

joaquín maría campos rosa
m. encarnación camacho quesada

química farmacéutica ii

Granada
2013

© joaquín maría campos rosa.
m. encarnación camacho quesada.
© uniVersidad de Granada.
química farmacéutica ii.
isBn: 978-84-338-5490-2. (obra completa)
isBn: 978-84-338-5491-9. (vol. i)
isBn: 978-84-338-5543-5 (vol. ii)
depósito legal: Gr./145-2013.
edita: editorial universidad de Granada.
campus universitario de cartuja. Granada.
fotocomposición: tadiGra, s. L. Granada.
diseño de cubierta: josemaría medina alvea.
imprime: Gráficas La madraza. albolote. Granada.

Printed in Spain

Impreso en España

cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra sólo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. diríjase a **cedro** (centro español de derechos reprográficos —www.cedro.org), si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra.

La Ciencia no es más que un refinamiento del pensamiento cotidiano

La Ciencia es una tentativa para lograr que la caótica diversidad de nuestras experiencias sensoriales corresponda a un sistema de pensamiento lógicamente ordenado

albert einstein (1879-1955)

próLoGo

La química farmacéutica

Los avances que se han producido en los últimos años en el campo de la Bioquímica y de la Biología molecular, de la síntesis orgánica, de las técnicas de separación y de análisis instrumental, especialmente hPLC, RMN, IR y cristalografía de rayos X, así como el espectacular desarrollo de la informática y de la robótica, han contribuido a variar enormemente el proceso de aproximación al desarrollo de nuevos fármacos por parte de la industria farmacéutica y los centros dedicados a la investigación en este campo. Esto hace pensar que los fármacos del futuro, probablemente, no se parecerán mucho a los que se utilizaban en el pasado, pero lo que es completamente seguro es que se habrán desarrollado sobre bases más sólidas de conocimiento, fundamentadas cada vez menos en la serendipia y más en los trastornos bioquímicos producidos por la enfermedad, en el diseño racional de prototipos y en la biotecnología.

El contenido de la enseñanza de la química farmacéutica I (QFI) se dividió en tres secciones o bloques temáticos que reciben las siguientes denominaciones (ver el libro “química farmacéutica I”):

1. introducción
2. desarrollo y diseño de fármacos
3. descriptiva de fármacos

A continuación estudiaremos un segundo bloque que consta de otros diez temas [incluidos en la asignatura química farmacéutica II (QFII)], en el que se hace un estudio sistemático de los distintos fármacos en función del sistema sobre el que actúan. En el capítulo de receptores, ya se describió en la QFI de forma general, su localización (a nivel de membrana, intracelulares y nucleares) de tal modo que ahora se comentarán los fármacos en función de la interferencia que provoquen en el transporte iónico, cambios de permeabilidad o alteraciones de la estructura de la

membrana, y aquellos cuyo mecanismo sea consecuencia de su unión a receptores de membrana o intracelulares, lo que motiva una transducción de señales a través de segundos mensajeros. además, en estos temas se estudiará la síntesis química de las estructuras empleadas como prototipos de las diferentes familias de fármacos así como de aquellos fármacos de un gran interés terapéutico y/o químico.

se inicia el estudio de los neurotransmisores mas clásicos, la acetilcolina y la noradrenalina. así, el transmisor químico en todos los ganglios, unión neuromotora y las terminaciones postganglionares del parasimpático es la acetilcolina, mientras que la noradrenalina lo es tan sólo en las terminaciones simpáticas postganglionares. el estudio de la acetilcolina se aborda en el tema 1, en donde se describen fármacos agonistas sobre los receptores muscarínicos y fármacos antagonistas sobre los receptores muscarínico y nicotínico respectivamente. se hace un planteamiento de la respuesta muscarínica, con el estudio de los agonistas colinérgicos o parasimpaticomiméticos. se establece la distinción entre los agonistas directos e indirectos, inhibidores de la acetilcolinesterasa, con grandes implicaciones militares y económicas, por utilizarse como plaguicidas.

se describe el receptor nicotínico, que regula el canal no selectivo de ciertos cationes (na^+ , K^+ , ca^{2+}), lo que permite una despolarización durante la transmisión nerviosa. a continuación se hace un breve estudio de los agonistas, que no tienen relevancia terapéutica, para pasar a describir sus antagonistas como bloqueantes de la unión neuromuscular. se termina el tema describiendo los antimuscarínicos, tanto con estructura tropánica natural como derivados sintéticos, con utilidad mi-driática, espasmolítica y antiulcerosa.

seguidamente se estudia el sistema adrenérgico al que se dedica el tema 2. en éste, se estudian las distintas etapas del ciclo del neurotransmisor (biosíntesis, almacenamiento, liberación, asociación a receptores presinápticos que regulan la biosíntesis y la liberación, recaptación y metabolismo). a continuación se describen fármacos que pueden actuar a niveles no receptoriales, como los falsos neurotransmisores, bloqueantes adrenérgicos, inhibidores enzimáticos, inhibidores de la recaptación y agonistas adrenérgicos indirectos, tales como los alcaloides de la *Ephedra*, anfetaminas y compuestos relacionados. a continuación, se hace el estudio de los fármacos adrenérgicos a nivel receptorial, estableciendo la división de receptores según ahlquist y describiendo las distintas respuestas fisiológicas. se hace un profundo análisis, tanto de los agonistas como antagonistas, marcando los aspectos estructurales que dan selectividad receptorial y esteroespecificidad, con grandes aplicaciones terapéuticas como broncodilatadores, antihipertensivos y descongestivos nasales.

el estudio de la dopamina se realiza en el tema 3 donde se describen los receptores centrales (d_1 y d_2) y periféricos, se comentan los distintos conformeros del neurotransmisor y se hace un balance de la terapia agonista, sobre todo como antiparkinsonianos, y la antagonista como neurolépticos. se comentan los derivados fenotiazínicos y otros sistemas tricíclicos, las butirofenonas y derivados, las benzamidas y los derivados de los alcaloides del cornezuelo del centeno. se lleva

a cabo también un estudio de fármacos con acción antiparkinsoniana pero cuyo mecanismo de acción consiste en modular la biosíntesis, liberación y metabolismo de la dopamina.

en el tema 4 se describe la serotonina o 5-hidroxitriptamina (5-ht) y sus receptores pasando seguidamente a describir una serie de fármacos con acción antidepresiva cuyo mecanismo de acción consiste en inhibir la recaptación o bien la metabolización de la serotonina. también se aborda un estudio de agonistas y antagonistas muy dispersos estructuralmente y, en ocasiones, también vinculados a los receptores dopaminérgicos que tienen aplicación farmacológica como ansiolíticos, antidepresivos, anoréxicos, antimigraña y antieméticos. se estudian los derivados del ácido lisérgico y otros compuestos ergolínicos, cuyos rasgos estructurales están vinculados como antagonistas d_2 y 5-ht_{1d}. dentro de los antagonistas 5-ht₂ y 5-ht₃ tienen gran utilidad los derivados indólicos (tipo ondasetrón), muy utilizados como antieméticos en pacientes bajo tratamiento radioterápico.

en el tema 5 se exponen los aminoácidos inhibitorios (aminoácidos neutros: GaBa, glicina y taurina) y excitadores (aminoácidos ácidos: ácido glutámico y aspártico) del sistema nervioso central. al estudiar el receptor GaBa en esta unidad, como regulador del canal iónico de cloruros, se analizan las relaciones estructura-actividad de las benzodiazepinas por su importancia como fármacos ansiolíticos.

el tema 6 se dedica al estudio de los analgésicos de tipo narcótico, desarrollando el concepto de agonistas endógenos (encefalinas y endorfinas) y los tipos de receptores opiáceos (μ , δ , κ y σ). a partir de la descripción de los alcaloides del opio, empleados como analgésicos narcóticos y antitusígenos, tratamos de los aspectos estereoquímicos de la morfina y los derivados que conservan el sistema pentacíclico, con actividad agonista y antagonista. a continuación, mediante la técnica de la variación estructural disyuntiva, se describen los derivados semisintéticos, indicando las relaciones estructura-actividad de los mismos y marcando sus aspectos estereoquímicos. por último se establecen las relaciones estructura-actividad con los péptidos endógenos.

con el tema 7 se inicia el estudio de la histamina. se trata de un mensajero químico ampliamente distribuido y que desempeña un papel importante en determinados procesos de comunicación intracelular. en este tema se describe el ciclo biológico de la histamina y se abordan los aspectos estructurales de la misma. también se describen los distintos receptores para, a continuación, mencionar la selectividad de los agonistas y, lo que es más importante desde un punto de vista farmacológico, la descripción de los distintos antagonistas h_1 y h_2 se comienza por los procesos de variación estructural realizados para mejorar la acción y evitar los efectos secundarios tales como la sedación. en la segunda parte de este tema se aborda el estudio sistemático de un ejemplo clásico de desarrollo racional de un fármaco, como es el de la cimetidina.

muchos agentes farmacodinámicos clínicamente útiles actúan por inhibición de enzimas del propio organismo implicadas en la biosíntesis o degradación metabólica de sustancias endógenas que realizan funciones importantes. comentaremos

en el tema 8 algunos ejemplos de fármacos útiles en terapéutica, entre los que se encuentran los inhibidores de anhidrasa carbónica. en la segunda parte de este tema se abordará el estudio de los mediadores peptídicos, iniciándolo con el sistema renina-angiotensina y la importancia de la inhibición de la enzima convertidora de angiotensina (eca) para el diseño de fármacos antihipertensivos. se describe cómo a partir del teprótido, nonapéptido encontrado en el veneno de la víbora *Bothrops jararaca*, y tomando como modelo la metalo-proteasa carboxipeptidasa, se llegó al captopril y luego se extendió a dos grandes familias: carboxialcanoil y mercaptoalcanoil-aminoácidos.

el tema 9 describe los diferentes metabolitos del ácido araquidónico para pasar a continuación a desarrollar prostaglandinas y análogos que tengan utilidad terapéutica. seguidamente se describen antagonistas del enzima ciclooxigenasa de gran utilidad terapéutica como fármacos antalgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios no esteroídicos (aine). se describen los distintos prototipos (derivados del ácido salicílico, *p*-aminofenol, *N*-arilntranílicos, arilacético o propiónico, etc.) empleados como fármacos antalgésicos, antipiréticos. se discute la selectividad de acción sobre la isoenzima ciclooxigenasa-2 (cox-2) como fuente de antiinflamatorios con menor incidencia de efectos secundarios.

en el tema 10 se considerarán algunas familias de fármacos cuyo modo de acción consiste en la modulación de ciertos canales iónicos que, a diferencia de los considerados hasta ahora, no están regulados por ligandos específicos sino por diferencias de potencial; es decir, la llegada de un impulso nervioso (cambio en el potencial de membrana) es capaz de regular la apertura o el cierre de un canal iónico. estos canales reciben el nombre genérico de *canales dependientes de potencial* y, en general, dan lugar a cambios en el potencial de membrana más rápidos que los originados mediante la activación de los canales iónicos dependientes de un ligando. Los anestésicos locales son compuestos que disminuyen la excitabilidad de las células como resultado del bloqueo de los canales de sodio dependientes de potencial. por otra parte, desde un punto de vista terapéutico, el diseño de *bloqueadores* de los canales de calcio ha adquirido importancia por su utilidad como fármacos *antiarrítmicos*, en la regulación del ritmo de la contracción cardíaca, *hipotensores*, por su capacidad para relajar el músculo cardíaco y la fibra lisa de los vasos sanguíneos y *antianginosos*, por su capacidad para contrarrestar la isquemia coronaria asociada a la angina de pecho. aunque se conoce desde hace tiempo el papel de los canales de potasio en la transmisión del potencial de membrana y en los procesos de excitabilidad celular, el diseño de fármacos selectivos a este nivel es un campo relativamente poco explorado, en parte como consecuencia de la escasez de ligandos que puedan permitir un estudio de la electrofisiología de los canales. el tema finaliza con el estudio de los inhibidores de atpasa h⁺/K⁺ como fármacos antiúlceras, entre los que destaca el omeprazol.

puesto que la qf se dedica al estudio del diseño, síntesis y análisis de fármacos, este último aspecto se describe a lo largo de algunos de los temas descriptivos, sin que se haya dedicado uno o varios capítulos a su estudio específico. así, en

el tema 1 se tratan los métodos de reconocimiento estructural de ésteres, y en el tema 5 la química y los mecanismos de ensayos rápidos para drogas de abuso, sus precursores químicos, con la identificación específica del diazepam y de otras benzodiazepinas, y de los barbitúricos. en el tema 6, dentro de los métodos de reconocimiento estructural, se identifica a la morfina, codeína, heroína, metadona y anfetamina/metanfetamina.

BiBLioGrafía fundamentaL

1. Graham L. patrick. an introduction to medicinal chemistry. editorial oxford university press. fourth edition. oxford, 2009.
2. avendaño. introducción a la química farmacéutica. editorial interamericana-mcGraw-hill. (2ª edición) madrid 2001.
3. foye's principles of medicinal chemistry. editores thomas L. Lemke, david a. Williams, Victoria f. roche, s. William Zito. Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins. seventh edition. philadelfia, 2013.
4. antonio delgado, cristina minguillón Llombart y jesús joglar tamargo. introducción a la química terapéutica. editorial díaz de santos. (2ª edición) Barcelona 2003.
5. t. nogrady. medicinal chemistry. a Biochemical approach. editorial oxford university press. oxford 1988.
6. joaquín m. campos rosa y m. encarnación camacho quesada. química farmacéutica i. editorial universidad de Granada. Granada 2013.

BiBLioGrafía compLementaria

1. d. Lednicer. organic chemistry of drug synthesis. Vols. 1-6. editorial Wiley. new York 1977-1999.
2. m. encarnación camacho quesada y joaquín m. campos rosa. química fina farmacéutica. editorial universidad de Granada. Granada 2007.
3. jie jack Li, douglas s. johnson, drago r. sliskovic, Bruce d. roth. conterporary drug synthesis. editorial Wiley-interscience. hoboken, new Yersey 2004.
4. K. c. nicolaou, t. montagnon. molecules that changed the world. Wiley-Vch, Weinheim 2008.
5. e. j. corey, Barbara czakó, László Kürti. molecules and medicine. Wiley, hoboken, new Yersey 2007.

aGradecimientos

en primer lugar a la dra. maría isabel cabrera García, directora de la editorial universidad de Granada (euG) por la paciencia que ha tenido con nosotros así como por su apoyo y ánimo para seguir adelante.

a la profesora titular del departamento de química farmacéutica y orgánica, dra. ana conejo García por algunos de las figuras y sugerencias sobre el tema 7.

a la dra. maría eugenia García rubiño que leyó todo el libro, detectó numerosos errores e hizo valiosas sugerencias y comentarios.

a d^a Liliana ramírez, licenciada en Bellas artes, que dibujó dos de las figuras del tema 1.

no obstante, la versión final de la obra es responsabilidad de los autores. anticipadamente, pedimos disculpas a los lectores por los errores y omisiones que pudieran existir y esperamos su generosa ayuda para subsanarlos en el futuro.

Joaquín M. Campos Rosa
M. Encarnación Camacho Quesada

tema 1 acetiLcoLina

oBjetiVos

- introducir al alumno en el concepto de neurotransmisor.
- profundizar en el concepto de grupo farmacóforo a través de las interacciones entre acetilcolina y sus receptores.
- conocimiento de los fármacos más importantes que actúan a este nivel y de sus correlaciones estructura-actividad.
- iniciación al estudio de la inhibición enzimática ejemplificada con el enzima acetilcolinesterasa y su importancia en ciertas patologías.

transmisión nerViosa a traVés de La sinapsis

La misión fisiológica de los mediadores químicos de la transmisión nerviosa o neurotransmisores es la transmisión del impulso nervioso, tanto voluntario como autónomo o vegetativo, de una célula a la siguiente.

La transmisión nerviosa puede propagarse a lo largo del axón de una célula nerviosa sin el concurso de más compuestos químicos que los que constituyen el flujo de entrada y salida de iones que da lugar a una onda de despolarización. sin embargo, cuando ésta alcanza el extremo del axón (generalmente muy ramificado en dendritas), la membrana celular representa una barrera insalvable para el intercambio iónico con la célula siguiente. debe existir, por tanto, algún mecanismo que permita provocar selectivamente la despolarización de la siguiente célula. de forma general, este mecanismo fisiológico consta de las siguientes etapas: con la llegada del impulso al extremo del axón, se produce la liberación de un compuesto químico capaz de biosintetizarse en la célula nerviosa y que se hallaba almacenado en el interior de la misma. este compuesto, llamado neurotransmisor, se difunde a través del pequeño espacio que separa el extremo del axón de la siguiente célula,

llamado sinapsis o hendidura sináptica. cuando alcanza la superficie de la célula postsináptica, se une a receptores específicos cuya ocupación por el neurotransmisor provoca un cambio bioquímico al otro lado de la membrana, que lleva en último término a la despolarización de la célula (si ésta es nerviosa), a su contracción (muscular), o a la liberación de hormonas u otros productos (glandular). una vez ha ejercido su acción, el neurotransmisor debe ser retirado de la zona sináptica para que ésta recupere su excitabilidad, para lo que existen procesos de metabolismo enzimático del mismo o de recuperación (recaptación) hacia la terminación nerviosa presináptica (**Fig. 1.1**).

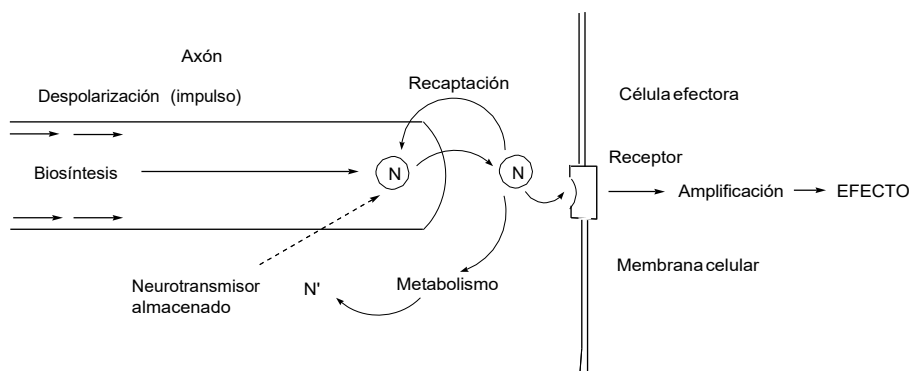


Fig. 1.1. procesos en los que intervienen los neurotransmisores, una vez que ha tenido lugar la transmisión nerviosa.

un transmisor químico debe cumplir tres condiciones:

1. La sustancia debe liberarse en la terminación presináptica previo estímulo (el neurotransmisor puede sintetizarse en el centro activo o transportarse hasta allí).
2. La sustancia aplicada exógenamente debe tener un efecto de estimulación nerviosa sobre la terminación postsináptica idéntico al producido por excitación sináptica.
3. La sustancia debe eliminarse o inactivarse en el lugar de la acción, y los antagonistas específicos deben bloquear su acción sináptica.

se han identificado como transmisores químicos, aminácidos (ácido aspártico, GaBa, glicina, taurina y ácido glutámico), sales de amonio o aminas (acetilcolina, dopamina, norepinefrina, tiramina, epinefrina, histamina y serotonina) y otras sustancias como prostaglandinas, y monofosfato de adenosina cíclico.

todos los procesos mencionados (biosíntesis, liberación, unión al receptor, metabolización y recaptación) son susceptibles de ser mimetizados o bloqueados

por compuestos externos al organismo que, de este modo, producirán importantes efectos farmacológicos al imitar al neurotransmisor o interrumpir la transmisión nerviosa. como es lógico, desde el punto de vista de la variación estructural, los propios transmisores (n, en la **Fig. 1.1**) serán moléculas de gran interés, útiles como prototipos o cabezas de serie de fármacos sintéticos que regulen, es decir, bloqueen o imiten su acción en alguno de los puntos indicados.

sistema nerVioso coLinérGico: receptores muscarínicos Y nicotínicos

se denominan nervios colinérgicos a aquellos cuya transmisión sináptica está mediada por la acetilcolina. por extensión, se denominan fármacos colinérgicos a los que pueden mimetizar a la acetilcolina o sustituirla en sus receptores específicos. fisiológicamente, los impulsos colinérgicos tienden a la regulación de procesos vitales, tales como circulación, respiración, peristalsis, secreciones, vejiga urinaria, dilatación pupilar, etc. Las sinapsis en que interviene la acetilcolina son las más abundantes del organismo.

en el cuerpo se transmite la información por medio del sistema nervioso (sn). sus partes principales comprenden el cerebro y la médula espinal, además del sn periférico constituido por los nervios y los ganglios. un ganglio es una agrupación de cuerpos celulares de neuronas. por otra parte, el sistema nervioso autónomo (llamado también vegetativo) inerva a casi todos los tejidos del cuerpo, a excepción de la musculatura esquelética. consta de nervios, ganglios y plexos (red nerviosa) y ayuda al control de las llamadas funciones vegetativas, tales como la presión arterial, la motilidad, las secreciones gastrointestinales, la temperatura del cuerpo, eliminación de la orina y otras funciones corporales.

Los impulsos autónomos se transmiten por el cuerpo a través de los sistemas simpático y parasimpático, las dos ramas del sistema nervioso autónomo (sna).

el sistema simpático tiende a descargar de forma generalizada o en masa; entra en actividad durante las crisis emotivas o en caso de necesidad y prepara al organismo para la lucha o la huida. dicha descarga simpaticoadrenal (interviene también la médula suprarrenal con secreción de adrenalina) produce taquicardia, hipertensión arterial, midriasis (apertura de la pupila) e hiperglucemia (**Fig 1.2**).



Fig. 1.2. estimulación del sistema nervioso simpático debido al miedo que prepara al organismo para la lucha o la huida: incrementa la velocidad del corazón, dilata los bronquios, dilata las pupilas, produce la constricción de los vasos sanguíneos periféricos con la consecuencia física de la palidez, etc.

por el contrario el sistema parasimpático descarga en forma localizada e interviene en las funciones de conservación y restauración; produce retardo de la frecuencia cardíaca, protege a la retina de la luz (miosis) y estimula las funciones gastrointestinales (**Fig. 1.3**).



Fig. 1.3. en el estado relajado el sistema nervioso parasimpático disminuye la velocidad de bombeo del corazón e incrementa la actividad del tracto gastrointestinal.

está demostrado que la acetilcolina es el mediador en las sinapsis entre los nervios eferentes y la musculatura voluntaria (músculo esquelético), así como en los ganglios del snc (tanto simpático como parasimpático) y en la terminación de las neuronas eferentes (postganglionares) del sistema nervioso autónomo parasimpático (Fig 1.4).

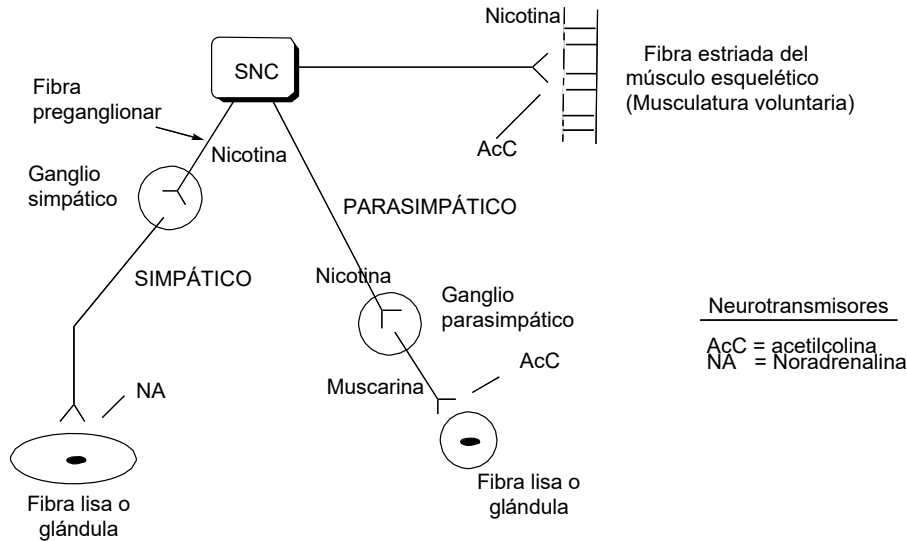
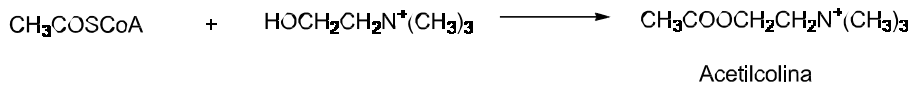


Fig 1.4. sistema simpático y parasimpático, y lugares de acción de los neurotransmisores, nicotina y muscarina.

La acetilcolina se biosintetiza en la célula nerviosa por acetilación de la colina (un constituyente de muchos fosfolípidos, como las lecitinas) (Esquema 1.1):



Esquema 1.1. Biosíntesis de la acetilcolina (acc).

el neurotransmisor se almacena en la terminación nerviosa y se libera a la llegada del impulso. una vez liberado, alcanza sus receptores específicos, en los que se postula que origina un cambio conformacional que conduce a la apertura de un canal iónico, que dejará pasar un rápido flujo de iones sodio a favor del gradiente (es decir, de fuera a dentro).

una vez que ha ejercido su acción, la acc se inactiva rápidamente por hidrólisis mediante el enzima acetilcolinesterasa, presente en las sinapsis colinérgicas (Esquema 1.2).



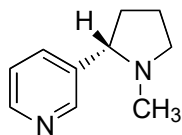
Esquema 1.2. hidrólisis de la acc mediante la acetilcolinesterasa.

una vez hidrolizada la acc, la colina activa un sistema de transporte con consumo de atp, destinado a su recaptación hacia la neurona presináptica, en donde será acetilada de nuevo.

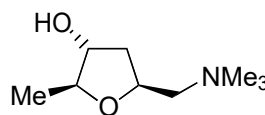
como es lógico, cualquiera de estos procesos es susceptible de modificación mediante fármacos apropiados; sin embargo, los mejor estudiados y más interesantes por su carácter específico son aquellos fármacos que puedan unirse a los receptores colinérgicos y a la acetilcolinesterasa.

no todos los receptores colinérgicos son iguales: así, el alcaloide del tabaco nicotina (**Fig. 1.5**) actúa únicamente como mimético de la acc en las uniones neuromusculares voluntarias y en los ganglios del sna (simpático y parasimpático). La respuesta nicotínica consiste en un aumento del tono muscular que puede llevar a convulsiones y a la muerte por asfixia.

en cambio, el alcaloide de la *Amanita muscaria*, muscarina (**Fig. 1.5**) actúa exclusivamente reemplazando a la acc en los receptores de las sinapsis postganglionares del sistema parasimpático (es decir, en el músculo liso y glándulas), originando las típicas acciones parasimpaticomiméticas: inhibición cardíaca, vasodilatación, contracción pupilar, aumento de secreciones, incremento de la peristalsis, etc. estos efectos se han llamado muscarínicos para distinguirlos de los nicotínicos; la acc presenta ambos a la vez.



Nicotina



L-(+)-Muscarina

Fig. 1.5. nicotina y muscarina.

fármacos aGonistas directos

La acc, en la práctica, resulta ser un agente terapéutico ineficaz: es inactivo por vía oral y muy poco por la parenteral (efectuado por vía distinta de la digestiva o intestinal), debido a la existencia de esterases plasmáticas que hidrolizan rápidamente la agrupación de acetato. La única aplicación que ha

recibido es para la consecución de una miosis (contracción) breve, mediante uso tópico oftálmico.

Los colinérgicos son fármacos útiles en el tratamiento de la taquicardia (el estímulo colinérgico disminuye el ritmo del latido cardíaco), de la retención de orina (superan la atonía de la vejiga urinaria) y del glaucoma (la contracción de la pupila reduce la presión intraocular). Los únicos colinérgicos de acción directa útiles son aquellos que pueden resistir durante un cierto tiempo la hidrólisis enzimática, propiedad que puede alcanzarse mediante variación estructural de la propia acc.

modificaciones moLecuLares de La acc

a la vista de las limitaciones asociadas al uso de la acc se procedió a un extenso estudio de sus relaciones estructura-actividad:

Modificaciones en la sal de amonio: han conducido a resultados negativos en todos los casos. Los estudios de las reas (relaciones estructura-actividad) han demostrado que el grupo trimetilamonio es óptimo para la acción colinérgica y que sólo se conserva cuando uno de los grupos metilo se sustituye por otro etilo. al pasar del grupo trimetilamonio ($-n^+me_3$), presente en la acc al trietilamonio ($-n^+et_3$) en el correspondiente análogo, se produce una reducción de 2000 veces en la potencia; esta gran variación no se debe exclusivamente al aumento de la distancia entre el n^+ y el centro aniónico del receptor colinérgico, sino que el factor más importante parece ser el aumento del tamaño del ión, que conlleva un incremento de la constante dieléctrica entre ambas cargas (**Fig. 1.6**).

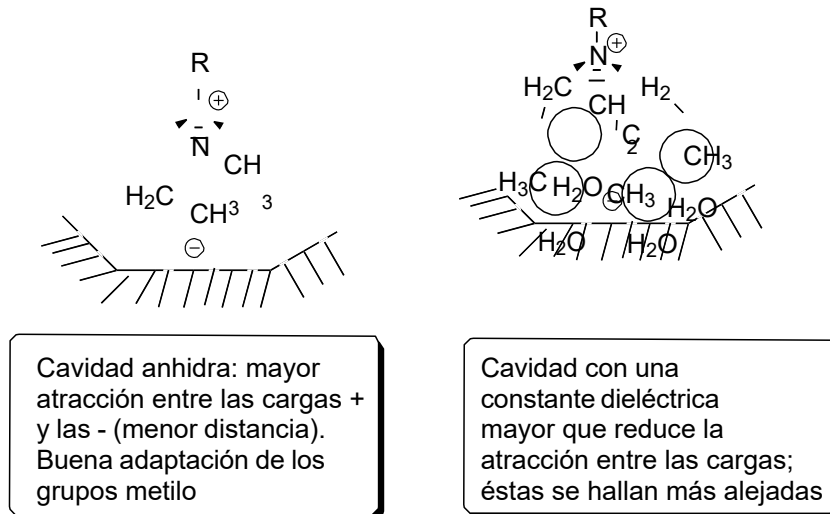


Fig. 1.6. explicación de la menor actividad del análogo de acc, cuando se sustituye el grupo trimetilamonio por el trietilamonio.

el óptimo de acción que presenta el grupo trimetilamonio parece indicar que hay un enlace hidrófobo o de van der Waals que crea un microambiente hueco, de baja constante dieléctrica; en cambio, cuando los grupos son mayores que el metilo, la cavidad se agranda, entran moléculas de agua en ella y aumenta mucho la constante dieléctrica, reduciéndose proporcionalmente la fuerza de atracción entre las cargas.

Modificaciones del puente etilénico: el aumento de longitud de la cadena (homólogos) ha dado lugar en todos los casos a compuestos inactivos (\uparrow cadena \equiv \downarrow potencia). sin embargo, la introducción de sustituyentes metilo sobre la cadena etilénica (ramificación) ha conducido a resultados interesantes (**Fig. 1.7**). ésta se puede llevar a cabo en dos posiciones y en ambos casos la molécula resultante es quiral.

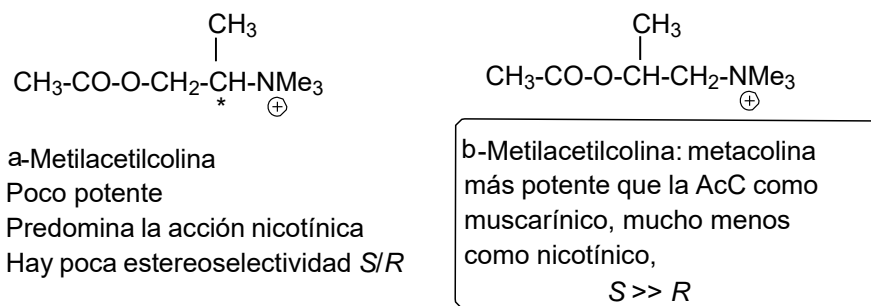


Fig. 1.7. a-metilacetilcolina y b-metilacetilcolina.

La mayor actividad de la metacolina con respecto al neurotransmisor natural se debe, fundamentalmente, a una reducción de la velocidad de hidrólisis por la acetilcolinesterasa, aproximadamente a la mitad: puede atribuirse a un efecto estérico del grupo metilo próximo a la función ester (**Fig. 1.8**).

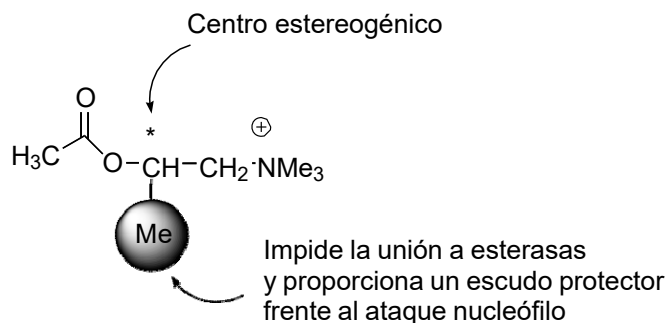


Fig. 1.8. metacolina.

es interesante señalar que, de los dos enantiómeros de la metacolina, la actividad muscarínica reside en el de configuración absoluta *S*, la misma que presenta la muscarina en el carbono 5. en consecuencia, la metacolina puede considerarse un análogo abierto de la muscarina (**Fig. 1.9**).

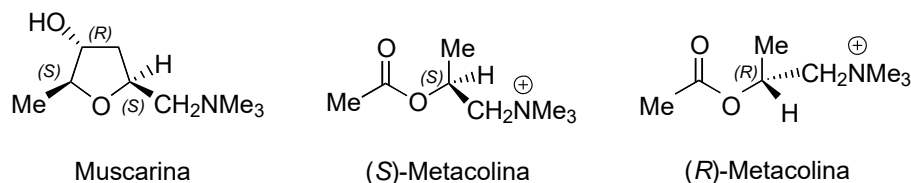


Fig. 1.9. comparación ente la muscarina y los enantiómeros (*R*)- y (*S*)- de la metacolina.

Modificaciones del grupo aciloxi: el cambio de la función ester por tioester, amida, cetona, éter o tioéter ha dado lugar a análogos desprovistos de actividad colinérgica. sin embargo, los intentos de reducir la velocidad de hidrólisis de la acc por variación de los efectos electrónicos alrededor del grupo carbonilo, han conducido a resultados interesantes. Veamos antes otro aspecto previo que nos ayudará a entender los efectos electrónicos (**Fig. 1.10**).

- *Participación de grupo vecino:*

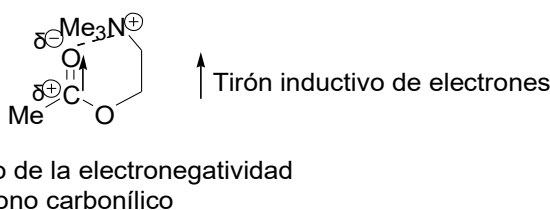


Fig. 1.10. participación de grupo vecino. La flecha indica la cesión electrónica del oxígeno, lo que da lugar a un aumento de la electrofilia del carbono carbonílico.

tal como se ha comentado previamente, la acc es muy propensa a la hidrólisis, y esto se puede explicar considerando una de las conformaciones que puede adoptar la molécula (**Fig. 1.10**). en esta conformación, el nitrógeno cargado positivamente interacciona con el oxígeno carbonílico y ejerce un efecto atrayente de electrones. para compensarlo, el átomo de oxígeno retira electrones, por medio de un efecto inductivo, del átomo de carbono vecino con lo que se consigue que sea electrónicamente deficiente y por lo tanto, más propenso al ataque nucleófilo. el agua es un nucleófilo débil pero, debido a que el carbono del grupo carbonílico es más electrófilo, la hidrólisis tiene lugar fácilmente. esta influencia del ión amonio se conoce como participación de grupo vecino.