

EJERCICIOS DE QUÍMICA FARMACÉUTICA II

Antonio Delgado
M.^a Carmen Escolano
Cristina Minguillón
Diego Muñoz-Torrero
M. Dolors Pujol
Josefina Quirante
Gloria Rosell
Santiago Vázquez

Departamento de Farmacología, Toxicología
y Química Terapéutica

EJERCICIOS DE QUÍMICA FARMACÉUTICA II

Antonio Delgado
M.^a Carmen Escolano
Cristina Minguillón
Diego Muñoz-Torrero
M. Dolors Pujol
Josefina Quirante
Gloria Rosell
Santiago Vázquez

Departamento de Farmacología, Toxicología
y Química Terapéutica

Índice general

Prólogo	7
 PROBLEMAS RESUELTOS.....	9
Nomenclatura (ejercicios 1-4).....	11
Propiedades físicoquímicas y actividad de los fármacos (ejercicios 5-12)	15
Metabolismo de los fármacos (ejercicios 13-19)	25
Interacciones entre los fármacos y sus dianas biológicas (ejercicios 20-26)	39
Optimización de prototipos: relaciones estructura-actividad (ejercicios 27-32)	48
Fármacos que interaccionan con receptores de membrana (ejercicios 33-53)	57
Fármacos que regulan el transporte a través de las membranas celulares (ejercicios 54-57)	81
Fármacos que actúan sobre enzimas (ejercicios 58-74)	86
Fármacos relacionados con hormonas y mensajeros secundarios (ejercicios 75-85).....	111
Fármacos que actúan sobre ácidos nucleicos: antitumorales y compuestos relacionados (ejercicios 86-88)	123
Preguntas de varios temas (ejercicios 89-90)	126
 EJERCICIOS SIN RESOLVER.....	129

Prólogo

La química farmacéutica tiene por objeto el estudio de los fármacos con la finalidad de determinar la relación existente entre su estructura química, sus propiedades fisicoquímicas, su reactividad y su respuesta biológica, con el fin último de proporcionar los conocimientos necesarios para la creación de nuevos fármacos. Esta materia constituye el núcleo fundamental de la Química Farmacéutica II, asignatura troncal de tercer curso en los actuales planes de estudio del grado de Farmacia de la Universidad de Barcelona. Con esta asignatura, se completa la formación básica en química farmacéutica, que se inició en segundo curso con la primera parte de esta materia (Química Farmacéutica I), en la que se abordan aspectos relacionados con la metodología sintética de interés para la obtención de fármacos.

Si bien se han publicado excelentes textos que tratan sobre los diversos aspectos de la química farmacéutica, la existencia de manuales de estudio que desarrollen la materia a través de un enfoque eminentemente práctico, basado en la resolución de ejercicios, no suele resultar tan habitual. Por este motivo, a partir de la iniciativa de varios de los profesores implicados en la docencia de la asignatura en esta universidad durante los últimos años, se ha consolidado la idea de este manual de ejercicios resueltos. El material se ha ordenado a partir del plan docente actual de la asignatura y se han recopilado tanto los ejercicios desarrollados en las clases de problemas como los utilizados en la elaboración de los exámenes de los últimos cursos. Por todo ello, creemos que este manual puede resultar de gran utilidad para consolidar los conceptos expuestos en las clases teóricas, máxime si tenemos en cuenta la escasa carga lectiva que caracteriza a la mayoría de las asignaturas en los actuales planes de estudio y la necesidad de que los alumnos realicen tareas de aprendizaje autónomo como parte de su formación curricular.

El material recopilado en este texto consta de noventa ejercicios resueltos, divididos en distintos bloques temáticos. En el primero de ellos, se tratan aspectos relacionados con las propiedades físico-químicas, tales como la lipofilia, el coeficiente de reparto, las propiedades ácido-base y las constantes de ionización, para las que resulta esencial el conocimiento de los distintos grupos funcionales orgánicos y sus propiedades físicas y químicas. A continuación, se presenta una amplia colección de ejercicios orientada a repasar los aspectos más significativos de los procesos metabólicos en los fármacos, así como de su utilización para diseñar fármacos más eficaces desde el punto de vista de su estabilidad, absorción, distribución y eliminación. El tercer bloque de ejercicios se dedica a los procesos de búsqueda de nuevas estructuras biológicamente activas resultantes de la modificación de compuestos cabeza de serie o de fármacos conocidos, haciendo especial hincapié en los conceptos de bioisostería clásica y no clásica. El cuarto grupo de ejercicios está dedicado a las interacciones fármaco-receptor, en particular al estudio y la naturaleza de los distintos tipos de enlaces que permiten entender las interacciones entre los fármacos y sus dianas biológicas, así como a la topología molecular y a la importancia de la estereoquímica en la actividad biológica. Por último, se presentan ejercicios dedicados a ilustrar las relaciones estructura-actividad, con especial atención a las distintas familias de fármacos que se abordan a lo largo del curso.

Como complemento del material anterior, se proponen más de cien ejercicios no resueltos, que deberán servir al alumno para autoevaluar su progreso a lo largo del curso. Asimismo, estos ejercicios son especialmente adecuados para su resolución en las clases presenciales, ya que permitirá plantear al alumno su propuesta concreta de resolución y debatirla con las presentadas por otros alumnos. Lógicamente, el papel del profesor será fundamental para resal-

tar las ventajas y los inconvenientes de cada una de las diversas alternativas que se puedan plantear.

Por último, no queremos acabar este prólogo sin manifestar que sería un especial motivo de satisfacción para los autores que este texto pudiera servir también como material de estudio para estudiantes de Farmacia de otras facultades, así como para todos aquellos estudiantes de otros grados en los que se cursen materias afines a la química farmacéutica. Asimismo, estaremos muy agradecidos a todos aquellos que nos aporten ideas y sugerencias que nos permitan mejorar y dotar de mayor utilidad a este texto en futuras ediciones.

Los autores

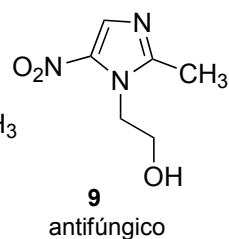
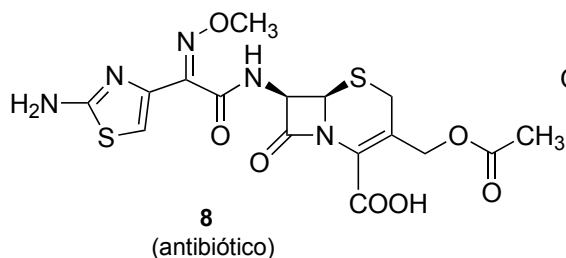
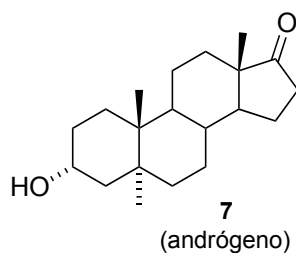
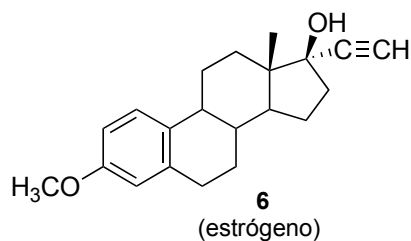
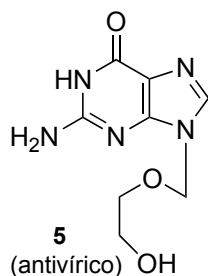
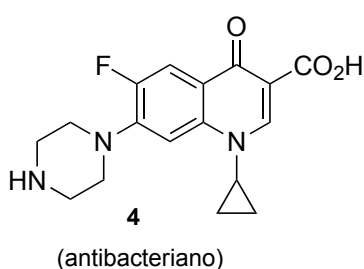
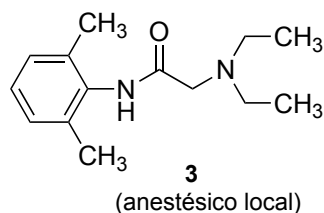
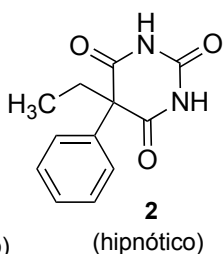
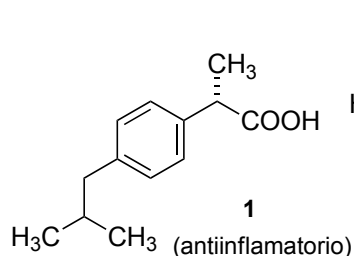
Barcelona, abril de 2016

PROBLEMAS RESUELTOS

NOMENCLATURA

Ejercicio 1

Con la ayuda de la tabla 1 asigne las siguientes Denominaciones Comunes Internacionales (DCI) a los fármacos que se representan a continuación: *lidocaína*, *cefotaxima*, *ciprofloxacino*, *aciclovir*, *metronidazol*, *ibuprofeno*, *fenobarbital*, *etinilestradiol*, *androsterona*. Como dato se incluye la actividad biológica debajo de cada molécula.



Solución:

Lidocaína (**3**), *cefotaxima* (**8**), *ciprofloxacino* (**4**), *aciclovir* (**5**), *metronidazol* (**9**), *ibuprofeno* (**1**), *fenobarbital* (**2**), *etinilestradiol* (**6**), *androsterona* (**7**).

Ejercicio 2

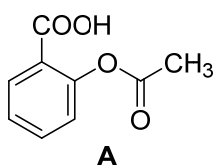
El código **N05B A01** es el código anatómico-terapéutico-químico (ATC) del **diazepam**. Con ayuda de las Tablas 2 y 3 identifique en este código el grupo anatómico, el grupo terapéutico, el subgrupo terapéutico y el grupo químico del **diazepam**.

Solución:

N	Sistema nervioso central (grupo anatómico)
N05	Agente psicoléptico (grupo terapéutico)
N05B	Ansiolíticos e hipnóticos (subgrupo terapéutico)
N05B A	Derivado de benzodiazepina (grupo químico)
N05B A01	diazepam (sustancia individual)

Ejercicio 3

De los siguientes nombres correspondientes al fármaco **A**, que se representa a continuación, identifique el nombre químico (IUPAC), el código ATC, la DCI y los nombres registrados.



1. Ácido 2-(acetiloxi)benzoico
2. Adiro®
3. Ácido acetilsalicílico
4. Tromalyt®
5. B01A C06

Solución:

Nombre químico (1), nombres registrados (2 y 4), DCI (3), código ATC (5).

Ejercicio 4

Durante la investigación del fármaco antagonista α -adrenérgico **idazoxano** (DCI) se utilizó el código RX 781094 para identificar la molécula en la bibliografía antes de que se le asignara una DCI. Indique qué nombre se le da a este código. Represente la estructura del **idazoxano** si su nombre químico es: ($\pm$)-2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol.

Solución:

RX 781094 es un *código de fabricante*, formado por una combinación de letras y números. Este código es usado por las compañías farmacéuticas durante la investigación de una sustancia nueva, previamente a la asignación de una DCI.

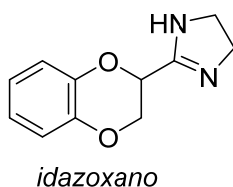


Tabla 1. Selección de partículas utilizadas en la construcción de denominaciones comunes internacionales (DCI)

La posición de los guiones indica si se trata de prefijos (ejemplo: cef-), sufijos (ejemplo: -aco) o partículas que pueden colocarse en cualquier lugar del nombre (ejemplo: barb)

Partícula	Grupo de fármacos
-aco	Antiinflamatorios del grupo del ibufenaco (derivados del ácido fenilacético)
andr	Esteroides andrógenos
-antel	Antihelmínticos que no sean miembros de un grupo definido
-azam y -azolam	Ansiolíticos cuya estructura no corresponde exactamente con la de una benzodiazepina
-azepam	Sustancias del grupo de diazepam (benzodiazepinas)
-azocina	Antagonistas/agonistas narcóticos del grupo de los benzomorfanos
-bamato	Ansiolíticos derivados del propanodiol y pentanodiol
barb	Derivados del ácido barbitúrico, con actividad hipnótica
-bendazol	Antihelmínticos del grupo del mebendazol
-butazona	Analgésicos antiinflamatorios del grupo de la fenilbutazona
-caína	Anestésicos locales
cef-	Antibióticos derivados del ácido cefalosporánico
-ciclina	Antibióticos del grupo de la tetraciclina
-cidina	Antibióticos naturales no pertenecientes a una clase determinada
-cilina	Antibióticos derivados del ácido 6-aminopenicilánico
-crina	Derivados de acridina
-dapsona	Derivados de dapsona
dipino	Antagonistas de calcio del grupo del nifedipino
-drina	Simpaticomiméticos (adrenérgicos)
-eridina	Analgésicos del grupo de la meperidina
estr	Estrógenos
fenamato	Antiinflamatorios derivados del ácido antranílico
gest	Esteroides progestágenos
-metacina	Antiinflamatorios del grupo de la indometacina
mito-	Antineoplásicos nucleotóxicos
-micina	Antibióticos producidos por <i>Streptomyces</i>
nal-	Agonistas (antagonistas) narcóticos relacionados con la normorfina
-nidazol	Antiprotozoarios del grupo del metronidazol
nifur-	Derivados de 5-nitrofurano
-olol	Agentes bloqueantes β -adrenérgicos del grupo del propranolol
-ónido	<i>Esteroides de uso tópico que contienen un grupo acetal</i>
-orex	Anoréxicos derivados de la fenetilamina
orfan	Agonistas/antagonistas narcóticos del grupo del morfina
-oxacino	Antibacterianos del grupo del ácido nalidíxico
-perona (-peridol)	Neurolépticos del grupo de las butirofenonas
-prenalina	Broncodilatadores derivados de la fenetilamina
-presina	Vasoconstrictores
-prida	Derivados de sulpirida
-pril, prilat	Antihipertensores del grupo del captopril (inhibidores del ECA)
-profeno	Antiinflamatorios del grupo del ibuprofeno (ácidos arilpropiónicos)
prost	Prostaglandinas
-quina	Derivados de la quinolina
sal	Derivados del ácido salicílico
stat	Inhibidores enzimáticos
sulfa-	Sulfonamidas quimioterápicas
-terol	Broncodilatadores derivados de la fenetilamina
-tidina	Antihistamínicos H_2 del grupo de la cimetidina
vir	Sustancias antivirales

Tabla 2. Sistema ATC de nomenclatura de fármacos. Grupos anatómicos*

Grupo	Descripción
A	Tracto digestivo y metabolismo
B	Sangre y órganos encargados de su formación
C	Sistema cardiovascular
D	Agentes dermatológicos
G	Sistema genitourinario y hormonas sexuales
H	Hormonas distintas a las sexuales
J	Agentes antiinfecciosos sistémicos
L	Antineoplásicos y agentes inmunosupresores
M	Sistema muscular y esqueleto
N	Sistema nervioso central
P	Agentes antiparasitarios
R	Aparato respiratorio
S	Órganos sensoriales
V	Varios

*M. G. J. Le Roux, I. Russell. *International Pharmacy Journal*, 1990, 4, 150.

Tabla 3. Sistema ATC de nomenclatura de fármacos. Grupos terapéuticos correspondientes al grupo anatómico «sistema nervioso central»

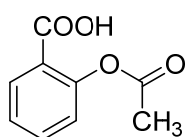
Grupo	Descripción	Subgrupo	Descripción
No1	Anestésicos	A	Anestésicos generales
		B	Anestésicos locales
No2	Analgésicos	A	Analgésicos narcóticos
		B	Analgésicos no narcóticos
		C	Agentes antimigraña
No3	Antiepilépticos	A	Antiepilépticos
No4	Antiparkinsonianos	A	Antiparkinsonianos
No5	Psicolépticos	A	Antipsicóticos
		B	Ansiolíticos e hipnóticos
No6	Psicoanalépticos	A	Antidepresivos
		B	Psicoestimulantes
		C	Combinaciones psicolépticas y psicoanalépticas
		D	Agentes contra la demencia senil
		E	Tónicos SNC
No7	Otros agentes	A	Otros agentes activos sobre el SNC

PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS Y ACTIVIDAD DE LOS FÁRMACOS

Ejercicio 5

El ácido acetilsalicílico (Aspirina®) es el ácido 2-acetoxibenzoico. El valor de su pK_a es 3,6. Indique el lugar de absorción de este fármaco (estómago $pH = 1-3$ o intestino $pH = 8$). Razone la respuesta indicando qué forma adoptará el fármaco en el momento de la absorción y cuando se encuentre circulando en el plasma ($pH = 7,4$). ¿Por qué, una vez en el plasma, no tiene tendencia a difundir hacia el lugar de absorción? La vía de eliminación más común del ácido acetilsalicílico es la orina ($pH = 6$). Indique qué forma adoptará el fármaco en la orina.

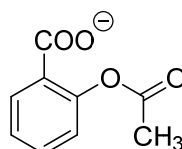
Solución:



forma neutra

ÁCIDO

$$\% \text{ ionización} = \frac{100}{1 + 10^{(pK_a - pH)}}$$



forma ionizada

El ácido acetilsalicílico tiene la fórmula estructural que se indica y es un compuesto con características ácidas.

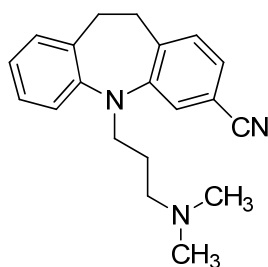
Si se aplica la fórmula indicada, que permite calcular el grado de ionización de un compuesto ácido, y considerando un pK_a de 3,6 para el ácido acetilsalicílico, se comprueba que a un pH de 2 (pH del estómago 1-3) el porcentaje de ionización sería del 2,45%. Aplicando la misma metodología a un pH de 8, el porcentaje de ionización es del 99,99%. Por tanto, el ácido acetilsalicílico se absorbe en el estómago y no en el intestino, ya que es en el estómago donde la proporción de forma no ionizada es mayoritaria.

Al pH plasmático de 7,4 el ácido acetilsalicílico se encontrará ionizado en un 99,98%. Dado este elevado grado de ionización no tiene tendencia a difundir hacia el lugar de absorción.

La vía de eliminación por orina implica un $pH = 6$, y un porcentaje de ionización del 99,60%. Este compuesto mayoritariamente ionizado será soluble en un medio acuoso como es la orina y se eliminará con facilidad.

Ejercicio 6

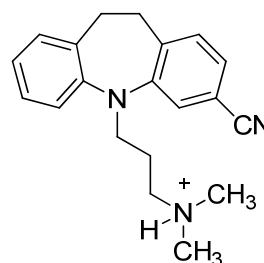
El siguiente fármaco presenta un valor de $pK_a \sim 9,5$. Atendiendo únicamente a este valor: *a)* Tras administración por vía oral ¿cabría esperar que se absorbiera mayoritariamente en el estómago ($pH = 1,5$)? *b)* ¿Se encontrará mayoritariamente en forma ionizada en sangre ($pH = 7,4$)? *c)* ¿Puede atravesar la barrera hematoencefálica (BHE)?



Solución:

a) El fármaco indicado tiene características básicas debido a que tiene en su estructura una amina alifática terciaria. Por consiguiente, la fórmula que debemos aplicar para calcular su porcentaje de ionización según el pH es la que se indica a continuación:

BASE
$\% \text{ ionización} = \frac{100}{1 + 10^{(pH - pK_a)}}$

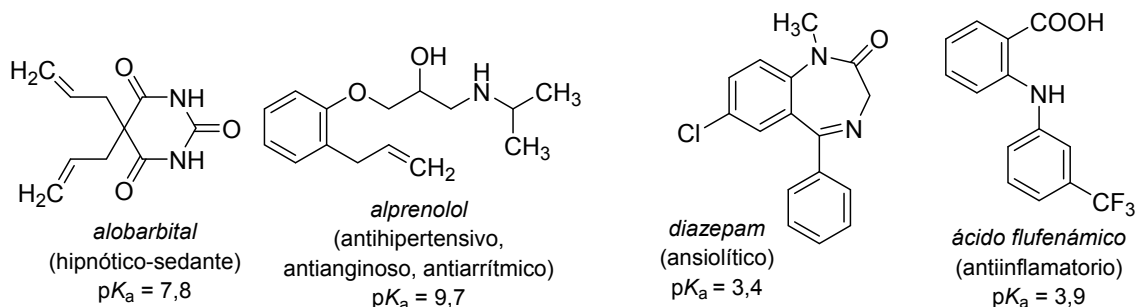


forma ionizada

A un pH de 1,5, el porcentaje de ionización sería 99,99%. Por tanto, no cabe esperar que se absorba en el estómago. En sangre, a un pH de 7,4, se encontrará mayoritariamente ionizado; en concreto, en un 99,21%. Solo atraviesa la BHE el pequeño porcentaje de fármaco que se encuentra en forma no ionizada (0,79%). Al atravesar la BHE, el equilibrio vuelve a regenerar la fracción no ionizada, de manera que lentamente el fármaco va penetrando en el sistema nervioso central (SNC). De hecho, este fármaco es un antidepresivo, que ejerce su efecto en el SNC.

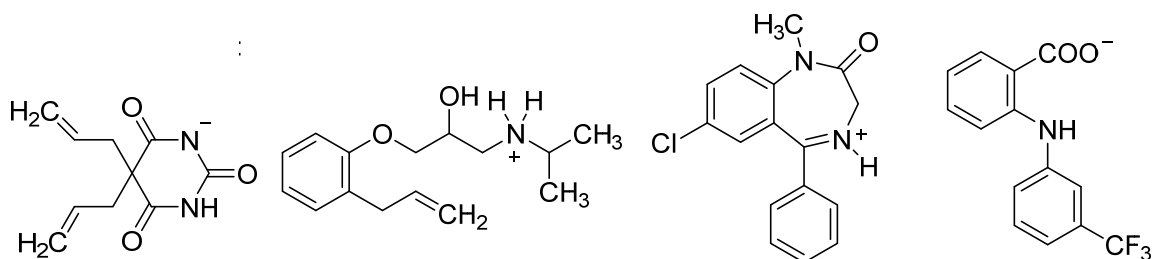
Ejercicio 7

Atendiendo únicamente a los valores de pK_a , ordene los siguientes fármacos en orden creciente de absorción intestinal ($pH = 8,0$).



Solución:

Formas ionizadas:



ÁCIDO

$$\% \text{ ionización} = \frac{100}{1 + 10^{(pK_a - pH)}}$$

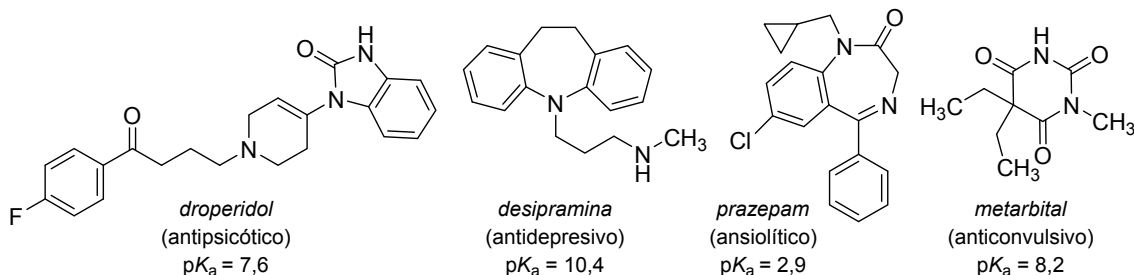
BASE

$$\% \text{ ionización} = \frac{100}{1 + 10^{(pH - pK_a)}}$$

El *alobarbital* es un compuesto con características ácidas (imida). Aplicando la fórmula correspondiente a $pH 8$, en el intestino estaría ionizado un 61,31%. El *alprenolol* tiene características básicas debido a la presencia en su estructura de una amina alifática secundaria. Por tanto, a $pH 8$ se encontraría ionizado un 98,04%. El *diazepam* estaría ionizado un $2,5 \times 10^{-3}\%$ a $pH 8$ debido a sus características débilmente básicas (grupo imina). Y, por último, el ácido flufenámico se encontraría ionizado en un 99,99% debido a sus características ácidas. Así, el orden de absorción en el intestino sería: *diazepam* > *alobarbital* > *alprenolol* > ácido flufenámico.

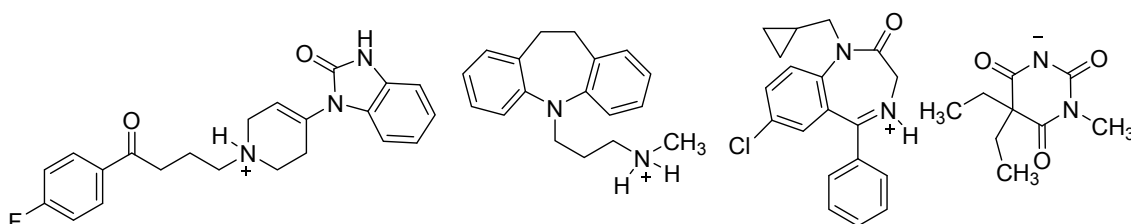
Ejercicio 8

Calcule el porcentaje de ionización a pH fisiológico ($pH = 7,4$) de la siguiente serie de fármacos que actúan sobre el sistema nervioso central. Atendiendo únicamente a su porcentaje de ionización, ¿cuáles atravesarán mejor la barrera hematoencefálica?



Solución:

Formas ionizadas:



ÁCIDO

$$\% \text{ ionización} = \frac{100}{1 + 10^{(pK_a - pH)}}$$

BASE

$$\% \text{ ionización} = \frac{100}{1 + 10^{(pH - pK_a)}}$$

El *droperidol* presenta características básicas debido a la presencia de una amina alifática terciaria, por lo que tendría un porcentaje de ionización a $pH 7,4$ del 61,31%. La *desipramina*, que se comporta como una base debido a su amina alifática secundaria, presenta un porcentaje de ionización del 99,90%. El *prazepam* tiene en su estructura una imina como grupo débilmente básico, pero a $pH 7,4$ no estará mayoritariamente ionizado (solo un 0,003%). Tampoco el *metarbital*, fármaco débilmente ácido por la presencia de un grupo imida, se encontrará extensamente ionizado, únicamente el 13,68% al pH indicado.

Cuanto menos ionizado esté un fármaco a nivel plasmático mejor atravesará la BHE, de manera que el orden de penetración en el SNC de los fármacos indicados sería: *prazepam* > *metarbital* > *droperidol* > *desipramina*.