

Libros de **Cátedra**

# Introducción a la Química Medicinal

Luciana Gavernet (coordinadora)

FACULTAD DE  
CIENCIAS EXACTAS

**e**  
exactas

**Eduulp**  
EDITORIAL DE LA UNLP



UNIVERSIDAD  
NACIONAL  
DE LA PLATA

# INTRODUCCIÓN A LA QUÍMICA MEDICINAL

Luciana Gavernet

(coordinadora)

Facultad de Ciencias Exactas



UNIVERSIDAD  
NACIONAL  
DE LA PLATA

  
**EduLP**  
EDITORIAL DE LA UNLP

Al Prof. Dr. Luis Bruno Blanch.

# Agradecimientos

Los autores de este libro queremos agradecer al Profesor Extraordinario Dr. Luis Bruno-Blanch por su contribución a la formación en Química Medicinal de los alumnos de la carrera de Farmacia de la Facultad de Ciencias Exactas (UNLP) durante ininterrumpidos 40 años dedicados a la docencia universitaria. Los continuos esfuerzos del Dr. Bruno-Blanch constituyen un aporte fundamental para el desarrollo de las Ciencias Químicas y Farmacéuticas tanto a nivel científico, como a nivel de formación de docentes-investigadores. Su devoción a la formación de recursos humanos se ha traducido, recientemente, en la creación del Laboratorio de Investigación y Desarrollo de Bioactivos (LIDeB) de la UNLP.

# Índice

|                      |   |
|----------------------|---|
| <b>Prólogo</b> _____ | 7 |
|----------------------|---|

*Luis E. Bruno Blanch*

|                           |   |
|---------------------------|---|
| <b>Introducción</b> _____ | 8 |
|---------------------------|---|

*Carolina L. Bellera, Mauricio E. Di Ianni y Luciana Gavernet*

## **Capítulo 1**

|   |    |
|---|----|
| Descubrimiento y desarrollo de fármacos _____ | 11 |
|---|----|

*Carolina L. Bellera y Mauricio E. Di Ianni*

## **Capítulo 2**

|                              |    |
|------------------------------|----|
| Origen de los fármacos _____ | 22 |
|------------------------------|----|

*Mauricio E. Di Ianni y Carolina L. Bellera*

## **Capítulo 3**

|                            |    |
|----------------------------|----|
| Síntesis de fármacos _____ | 34 |
|----------------------------|----|

*Laureano L. Sabatier, María L. Villalba y Luciana Gavernet*

## **Capítulo 4**

|                                |    |
|--------------------------------|----|
| Descriptores moleculares _____ | 57 |
|--------------------------------|----|

*Melisa E. Gantner*

## **Capítulo 5**

|   |    |
|---|----|
| Métodos indirectos. Búsqueda racional de fármacos _____ | 72 |
|---|----|

*Lucas N. Alberca y Alan Talevi*

## **Capítulo 6**

|  |    |
|--|----|
| Métodos directos. Búsqueda y diseño racional de fármacos _____ | 91 |
|--|----|

*Melisa E. Gantner, Pablo H. Palestro y Luciana Gavernet*

**Capítulo 7**

Profármacos \_\_\_\_\_ 112

*María L. Villalba y Melisa E. Gantner*

**Capítulo 8**

Evaluaciones preclínicas en el descubrimiento de fármacos \_\_\_\_\_ 123

*Andrea V. Enrique*

**Los autores** \_\_\_\_\_ 136

# INTRODUCCIÓN

## Química Medicinal, la importancia en la formación del profesional farmacéutico

*Carolina L. Bellera, Mauricio E. Di Ianni y Luciana Gavernet*

La **Química Medicinal** o **Química Farmacéutica** tiene como objetivo el estudio de los fármacos desde el punto de vista químico, así como de los principios básicos de su diseño. Rigurosamente, la IUPAC interpreta que la Química Medicinal comprende el descubrimiento, el desarrollo, la identificación e interpretación del modo de acción de los compuestos biológicamente activos a nivel molecular. Se pone especial énfasis en las drogas, pero los intereses de los químicos medicinales no solo se restringen a estas estructuras, sino que incluye compuestos bioactivos en general. Además, considera el estudio, la identificación y la síntesis de productos metabólicos de las drogas y compuestos relacionados. Esta disciplina posee profundas raíces en la química, con alcance hacia la biología, medicina y ciencias farmacéuticas. Por lo tanto, las áreas a abordar tienen características netamente interdisciplinarias, como la química orgánica, la fitoquímica, la farmacología, la toxicología, la biología molecular, la bioquímica, la química física, la informática y las matemáticas. Asimismo, incluye el estudio de drogas existentes, sus propiedades farmacológicas, la interpretación de sus mecanismos de acción, efectos tóxicos y las relaciones existentes entre la estructura química y la actividad biológica. Por lo tanto, la enseñanza de la Química Medicinal como asignatura de grado de la carrera de Farmacia resulta fundamental para el desarrollo del farmacéutico, a fin de proporcionarle las herramientas necesarias para su capacitación y actualización en las metodologías asociadas al descubrimiento de un nuevo compuesto bioactivo.

### Algunas definiciones importantes

Como consecuencia del elevado grado de interacción entre disciplinas que posee la Química Medicinal, es necesario definir un vocabulario específico para facilitar el estudio y la comprensión del contenido del libro. Para ello, el estudiante debe tener presente la terminología detallada a continuación.

**Ligando:** Sustancia capaz de desencadenar, potenciar, inhibir o modular una respuesta biológica tras unirse específica o inespecíficamente a una biomolécula (proteínas, lípidos o ácidos nucleicos).

**Blanco Molecular:** Biomolécula susceptible de interactuar con un ligando y experimentar cambios que encaucen una respuesta biológica determinada.

**Receptor:** Proteína susceptible de interactuar con un ligando y experimentar cambios que encaucen una respuesta biológica determinada.

**Droga:** Toda sustancia exógena biológicamente activa.

**Prodroga o profármaco:** Sustancia farmacológica que se administra en forma inactiva y que ejerce su efecto luego de ser metabolizado por el organismo.

**Principio Activo:** Sustancia química o mezcla de sustancias relacionadas, de origen natural o sintético que, poseyendo un efecto farmacológico específico, se emplea en medicina humana. También nos referimos a él como *fármaco*, *ingrediente activo* o *ingrediente farmacológicamente activo (IFA)*. Habitualmente el principio activo es aludido como “droga” aunque en las ciencias farmacéuticas preferimos la terminología previa.

**Medicamento:** Cuando se combinan el o los principios activos con ingredientes inactivos o excipientes siguiendo determinados procesos de manufactura dan lugar al medicamento. El conjunto de excipientes constituye el vehículo del principio activo, y no poseen actividad farmacológica intrínseca. Si bien los componentes del vehículo no presentan actividad farmacológica per se, su composición influye en el resultado del tratamiento farmacológico. Entre otras cosas, los excipientes son determinantes en los procesos de liberación, absorción, distribución, metabolismo y excreción (LADME) y por ende de la biodisponibilidad (conceptos estudiados en Biofarmacia), la aceptabilidad del tratamiento por parte del paciente y la estabilidad del principio activo en el vehículo. Diferentes tipos de excipientes se estudian en disciplinas como Farmacotecnia o Tecnología Farmacéutica.

**Especialidad Medicinal:** Todo medicamento, designado por un nombre convencional, sea o no una marca comercial de un laboratorio farmacéutico, o por el nombre genérico que corresponda a su composición y contenido, preparado y envasado uniformemente para su distribución y expendio, de composición cuantitativa definida declarada y verificable, de forma farmacéutica estable y acción terapéutica comprobable.

**Droga “Me Too”:** Fármacos estructuralmente muy similares a otros ya conocidos, únicamente diferenciados por variaciones menores en el perfil farmacológico.



**Compuestos Hits:** Moléculas que demuestren actividad satisfactoria frente al blanco molecular. Posteriormente, los hits son optimizados para mejorar su potencia y otras propiedades significativas a través de ciclos de optimización, para conducir a los denominados “Compuestos líderes”.

**Compuesto Líder (*Lead compound*):** Compuesto químico que manifiesta una actividad determinada NO superada por otros compuestos y cuyos cambios estructurales realizados hasta el momento no han mejorado su actividad ni disminuido su toxicidad.

**Modelado Molecular:** Término que engloba a todo método teórico y/o computacional usado para describir o imitar el comportamiento de moléculas.

**Docking:** Metodología computacional de modelado molecular para la exploración de los posibles modos de unión de un ligando a un determinado blanco molecular.

**Actividad biológica:** Todo efecto benéfico, terapéutico, adverso o tóxico de una determinada droga sobre la materia viva.

**Cribado Virtual (Tamizado Virtual o Screening Virtual):** Conjunto heterogéneo de metodologías computacionales que permiten explorar la representación digital de las entidades químicas almacenadas en grandes repositorios de estructuras con el propósito de seleccionar aquellas que se predicen con la actividad biológica buscada.

Luego de esta breve introducción, los invitamos a transitar las siguientes páginas del libro, donde se describirán las estrategias generales vinculadas al origen y descubrimiento de fármacos (Capítulos 1 y 2) y se detallarán metodologías para la síntesis química de dichos compuestos (Capítulo 3). Luego se explicarán las herramientas computacionales útiles para la búsqueda o el diseño racional de compuestos activos (Capítulos 4 a 6) y se enumerarán algunas estrategias de optimización de estructuras para mejorar la llegada de los fármacos al sitio de acción (Capítulo 7). Finalmente, se analizarán diferentes metodologías de evaluaciones biológicas a nivel preclínico utilizadas para el descubrimiento de fármacos (Capítulo 8).

Es nuestro deseo como docentes de la Cátedra de Química Medicinal que el contenido del libro de cátedra resulte no solo interesante para la formación general de futuros farmacéuticos sino también para clarificar dudas que puedan surgir en el período de aprendizaje de los estudiantes de la carrera de farmacia de la UNLP.