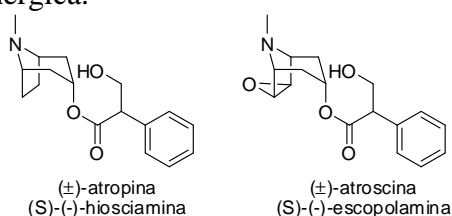


Diseño y Síntesis de Compuestos Orgánicos Bioactivos

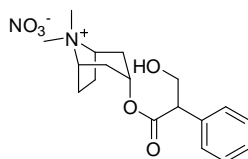
Tema 7.- Fármacos que actúan sobre Receptores de Membrana

Cuestiones y Problemas

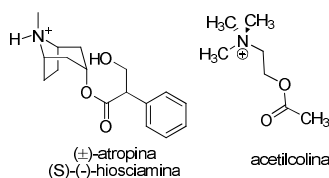
1.- La *atropa belladonna*, es una de las plantas más tóxicas que se conocen en el hemisferio oeste. La ingestión de una sola hoja puede ser letal. Los síntomas de intoxicación por belladona incluyen dilatación de pupilas, visión borrosa, taquicardia, pérdida del equilibrio, dolor de cabeza, sequedad de boca y garganta, dificultad para hablar, confusión, alucinaciones, delirio y convulsiones. La toxicidad se debe a la presencia de alcaloides tropanos como la *hiosciamina* y la *escopolamina* que presentan una fuerte acción anticolinérgica.



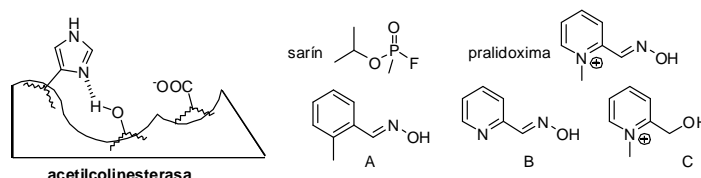
¿Qué significa que la atropina es anticolinérgica? ¿A qué es debido que la atropina presente esta actividad? ¿Qué sustancia podría tomarse como antídoto al envenenamiento por belladona? La atropina ha sido usada como fármaco para el alivio sintomático de varios trastornos gastrointestinales, incluyendo espasmos, úlceras pépticas, el síndrome del intestino irritable, pancreatitis, cólicos y cistitis. El nitrato de *N*-metil-atropina también se usa reducir la motilidad gástrica y además no presenta actividad alucinógena. ¿Por qué es más seguro utilizar la *N*-metil-atropina que la atropina?



Respuesta: la atropina es anticolinérgica porque tiene un efecto contrario a la acetilcolina. En este caso es un antagonista de los receptores muscarínicos de la sinapsis colinérgica. Esta actividad se debe a la presencia de los grupos necesarios para su reconocimiento en el centro activo del receptor: grupo éster y un nitrógeno cuaternario. Se puede usar como antídoto los alcaloides fisostigmina o muscarina. La atropina si puede atravesar la barrera hematoencefálica e interactuar con el sistema nervioso central. La presencia de una carga positiva de un amonio cuaternario disminuye la lipofilia del fármaco disminuyendo la facilidad para atravesar la barrera hematoencefálica. De esa manera se reduce los efectos secundarios resultantes de la interacción con el sistema nervioso central.



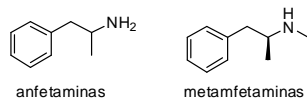
2.- El centro activo de la enzima acetilcolinesterasa puede representarse según el siguiente esquema:



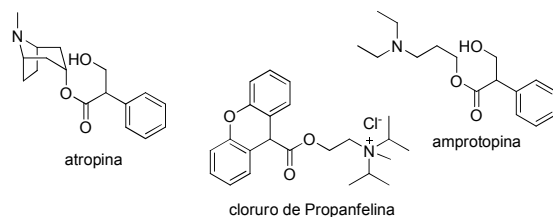
a) ¿Qué efectos tiene sobre esta enzima el gas nervioso *sarin*? ¿Qué tipo de interacción *sarin*-proteína se da? b) *Pralidoxima* se utiliza como antídoto contra el envenenamiento por gas *sarin* debido a la facilidad del oxígeno de la función oxima para unirse al grupo fosfato. Proponer un mecanismo de acción de la *pralidoxima* sobre un paciente intoxicado por gas *sarin*. c) Atendiendo al diseño del fármaco, indicar si las moléculas A, B, C tendrían mayor o menor efecto reactivador de la enzima acetilcolinesterasa que la *pralidoxima*. Justificar la respuesta.

Respuesta: a) el gas *sarin* es un inhibidor suicida de la acetilcolinaesterasa; b) la *pralidoxima* actúa sobre el residuo de serina funcionalizado a través del ataque del oxígeno de la función oxima sobre el fosforo, liberando así el centro activo de la enzima. El fármaco A tendría un menor efecto que la *pralidoxima* por carecer de carga positiva necesaria para el anclaje al centro activo del fármaco. El compuesto B sería también menos potente ya que de nuevo carece de carga positiva. La piridina es poco básica y el equilibrio de protonación en medio fisiológico está poco desplazado hacia la forma con carga. La molécula C si tiene carga pero el oxígeno es menos nucleófilo que en el caso de la oxima por lo que es de esperar una menor actividad.

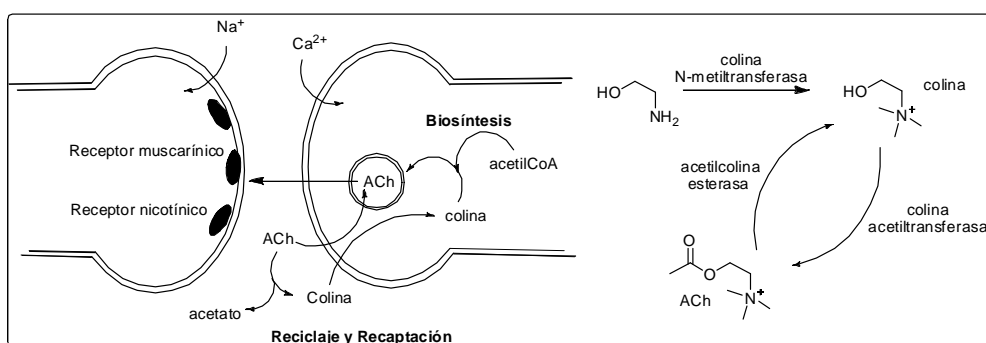
3.- Los siguientes compuestos orgánicos tienen actividad terapéutica. ¿Qué tipo de fármacos son? Proponer un análisis retrosintéticos así como una ruta sintética para estos compuestos.



4.- La *amprotropina* y el *cloruro de propanfelina* se consideran análogos de la atropina. a) Determinar el proceso seguido para la optimización del prototipo desde la atropina hasta el cloruro de propanfelina. b) Dibujar un esquema del centro activo del receptor muscarínico si el cloruro de propanfelina presenta una afinidad superior a la acetilcolina y comparar la interacción enzima-fármaco con la correspondiente con acetilcolina y *amprotropina*.

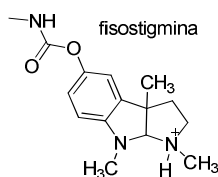


5.- A la vista del siguiente esquema de la sinapsis colinérgica, ¿cuáles podrían ser las dianas biológicas para un fármaco? Para cada diana biológica, indica qué tipo de fármaco sería así como su efecto sobre la sinapsis colinérgica (y por tanto en el organismo humano). Poner un ejemplo de fármaco.

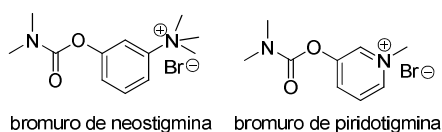


Respuesta: las dianas biológicas pueden ser las enzimas responsables de la biosíntesis de acetilcolina, procesos de almacenamiento, liberación, recaptación y metabolismo, así como los receptores muscarínicos y nicotínicos. Las principales dianas son los receptores muscarínicos y nicotínicos y la enzima acetilcolina esterasa.

6.- La fisostigmina es un alcaloide obtenido del haba de calabar, fruto de la *physostigma venenosum*. Una intoxicación por fisostigmina provoca una crisis colinérgica (asfisia, convulsiones, asistolia, etc.) e incluso la muerte. Determinar el farmacóforo del compuesto bioactivo y explicar cuál es el efecto que tiene sobre la sinapsis colinérgica.



Los fármacos bromuro de neostigmina y bromuro de piridostigmina son análogos de la fisostigmina, empleados principalmente en el tratamiento de la miastenia (enfermedad caracterizada por una deficiencia de la acetilcolina en la motora del músculo esquelético). ¿Qué tipo de actividad colinérgica presentan? Describir el proceso de optimización de estos fármacos a partir de fisostigmina. ¿Cuál es la diferencia entre estos productos y su repercusión en su actividad terapéutica?



7.- La atropina puede encontrarse en viales autoinyectables como método de defensa ante armas químicas (principalmente de tipo nervioso como gas sarín), formando parte, actualmente, del equipamiento de militares estadounidenses en Irak, para evitar o reducir las bajas en caso de ataque con armas de destrucción masiva. A veces está combinada con pralidoxima. ¿Cuál es el efecto de la atropina? ¿Por qué puede utilizarse como antídoto contra envenenamientos por organofosforados?

