

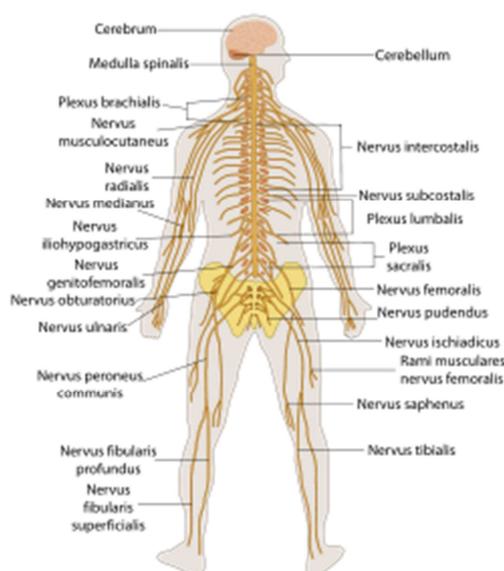
# TEMA 7.- Fármacos que actúan sobre los Receptores de Membrana

*Neurotransmisores. Sinapsis colinérgica. Sinapsis adrenérgica.*

## 1. Neurotransmisores

El cuerpo humano cuenta con unos cincuenta billones de células. Éstas se agrupan en tejidos, los cuales se organizan en órganos, y éstos en ocho aparatos o sistemas: locomotor (muscular y óseo), respiratorio, digestivo, excretor, circulatorio, endocrino, nervioso y reproductor. Todos ellos están formados por células, sistemas individuales pero que en un sistema tan complicado como el cuerpo humano no están aisladas sino comunicadas y reguladas a través de un complejo sistema de comunicaciones.

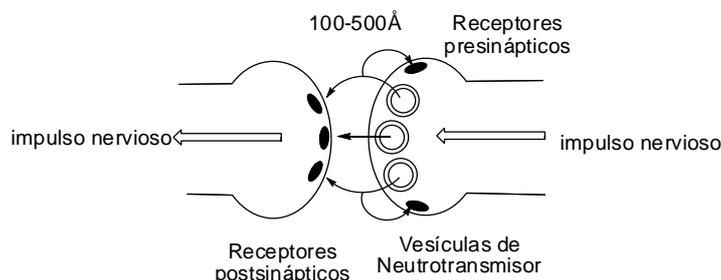
El control y la comunicación vienen principalmente desde el cerebro y la espina dorsal (sistema nervioso central SNC) el cual recibe y envía mensajes a través de una red de nervios. El sistema nervioso autónomo gobierna la actividad visceral del organismo, entendiendo como tal la actividad del músculo liso y cardiaco, glándulas sudoríparas, del sistema digestivo, endocrinas y, en general, todos aquellos órganos no sujetos a control voluntario.



Sistema nervioso humano. Fuente: <http://es.wikipedia.org/wiki/>

Los mensajes eléctricos generados y propagados a través de las fibras nerviosas no se transmiten de forma continua, sino que en los ganglios y de los órganos efectores existen zonas de «conexión» que constituyen las sinapsis. La comunicación entre dos fibras nerviosas en los ganglios o entre una fibra nerviosa y un órgano efector sólo puede llevarse a cabo mediante la liberación de un mensajero químico o

neurotransmisor. Este se libera tras la llegada de un impulso nervioso, atraviesa la sinapsis y se une a los receptores postsinápticos correspondientes, lo que da lugar a una respuesta bioquímica determinada.



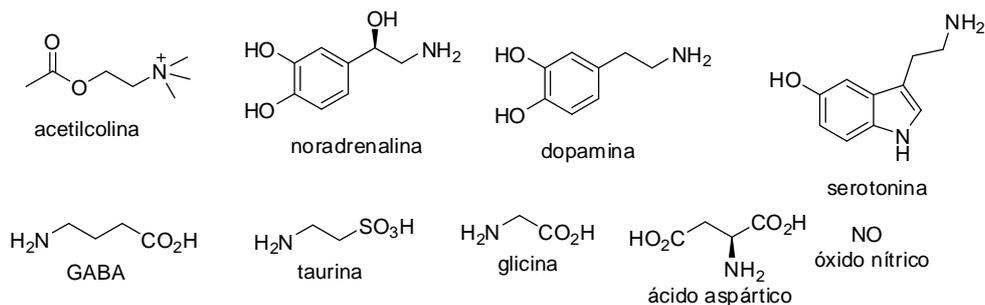
La bioquímica de las sinapsis representa la obtención, funcionamiento y reciclaje de los neurotransmisores. Todos los neurotransmisores presentan:

- 1) biosíntesis propia dentro de las neuronas presinápticas. Los precursores suelen ser aminoácidos esenciales o componentes fundamentales para el funcionamiento celular.
- 2) Sistema de almacenamiento en vesículas
- 3) Mecanismos específicos de liberación
- 4) Receptores pre- y postsinápticos
- 5) Mecanismos específicos de recaptación
- 6) Rutas metabólicas de degradación que permite la vuelta al estado de estimulación inicial

Por otra parte, es corriente que un mismo neurotransmisor muestre afinidad por distintos subtipos de receptores, lo que dará lugar a respuestas bioquímicas y fisiológicas diferentes en cada caso.

Dado su papel fisiológico, los neurotransmisores son los candidatos más idóneos para la modulación de los procesos bioquímicos en la sinapsis. De este modo, se han diseñado compuestos capaces de mimetizar su acción (agonistas) así como bloqueadores de los mismos (antagonistas), lo que en ocasiones puede utilizarse con fines terapéuticos. No obstante, el aspecto más interesante del diseño de fármacos relacionados con los neurotransmisores es el orientado hacia la obtención de compuestos selectivos, tanto agonistas como antagonistas, sobre alguno de los distintos subtipos de receptores, lo que comporta un incuestionable potencial terapéutico para este tipo de compuestos.

Tanto estructural como químicamente, los neurotransmisores gozan de algunas peculiaridades que, desde un punto de vista evolutivo, los han hecho especialmente indicados para la finalidad que desempeñan. Así, suelen ser moléculas simples cuya biosíntesis requiere pocas etapas. Por otra parte, presentan una elevada flexibilidad conformacional, lo que permite la interacción con distintos subtipos de receptores a través de distintas conformaciones de escasa diferencia energética. En la actualidad, cada vez son más numerosas las biomoléculas o ligandos endógenos para los que se reconocen las funciones propias de un neurotransmisor. Uno de los descubrimientos más recientes en este sentido es el del óxido nítrico (NO) identificado a principios de los años noventa como un neurotransmisor a nivel central y periférico.



Dentro del sistema nervioso autónomo distinguimos dos ramas, que muestran diferencias anatómicas, fisiológicas y bioquímicas. La diferencia entre el simpático y el parasimpático está en los mediadores químicos involucrados. En el primero es la noradrenalina (NA) mientras en el segundo es la acetilcolina (ACh). La mayoría de nuestros órganos internos y vísceras están inervadas con fibras de cada sistema casi siempre con efectos contrapuestos. De este modo, en condiciones fisiológicas, el tono visceral será la suma de ambos efectos.

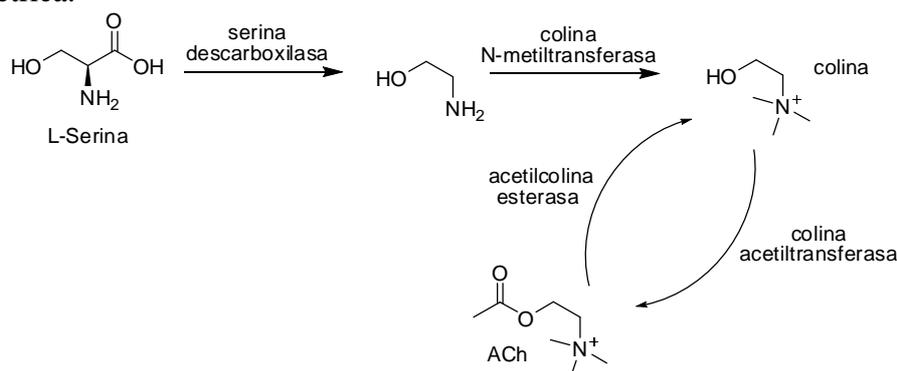
Aunque el carácter excitador o inhibitor para un órgano concreto puede deberse a uno u otro sistema, de modo bastante general, la descarga adrenérgica (estimulación del sistema simpático) conduce a un estado de alerta y de preparación para la lucha o la huida, caracterizado por taquicardia, hipertensión, midriasis e hiperglucemia como respuestas más características. Por otra parte, la descarga colinérgica (estimulación del sistema parasimpático) conduce a efectos contrarios, con predominio de las funciones vegetativas, como braquicardia, miosis, aumento del peristaltismo, aumento de las secreciones y vasodilatación periférica entre otras.

## 2. Sinapsis colinérgica

La biosíntesis de la acetilcolina (ACh) se lleva a cabo por la transferencia de un grupo acetilo del acetilCoA a la colina, proceso catalizado por la enzima colina acetiltransferasa. La colina procede del amino ácido L-serina por descarboxilación y metilación del átomo de nitrógeno.

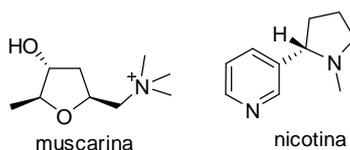
La acetilcolina sintetizada se almacena en vesículas presinápticas. Cuando llega el impulso nervioso origina la entrada de calcio y consecuente aproximación de las vesículas a la membrana y liberación del neurotransmisor. Cada vesícula contiene

50.000 moléculas y se liberan varios cientos de vesículas aumentando la potencia de la señal eléctrica.



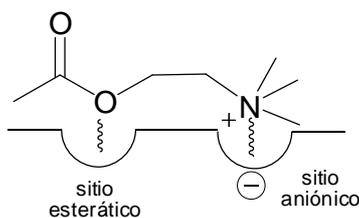
La acetilcolina liberada se une a los receptores específicos desencadenando las respuestas fisiológicas. La ACh se recicla mediante proceso de recaptación y procesos metabólicos por hidrólisis del éster mediado por la acetilcolina esterasa.

Los receptores de la acetilcolina se dividen en receptores muscarínicos y nicotínicos debido a la capacidad de estos dos alcaloides de interactuar con estos receptores.

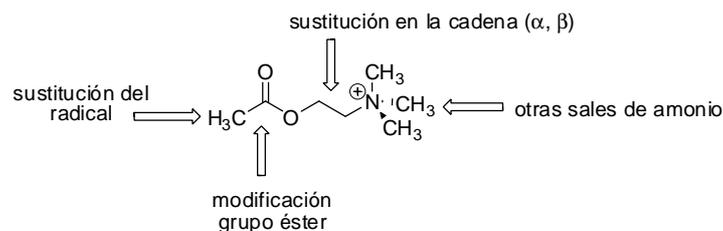


Ambos alcaloides fueron los primeros en mostrar una interacción selectiva sobre los receptores de la acetilcolina pero no tienen utilidad terapéutica debido a los importantes efectos secundarios.

Los receptores muscarínicos tienen una configuración en el centro activo que reconoce la función éster y un bolsillo aniónico a una distancia de dos átomos de carbono. Este modelo describe una interacción iónica entre la carga positiva del nitrógeno cuaternario y una carga negativa aniónica en el receptor. Este modelo también supone un enlace de hidrógeno entre el éster de la acetilcolina y un grupo hidroxilo en el receptor.

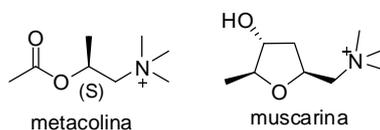


A la vista de las limitaciones en la modificación de la estructura de la acetilcolina como agente muscarínico, se llevó a cabo un estudio de relación estructura-actividad.

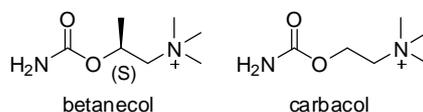


Las modificaciones en la sal de amonio a dado lugar a pérdida de actividad (en el caso de aminas primarias o secundarias) o actividad antagonista (aminas terciarias voluminosas). Cambio de heteroátomo a S, Se o As produjo bajas actividades.

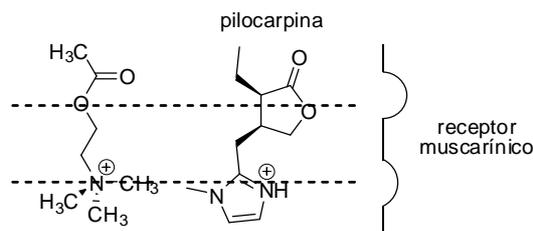
La modificación en el puente etilénico en cuanto a longitud disminuye la actividad como se ha visto en la descripción del receptor. La introducción de un grupo metilo en posición  $\alpha$  al amonio conduce a un análogo con selectividad sobre receptores nicotínicos pero de escasa actividad terapéutica. Sin embargo, un grupo metilo en posición  $\beta$ , si produce un análogo (metacolina) con marcada actividad y con mayor resistencia a la hidrólisis. La actividad es mayor para el isómero S que para el R.



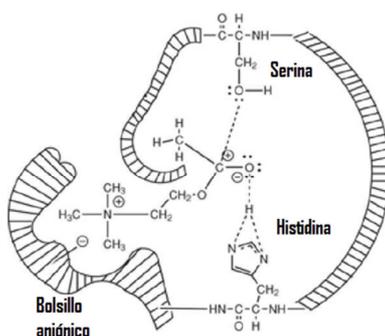
La modificación en el grupo aciloxi por grupos como amida, tioésteres, éteres, tioéter, cetona ha dado lugar a análogos carentes de actividad. Introducir un carbamato en esta posición aumenta la resistencia a la hidrólisis debido a efectos electrónicos en el carbamato.



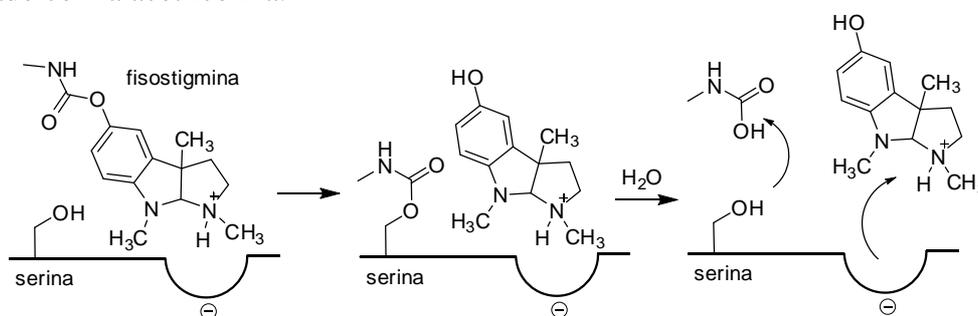
Otro muscarínicos derivados de otro modelo es la pilocarpina, un alcaloide aislado de las hojas del Pilocarpo Jaborandi. Su actividad colinérgica se explica en base a su similitud funcional con la acetilcolina.



Una alternativa para aumentar la estimulación colinérgica consiste en la inhibición de la enzima acetilcolinesterasa. De este modo puede aumentarse la concentración de acetilcolina en los receptores postsinápticos. El mecanismo de hidrólisis es el usual para la mayoría de esterasas. Se postula la participación de un resto de serina como especie nucleófila y uno de histidina como base capaz de aumentar el carácter nucleófilo del resto de serina como del agua necesaria para la regeneración del centro activo que resulta acetilado temporalmente.



Los inhibidores de la acetilcolinesterasa no produce una acción directa sobre los receptores por lo que se dice que este mecanismo es indirecto. El primer inhibidor conocido fue la fisostigmina, alcaloide responsable de la toxicidad del haba del Calabar (*Physostigma venenosum*). Este compuesto da a lugar a una inhibición reversible con la formación de un intermedio carbamato cuya hidrólisis es más lenta que la del acetato formado con la acetilcolina.



Mecanismo de inhibición de la acetilcolina esterasa

La consecuencia química que se deriva de esta reacción es que la velocidad de regeneración de la enzima carbamoylado es mucho menor que cuando está acetilado (alrededor de  $4 \times 10^7$  veces).

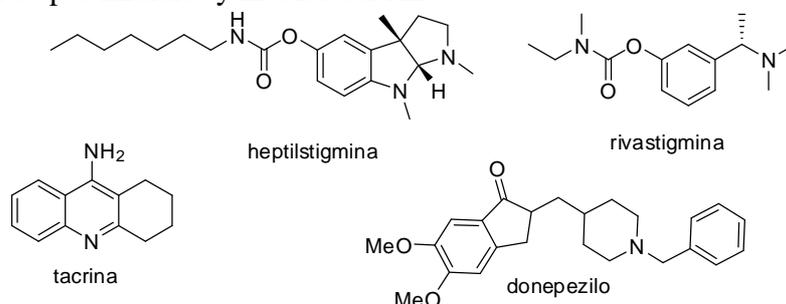
A partir de la fisostigmina se han diseñado análogos simplificados con objeto de reducir efectos secundarios del alcaloide. Entre los fármacos de interés se encuentra el bromuro de neostigmina y el bromuro de piridotigmina, empleados principalmente en el tratamiento de la *miastenia* (enfermedad caracterizada por una deficiencia de la acetilcolina en la motora del músculo esquelético).

El carbaril es otro inhibidor reversible de la enzima acetilcolinesterasa, estructuralmente relacionado con la fisostigmina que se utiliza extensamente como insecticida y antiparasitario de animales domésticos.



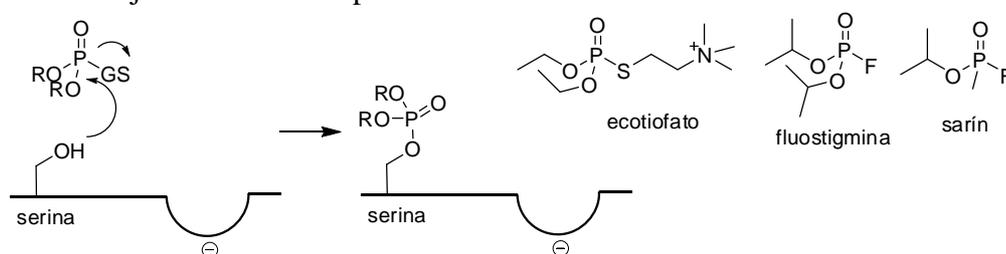
Los derivados de fisostigmina al tener carga positiva no traspasan la barrera que protege el SNC. Se han desarrollado otros inhibidores que si pueden acceder al SNC con utilidad en el tratamiento del Alzheimer (AD). Esta enfermedad se caracteriza por una disfunción neuronal que provoca una reducción en los niveles de ciertos

neurotransmisores como acetilcolina, serotonina, norepinefrina, dopamina y glutamato. Es conocido que los pacientes de Alzheimer presentan atrofia en el motor primario, en el córtex sensorial y en el cerebelo. Hay una disrupción en la innervación colinérgica en estas áreas del cerebro junto con una menor presencia de la colina acetiltransferasa. Hay varios inhibidores diseñados para el tratamiento del AD: tacrina, donepezilo, rivastigmina y galantamina. Todos ellos tienen efectos secundarios pero presentan beneficios en etapas iniciales y medias del AD.



La tacrina y el donepezilo su modo de acción se basa en la inhibición alostérica de la acetilcolinesterasa en el sistema nervioso central. La tacrina presenta efectos tóxicos asociados a su relación estructural con las aminoacridinas y a la consiguiente intercalación entre los pares de bases de ADN.

Cuando la inhibición de la enzima acetilcolinesterasa tiene lugar por fosforilación del centro activo, la reactivación del mismo puede ser tan lenta que, en la práctica, se trate de una inhibición irreversible dada la elevada fortaleza del enlace oxígeno-fósforo formado. Así, ciertos derivados organofosforados pueden dar lugar a la fosforilación del resto de serina presente en el centro activo de la enzima a través de un mecanismo semejante al indicado para los carbamatos.

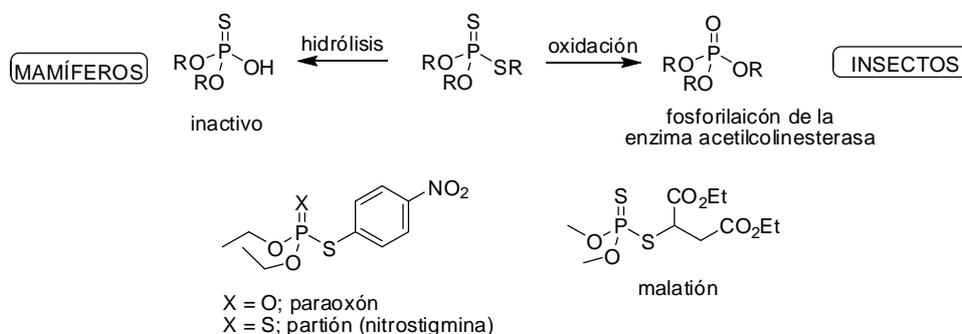


Mecanismo de inhibición irreversible de fosfatos

Estos compuestos organofosforados tienen utilidad como insecticidas con capacidad de actuar como inhibidores irreversibles de la enzima acetilcolinesterasa. Se caracterizan por poseer un buen grupo saliente (GS), generalmente un grupo fenóxido o *p*-nitrofenóxido, lo que aumenta su reactividad frente a nucleófilos. Algunos compuestos de este tipo, tales como la fluostigmina o el sarín, se desarrollaron como gases de combate durante la Segunda Guerra Mundial, aunque nunca se usaron con fines bélicos. Entre los compuestos con utilidad terapéutica destacaremos el ecotiofato, utilizado en el tratamiento del glaucoma por vía tópica.

La mayor parte de los organofosforados encuentran aplicación como insecticidas. En su forma como tiofosfatos son compuestos muy lipófilos lo que les confiere unas buenas propiedades de absorción. Tal es el caso de los tiofosfatos paratión

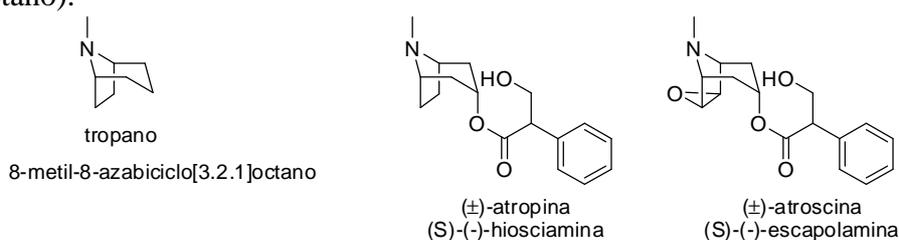
(nitrostigmina) y malatión. Para que tengan efecto deben ser oxidados metabólicamente a los correspondientes fosfatos, que son los verdaderos agentes fosforilantes y responsables de la toxicidad de estos compuestos. Este proceso metabólico es mucho más rápido en los insectos que en los mamíferos, por lo que la toxicidad en estos es relativamente escasa. La ruta metabólica mayoritaria en los mamíferos es la hidrólisis a un tiofosfato monoácido que se excreta en la orina.



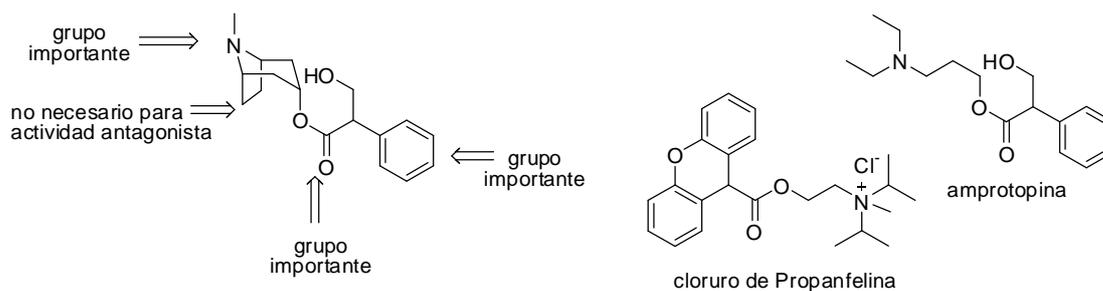
Los fármacos que interaccionan con los receptores muscarínicos responden al perfil característico del antagonismo reversible competitivo ya que muestran elevada afinidad por los receptores muscarínicos pero su actividad intrínseca es nula. Al impedir la unión de la acetilcolina sobre sus receptores, su aplicación terapéutica se basa en aprovechar las consecuencias derivadas del bloqueo del sistema parasimpático.

Estos antagonistas se emplean como antiespasmódicos (reducción del tono vagal), en medicación preanestésica (reducción de secreciones gástricas), en oftalmología (dan lugar a midriasis, útil en el examen del fondo de ojo), en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (acción anticolinérgica a nivel del SNC) y en el tratamiento de la bradicardia.

Los primeros antagonistas muscarínicos conocidos fueron los alcaloides atropina y atroscina, formas racémicas de la hiosciamina y escopolamina, respectivamente. Estos alcaloides se aíslan a partir de ciertas especies vegetales de la familia de las solanáceas. Estructuralmente, presentan en común el núcleo del tropano (8-metil-8-azabicyclo [3.2.1]octano).

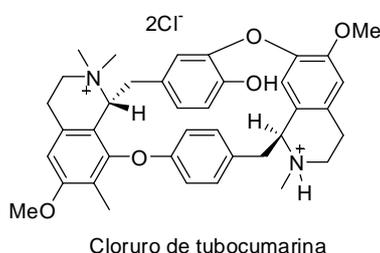


La atropina se obtiene de las hojas de la belladona (*Atropa belladonna*). Se aísla en forma racémica, aunque el producto natural no lo es. Debido a la elevada acidez y a la facilidad de racemización del protón de la posición benzoato, la hiosciamina (forma natural) se obtiene en forma de mezcla racémica (atropina) tras el proceso de extracción. A modo de curiosidad, las hojas de belladona fueron muy apreciadas por las mujeres en la antigüedad como cosmético (de ahí el nombre de belladona) por la dilatación ocular asociada a su actividad anticolinérgica. Un amplio número de análogos de atropina fueron sintetizados para investigar la relación estructura-actividad. Se obtuvieron los siguientes resultados:



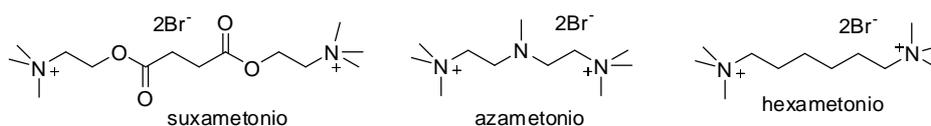
Una gran variedad de antagonistas han sido desarrollados como fármacos con selectividad para órganos específicos.

El primer compuesto conocido con actividad antagonista sobre los receptores nicotínicos de la unión neuromuscular fue el cloruro de tubocumarina, principio activo contenido en el *curare*, extracto de la planta *Chondodendron tomentosum*, utilizada por los indios amazónicos por sus propiedades paralizantes.



La elucidación estructural de la tubocurarina requirió un considerable esfuerzo, y no fue hasta treinta años después de su aislamiento que se pudo determinar la estructura correcta. La estructura química principal estriba en la situación de los dos centros amónicos a una distancia de 1,4 nm (distancia nicotínica, o curarizante en las uniones neuromusculares) que permite un anclaje óptimo en el receptor nicotínico.

El diseño de sales dobles de amonio que incorporan la distancia nicotínica ha conducido al desarrollo de bloqueantes de los receptores nicotínicos de la unión neuromuscular.

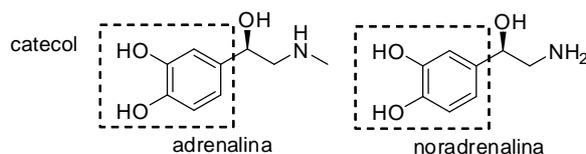


Desde un punto de vista terapéutico, estos compuestos se utilizaron como antihipertensores. Sin embargo, su uso ha ido decreciendo paulatinamente debido a la gran cantidad de efectos secundarios que presentaban como consecuencia del bloqueo simultáneo de todo el sistema nervioso vegetativo.

### 3. Sinapsis adrenérgica

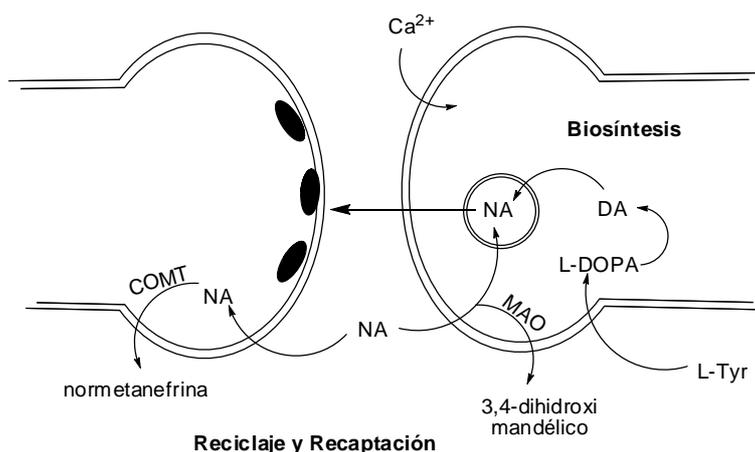
La noradrenalina es el neurotransmisor que se libera en la unión entre la fibra postganglionar del sistema simpático y el órgano efector. Estrechamente relacionada con ésta se encuentra la adrenalina, hormona que se biosintetiza en la médula adrenal y que, como es característico en las hormonas, se libera a la circulación sanguínea.

Químicamente, tanto la adrenalina como la noradrenalina pertenecen a la familia de las catecolaminas por contener en su estructura el núcleo del catecol.

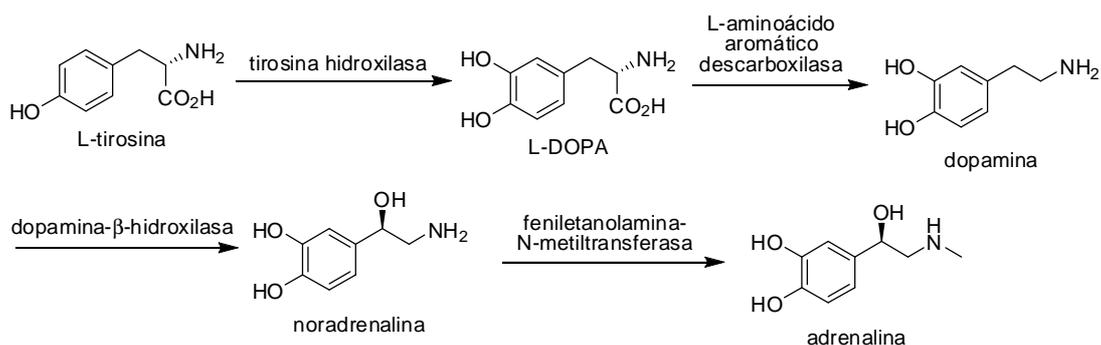


Desde un punto de vista fisiológico la estimulación del sistema simpático predispone al organismo para situaciones de lucha y de alerta. Aunque los efectos fisiológicos son múltiples aquéllos sobre los que más directamente ha incidido el desarrollo de fármacos con capacidad para modular las acciones de la noradrenalina son la hipertensión, la midriasis, la taquicardia, la broncodilatación y algunos de sus efectos metabólicos, como la lipólisis y su implicación en la obesidad.

El desarrollo de fármacos adrenérgicos ha sido posible gracias al conocimiento de los procesos bioquímicos relacionados con la noradrenalina, es decir, los relacionados con su biosíntesis, almacenamiento, liberación, recaptación, metabolismo y especialmente con la interacción con receptores específicos.



La biosíntesis de noradrenalina tiene lugar en la terminación de la neurona adrenérgica, en las proximidades de la sinapsis. La primera etapa, determinante del proceso, está catalizada por la enzima tirosina hidroxilasa y conduce a la L-DOPA. Esta reacción está controlada por la concentración del producto final de la secuencia biosintética. La descarboxilación de la L-DOPA a dopamina está catalizada por la L-aminoácido-aromático descarboxilasa. La dopamina formada se transforma a noradrenalina por acción de la enzima dopamina- $\beta$ -hidroxilasa. Esta enzima introduce de forma estereoespecífica un grupo hidroxilo sobre la posición bencílica con configuración R. En la biosíntesis de la adrenalina en la médula adrenal tiene lugar la metilación del átomo de nitrógeno en un proceso catalizado por la enzima feniletanolamina-*N*-metil transferasa.



En situación de reposo, la noradrenalina se encuentra almacenada en vesículas cuando llega el impulso promueve la entrada masiva de  $\text{Ca}^{2+}$  al interior de la neurona al tiempo que se libera el neurotransmisor hacia la sinapsis mediante un proceso de exocitosis.

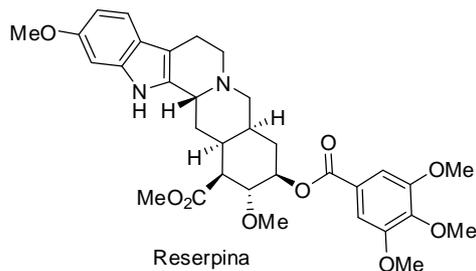
Aunque, en principio, la inhibición de cualquiera de las cuatro enzimas que intervienen en la biosíntesis de la noradrenalina podría ser un blanco adecuado para el desarrollo de inhibidores selectivos, solamente se ha alcanzado un cierto éxito en la inhibición de dos de ellos, la tirosina-hidroxilasa y la L-aminoácido-aromático descarboxilasa. De las restantes enzimas, aunque se conocen compuestos con marcado carácter inhibitor ninguna de ellas ha alcanzado un uso que permita considerarlo como algo más que una herramienta bioquímica en estudios de investigación básica.

La tirosina hidroxilasa es la enzima sobre el que resultaría, a priori, más eficaz el diseño de inhibidores por ser a ese nivel donde se regula la biosíntesis de noradrenalina. Sin embargo, solamente la metirosa ((S)- $\alpha$ -metiltirosina), un inhibidor competitivo de la enzima, ha alcanzado cierta utilidad terapéutica, aunque tan sólo en el control de las crisis hipertensivas ocasionadas por el exceso de noradrenalina asociado al **feocromocitoma**, una tumoración de la médula adrenal que ocasiona una hiperactividad de la misma y la producción masivas de catecolaminas por parte de la glándula.



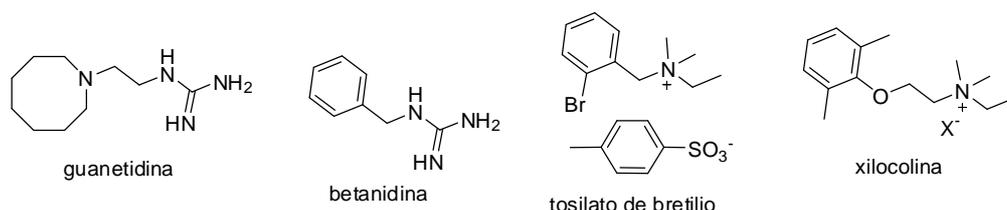
En cuanto a la inhibición de la enzima L-aminoácido aromático descarboxilasa, la  $\alpha$ -metildopa se emplea en el tratamiento de la hipertensión esencial.

En la medicina popular hindú ya eran conocidos los efectos sedantes y antihipertensores de los extractos de las raíces de la *Rauwolfia serpentina*. Alrededor de 1950 se aisló y caracterizó la reserpina como uno de los principios activos responsables de la actividad de la droga.



Aunque prácticamente no se utiliza en la actualidad como antihipertensivo, la reserpina fue uno de los primeros fármacos introducidos en Occidente con dicha finalidad. La reserpina debe su acción al vaciamiento de los depósitos de ciertas aminas biógenas (especialmente noradrenalina y serotonina) por inhibición de los mecanismos de transporte activo responsables de su acumulación en las vesículas de almacenamiento. Puesto que la reserpina puede atravesar la barrera hematoencefálica, el modo de acción indicado permite explicar sus efectos sedantes.

Los inhibidores de la liberación de noradrenalina se conocen con el nombre de bloqueadores de neuronales. Dan a lugar a la inhibición de la liberación del neurotransmisor tras la llegada del impulso nervioso. Estructuralmente contienen sales de amonio o guanidinas.

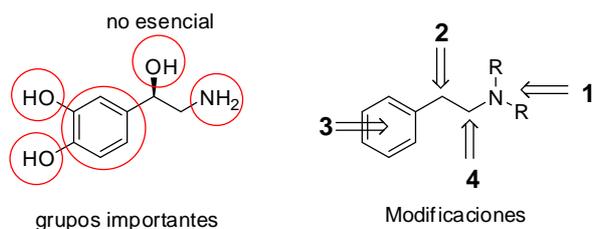


Debido a su naturaleza altamente polar no atraviesan la barrera hematoencefálica y tienen utilidad en el sistema nervioso periférico pero han dejado de tener utilidad debido a sus efectos secundarios.

La reinstauración de la sinapsis adrenérgica a su estado inicial tras la acción del neurotransmisor sobre los receptores postsinápticos se debe, fundamentalmente, a los procesos de recaptación hacia la neurona presináptica que supone la gran mayoría de la noradrenalina liberada. Una vez en el interior de la fibra preganglionar, una parte vuelve a las vesículas de almacenamiento mientras que otra parte es metabolizada por la MAO mitocondrial (monoaminoxidasa) y la aldehído deshidrogenasa a ácido 3,4-dihidroxi mandélico. A nivel postsináptico, se conoce un mecanismo de recaptación semejante, aunque menos eficaz. Parte de la noradrenalina recaptada es metabolizada por la COMT (catecol O-metil transferasa) a normetanefrina. Ambos metabolitos son susceptibles de metabolismo posterior en las plaquetas y en el hígado.

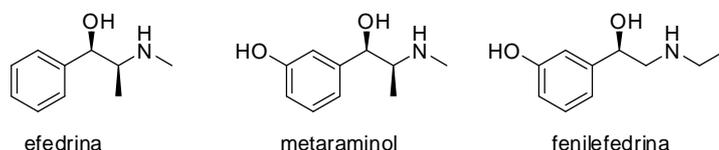
La actividad adrenérgica indirecta está ligada a ciertos compuestos estructuralmente relacionados con la noradrenalina que se caracterizan por competir con esta en los procesos de recaptación, almacenamiento y metabolismo. Dado que la mayoría de estos compuestos tienen una actividad intrínseca escasa o nula sobre los receptores adrenérgicos postsinápticos, su acción adrenérgica es consecuencia del aumento de la concentración de noradrenalina en la sinapsis. No obstante, los compuestos con actividad intrínseca apreciable se consideran adrenérgicos de acción mixta, ya que combinan el efecto indirecto con el directo.

Los estudios SAR para la noradrenalina mostraron los grupos importantes de enlace centrados en la amina y la estructura de catecol. Estructuralmente, estos compuestos presentan el esqueleto de feniletilamina que es compatible con distintos patrones de sustitución. En general, la acción indirecta está asociada a:



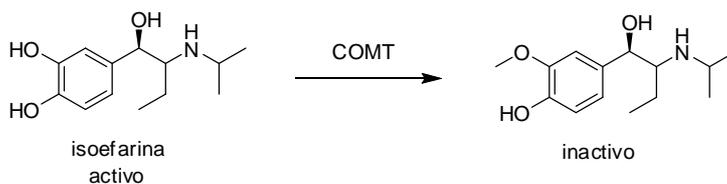
- Sustitución sobre el átomo de nitrógeno con grupos alquilo (metilo, isopropilo o *terc*-butilo).
- Incorporación del átomo de nitrógeno en un sistema heterocíclico como, por ejemplo, el prolintano.
- Mono o disustitución en posición  $\alpha$  respecto al átomo de nitrógeno.
- Ciclación sobre el átomo de nitrógeno para dar sistemas heterocíclicos como, por ejemplo, el metilfenidato.
- Ausencia de grupo hidroxilo en posición bencílica. Si hay un átomo de oxígeno en esa posición, suele estar formando parte de un sistema heterocíclico que incluye al átomo de nitrógeno como, por ejemplo, la fenmetrezina.
- Ausencia de sustituyentes en el anillo aromático, o bien reemplaza miento del mismo por un sistema cicloalifático, como en el caso de la propilhexedrina.

En todos los casos los compuestos resultantes, dada su mayor lipofilia respecto a los adrenérgicos directos, pueden atravesar la barrera hematoencefálica y dar lugar a efectos centrales. Dichos efectos se caracterizan por una acción estimulante general, acompañada de multitud de efectos secundarios, de entre los que destaca la anorexia. El alcaloide efedrina, así como el metaraminol y la fenilefedrina constituyen ejemplo de compuestos de acción adrenérgica mixta.

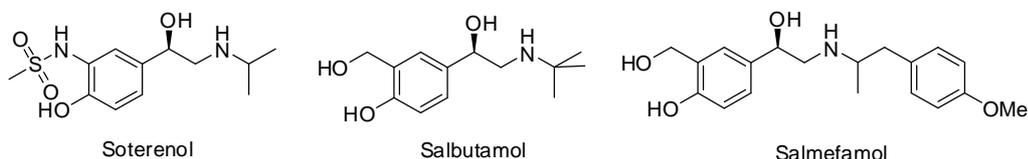


La adrenalina es un agonista de todo el sistema adrenérgico y es usado frecuentemente en situaciones de emergencia en paradas cardíacas, reacciones anafilácticas y como anestésico local para constreñir los vasos sanguíneos y prolongar la actividad de los anestésicos. Sin embargo es preferible usar un agonista selectivo para los distintos receptores adrenérgicos.

Los agonistas adrenérgicos más usados hoy en día son los agonistas de los receptores  $\beta_2$ . Estos pueden ser usados como relajantes del músculo liso pero son comunes en el tratamiento del asma.

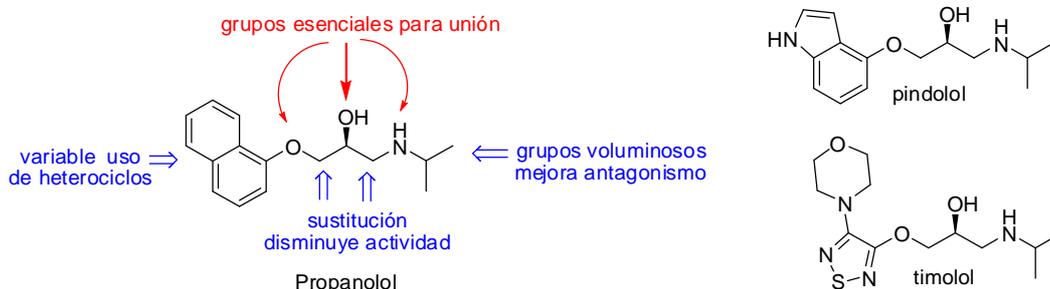


Entre estos agonista está la isofarina con selectividad sobre los receptores  $\beta_2$ . Sin embargo, como la adrenalina, es rápidamente metabolizada por la COMT. Para evitar esto se han introducido modificaciones en el anillo de catecol. La introducción de un grupo sulfoamida o hidroximetileno mejora su biodisponibilidad. En concreto salbutamol tiene efecto antiasmático durante 4h, siendo el isómero R 68 veces más activo que el enantiómero S.

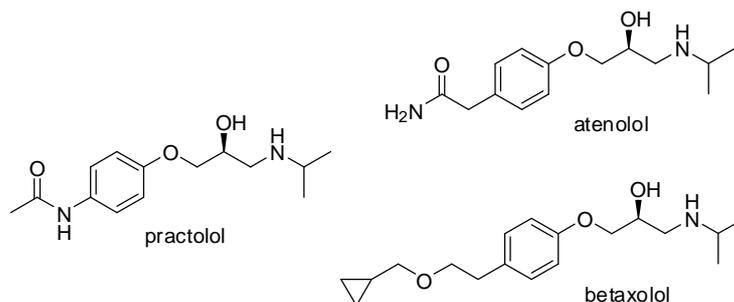


La ventaja estructural del grupo hidroximetilo también se tiene en cuenta en otro fármaco, el salfefamol donde los sustituyentes *N*-arilquílicos se introducen para aumentar la interacción polar. Este fármaco es 1.5 más activo que el salbutamol y tiene una duración de 6h.

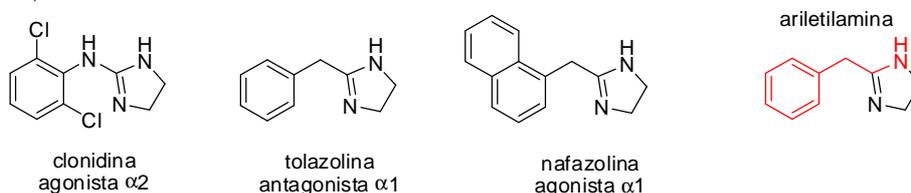
El uso de los antagonistas está limitado al tratamiento de la hipertensión y control urinario. Los más útiles son los bloqueadores  $\beta$  basados en una estructura base de ariloxipropanolamina. En estas estructuras el carácter agonista se elimina con la introducción de un nuevo anillo fusionado con el benceno buscando nuevas interacciones hidrofóbicas. El propranolol es un ejemplo de estructura ariloxipropanolamina.



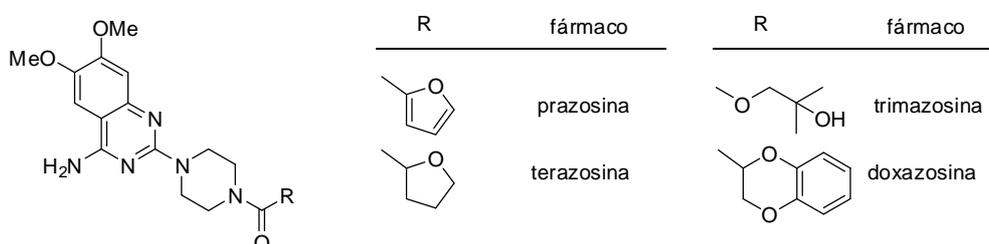
Hacia 1970 se describió la síntesis de una nueva familia de ariloxipropanolaminas cardioselcivas cuyo prototipo es el practolol. Estructuralmente, se caracterizan por presentar un sustituyente en posición para del sistema aromático. Aunque la selectividad  $\beta_1$  no parece depender de la naturaleza electrónica de dicho sustituyente, si es importante la capacidad del mismo para adoptar una conformación extendida de tipo transoide. Una evidencia de ello es la ausencia de selectividad del análogo del practolol resultante de la incorporación del grupo acetamido en un ciclo adicional.



Aunque estructuralmente relacionados entre sí, los derivados que contienen la estructura de 2-imidazolina presentan una amplia diversidad de efectos adrenérgicos, entre los que destacan el agonismo  $\alpha_1$  (utilidad como vasoconstrictores periféricos generalmente en tópicos usados como descongestionados nasales y colirios), el agonismo  $\alpha_2$ , a nivel central (antihipertensivos de acción central) y el antagonismo  $\alpha_1$  (vasodilatadores periféricos).



La prazosina, uno de los primeros antagonistas  $\alpha_1$  introducidos en terapéutica como antihipertensivo, es el representante más característico de esta familia de compuestos. Entre los derivados de la 4-amino-6,7-dimetoxiquinazolina desarrollados a partir de la prazosina se encuentran la terazosina, la doxazosina y la trimazosina, entre otros.



Las diferencias más notables entre ellas se encuentran en el cambio de las propiedades farmacocinéticas derivadas de la distinta naturaleza del sustituyente sobre uno de los átomos de nitrógeno del núcleo de la piperazina. Así, el cambio de furano (prazosina) por tetrahidrofurano (terazosina) o benzodioxano (doxazosina), conduce a fármacos con una mayor vida media plasmática que permiten la administración de una sola dosis diaria.

*Bibliografía utilizada*

- 1) Principles of Medicinal Chemistry, D. A. Williams, T. L. Lemke, Ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2002. ISBN: 0-683-30737-1.
- 2) Introducción a la Química Terapéutica, A. Delgado Cirilo, C. Minguillón Llombart, J. Joglar Tamargo, Ed. Díaz de Santos, 2004. ISBN: 84-7978-601-9.
- 3) Introducción a la Síntesis de Fármacos, A. Delgado, C. Minguillón, J. Joglar, Ed. Síntesis, 2002. ISBN: 84-9756-029-9.
- 4) An introduction to Medicinal Chemistry, G. L. Patrick, Ed. Oxford, 2001. ISBN: 0-19-850533-7.