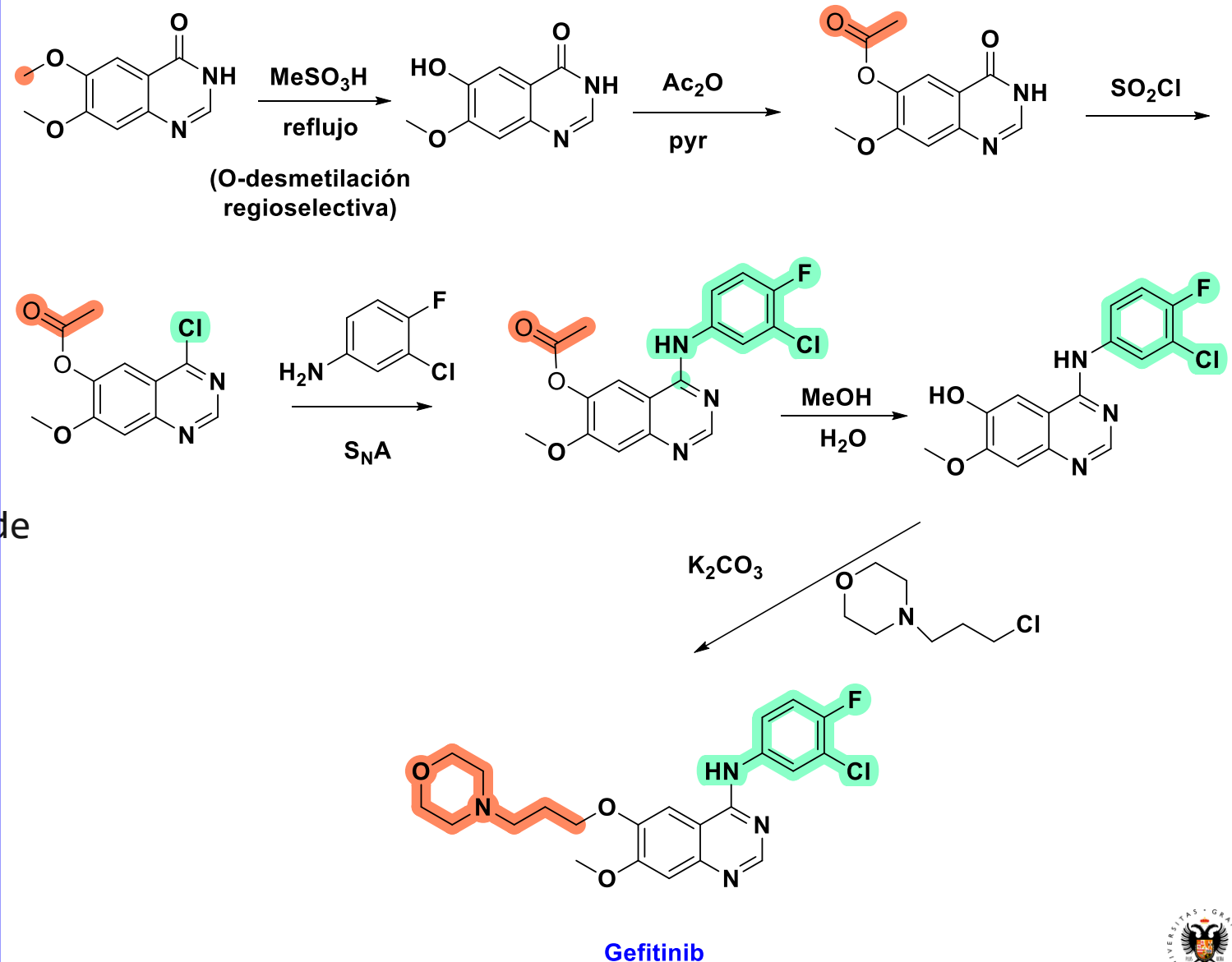




# Inhibidores de Quinasas – Síntesis de Gefitinib

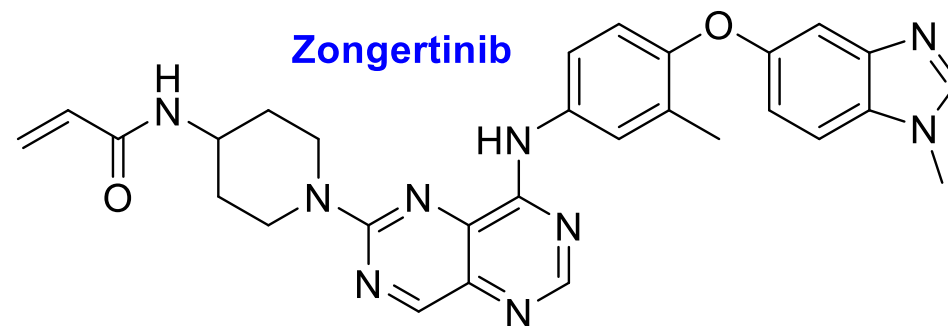
La síntesis implica la construcción del núcleo de quinazolina y la posterior adición de las cadenas laterales.

Un paso clave suele ser la reacción de un derivado de 4-cloroquinazolina con la anilina sustituida (3-cloro-4-fluoroanilina) y luego con la cadena lateral de morfolinopropanol.





# Inhibidores de Quinasas – Últimos éxitos



Inhibidor oral, selectivo y potente de la Tirosina Quinasa HER2. Diseñado para atacar la causa molecular del tumor.

Alta Tasa de Respuesta: 71% de los pacientes con tumores HER2-mutantes previamente tratados respondieron.

Supervivencia libre de progresión de más de 12 meses.

Incluso en la era de las terapias biológicas, el diseño inteligente de pequeñas moléculas (como los inhibidores de quinasas que estudiamos) sigue siendo una fuente vital de innovación en oncología.

Journal of  
**Medicinal  
Chemistry**

pubs.acs.org/jmc



Perspective

## Small Molecule Kinase Inhibitor Drugs (1995–2021): Medical Indication, Pharmacology, and Synthesis

Cecilia C. Ayala-Aguilera,<sup>†</sup> Teresa Valero,<sup>†</sup> Álvaro Lorente-Macias,<sup>†</sup> Daniel J. Baillache, Stephen Croke, and Asier Unciti-Broceta\*



Cite This: *J. Med. Chem.* 2022, 65, 1047–1131



Read Online



UNIVERSIDAD  
de GRANADA





# Fármacos Antivirales

---

**Desafío Mayor:** Los virus son **parásitos intracelulares obligados**.

Utilizan la maquinaria de la célula huésped para replicarse.

Esto dificulta encontrar dianas virales específicas sin dañar la célula huésped (problema de selectividad).

**Objetivo Antiviral:** Interferir con etapas específicas del ciclo de vida viral.

**Estrategia Dominante (especialmente los primeros):** Antimetabolitos análogos de nucleósidos/nucleótidos.

1. Inhiben enzimas virales clave (ADN/ARN Polimerasas, Transcriptasa Inversa).
2. Se incorporan al ADN/ARN viral como "unidades erróneas", deteniendo la elongación (terminadores de cadena).

Primeros antivirales: Década de 1960.





# Antivirales: Modificaciones en la Base Nitrogenada

## 5-Yodo-2'-desoxiuridina (IDU) Idoxiuridina.

Análogo de Timidina (Base: 5-Yodouracilo).

**Mecanismo:** Antimetabolito del Ácido Timidílico.

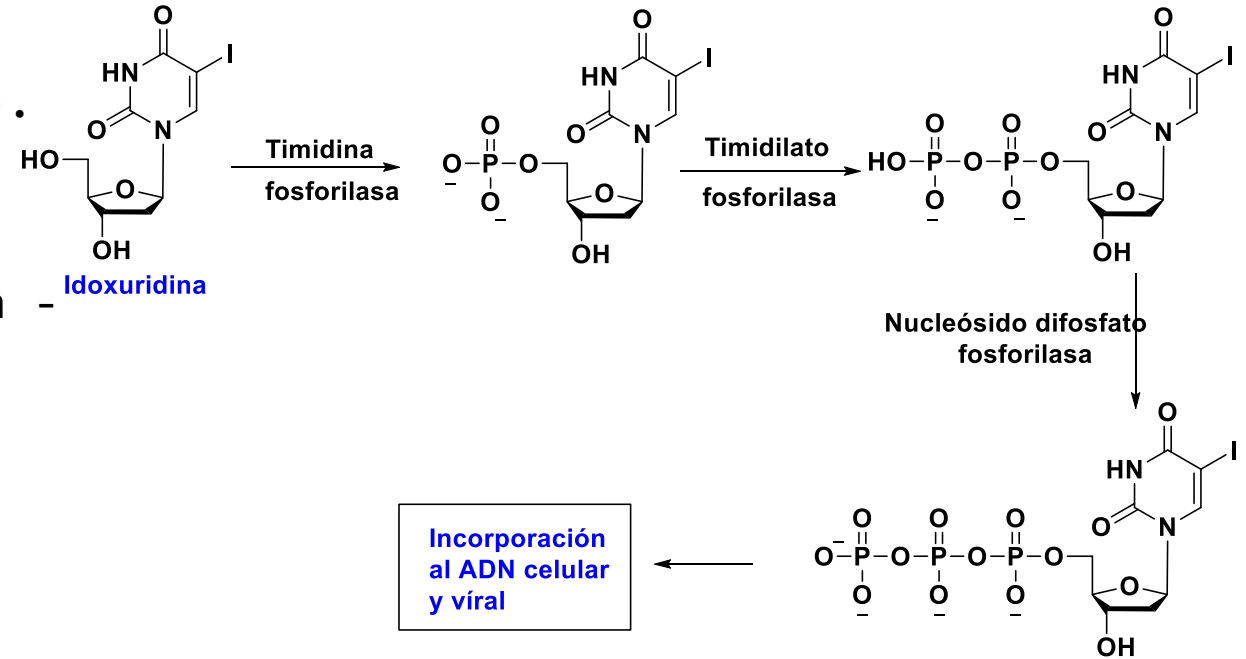
Se fosforila a mono-, di- y trifosfato (IDUTP). IDUTP compite con dTTP por la ADN Polimerasa viral.

Se incorpora al ADN viral en lugar de Timidina - > ADN defectuoso.

También inhibe Timidina Quinasa y Timidilato Quinasa.

**Usos:** Tópico para infecciones oculares por Herpes Simplex Virus (VHS) (queratitis herpética), Herpes Zóster oftálmico.

**Toxicidad:** Impide su uso sistémico.



Transformaciones metabólicas de la idoxuridina



# Antivirales: Modificaciones en la Base Nitrogenada

5-(E)-(2-Bromovinil)-2'-desoxiuridina **Brivudina (BVDU)**

**Análogo de Timidina.**

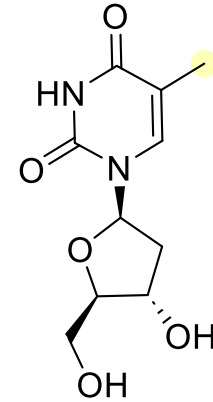
Sustituyente 2-bromovinilo en C5 (en lugar del metilo de Timidina).

**Mecanismo:** Profármaco. Se bioactiva selectivamente por la Timidina Quinasa (TK) VIRAL (mucho más afín que la TK celular) a BVDU-monofosfato y luego a trifosfato.

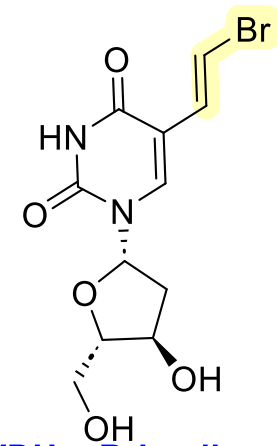
BVDU-trifosfato inhibe la ADN Polimerasa viral y/o se incorpora al ADN viral.

**Selectividad:** Mayor afinidad por TK viral -> Menor toxicidad para células no infectadas.

**Usos:** Tratamiento (tópico/oral) de infecciones por Herpes Simplex (VHS-1) y Varicela-Zóster Virus (VZV).



Timidina



BVDU o Brivudina

5-(E)-(2-Bromovinil)-2'-desoxi-  
uridina





# Antivirales: Modificaciones en el Azúcar

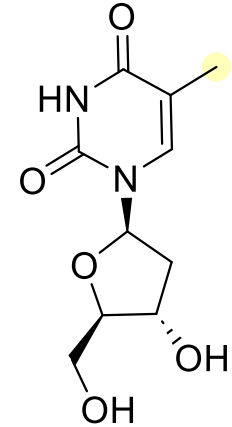
3'-Azido-3'-desoxitimidina (AZT). **AZIDOTIMIDINA** Análogo de Timidina.  
Modificación Clave: Grupo azido ( $-N_3$ ) en 3' del azúcar, en lugar del  $-OH$ .

## Mecanismo (Anti-VIH):

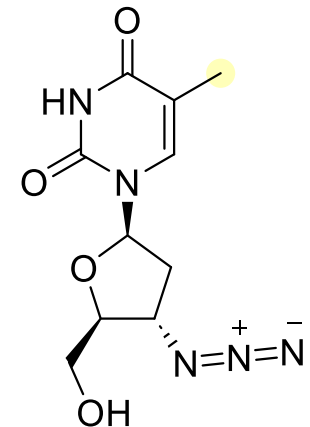
1. Bioactivación a AZT-trifosfato (AZT-TP) por quinasas celulares.
2. AZT-TP inhibe competitivamente la Transcriptasa Inversa (TI) viral del VIH. (La TI convierte el ARN viral en ADN proviral).
3. AZT-TP se incorpora al ADN viral naciente. Como CARECE de  $-OH$  en 3', actúa como TERMINADOR DE CADENA (no se pueden añadir más nucleótidos).

**Selectividad:** Mayor afinidad por TI viral que por ADN Polimerasas celulares.

**Historia:** Sintetizado inicialmente como anticanceroso. Redescubierto como el primer fármaco eficaz contra el SIDA.



Timidina



Azidotimidina (AZT)



# Antivirales: Modificaciones en el Azúcar

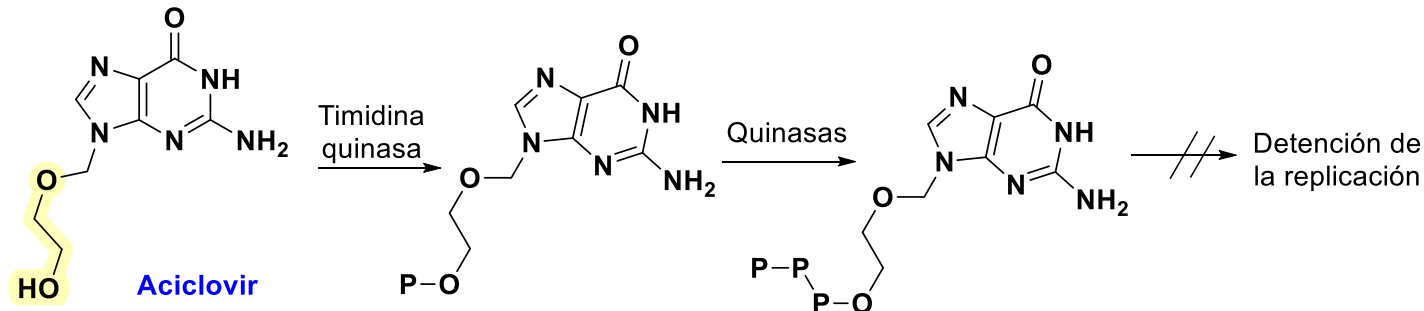
**Aciclovir.** Análogo de Guanosina.

**Modificación Clave:** El anillo de ribosa se reemplaza por una cadena lateral acíclica de hidroxietoximetilo.

**Mecanismo (Anti-Herpes):**

1. Profármaco. Fosforilación selectiva a Aciclovir-monofosfato por la Timidina Quinasa (TK) VIRAL del Herpesvirus. (TK celular lo hace muy poco).
2. Luego, quinasas celulares lo convierten a di- y trifosfato (ACV-TP).
3. ACV-TP inhibe competitivamente la ADN Polimerasa VIRAL.
4. ACV-TP se incorpora al ADN viral y, al carecer de un -OH 3' "verdadero" (por la estructura acíclica), actúa como TERMINADOR DE CADENA OBLIGADO.

**Usos:** Infecciones por Herpes Simplex (genital, bucal), Varicela-Zóster.







# Antivirales: Modificaciones en el Azúcar

**Ganciclovir.** Análogo de Aciclovir.

Análogo de Aciclovir y 2'-Desoxiguanosina (cadena abierta similar, pero con un  $-\text{CH}_2\text{OH}$  adicional que mimetiza el  $-\text{OH}$  5' y el  $-\text{OH}$  3' de la desoxirribosa).

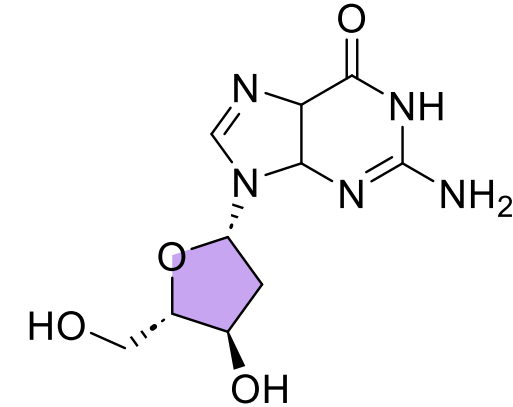
Mecanismo: Similar a Aciclovir.

1. Fosforilación a Ganciclovir-trifosfato (Gcv-TP).
2. Gcv-TP inhibe ADN Polimerasa viral.
3. Se incorpora al ADN viral  $\rightarrow$  Terminación de cadena o ADN disfuncional.

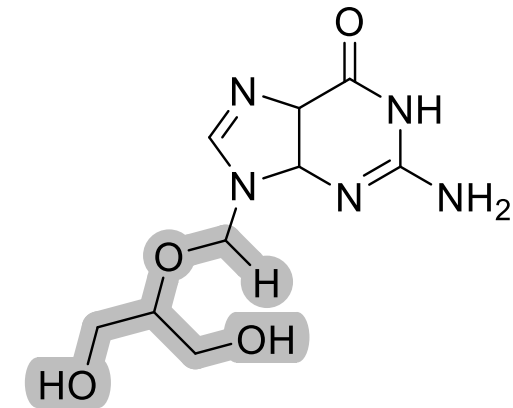
Espectro: Especialmente activo contra Citomegalovirus (CMV).

**Usos:** Infecciones por CMV en inmunodeprimidos (retinitis, neumonía).

Administración: Principalmente intravenosa. Mayor toxicidad para células humanas que Aciclovir (ej. mielosupresión) debido a cierta fosforilación por quinasas celulares.



2'-desoxiguanosina



Ganciclovir





# Antivirales: Modificaciones en el Azúcar

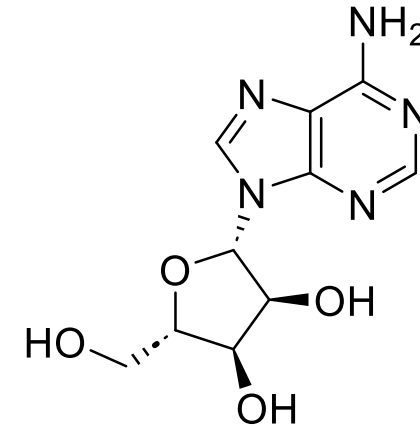
**Vidarabina.** Análogo de Adenosina.

Modificación Clave: **Azúcar es D-Arabinosa en lugar de D-Ribosa** (epímero en C2' - el OH en 2' está en "arriba" o trans respecto al OH en 3').

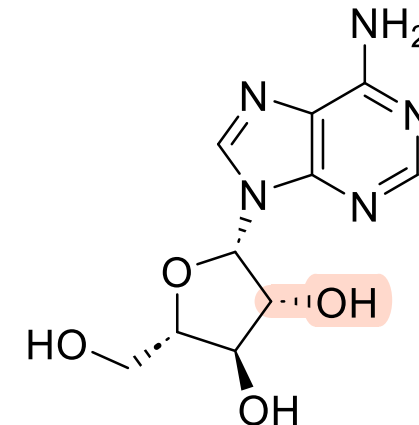
**Mecanismo:**

1. Fosforilación a Ara-ATP.
2. Ara-ATP inhibe competitivamente la ADN Polimerasa viral y también la ARN Poliadenilación.
3. Puede incorporarse al ADN viral.

**Usos:** Encefalitis por Herpes Simplex (VHS-1), Herpes Zóster. (Uso disminuido por aparición de Aciclovir y otros más selectivos/menos tóxicos).



**Adenosina**



**Vira-A  
Vidarabina**



# Antivirales: Modificaciones en el Azúcar

**Citarabina.** Análogo de Adenosina.

**Modificación Clave:** **Azúcar es D-Arabinosa en lugar de D-Ribosa.**

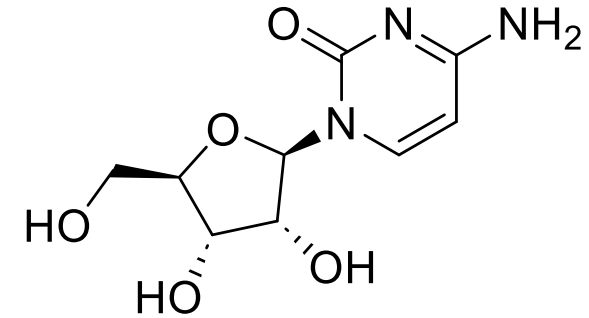
**Mecanismo:**

1. Fosforilación a Ara-CTP.
2. Ara-CTP inhibe competitivamente las ADN Polimerasas (tanto celulares como virales).
3. Se incorpora al ADN (y en menor medida al ARN), interrumpiendo la elongación y causando roturas.

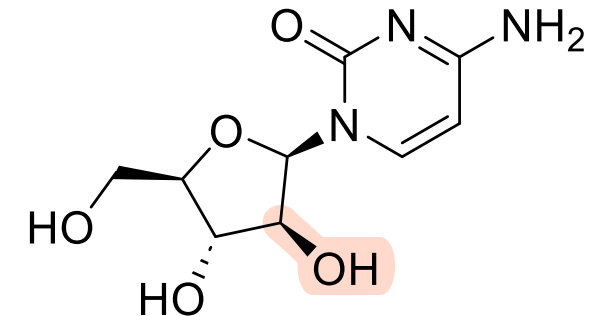
**Usos:**

Principalmente como ANTICANCEROSO (leucemias agudas).

Uso antiviral más limitado: Tópico para queratitis herpética, herpes labial.



**Citidina**



**Ara-C  
Citarabina**



# Antivirales: Modificaciones en el Azúcar

**Zalcitabina** . Análogo de Adenosina.

L-2',3'-Didesoxicitidina (Zalcitabina, ddC).

Modificaciones Clave:

**Didesoxi:** Carece de -OH en 2' Y en 3'.

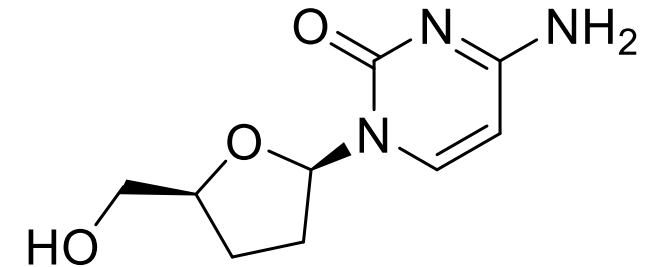
Configuración L del azúcar (enantiómero del azúcar natural D).

**Mecanismo (Anti-VIH):**

1. Fosforilación a L-ddCTP.
2. L-ddCTP inhibe competitivamente la Transcriptasa Inversa del VIH.
3. Actúa como TERMINADOR DE CADENA (por ser didesoxi).

Propiedades: Menos activo que su isómero D (natural) contra VIH, pero también MENOS TÓXICO, lo que permitió su uso.

**Uso:** Tratamiento del SIDA (en combinación, uso muy disminuido por toxicidad y fármacos más nuevos).



**Zalcitabina**